202423438

(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 202423438 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：112129472 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 08 月 04 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/495 (2006.01)* *A61K31/13 (2006.01)*
A61K31/40 (2006.01) *A61K31/381 (2006.01)*
A61K31/075 (2006.01) *A61K31/337 (2006.01)*
A61K31/16 (2006.01) *A61K31/397 (2006.01)*
A61K31/535 (2006.01) *A61K31/35 (2006.01)*
A61K31/435 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/08/05 美國 63/395,699
2022/12/06 美國 63/386,285
2023/04/18 美國 63/496,873

(71)申請人：美商德洛斯股份有限公司 (美國) THERAS, INC. (US)
美國
美商雷多斯生物醫學研究有限公司 (美國) LEIDOS BIOMEDICAL RESEARCH, INC. (US)
美國
美商德洛斯股份有限公司 (美國) THERAS, INC. (US)
美國

(72)發明人：張 祖惠 ZHANG, ZUHUI (US)；王 彬 WANG, BIN (US)；瓦拉斯 艾麗 WALLACE, ELI (US)；許如伊 XU, RUI (CN)；韋恩 保羅 WEHN, PAUL (US)；楊悅 YANG, YUE (CN)；萊茲董 費利斯 LIGHTSTONE, FELICE (US)；裴鈞 PEI, JUN (CN)；瑪西亞哥 安娜 艾爾貝塔 MACIAG, ANNA ELZBIETA (PL)；杜那 大衛 參可 TURNER, DAVID MICHAEL (GB)；西曼許 德亥仁卓 庫瑪 SIMANSHU, DHIRENDRA KUMAR (US)；陳 艾伯特 亥 華 CHAN, ALBERT HAY WAH (US)；布雷沙德 克里斯多福 強恩 BRASSARD, CHRISTOPHER JOHN (US)；廖桃 LIAO, TAO (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：349 項 圖式數：0 共 1216 頁

(54)名稱

用於抑制ＲＡＳ之組合物及方法

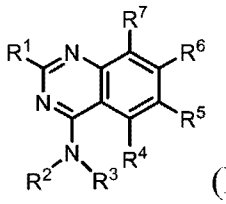
(57)摘要

本文提供化合物或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，以及包含上述物質之醫藥組合物。本文亦提供使用上述物質來調節(例如，抑制) KRAS (例如，具有 Q61H、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A、G12R 或 G13D 突變之 KRAS 或野生型 KRAS)及治療有需要之個體之疾病或病症(諸如癌症)的方法。

Provided herein are compounds, or salts, esters, tautomers, prodrugs, zwitterionic forms, or stereoisomers thereof, as well as pharmaceutical compositions comprising the same. Also provided herein

are methods of using the same in modulating (e.g., inhibiting) KRAS (e.g., KRAS having a Q61H, G12D, G12V, G12C, G12S, G12A, G12R, or G13D mutation or wild-type KRAS) and treating diseases or disorders such as cancers in subjects in need thereof.

特徵化學式：



(II')

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於抑制RAS之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR INHIBITION OF RAS

【中文】

本文提供化合物或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，以及包含上述物質之醫藥組合物。本文亦提供使用上述物質來調節(例如，抑制) KRAS (例如，具有Q61H、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A、G12R或G13D突變之KRAS或野生型KRAS)及治療有需要之個體之疾病或病症(諸如癌症)的方法。

【英文】

Provided herein are compounds, or salts, esters, tautomers, prodrugs, zwitterionic forms, or stereoisomers thereof, as well as pharmaceutical compositions comprising the same. Also provided herein are methods of using the same in modulating (e.g., inhibiting) KRAS (e.g., KRAS having a Q61H, G12D, G12V, G12C, G12S, G12A, G12R, or G13D mutation or wild-type KRAS) and treating diseases or disorders such as cancers in subjects in need thereof.

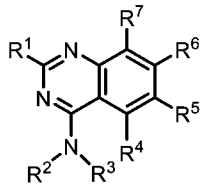
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(II')

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於抑制RAS之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR INHIBITION OF RAS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 RAS蛋白質充當分子開關，在非活性(「GDP結合」)與活性(「GTP結合」)狀態之間循環。RAS信號傳導經由與調節信號傳導級聯之效應蛋白嚙合而發生，該等信號傳導級聯調控腫瘤細胞存活及增殖。致癌突變對RAS之異常活化導致GTP結合之KRAS及組成性下游信號傳導增加。

【0002】 *RAS*為最常突變之致癌基因。*KRAS*之活化突變在超過90%之胰臟腫瘤中發生。突變KRAS亦在其他常見腫瘤中高頻觀測到，包括結腸直腸癌(約44%)及非小細胞肺癌(NSCLC；約20-30%)。KRAS之癌症相關突變在三個熱點(G12、G13及Q61)中簇集，其中大多數(77%)之突變引起G12處之單胺基酸取代。KRAS誤義突變G12D為人類惡性病中之最主要變異體(35%)，其次為G12V (29%)。除G12以外，G13及Q61分別顯示10%及6%之突變率。

【0003】 小分子KRAS抑制劑之開發已證實有挑戰性。共價KRAS G12C抑制劑之近期臨床開發指示直接靶向KRAS致癌蛋白質之潛力。兩種共價抑制劑AMG510 (索托拉西布(sotorasib))及MRTX849 (阿達格拉西布(adagrasib))之臨床試驗結果已有前景。此等抑制劑主要在NSCLC中證

明有臨床活性，其中KRAS G12C突變頻率最高。不幸地，該等抑制劑似乎在KRAS G12C結腸直腸癌中不太有效。兩種化合物僅靶向非活性(GDP結合)形式之KRAS G12C，且針對活性(GTP結合) KRAS G12C之活性缺乏可能促使抗藥性發展。此外，此等共價抑制劑限於佔所有KRAS驅動之癌症之約13%的特異性G12C突變體，從而仍有大量非G12C KRAS癌症無法下藥。因此，靶向額外KRAS變化或其組合之KRAS治療劑為未滿足之臨床需求。泛KRAS抑制劑有望對大多數KRAS突變型對偶基因(包括最普遍之G12D及G12V)或KRAS野生型擴增癌症產生影響。

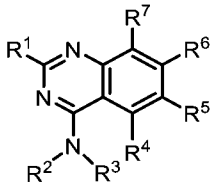
【0004】 KRAS對小鼠發育至關重要，而NRAS及HRAS並非必要的。當靶向野生型KRAS蛋白時，對KRAS之此種需求產生毒性顧慮。然而，當KRAS經HRAS置換時，小鼠可存活，此減少毒性顧慮且表明與可能造成毒性問題之泛RAS抑制劑成對比，應耐受KRAS同功型特異性抑制劑。若如此，則泛KRAS抑制劑之額外優點可來自於對KRAS G12C抑制劑具有獲得性抗性之癌症。近期報導提供關於臨床中對KRAS G12C抑制劑之抗性之機制的見解，表明RAS/MAPK之恢復為抗性驅動因素。除經由上游RTK信號傳導活化KRAS野生型對偶基因外，已顯示獲得一大組對KRAS G12C抑制劑有反應之突變。可能直接泛KRAS劑可抑制此等事件。因此，仍需要可用於治療KRAS驅動之癌症而與突變狀態無關之對偶基因特異性及泛KRAS抑制劑。

【發明內容】

【0005】 本揭示案提供化合物以及包含其之組合物及套組，及使用上述物質來治療疾病及病症(諸如癌症)之方法。本揭示案提供能夠抑制一或多種突變形式之KRAS，諸如具有G12D、G12V、G12C、G12S、

G12A、G12R、Q61H或G13D突變之KRAS，或野生型KRAS之化合物。此類化合物可視為泛KRAS抑制劑。在一些實施例中，本文所提供之化合物能夠靶向活性GTP結合蛋白及非活性GDP結合蛋白，該等抑制劑可提供優於能夠僅靶向非活性GDP結合蛋白之化合物的治療優勢。在一些實施例中，本文所提供之化合物具有針對呈活性及非活性構形之KRAS蛋白之抑制活性，該蛋白質包含密碼子12處之甘胺酸至天冬胺酸、纈胺酸、半胱胺酸、絲胺酸、丙胺酸或精胺酸突變(亦即，G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變)；或密碼子13處之甘胺酸至天冬胺酸突變(例如，G13D突變)；或密碼子61處之麩醯胺至組胺酸突變(例如，Q61H突變)。在一些實施例中，本文所提供之化合物具有針對野生型KRAS之抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之化合物可用於治療癌症，諸如以具有密碼子12處之突變，諸如G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變；或密碼子13處之突變，諸如G13D突變；或密碼子61處之突變，諸如Q61H突變之KRAS蛋白為特徵之癌症，或可得益於野生型KRAS抑制之癌症。

【0006】 在一個態樣中，本揭示案提供組合物，該等組合物包含由式X表示之化合物：


(X)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及R^7如本文所提供。在一些實施例中，化合物為本文所提供之根據式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、

IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物，或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物可調節(例如，抑制) KRAS蛋白之活性，該蛋白質諸如具有密碼子12處之突變，諸如G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變之KRAS蛋白；具有密碼子13處之突變，諸如G13D之KRAS蛋白；具有密碼子61處之突變，諸如Q61H之KRAS蛋白；或野生型KRAS。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物能夠與呈活性及非活性構形之KRAS蛋白相互作用，該蛋白質包含密碼子12處之甘胺酸至天冬胺酸、纈胺酸、半胱胺酸、絲胺酸、丙胺酸或精胺酸突變(亦即，G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變)，或密碼子13處之甘胺酸至天冬胺酸突變(例如，G13D突變)，或密碼子61處之麩醯胺至組胺酸突變(例如，Q61H突變)。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物具有針對野生型KRAS之抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其鹽、酯、

互變異構物、兩性離子形式或立體異構物能夠結合呈活性(「GTP結合」)構形之KRAS蛋白。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物能夠結合呈非活性(「GDP結合」)構形之KRAS蛋白。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物能夠結合呈活性(「GTP結合」)及非活性(「GDP結合」)構形之KRAS蛋白。

【0007】 在另一個態樣中，本揭示案提供一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含本文所提供之化合物(例如，由式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a之一或本文所列之任何其他式表示之化合物)或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，以及醫藥學上可接受之載劑。

【0008】 在又一個態樣中，本揭示案提供一種使用例如本文所提供之化合物(例如，由式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、

IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a之一或本文所列之任何其他式表示之化合物)或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物或包含上述物質之醫藥組合物抑制人類或動物個體中之KRAS活性以用於治療諸如癌症之疾病，包括胰臟癌(例如，胰管腺癌(PDAC))、結腸直腸癌、子宮內膜子宮內膜樣腺癌、直腸腺癌、胃癌及肺癌的方法。

【0009】在另一個態樣中，本揭示案提供本文所提供之化合物(例如，由式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a之一或本文所列之任何其他式表示之化合物)或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物的用途，其係用於製

造用以治療藉由抑制KRAS，包括具有密碼子12處之突變(例如，G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變)之KRAS、具有密碼子13處之突變(例如，G13D突變)之KRAS、具有密碼子61處之突變(例如，Q61H突變)之KRAS或野生型KRAS而改善、治療、抑制或減輕之疾病、病症或疾患(例如，癌症)的藥劑。在一些實施例中，疾病、病症或疾患為胰臟癌(例如，胰管腺癌(PDAC))、結腸直腸癌或肺癌。

【0010】 在又一個態樣中，本揭示案提供如本文所提供之化合物(例如，由式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a之一或本文所列之任何其他式表示之化合物)或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物，其係用作藥劑。在一些實施例中，藥劑用於治療疾病、病症或疾患(例如，癌症)。在一些實施例中，疾病、病症或疾患為胰臟癌(例如，胰管腺癌(PDAC))、結腸直腸癌或肺癌。

【實施方式】

關於在聯邦資助之研究及開發下進行之本發明之權利的聲明

【0011】本發明在政府支持下依據(1)國家衛生研究院(National Institutes of Health)授予之合同編號75N91019D00024及(2)美國能源部(United States Department of Energy)授予之合同編號DE-AC52-07NA27344進行。政府對本發明享有某些權利。

相關申請案

【0012】本申請案主張2022年8月5日申請之美國申請案第63/395,699號、2022年12月6日申請之美國申請案第63/386,285號及2023年4月18日申請之美國申請案第63/496,873號之優先權及權益，各申請案之全部內容特此以引用之方式併入。

【0013】本揭示案提供化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a化合物)，該等化合物可具有有用之KRAS抑制活性，且可用於治療或預防其中KRAS起活性作用之疾病、病症或疾患。詳言之，本文所提供之某些化合物可對具有密碼子12處之突變(例如，G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變)之KRAS蛋白、具有密碼子13處之突變(例如，G13D

突變)之KRAS蛋白、具有密碼子61處之突變(例如，Q61H突變)之KRAS蛋白或野生型KRAS蛋白具有有用之抑制活性，該KRAS蛋白呈活性(GTP結合)或非活性(GDP結合)構形。本文所提供之某些化合物能夠抑制呈活性及非活性形式之KRAS。本揭示案亦提供包含本文所提供之一或多種化合物以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物，以及製備及使用該等化合物及組合物之方法。本揭示案亦提供用於抑制KRAS，包括具有密碼子12處之突變(例如，G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變)之KRAS蛋白、具有密碼子13處之突變(例如，G13D突變)之KRAS蛋白、具有密碼子61處之突變(例如，Q61H突變)之KRAS蛋白或野生型KRAS蛋白的方法，該KRAS呈活性或非活性構形。在一個態樣中，本揭示案提供一種用於治療有治療需要之個體之由KRAS，包括具有密碼子12處之突變(例如，G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變)之KRAS蛋白、具有密碼子13處之突變(例如，G13D突變)之KRAS蛋白、具有密碼子61處之突變(例如，Q61H突變)之KRAS蛋白或野生型KRAS蛋白介導之病症的方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之本文所提供之化合物或組合物。本文亦提供本文所提供之某些化合物之用途，其係用於製造用以治療藉由抑制KRAS，包括具有密碼子12處之突變(例如，G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變)之KRAS蛋白、具有密碼子13處之突變(例如，G13D突變)之KRAS蛋白、具有密碼子61處之突變(例如，Q61H突變)之KRAS蛋白或野生型KRAS蛋白而改善、治療、抑制或減輕之疾病、病症或疾患的藥劑。在一些實施例中，疾病、病症或疾患為癌症(例如，如本文所述)。

【0014】 當揭示值之範圍，且使用「n_1...至n_2」或「在n_1...與n_2之

間」之表示時，其中n_1及n_2為數值，則除非另有規定，否則此表示意欲包括數值本身及在該等數值之間的範圍。此範圍在端值之間且包括端值可為整數或連續的。舉例而言，範圍「2至6個碳」意欲包括兩個、三個、四個、五個及六個碳，因為碳以整數單元出現。舉例而言，比較範圍「1至3 μM (微莫耳濃度)」，該範圍意欲包括1 μM、3 μM及介於許多有效數字之間的任何數(例如，1.255 μM、2.1 μM、2.9999 μM等)。

【0015】 如本文所用，「約」意欲限定其修飾之數值，表示此值在誤差邊界內可變。當未敘述特定誤差邊界，諸如圖表或數據表中給出之平均值之標準差時，術語「約」應理解為意指將涵蓋所敘述之值之彼範圍以及藉由考慮有效數位向上或向下捨入至彼數字將包括之範圍。

【0016】 如本文所用，單獨或組合之「醯基」係指連接至烯基、烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環或其中連接至羰基之原子為碳之任何其他部分的羰基。「乙醯基」基團係指-C(O)CH_3基團。「烷基羰基」或「烷醯基」基團係指經由羰基連接至母體分子部分之烷基。此類基團之實例包括甲基羰基及乙基羰基。醯基之實例包括甲醯基、烷醯基及芳醯基。

【0017】 如本文所用，單獨或組合之「烯基」係指具有一或多個雙鍵且含有2至20個碳原子之直鏈或支鏈烴基。在某些實施例中，該烯基將包含2至6個碳原子。術語「伸烯基」係指在兩個或更多個位置處連接之碳碳雙鍵系統，諸如伸乙烯基[(-CH=CH-)、(-C::C-)]。適合烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、2-甲基丙烯基、1,4-丁二烯基及類似基團。除非另有規定，否則術語「烯基」可包括「伸烯基」基團。

【0018】 「炔基」係指具有至少2個碳原子及至少一個參鍵且具有指定碳原子數(亦即，C_{2-6}意指二至六個碳)之直鏈或支鏈烴。炔基可包括

任何數目之碳，諸如C_2、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{2-7}、C_{2-8}、C_{2-9}、C_{2-10}、C_3、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_4、C_{4-5}、C_{4-6}、C_5、C_{5-6}及C_6。炔基之實例包括但不限於乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、丁二炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、異戊炔基、1,3-戊二炔基、1,4-戊二炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、1,3-己二炔基、1,4-己二炔基、1,5-己二炔基、2,4-己二炔基及1,3,5-己三炔基。

【0019】 如本文所用，單獨或組合之「烷氧基」係指烷基醚基團，其中術語烷基如本文所述。適合烷基醚基團之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基及類似基團。

【0020】 如本文所用，單獨或組合之「烷基」係指含有1至20個碳原子之直鏈或支鏈烷基(例如，C_{1-20}烷基)。在某些實施例中，該烷基將包含1至10個碳原子(例如，C_{1-10}烷基)。在其他實施例中，該烷基將包含1至8個碳原子(例如，C_{1-8}烷基)。在其他實施例中，該烷基將包含1至6個碳原子(例如，C_{1-6}烷基)。在其他實施例中，該烷基將包含1至3個碳原子(例如，C_{1-3}烷基)。烷基如本文所定義未經取代或經取代。烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、戊基、異戊基、己基、辛基、壬基及類似基團。如本文所用，單獨或組合之術語「伸烷基」係指在兩個或更多個位置處連接之衍生自直鏈或支鏈飽和烴之飽和脂族基團，諸如亞甲基(-CH_2-)。除非另有規定，否則術語「烷基」可包括「伸烷基」基團。

【0021】 如本文所用，單獨或組合之「烷基胺基」係指經由胺基連接至母體分子部分之烷基。適合之烷基胺基可經單烷基化或二烷基化，形

成諸如N-甲基胺基、N-乙基胺基、N,N-二甲基胺基、N,N-乙基甲基胺基及類似基團之基團。

【0022】 如本文所用，單獨或組合之「烷硫基」係指烷基硫醚(R-S-)基團，其中術語烷基如本文所述且其中硫可經單氧化或雙氧化。適合烷基硫醚基團之實例包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基、異丙硫基、正丁硫基、異丁硫基、二級丁硫基、三級丁硫基、甲烷磺醯基、乙烷亞磺醯基及類似基團。

【0023】 如本文所用，單獨或組合之「醯胺基」及「胺甲醯基」係指經由羰基連接至母體分子部分之如本文所述之胺基，反之亦然。如本文所用，「醯胺基」基團包括「C-醯胺基」及「N-醯胺基」基團。如本文所用，單獨或組合之術語「C-醯胺基」係指-C(O)N(RR')基團，其中R及R'如本文所定義或如由特定列舉之指定「R」基團定義。在一些實施例中，「醯胺基」基團包括-C(O)NH_2、C_{1-4}烷基醯胺基及二(C_{1-4}烷基)醯胺基。如本文所用，術語「C_{1-4}烷基醯胺基」係指-C(O)NH(C_{1-4}烷基)，其中C_{1-4}烷基如本文所定義。如本文所用，單獨或組合之術語「N-醯胺基」係指RC(O)N(R')-基團，其中R及R'如本文所定義或如由特定列舉之指定「R」基團定義。如本文所用，單獨或組合之術語「醯基胺基」包涵經由胺基連接至母體部分之醯基。「醯基胺基」基團之實例為乙醯基胺基($CH_3C(O)NH$-)。

【0024】 如本文所用，單獨或組合之「胺基」係指-NRR'，其中R及R'係獨立地選自氫、烷基、醯基、雜烷基、芳基、環烷基、雜芳基及雜環烷基，該等基團中之任一者本身可未經取代或經取代。另外，R及R'可組合形成未經取代或經取代之雜環烷基。「胺基」基團可為一級胺(例

如，-NH_2)、二級胺或二取代胺(例如，-NHR，其中R不為氫)，或三級胺或三取代胺(例如，-NRR'，其中R及R'均不為氫)。

【0025】 如本文所用，單獨或組合之「芳基」意指含有一個、兩個或三個環之碳環芳族系統，其中此類多環系統稠合在一起。術語「芳基」包涵芳族基團，諸如苯基、萘基、蒽基及菲基。芳基部分可包括例如5至20個碳原子，諸如5至12個碳原子，諸如5或6個碳原子。

【0026】 如本文所用，單獨或組合之「芳基烯基」或「芳烯基」係指經由烯基連接至母體分子部分之芳基。

【0027】 如本文所用，單獨或組合之「芳基烷氧基」或「芳烷氧基」係指經由烷氧基連接至母體分子部分之芳基。

【0028】 如本文所用，單獨或組合之「芳基烷基」或「芳烷基」係指經由烷基連接至母體分子部分之芳基。

【0029】 如本文所用，單獨或組合之「芳氧基」係指經由氧基連接至母體分子部分之芳基。

【0030】 如本文所用，單獨或組合之「胺基甲酸酯」係指胺基甲酸(-NHCOO-)之酯，其可自氮端或酸端連接至母體分子部分，且如本文所定義未經取代或經取代。

【0031】 如本文所用，單獨或組合之「O-胺甲醯基」係指-OC(O)NRR'基團，其中R及R'如本文所定義。

【0032】 如本文所用，單獨或組合之「N-胺甲醯基」係指ROC(O)NR'-基團，其中R及R'如本文所定義。

【0033】 如本文所用，「羰基」單獨時包括甲醯基[-C(O)H]且組合時為-C(O)-基團。

【0034】 如本文所用，「羧基(carboxyl/carboxy)」係指-C(O)OH或諸如在羧酸鹽中之相應「羧酸根」陰離子。「O-羧基」基團係指RC(O)O-基團，其中R如本文所定義。「C-羧基」基團係指-C(O)OR基團，其中R如本文所定義。

【0035】 如本文所用，單獨或組合之「氰基」係指-CN。

【0036】 如本文所用，單獨或組合之「環烷基」或替代地「碳環」係指飽和或部分飽和單環、雙環或三環烷基，其中各環狀部分含有3至12個碳原子環成員，且可視情況為如本文所定義之未經取代或經取代之苯并稠環系統。碳環可包含橋聯環系統及/或螺環系統(例如，包括共享單個碳原子之兩個環的系統)。術語「環烯基」係指具有一或兩個雙鍵之環烷基。在某些實施例中，該環烷基(或環烯基)將包含5至7個碳原子。此類基團之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、四氫萘基、二氫茚基、八氫萘基、2,3-二氫-1H-茚基、金剛烷基及類似基團。如本文所用，「雙環」及「三環」意欲均包括稠環系統，諸如十氫萘及八氫萘以及多環(多中心)飽和或部分不飽和類型。後一類型之異構物一般以雙環[1,1,1]戊烷、樟腦、金剛烷及雙環[3,2,1]辛烷為例。

【0037】 如本文所用，單獨或組合之「酯」係指橋聯在碳原子處連接之兩個部分之羧基。

【0038】 如本文所用，單獨或組合之「醚」係指橋聯在碳原子處連接之兩個部分之氧基。

【0039】 如本文所用，單獨或組合之「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴或碘。

【0040】 如本文所用，單獨或組合之「鹵烷氧基」係指經由氧原子連接至母體分子部分之鹵烷基。

【0041】 如本文所用，單獨或組合之「鹵烷基」係指具有如本文所述之含義的烷基，其中一或多個氫經鹵素置換。特定包涵單鹵烷基、二鹵烷基及多鹵烷基。對於一個實例，單鹵烷基可在基團內具有碘、溴、氯或氟原子。二鹵烷基及多鹵烷基可具有兩個或更多個相同鹵原子或不同鹵基之組合。鹵烷基之實例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基及二氯丙基。「鹵伸烷基」係指在兩個或更多個位置處連接之鹵烷基。實例包括氟亞甲基(-CFH-)、二氟亞甲基(-CF_2-)、氯亞甲基(-CHCl-)及類似基團。

【0042】 如本文所用，單獨或組合之「雜烷基」係指穩定直鏈或支鏈烴鏈，其完全飽和或含有1至3個不飽和度，由規定數目之碳原子及一至三個選自N、O及S之雜原子組成，且其中N及S原子可視情況經氧化且N雜原子可視情況經四級銨化。雜原子可位於雜烷基之任何內部位置處。至多兩個雜原子可為連續的，諸如-CH_2-NH-OCH_3。

【0043】 如本文所用，單獨或組合之「雜芳基」係指3至15員芳族單環，或稠合單環、雙環或三環系統，其中稠環中之至少一者為芳族，其環或環系統含有至少一個選自N、O及S之原子。在某些實施例中，該雜芳基將包含1至4個雜原子作為環成員。在其他實施例中，該雜芳基將包含1至2個雜原子作為環成員。在某些實施例中，該雜芳基將包含5至7個原子。該術語亦包涵稠合多環基團，其中雜環與芳基環稠合，其中雜芳基環與其他雜芳基環稠合，其中雜芳基環與雜環烷基環稠合，或其中雜芳基環

與環烷基環稠合。雜芳基之實例包括吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、三唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、噻二唑基、異噻唑基、吲哚基、異吲哚基、吲嗪基、苯并咪唑基、喹啉基、異喹啉基、喹噁啉基、喹唑啉基、吲唑基、苯并三唑基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并哌喃基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、色酮基、香豆素基、苯并哌喃基、四氫喹啉基、四唑并嗒嗪基、四氫異喹啉基、噻吩并吡啶基、呋喃并吡啶基、吡咯并吡啶基及類似基團。例示性三環雜環基包括咔唑基、啡啉基、二苯并呋喃基、吖啶基、啡啶基、氧雜蒽基及類似基團。

【0044】 如本文所用，單獨或組合之「雜環烷基」及可互換地「雜環」各自係指含有至少一個雜原子作為環成員之飽和、部分不飽和或完全不飽和(但非芳族)單環、雙環或三環雜環基團，其中各該雜原子可獨立地選自氮、氧及硫。在一些實施例中，雜環包含與視情況含有雜原子之飽和、部分不飽和或完全不飽和(但非芳族)環稠合之雜芳基環。在一些實施例中，雜環包含與含有雜原子之飽和、部分不飽和或完全不飽和(但非芳族)環稠合之芳基環。在一些實施例中，雜環包含與含有雜原子之飽和、部分不飽和或完全不飽和環稠合之碳環。在一些實施例中，雜環包含作為含有雜原子之飽和、部分不飽和或完全不飽和環之第一環及作為視情況含有雜原子之飽和、部分不飽和或完全不飽和環之第二環。在一些實施例中，第一環及第二環共享單個雜原子。在某些實施例中，該雜環烷基將包含1至4個雜原子作為環成員。在其他實施例中，該雜環烷基將包含1至2個雜原子作為環成員。在某些實施例中，該雜環烷基將在各環中包含3至8

個環成員。在其他實施例中，該雜環烷基將在各環中包含3至7個環成員。在其他實施例中，該雜環烷基將在各環中包含5至6個環成員。雜環可包含橋聯環系統及/或螺環系統(例如，包括共享單個原子，諸如單個碳原子之兩個環的系統)。「雜環烷基」及「雜環」意欲包括碸、亞碸、三級氮環成員之N-氧化物以及碳環稠環及苯并稠環系統；另外，兩個術語亦包括其中雜環與如本文所定義之芳基或額外雜環基稠合之系統。雜環基之實例包括氮雜環丙烷基、氮雜環丁烷基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、二氫異吲哚基、二氫異喹啉基、二氫噌啉基、二氫苯并二氧雜環己烯基、二氫[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、二氫吲哚基、二氫吡啶基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-二氧雜環戊烷基、異吲哚啉基、嗎啉基、哌嗪基、吡咯啶基、四氫吡啶基、哌啶基、硫代嗎啉基、4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪、4,5,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪、4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、1-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪、5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮呯、3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、六氫-3,6-橋亞胺呋喃并[3,2-b]呋喃及類似基團。除非特別禁止，否則雜環基未經取代或經取代。

【0045】 如本文所用，單獨或組合之「肼基」係指由單鍵接合之兩個胺基，亦即，-N-N-。

【0046】 如本文所用，單獨或組合之「羥基」係指-OH。

【0047】 如本文所用，單獨或組合之「羥烷基」係指經由烷基連接至母體分子部分之羥基。

【0048】 如本文所用，單獨或組合之「亞胺基羥基」係指=N(OH)

及=N-O-。

【0049】 如本文所用，單獨或組合之「低級胺基」係指-NRR'，其中R及R'係獨立地選自氫及低級烷基(例如，C_{1-4}烷基)，其中任一者未經取代或經取代。

【0050】 如本文所用，單獨或組合之「巰基」係指RS-基團，其中R如本文所定義。

【0051】 如本文所用，單獨或組合之「硝基」係指-NO_2。

【0052】 如本文所用，單獨或組合之「氧基」或「氧雜」係指-O-。

【0053】 如本文所用，單獨或組合之「側氧基」係指=O。

【0054】 「全鹵烷氧基」係指其中所有氫原子皆由鹵素原子置換之烷氧基。

【0055】 如本文所用，單獨或組合之「全鹵烷基」係指其中所有氫原子皆由鹵素原子置換之烷基。

【0056】 如本文所用，關於化學結構或其部分之「環(ring)」或等效地「環(cycle)」意指其中每個原子為共同環狀結構之成員的基團。除非另有規定，否則環可為飽和或不飽和的，包括芳族，且可具有3至9個成員。若環為雜環，則其可含有1至4個選自B、N、O、S、C(O)及$S(O)_m$之雜原子或含雜原子基團，其中m為0、1或2。除非特別禁止，否則環未經取代或經取代。兩個或更多個環可稠合在一起(例如，該等環可共享一鍵及兩個共同原子)。兩個或更多個環可呈螺環佈置連接在一起，使得兩個環之間僅共享單個原子。兩個或更多個環亦可或替代地以橋聯佈置組態，使得兩個或更多個環之間共享三個或更多個原子。

【0057】 如本文所用，單獨或組合之「磺酸鹽」及「磺酸(sulfonic acid/sulfonic)」係指-SO_3H基團及其陰離子，因為磺酸用於形成鹽。

【0058】 如本文所用，單獨或組合之「硫烷基」係指-S-。

【0059】 如本文所用，單獨或組合之「亞磺醯基」係指-S(O)-。

【0060】 如本文所用，單獨或組合之「磺醯基」係指-$S(O)_2$-。

【0061】 「N-磺醯胺基」係指$RS(=O)_2NR'$-基團，其中R及R'如本文所定義。

【0062】 「S-磺醯胺基」係指-$S(=O)_2NRR'$基團，其中R及R'如本文所定義。

【0063】 如本文所用，單獨或組合之「互變異構物」係指快速相互轉化之兩種或更多種異構物之一。一般而言，此種相互轉化足夠快，以至於個別互變異構物在另一種互變異構物不存在之情況下不會分離。互變異構物之量的比率可視溶劑組成、離子強度及pH以及其他溶液參數而定。在特定溶液中及在該溶液中生物分子結合位點之微環境中互變異構物之量的比率可不同。此項技術中熟知之互變異構物之實例包括酮/烯醇、烯胺/亞胺及內醯胺/內醯亞胺互變異構物。此項技術中熟知之互變異構物之實例亦包括2-羥基吡啶/2(1*H*)-吡啶酮及2-胺基吡啶/2(1*H*)-亞胺基吡啶酮互變異構物。

【0064】 如本文所用，單獨或組合之「硫雜」及「硫基」係指-S-基團或其中氧經硫置換之醚。硫基之氧化衍生物(亦即，亞磺醯基及磺醯基)包括於硫雜及硫基之定義中。

【0065】 如本文所用，單獨或組合之「硫醇」係指-SH基團。

【0066】 如本文所用，「硫羰基」單獨時包括硫甲醯基-C(S)H且組

合時為-C(S)-基團。

【0067】「N-硫胺甲醯基」係指ROC(S)NR'-基團，其中R及R'如本文所定義。

【0068】「O-硫胺甲醯基」係指-OC(S)NRR'基團，其中R及R'如本文所定義。

【0069】「硫氰酸基」係指-CNS基團。

【0070】本文中之任何定義可與任何其他定義組合使用以描述複合結構基團。按照慣例，任何此種定義之尾隨元素為連接至母體部分之元素。舉例而言，複合基團烷基醯胺基將表示經由醯胺基連接至母體分子之烷基，且術語烷氧基烷基將表示經由烷基連接至母體分子之烷氧基。

【0071】如本文所述，基團可經取代或未經取代(例如，「視情況經取代」)。除非另有規定，否則任何基團可經一或多個取代基，諸如本文所提供之一或多個取代基取代。可對基團進行取代之取代基之實例包括但不限於一或多個單獨或組合地獨立地選自以下基團或一組特定指定之基團的取代基：烷基(例如，C_{1-20}烷基，諸如C_{1-10}烷基，諸如C_{1-6}烷基，諸如C_{1-3}烷基)、烯基(例如，C_{2-20}烯基，諸如C_{2-10}烯基，諸如C_{2-6}烯基)、炔基(例如，C_{2-20}炔基，諸如C_{2-10}炔基，諸如C_{2-6}炔基)、烷醯基(例如，C_{1-20}烷醯基，諸如C_{1-10}烷醯基，諸如C_{1-6}烷醯基)、雜烷基(例如，包括1-20個碳原子及1-6個雜原子之雜烷基部分，諸如包括1-6個碳原子及1-3個雜原子之雜烷基部分)、鹵烷基(例如，經鹵基取代之C_{1-20}烷基，諸如經鹵基取代之C_{1-10}烷基、經鹵基取代之C_{1-6}烷基)、鹵烯基(例如，經鹵基取代之C_{2-20}烯基，諸如經鹵基取代之C_{2-6}烯基)、鹵炔基(例如，經鹵基取代之C_{2-20}炔基，諸如經鹵基取代之C_{2-6}炔基)、全鹵烷基(例如，C_{1-20}全鹵烷基，諸如

C_{1-6}全鹵烷基，諸如C_{1-3}全鹵烷基)、全鹵烷氧基(例如，C_{1-20}全鹵烷氧基，諸如C_{1-6}全鹵烷氧基)、苯基、芳基(例如，C_{5-20}芳基，諸如C_{5-10}芳基，諸如C_{5-6}芳基)、芳氧基(例如，C_{5-20}芳氧基，諸如C_{5-10}芳氧基，諸如C_{5-6}芳氧基)、烷氧基(例如，C_{1-20}烷氧基，諸如C_{1-10}烷氧基，諸如C_{1-6}烷氧基)、鹵烷氧基(例如，C_{1-20}鹵烷氧基，諸如C_{1-10}鹵烷氧基，諸如C_{1-6}鹵烷氧基)、側氧基、醯氧基(例如，包括1-20個碳原子，諸如1-10個碳原子，諸如1-6個碳原子之醯氧基)、羰基(例如，C(O)或C=O)、羧基(例如，C(O)O)、烷基羰基(例如，C_{1-20}烷基羰基，諸如C_{1-10}烷基羰基，諸如C_{1-6}烷基羰基，諸如C_{1-3}烷基羰基)、羧基酯(例如，C(O)OR，其中R為例如烷基(例如，C_{1-20}烷基，諸如C_{1-10}烷基，諸如C_{1-6}烷基，諸如C_{1-3}烷基)、烯基(例如，C_{2-20}烯基，諸如C_{2-10}烯基，諸如C_{2-6}烯基)或炔基(例如，C_{2-20}炔基，諸如C_{2-10}炔基，諸如C_{2-6}炔基)，其中任一者可由本文所提供之任何基團取代)、甲醯胺基、氰基(例如，CN)、氫、鹵素(例如，碘、溴、氯或氟)、羥基、胺基(例如，NR'R"，其中R'及R"獨立地為例如氫、烷基(例如，C_{1-20}烷基，諸如C_{1-10}烷基，諸如C_{1-6}烷基，諸如C_{1-3}烷基)、烯基(例如，C_{2-20}烯基，諸如C_{2-10}烯基，諸如C_{2-6}烯基)或炔基(例如，C_{2-20}炔基，諸如C_{2-10}炔基，諸如C_{2-6}炔基)，其中任一者可由本文所提供之任何基團取代)、烷基胺基(例如，NR'R"，其中R'為烷基(例如，C_{1-20}烷基，諸如C_{1-10}烷基，諸如C_{1-6}烷基，諸如C_{1-3}烷基)且R"為例如氫、烷基(例如，C_{1-20}烷基，諸如C_{1-10}烷基，諸如C_{1-6}烷基，諸如C_{1-3}烷基)、烯基(例如，C_{2-20}烯基，諸如C_{2-10}烯基，諸如C_{2-6}烯基)或炔基(例如，C_{2-20}炔基，諸如C_{2-10}炔基，諸如C_{2-6}炔基)，其中任一者可由本文所提供之任何基團取代)、芳基胺基(例如，NR'R"，其中R'為芳基(例如，C_{5-20}芳基，諸

如C_{5-10}芳基，諸如C_{5-6}芳基)且R"為例如氫、烷基(例如，C_{1-20}烷基，諸如C_{1-10}烷基，諸如C_{1-6}烷基，諸如C_{1-3}烷基)、烯基(例如，C_{2-20}烯基，諸如C_{2-10}烯基，諸如C_{2-6}烯基)或炔基(例如，C_{2-20}炔基，諸如C_{2-10}炔基，諸如C_{2-6}炔基)，其中任一者可由本文所提供之任何基團取代)、醯胺基(例如，C(O)NR'R"，其中R'及R"獨立地為例如氫、烷基(例如，C_{1-20}烷基，諸如C_{1-10}烷基，諸如C_{1-6}烷基，諸如C_{1-3}烷基)、烯基(例如，C_{2-20}烯基，諸如C_{2-10}烯基，諸如C_{2-6}烯基)或炔基(例如，C_{2-20}炔基，諸如C_{2-10}炔基，諸如C_{2-6}炔基)，其中任一者可由本文所提供之任何基團取代)、硝基(例如，NO_2)、硫醇(例如，SH)、烷硫基(例如，經硫醇基取代之C_{1-20}烷基，諸如經硫醇基取代之C_{1-10}烷基，諸如經硫醇基取代之C_{1-6}烷基，諸如經硫醇基取代之C_{1-3}烷基)、鹵烷硫基(例如，C_{1-20}鹵烷硫基，諸如C_{1-10}鹵烷硫基，諸如C_{1-6}鹵烷硫基，諸如C_{1-3}鹵烷硫基)、全鹵烷硫基(例如，C_{1-20}全鹵烷硫基，諸如C_{1-10}全鹵烷硫基，諸如C_{1-6}全鹵烷硫基，諸如C_{1-3}全鹵烷硫基)、芳基硫醇(例如，C_{5-20}芳基硫醇，諸如C_{5-10}芳基硫醇，諸如C_{5-6}芳基硫醇)、磺酸酯(例如，$S(O)_2OR$，其中R為例如烷基(例如，C_{1-20}烷基，諸如C_{1-10}烷基，諸如C_{1-6}烷基，諸如C_{1-3}烷基)、烯基(例如，C_{2-20}烯基，諸如C_{2-10}烯基，諸如C_{2-6}烯基)或炔基(例如，C_{2-20}炔基，諸如C_{2-10}炔基，諸如C_{2-6}炔基)，其中任一者可由本文所提供之任何基團取代)、磺酸(例如，$S(O)_2OH$)、經三取代之矽烷基(例如，SiR'R"R*，其中R'、R"及R*係獨立地選自例如烷基(例如，C_{1-20}烷基，諸如C_{1-10}烷基，諸如C_{1-6}烷基，諸如C_{1-3}烷基)、烯基(例如，C_{2-20}烯基，諸如C_{2-10}烯基，諸如C_{2-6}烯基)或炔基(例如，C_{2-20}炔基，諸如C_{2-10}炔基，諸如C_{2-6}炔基)，其中任一者可由本文所提供之任何基團取代；在一些情況下，經三取代之矽烷基可為三甲基

矽烷基)、N_3、SCH_3、$C(O)CH_3$、CO_2CH_3、CO_2H、吡啶基、噻吩、呋喃基、胺基甲酸酯及脲。亦可考慮額外基團。在結構上可行之情況下，兩個取代基可接合在一起以形成由零至三個雜原子(例如，N、O、S等)組成之稠合五員、六員或七員碳環或雜環，例如形成亞甲二氧基或伸乙二氧基。未經取代或經取代之基團可未經取代(例如，$-CH_2CH_3$)，經完全取代(例如，$-CF_2CF_3$)，經單取代(例如，$-CH_2CH_2F$)，或在經完全取代與經單取代之間的任何水準上經取代(例如，$-CH_2CF_3$)。在未對取代進行限定而列舉取代基之情況下，涵蓋經取代及未經取代之形式。在取代基限定為「經取代」之情況下，經取代之形式為特定預期的。另外，可視需要定義針對特定部分的不同組之視情況存在之取代基；在此等情況下，將按照定義進行視情況存在之取代，通常緊跟在片語「未經取代或經.....取代」之後。

【0072】 除非另有定義，否則單獨出現且未指定數目之術語R、R'、R"、R*等係指選自氫、烷基、環烷基、雜烷基、芳基、雜芳基及雜環烷基之部分，該等基團中之任一者未經取代或經取代(例如，如本文所述)。此類R及R'基團應理解為如本文所定義未經取代或經取代。無論R基團是否具有指定數目，每個R基團(包括R、R'及R^n，其中n=(1、2、3、...n))、每個取代基及每個術語應理解為在自群組中進行選擇方面彼此獨立。若任何變數、取代基或術語(例如，芳基、雜環、R等)在式或通式結構中出現超過一次，則其在每次出現時之定義獨立於其他每次出現時之定義。熟習此項技術者將進一步認識到，某些基團可連接至母體分子或可佔據元素鏈中所寫之任一端之位置。舉例而言，不對稱基團，諸如-C(O)N(R)-，可在碳或氮處連接至母體部分。

【0073】 當由鍵接合之原子視為較大子結構之一部分時，「鍵」係

指兩個原子或兩個部分之間的共價鍵聯。除非另有規定，否則鍵可為單鍵、雙鍵或參鍵。分子圖中兩個原子之間的虛線指示彼位置處可能存在或不存在額外鍵。

【0074】 不對稱中心可存在於本文所揭示之化合物中。視掌性碳原子周圍取代基之組態而定，此等中心由符號「R」或「S」指示。應理解，本揭示案涵蓋所有立體化學異構形式，包括非鏡像異構、鏡像異構、構型異構及差向異構形式，以及d-異構物及1-異構物，及其混合物。化合物之個別立體異構物可自市售之含有掌性中心之起始材料以合成方式製備，或藉由製備鏡像異構產物之混合物，繼而進行分離，諸如轉化為非鏡像異構物之混合物，繼之以分離或再結晶、層析技術、於掌性層析管柱上直接分離鏡像異構物或此項技術中已知之任何其他適當方法製備。特定立體化學之起始化合物為市售的或可藉由此項技術中已知之技術製備及拆分。另外，本文所揭示之化合物可作為幾何異構物存在。本揭示案包括所有順式、反式、同式、逆式、異側(E)及同側(Z)異構物以及其適當混合物。另外，化合物可作為互變異構物存在；本揭示案提供所有互變異構物。另外，本文所提供之化合物可包含構形異構物，該等化合物包含可相對於另一部分以不同構形定向之基團。另外，本文所揭示之化合物可呈非溶劑化形式以及以與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及類似溶劑)形成之溶劑化形式存在。一般來說，溶劑化形式視為等效於非溶劑化形式。

【0075】 「組合療法」意指投與兩種或更多種治療劑以治療本揭示案中所述之治療性疾患或病症。此種投藥涵蓋以實質上同時之方式，諸如以具有固定比率之活性成分之單一劑量單位(例如，一個膠囊)或對於各活性成分以多個獨立劑量單位(例如，多個膠囊)共投與此等治療劑。另外，

此種投藥亦涵蓋以依序方式使用各類型之治療劑。在任一種情況下，治療方案將提供藥物組合在治療本文所述之疾患或病症中之有益作用。

【0076】「KRAS抑制劑」在本文中用於指代如在本文一般描述之檢定中所量測，關於KRAS活性所展現之IC_{50}不大於約100 μM且更典型地不大於約50 μM之化合物，該等檢定諸如表面電漿子共振KRAS-G12D、G12V、G12C、G12S、G12A、G12R、G13D或Q61H突變或野生型KRAS蛋白結合檢定；及/或KRAS G12D、G12V、G12C、G12S、G12A、G12R、G13D或Q61H突變或野生型KRAS蛋白-效應蛋白相互作用破壞檢定。「IC_{50}」為使酶(例如，KRAS)之活性降至半最大水準之濃度。已發現本文所揭示之某些化合物展現對KRAS之抑制作用。在某些實施例中，化合物關於KRAS (例如，具有密碼子12處之突變(例如，G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變)之KRAS蛋白、具有密碼子13處之突變(例如，G13D突變)之KRAS蛋白、具有密碼子61處之突變(例如，Q61H突變)之KRAS蛋白或野生型KRAS蛋白)所展現之IC_{50}不大於約50 μM；在其他實施例中，化合物關於KRAS (例如，具有密碼子12處之突變(例如，G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變)之KRAS蛋白、具有密碼子13處之突變(例如，G13D突變)之KRAS蛋白、具有密碼子61處之突變(例如，Q61H突變)之KRAS蛋白或野生型KRAS蛋白)所展現之IC_{50}不大於約10 μM；在其他實施例中，化合物關於KRAS (例如，具有密碼子12處之突變(例如，G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變)之KRAS蛋白、具有密碼子13處之突變(例如，G13D突變)之KRAS蛋白、具有密碼子61處之突變(例如，Q61H突變)之KRAS蛋白或野生型KRAS蛋白)所展現之IC_{50}不大於約1 μM；在其他實施例

中，化合物關於KRAS (例如，具有密碼子12處之突變(例如，G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變)之KRAS蛋白、具有密碼子13處之突變(例如，G13D突變)之KRAS蛋白、具有密碼子61處之突變(例如，Q61H突變)之KRAS蛋白或野生型KRAS蛋白)所展現之IC_{50}不大於約200奈莫耳濃度(nM)，如在本文所述之KRAS檢定中所量測。在一些實施例中，化合物關於KRAS (例如，具有密碼子12處之突變(例如，G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變)之KRAS蛋白、具有密碼子13處之突變(例如，G13D突變)之KRAS蛋白、具有密碼子61處之突變(例如，Q61H突變)之KRAS蛋白或野生型KRAS蛋白)所展現之IC_{50}小於約50 μM，諸如小於約40 μM、30 μM、20 μM、10 μM、9 μM、8 μM、7 μM、6 μM、5 μM、4 μM、3 μM、2 μM、1 μM、900 nM、800 nM、700 nM、600 nM、500 nM、400 nM、300 nM、200 nM、100 nM、90 nM、80 nM、70 nM、60 nM、50 nM、40 nM、30 nM、20 nM、10 nM、9 nM、8 nM、7 nM、6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1 nM或更小。在某些實施例中，化合物關於KRAS (例如，具有密碼子12處之突變(例如，G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變)之KRAS蛋白、具有密碼子13處之突變(例如，G13D突變)之KRAS蛋白、具有密碼子61處之突變(例如，Q61H突變)之KRAS蛋白或野生型KRAS蛋白)所展現之IC_{50}小於約1 μM，諸如小於約900 nM、800 nM、700 nM、600 nM、500 nM、400 nM、300 nM、200 nM、100 nM、90 nM、80 nM、70 nM、60 nM、50 nM、40 nM、30 nM、20 nM、10 nM、9 nM、8 nM、7 nM、6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1 nM或更小。在一些實施例中，化合物關於具有G12D突變之KRAS所展現之IC_{50}小於約50 μM，諸如小於約40

μM、30 μM、20 μM、10 μM、9 μM、8 μM、7 μM、6 μM、5 μM、4 μM、3 μM、2 μM、1 μM、900 nM、800 nM、700 nM、600 nM、500 nM、400 nM、300 nM、200 nM、100 nM、90 nM、80 nM、70 nM、60 nM、50 nM、40 nM、30 nM、20 nM、10 nM、9 nM、8 nM、7 nM、6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1 nM或更小。在一些實施例中，化合物關於具有G12V突變之KRAS所展現之IC_{50}小於約50 μM，諸如小於約40 μM、30 μM、20 μM、10 μM、9 μM、8 μM、7 μM、6 μM、5 μM、4 μM、3 μM、2 μM、1 μM、900 nM、800 nM、700 nM、600 nM、500 nM、400 nM、300 nM、200 nM、100 nM、90 nM、80 nM、70 nM、60 nM、50 nM、40 nM、30 nM、20 nM、10 nM、9 nM、8 nM、7 nM、6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1 nM或更小。在一些實施例中，化合物關於具有G12R突變之KRAS所展現之IC_{50}小於約50 μM，諸如小於約40 μM、30 μM、20 μM、10 μM、9 μM、8 μM、7 μM、6 μM、5 μM、4 μM、3 μM、2 μM、1 μM、900 nM、800 nM、700 nM、600 nM、500 nM、400 nM、300 nM、200 nM、100 nM、90 nM、80 nM、70 nM、60 nM、50 nM、40 nM、30 nM、20 nM、10 nM、9 nM、8 nM、7 nM、6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1 nM或更小。在一些實施例中，化合物關於具有G12A突變之KRAS所展現之IC_{50}小於約50 μM，諸如小於約40 μM、30 μM、20 μM、10 μM、9 μM、8 μM、7 μM、6 μM、5 μM、4 μM、3 μM、2 μM、1 μM、900 nM、800 nM、700 nM、600 nM、500 nM、400 nM、300 nM、200 nM、100 nM、90 nM、80 nM、70 nM、60 nM、50 nM、40 nM、30 nM、20 nM、10 nM、9 nM、8 nM、7 nM、6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1 nM或更小。在一些實施例中，化合

物關於具有G12S突變之KRAS所展現之IC_{50}小於約50 μM，諸如小於約40 μM、30 μM、20 μM、10 μM、9 μM、8 μM、7 μM、6 μM、5 μM、4 μM、3 μM、2 μM、1 μM、900 nM、800 nM、700 nM、600 nM、500 nM、400 nM、300 nM、200 nM、100 nM、90 nM、80 nM、70 nM、60 nM、50 nM、40 nM、30 nM、20 nM、10 nM、9 nM、8 nM、7 nM、6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1 nM或更小。在一些實施例中，化合物關於具有G12C突變之KRAS所展現之IC_{50}小於約50 μM，諸如小於約40 μM、30 μM、20 μM、10 μM、9 μM、8 μM、7 μM、6 μM、5 μM、4 μM、3 μM、2 μM、1 μM、900 nM、800 nM、700 nM、600 nM、500 nM、400 nM、300 nM、200 nM、100 nM、90 nM、80 nM、70 nM、60 nM、50 nM、40 nM、30 nM、20 nM、10 nM、9 nM、8 nM、7 nM、6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1 nM或更小。在一些實施例中，化合物關於具有G13D突變之KRAS所展現之IC_{50}小於約50 μM，諸如小於約40 μM、30 μM、20 μM、10 μM、9 μM、8 μM、7 μM、6 μM、5 μM、4 μM、3 μM、2 μM、1 μM、900 nM、800 nM、700 nM、600 nM、500 nM、400 nM、300 nM、200 nM、100 nM、90 nM、80 nM、70 nM、60 nM、50 nM、40 nM、30 nM、20 nM、10 nM、9 nM、8 nM、7 nM、6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1 nM或更小。在一些實施例中，化合物關於具有Q61H突變之KRAS所展現之IC_{50}小於約50 μM，諸如小於約40 μM、30 μM、20 μM、10 μM、9 μM、8 μM、7 μM、6 μM、5 μM、4 μM、3 μM、2 μM、1 μM、900 nM、800 nM、700 nM、600 nM、500 nM、400 nM、300 nM、200 nM、100 nM、90 nM、80 nM、70 nM、60 nM、50 nM、40 nM、30 nM、20 nM、10 nM、9 nM、8 nM、7 nM、6

nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1 nM或更小。在一些實施例中，化合物關於野生型KRAS所展現之IC_{50}小於約50 μM，諸如小於約40 μM、30 μM、20 μM、10 μM、9 μM、8 μM、7 μM、6 μM、5 μM、4 μM、3 μM、2 μM、1 μM、900 nM、800 nM、700 nM、600 nM、500 nM、400 nM、300 nM、200 nM、100 nM、90 nM、80 nM、70 nM、60 nM、50 nM、40 nM、30 nM、20 nM、10 nM、9 nM、8 nM、7 nM、6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1 nM或更小。

【0077】 在一些實施例中，KRAS抑制劑對具有G12D突變之KRAS之抑制活性超過其對具有另一個突變，諸如Q61H、G12C、G12R、G12S、G12A、G12V或G13D突變之KRAS之抑制活性。舉例而言，在一些實施例中，相對於具有另一個突變，諸如Q61H、G12C、G12R、G12S、G12A、G12V或G13D突變之KRAS，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12D突變之KRAS具有至少兩倍、五倍、十倍、二十倍、三十倍、四十倍、五十倍、一百倍或更高之抑制活性。

【0078】 在一些實施例中，KRAS抑制劑對具有G12V突變之KRAS之抑制活性超過其對具有另一個突變，諸如Q61H、G12C、G12R、G12S、G12A、G12D或G13D突變之KRAS之抑制活性。舉例而言，在一些實施例中，相對於具有另一個突變，諸如Q61H、G12C、G12R、G12S、G12A、G12D或G13D突變之KRAS，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12V突變之KRAS具有至少兩倍、五倍、十倍、二十倍、三十倍、四十倍、五十倍、一百倍或更高之抑制活性。

【0079】 在一些實施例中，KRAS抑制劑對具有G12R突變之KRAS之抑制活性超過其對具有另一個突變，諸如Q61H、G12C、G12D、

G12S、G12A、G12V或G13D突變之KRAS之抑制活性。舉例而言，在一些實施例中，相對於具有另一個突變，諸如Q61H、G12C、G12D、G12S、G12A、G12V或G13D突變之KRAS，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12R突變之KRAS具有至少兩倍、五倍、十倍、二十倍、三十倍、四十倍、五十倍、一百倍或更高之抑制活性。

【0080】在一些實施例中，KRAS抑制劑對具有G12C突變之KRAS之抑制活性超過其對具有另一個突變，諸如Q61H、G12R、G12D、G12S、G12A、G12V或G13D突變之KRAS之抑制活性。舉例而言，在一些實施例中，相對於具有另一個突變，諸如Q61H、G12R、G12D、G12S、G12A、G12V或G13D突變之KRAS，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12C突變之KRAS具有至少兩倍、五倍、十倍、二十倍、三十倍、四十倍、五十倍、一百倍或更高之抑制活性。

【0081】在一些實施例中，KRAS抑制劑對具有G12S突變之KRAS之抑制活性超過其對具有另一個突變，諸如Q61H、G12C、G12D、G12R、G12A、G12V或G13D突變之KRAS之抑制活性。舉例而言，在一些實施例中，相對於具有另一個突變，諸如Q61H、G12C、G12D、G12R、G12A、G12V或G13D突變之KRAS，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12S突變之KRAS具有至少兩倍、五倍、十倍、二十倍、三十倍、四十倍、五十倍、一百倍或更高之抑制活性。

【0082】在一些實施例中，KRAS抑制劑對具有G12A突變之KRAS之抑制活性超過其對具有另一個突變，諸如Q61H、G12C、G12D、G12S、G12R、G12V或G13D突變之KRAS之抑制活性。舉例而言，在一些實施例中，相對於具有另一個突變，諸如Q61H、G12C、G12D、

G12S、G12R、G12V或G13D突變之KRAS，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12A突變之KRAS具有至少兩倍、五倍、十倍、二十倍、三十倍、四十倍、五十倍、一百倍或更高之抑制活性。

【0083】在一些實施例中，KRAS抑制劑對具有G13D突變之KRAS之抑制活性超過其對具有另一個突變，諸如Q61H、G12C、G12D、G12S、G12R、G12V或G12A突變之KRAS之抑制活性。舉例而言，在一些實施例中，相對於具有另一個突變，諸如Q61H、G12C、G12D、G12S、G12R、G12V或G12A突變之KRAS，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G13D突變之KRAS具有至少兩倍、五倍、十倍、二十倍、三十倍、四十倍、五十倍、一百倍或更高之抑制活性。

【0084】在一些實施例中，KRAS抑制劑對具有Q61H突變之KRAS之抑制活性超過其對具有另一個突變，諸如G13D、G12C、G12D、G12S、G12R、G12V或G12A突變之KRAS之抑制活性。舉例而言，在一些實施例中，相對於具有另一個突變，諸如G13D、G12C、G12D、G12S、G12R、G12V或G12A突變之KRAS，本文所提供之KRAS抑制劑對具有Q61H突變之KRAS具有至少兩倍、五倍、十倍、二十倍、三十倍、四十倍、五十倍、一百倍或更高之抑制活性。

【0085】在一些實施例中，KRAS抑制劑對野生型KRAS之抑制活性超過其對具有Q61H、G13D、G12C、G12D、G12S、G12R、G12V或G12A突變之KRAS之抑制活性。舉例而言，在一些實施例中，相對於具有Q61H、G13D、G12C、G12D、G12S、G12R、G12V或G12A突變之KRAS，本文所提供之KRAS抑制劑對野生型KRAS具有至少兩倍、五倍、十倍、二十倍、三十倍、四十倍、五十倍、一百倍或更高之抑制活

性。

【0086】在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有Q61H、G13D、G12D、G12S、G12R、G12V或G12A突變之KRAS或野生型KRAS之抑制活性高於對具有G12C突變之KRAS之抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12D、G12V或G12R突變之KRAS之抑制活性高於對具有G12C突變之KRAS之抑制活性。

【0087】在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12D突變之KRAS之抑制活性高於對具有G12C突變之KRAS之抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12D突變之KRAS之抑制活性高於對具有G12R突變之KRAS之抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12D突變之KRAS之抑制活性高於對具有G12S突變之KRAS之抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12D突變之KRAS之抑制活性高於對具有G12A突變之KRAS之抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12D突變之KRAS之抑制活性高於對具有G12V突變之KRAS之抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12D突變之KRAS之抑制活性高於對具有G13D突變之KRAS之抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12D突變之KRAS之抑制活性高於對具有Q61H突變之KRAS之抑制活性。

【0088】在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12V突變之KRAS之抑制活性高於對具有G12C突變之KRAS之抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12V突變之KRAS之抑制活性高於對具有G12R突變之KRAS之抑制活性。在一些實施例中，本文

所提供之KRAS抑制劑對具有G12V突變之KRAS之抑制活性高於對具有G12S突變之KRAS之抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12V突變之KRAS之抑制活性高於對具有G12A突變之KRAS之抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12V突變之KRAS之抑制活性高於對具有G12D突變之KRAS之抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12V突變之KRAS之抑制活性高於對具有G13D突變之KRAS之抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12V突變之KRAS之抑制活性高於對具有Q61H突變之KRAS之抑制活性。

【0089】在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12R突變之KRAS之抑制活性高於對具有G12C突變之KRAS之抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12R突變之KRAS之抑制活性高於對具有G12D突變之KRAS之抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12R突變之KRAS之抑制活性高於對具有G12S突變之KRAS之抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12R突變之KRAS之抑制活性高於對具有G12A突變之KRAS之抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12R突變之KRAS之抑制活性高於對具有G12V突變之KRAS之抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12R突變之KRAS之抑制活性高於對具有G13D突變之KRAS之抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有G12R突變之KRAS之抑制活性高於對具有Q61H突變之KRAS之抑制活性。

【0090】在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有

Q61H、G12D、G12V、G12R、G12A、G12S、G12C或G13D突變之活性(「GTP結合」) KRAS或野生型KRAS之抑制活性高於對具有Q61H、G12D、G12V、G12R、G12A、G12S、G12C或G13D突變之非活性(「GDP結合」) KRAS或野生型KRAS之抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有Q61H、G12D、G12V、G12R、G12A、G12S、G12C或G13D突變之活性(「GTP結合」) KRAS或野生型KRAS之抑制活性低於對具有Q61H、G12D、G12V、G12R、G12A、G12S、G12C或G13D突變之非活性(「GDP結合」) KRAS或野生型KRAS之抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有Q61H、G12D、G12V、G12R、G12A、G12S、G12C或G13D突變之活性(「GTP結合」)及非活性(「GDP結合」) KRAS或野生型KRAS具有抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對具有Q61H、G12D、G12V、G12R、G12A、G12S、G12C或G13D突變之活性(「GTP結合」)及非活性(「GDP結合」) KRAS或野生型KRAS具有類似抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對K-RAS4a剪接變異體具有抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對K-RAS4b剪接變異體具有抑制活性。在一些實施例中，本文所提供之KRAS抑制劑對K-RAS4a及K-RAS4b剪接變異體均具有抑制活性。

【0091】「治療有效量」係指可用於治療或改善已鑑定之疾病、病症或疾患，或可用於展現可偵測之治療或抑制作用之化合物或醫藥組合物的量。確切量將視治療目的而定且將由熟習此項技術者使用已知技術可確定(參見例如Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (第1-3卷, 1992)；Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*

(1999)；Pickar, *Dosage Calculations* (1999)；及*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版, 2003, Gennaro編, Lippincott, Williams & Wilkins)。

【0092】 術語「治療上可接受」係指適合與患者組織接觸而無過度毒性、刺激性及過敏反應、與合理效益/風險比相稱且對其預期用途有效之彼等化合物(或鹽、前藥、互變異構物、兩性離子形式等)。

【0093】 「治療(treat/treating/treatment)」係指治療或改善損傷、病狀、疾病、病症或疾患之任何成功標誌，包括任何客觀或主觀參數，諸如消除；緩解；症狀減輕或使患者對損傷、病狀、疾病、病症或疾患更耐受；減緩退化或衰退之速率；使退化之最後點不太虛弱；及/或改善患者之身心健康。症狀之治療或改善可基於客觀或主觀參數，包括身體檢查、神經精神病學檢查及/或精神病學評價之結果。治療性質上亦可為先發制人的；亦即，治療可包括預防疾病、病症或疾患，預防疾病、病症或疾患之一或多種症狀之發作，及/或預防疾病、病症或疾患之升級。疾病、病症或疾患之預防可涉及完全保護免受疾病侵害及/或預防疾病進展(例如，進展至疾病、病症或疾患之較晚期)。舉例而言，疾病之預防可能並不意謂在任何水準上完全排除與疾病相關之任何影響，而可能意謂預防疾病、病症或疾患之症狀達到臨床上顯著或可偵測之水準。

【0094】 「患者」或「個體」係指罹患或易患可藉由投與如本文所提供之化合物或醫藥組合物治療之疾病、病症或疾患的活生物體。非限制性實例包括人類、大鼠、小鼠、兔、倉鼠、天竺鼠、貓、狗、非人類靈長類動物(例如，猴)、山羊、豬、綿羊、牛、鹿、馬及其他非哺乳動物。可藉由投與本文所提供之化合物或醫藥組合物治療之哺乳動物之實例包括例

如嚙齒動物(例如，大鼠、小鼠、松鼠、天竺鼠、倉鼠等)、兔類動物(例如，兔、野兔等)、靈長類動物(例如猴、猿等)、牛科動物(例如，牛)、奇蹄類動物(例如，馬)、偶蹄類動物(例如，牛科動物，諸如牛，綿羊類，諸如綿羊，山羊類，諸如山羊，豬類，諸如豬等)及有袋動物(例如，袋鼠、小袋鼠、大袋鼠、蜜袋鼯等)。在一些實施例中，患者或個體為人類。在一些實施例中，患者或個體為伴侶動物，諸如貓或狗。在一些實施例中，患者或個體為農場動物，諸如山羊、綿羊、牛、豬或馬。在一些實施例中，患者或個體為外來動物，諸如靈長類動物(例如，猴)、有袋動物(例如，袋鼠、小袋鼠、大袋鼠、蜜袋鼯等)或非家養或雜交貓或狗。

【0095】 如本文所用，「組合物」意欲涵蓋包含指定量之指定成分的產品，以及直接或間接由指定量之指定成分之組合產生的任何產品。「醫藥學上可接受」意謂載劑、稀釋劑或賦形劑必須與調配物之其他成分相容且對其接受者無害。

【0096】 「醫藥學上可接受之賦形劑」係指有助於活性劑向個體投與且由個體吸收之物質。可用於本揭示案之醫藥賦形劑包括但不限於黏合劑、填充劑、崩解劑、潤滑劑、包衣、甜味劑、調味劑及著色劑。熟習此項技術者將認識到其他醫藥賦形劑可用於本揭示案。

【0097】 術語「前藥」係指在活體內變得更有活性之化合物。本文所揭示之某些化合物亦可作為前藥存在。本文所述之化合物之前藥為化合物之結構修飾形式，其在生理條件下容易發生化學變化以提供化合物。另外，前藥可在離體環境中藉由化學或生物化學方法轉化為化合物。舉例而言，當將前藥置於具有適合之酶或化學試劑之經皮貼片儲集器中時，前藥可緩慢轉化為化合物。前藥通常有用，因為在一些情況下，該等前藥可能

比化合物或母體藥物更容易投與。經口投與該等前藥可能例如具有生物可用性，而母體藥物則不具有。相比母體藥物，前藥在醫藥組合物中之溶解度亦可能有所提高。

【0098】 本文所揭示之化合物可作為治療上可接受之鹽(在本文中亦稱作「醫藥學上可接受之鹽」)存在。本揭示案包括本文所提供之呈鹽形式，包括酸加成鹽形式之化合物。適合之鹽包括與有機酸及無機酸形成之彼等鹽。此類酸加成鹽通常將為醫藥學上可接受的。然而，非醫藥學上可接受之鹽可用於製備及純化所討論之化合物。亦可形成鹼加成鹽且其為醫藥學上可接受的。

【0099】 如本文所用，術語「治療上可接受之鹽」及「醫藥學上可接受之鹽」表示本文所揭示之化合物之鹽或兩性離子形式，該等鹽或兩性離子形式為水溶性或油溶性或可分散的且如本文所定義為治療上可接受的。鹽可在化合物之最終分離及純化期間製備，或藉由使呈遊離鹼形式之適當化合物與適合之酸反應來獨立製備。代表性酸加成鹽包括乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、L-抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonate/besylate)、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、二葡萄糖酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、戊二酸鹽、甘油磷酸鹽、乙醇酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、馬尿酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽(羥乙基磺酸鹽)、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、DL-杏仁酸鹽、均三甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、膦酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、焦麩胺酸鹽、丁二酸鹽、磺酸鹽、酒石酸鹽、L-酒石酸鹽、三氯乙酸鹽、

三氟乙酸鹽、磷酸鹽、麩胺酸鹽、碳酸氫鹽、對甲苯磺酸鹽(para-toluenesulfonate/p-tosylate)及十一酸鹽。此外，本文所揭示之化合物中之鹼性基團可用甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物；二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸酯；癸基、月桂基、肉豆蔻醯基及硬脂醯基氯化物、溴化物及碘化物；以及苯甲基及苯乙基溴化物進行四級銨化。可用於形成治療上可接受之加成鹽之酸的實例包括無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸及磷酸，以及有機酸，諸如草酸、順丁烯二酸、丁二酸及檸檬酸。鹽亦可藉由化合物與鹼金屬或鹼土金屬離子之配位而形成。因此，本揭示案涵蓋本文所揭示之化合物之鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽及鈣鹽及類似物。

【0100】 鹼加成鹽可在化合物之最終分離及純化期間，藉由使羧基與適合之鹼(諸如金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽)或與氨或有機一級胺、二級胺或三級胺反應來製備。治療上可接受之鹽的陽離子包括鋰、鈉、鉀、鈣、鎂及鋁，以及無毒四級胺陽離子，諸如銨、四甲銨、四乙銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、*N*,*N*-二甲基苯胺、*N*-甲基哌啶、*N*-甲基嗎啉、二環己胺、普魯卡因(procaine)、二苯甲胺、*N*,*N*-二苯甲基苯乙胺、1-二苯羥甲胺(1-ephenamine)及*N*,*N*′-二苯甲基乙二胺。可用於形成鹼加成鹽之其他代表性有機胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶及哌嗪。

【0101】 化合物之鹽可藉由使呈遊離鹼形式之適當化合物與適當酸反應來製備。

【0102】 「KRAS陽性癌」係指以KRAS突變，諸如KRAS Q61H、G12C、G12D、G12R、G12A、G12S、G12V或G13D突變為特徵及/或以

擴增野生型KRAS活性為特徵之癌症。在一些實施例中，「KRAS陽性癌」係指可得益於抑制KRAS，諸如野生型KRAS或具有Q61H、G12C、G12D、G12R、G12A、G12S、G12V或G13D突變之KRAS的癌症。

【0103】「KRAS G12C陽性癌」係指以KRAS G12C突變為特徵之癌症。

【0104】「KRAS G12D陽性癌」係指以KRAS G12D突變為特徵之癌症。

【0105】「KRAS G12R陽性癌」係指以KRAS G12R突變為特徵之癌症。

【0106】「KRAS G12V陽性癌」係指以KRAS G12V突變為特徵之癌症。

【0107】「KRAS G12A陽性癌」係指以KRAS G12A突變為特徵之癌症。

【0108】「KRAS G12S陽性癌」係指以KRAS G12S突變為特徵之癌症。

【0109】「KRAS G13D陽性癌」係指以KRAS G13D突變為特徵之癌症。

【0110】「KRAS Q61H陽性癌」係指以KRAS Q61H突變為特徵之癌症。

【0111】如本文所用，「聯合治療有效量」意指當獨立(以時間交錯方式，尤其順序特異性方式)給與溫血動物，尤其待治療之人類時，顯示(累加，但較佳為協同)相互作用(聯合治療作用)之治療劑的量。是否為此種情況尤其可藉由追蹤血液水準來確定，從而顯示兩種化合物至少在某些

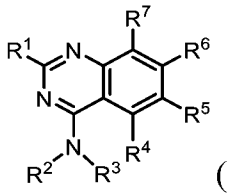
時間間隔期間存在於待治療之人類的血液中。

【0112】 如本文所用，「協同作用」係指至少兩種治療劑之作用：如本文所定義之KRAS抑制劑及額外劑，該額外劑可為經組態以治療疾病、病症或疾患或其症狀之劑。該作用可為例如減緩增生性疾病(諸如癌症，特別為肺癌)或其症狀之症狀性進展。類似地，「協同有效量」係指獲得協同作用所需之量。

【0113】 「一個(a/an/a(n))」當用於指代本文中之一組取代基或「取代基組」時意謂至少一個。舉例而言，當化合物經「一個」烷基或芳基取代時，該化合物未經取代或經至少一個烷基及/或至少一個芳基取代，其中各烷基及/或芳基視情況不同。在另一個實例中，當化合物經「一個」取代基組取代時，該化合物經至少一個取代基組取代，其中各取代基組視情況不同。

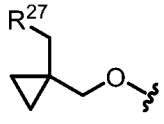
化合物

【0114】 在一個態樣中，本揭示案提供由式I表示之化合物：



(I)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^2係選自H及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之3-11員碳環；

R^4為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、-OR^{12}、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{10}係獨立地選自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-N(R^{12})$_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

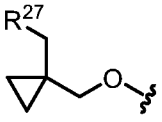
各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、-OR^{12}及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷

基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【0115】 在一些實施例中，本揭示案提供式I化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0116】 在一些實施例中，本揭示案提供式I化合物，其中：

R^1係選自$-OR^8$及；

R^2係選自H及C_{1-6}烷基；

R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之3-11員碳環；

R^4為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、$-OR^{12}$、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-CN及H；

R^8為烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{10}係獨立地選自$-OR^{12}$、$-C(O)N(R^{14})_2$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$-N(R^{12})_2$及-CN；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基及-CN；

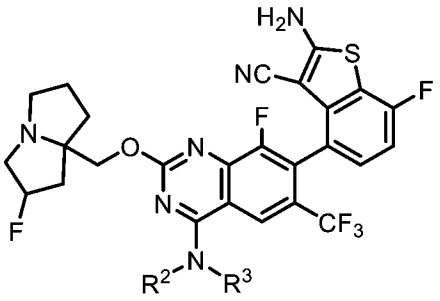
R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經

取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代。

【0117】 在一些實施例中，本揭示案提供式I化合物，其中該化合物具有式I-a：



(I-a)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中R^2及R^3單獨及組合地如上文針對式I所定義且在本文之類別及子類中描述。在一些實施例中，本揭示案提供式I-a化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0118】 在根據式I或I-a之化合物之一些實施例中，R^3係選自未經取代之3-11員碳環。在一些實施例中，R^3係選自經一或多個R^{10}取代之3-11員碳環。在一些實施例中，R^3係選自未經取代之3-8員碳環。在一些實施例中，R^3係選自經一或多個R^{10}取代之3-8員碳環。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之3-6員碳環。在一些實施例中，R^3為未經取代之3-6員碳環。在一些實施例中，R^3為經一或多個R^{10}取代之3-6員碳環。在一些實施例中，R^3為經1-4個R^{10}取代之3-6員碳環。在一些實施例中，R^3為經0-4個R^{10}取代之環丙烷。在一些實施例中，R^3為經1-4個R^{10}取代之環丙烷。在一些實施例中，R^3為經一或多個R^{10}取代之環丙基，其

中該一或多個R^{10}中之至少一者為未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^3為經0-4個R^{10}取代之環丁烷。在一些實施例中，R^3為經1-4個R^{10}取代之環丁烷。在一些實施例中，R^3為經0-4個R^{10}取代之環戊烷。在一些實施例中，R^3為經1-4個R^{10}取代之環戊烷。在一些實施例中，R^3為經0-4個R^{10}取代之環己烷。在一些實施例中，R^3為經1-4個R^{10}取代之環己烷。在一些實施例中，R^3為經一或多個R^{10}取代之3-6員碳環(例如，環丙烷、環丁烷、環戊烷或環己烷)，其中至少一個R^{10}係選自-OR^{12}及經-OH取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^3為經一或多個R^{10}取代之3-6員碳環(例如，環丙烷、環丁烷、環戊烷或環己烷)，其中至少一個R^{10}為-OR^{12}。在一些實施例中，R^3為經一或多個R^{10}取代之3-6員碳環(例如，環丙烷、環丁烷、環戊烷或環己烷)，其中至少一個R^{10}為經-OH取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^3為經一或多個R^{10}取代之3-6員碳環(例如，環丙烷、環丁烷、環戊烷或環己烷)，其中至少一個R^{10}為-$C(O)N(R^{14})_2$。在一些實施例中，R^3為經一或多個R^{10}取代之環戊烷，其中至少一個R^{10}為-$C(O)N(R^{14})_2$。在一些實施例中，R^3為經一或多個R^{10}取代之3-6員碳環(例如，環丙烷、環丁烷、環戊烷或環己烷)，其中至少一個R^{10}為未經取代之C_{1-6}烷基。

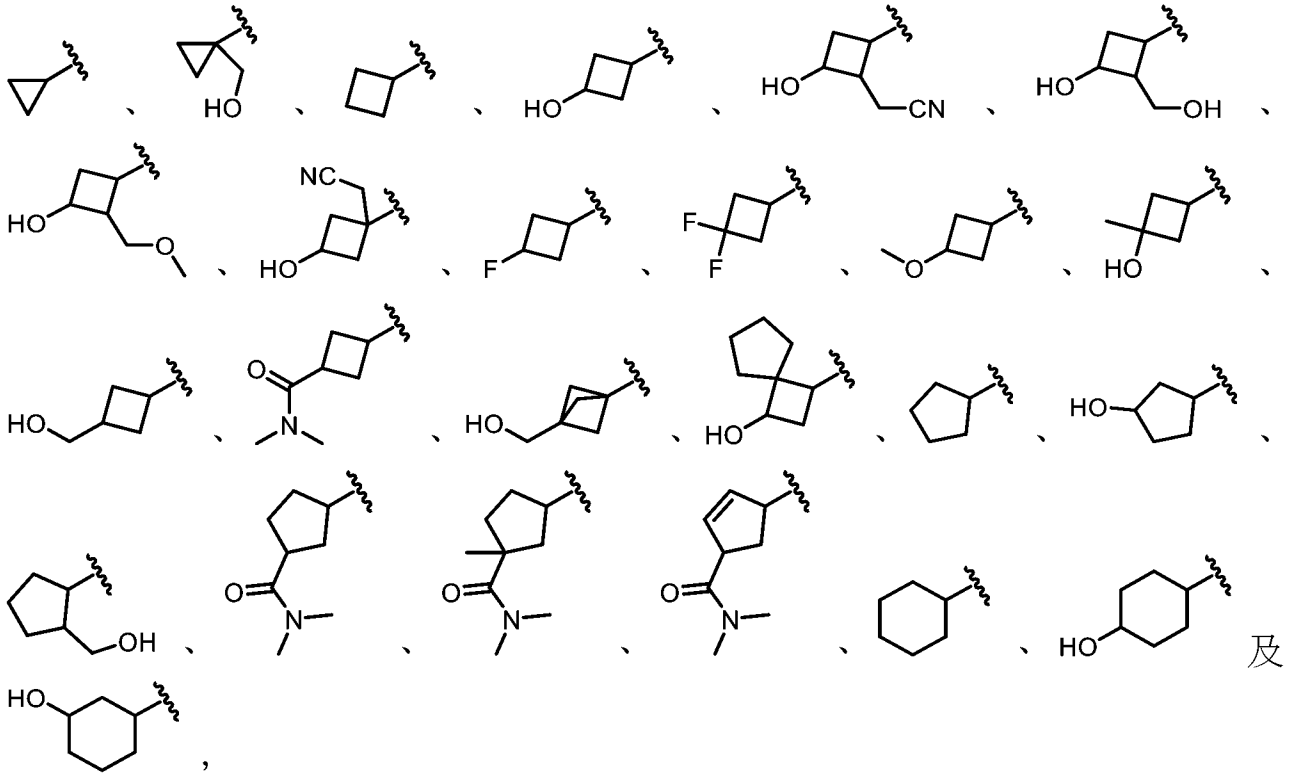
【0119】 在根據式I或I-a之化合物之一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之螺環。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之螺環，其中該螺環包含4員環(例如，環丁烷)。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之螺環，其中該螺環包含5員環(例如，環戊烷)。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之螺環，其中該螺環包含6員環(例如，環己烷)。在一些實施例中，R^3為

未經取代或經一或多個R^{10}取代之螺環，其中該螺環包含4員環(例如，環丁烷)及5員環(例如，環戊烷)。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之螺環，其中該螺環包含5員環(例如，環戊烷)及5員環(例如，環戊烷)。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之螺環，其中該螺環包含6員環(例如，環己烷)及5員環(例如，環戊烷)。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之螺環，其中該螺環包含6員環(例如，環己烷)及6員環(例如，環己烷)。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之螺環，其中該一或多個R^{10}中之至少一者為$-OR^{12}$。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之螺環，其中該螺環包含4員環(例如，環丁烷)及5員環(例如，環戊烷)，且該一或多個R^{10}中之至少一者為$-OR^{12}$。

【0120】 在根據式I或I-a之化合物之一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之橋聯碳環。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之橋聯碳環，其中該橋聯碳環包含4員環(例如，環丁烷)。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之橋聯碳環，其中該橋聯碳環包含5員環(例如，環戊烷)。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之橋聯碳環，其中該橋聯碳環包含6員環(例如，環己烷)。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之橋聯碳環，其中該一或多個R^{10}為未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

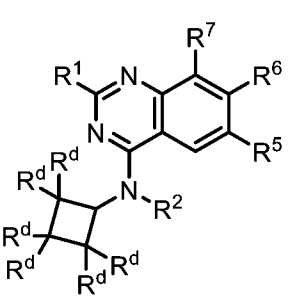
【0121】 在根據式I或I-a之化合物之一些實施例中，當R^{10}為$-C(O)N(R^{14})_2$時，則至少一個R^{14}不為H。在一些實施例中，當R^{10}為$-C(O)N(R^{14})_2$時，則各R^{14}為C_{1-6}烷基(例如，甲基或乙基)。

【0122】在根據式I或I-a之化合物之一些實施例中，R^3係選自：

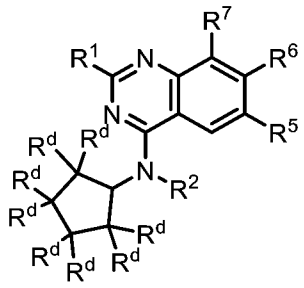


其中任一者視情況進一步經一或多個R^{10}取代。

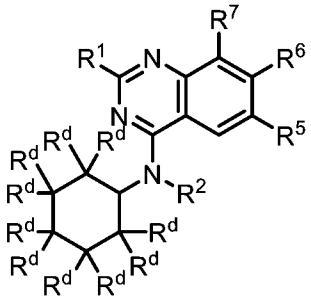
【0123】在一些實施例中，化合物為根據式IA、IB、IC、ID、IE或IF之化合物：



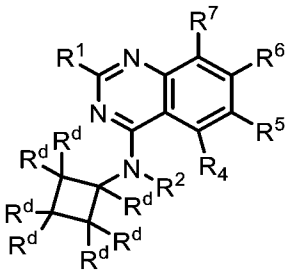
(IA)、



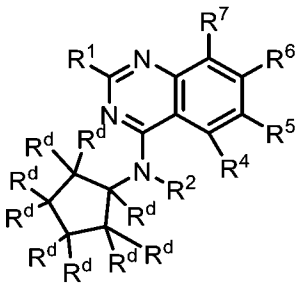
(IB)、



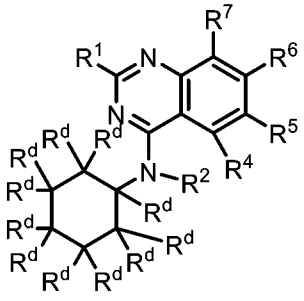
(IC)、



(ID)、

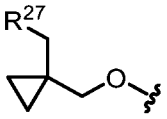


(IE)、



(IF)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^2係選自H及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^4當存在時為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、-OR^{12}、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-$N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環

或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

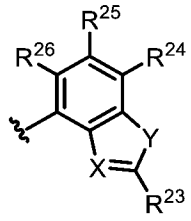
各R^d係獨立地選自H、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【0124】在一些實施例中，化合物為根據式IA之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IB之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IC之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式ID之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IE之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IF之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。

【0125】在一些實施例中，化合物為根據式IA之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IB之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IC之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式ID之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IE之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IF之化合物或其鹽(例如，醫藥學

上可接受之鹽)。

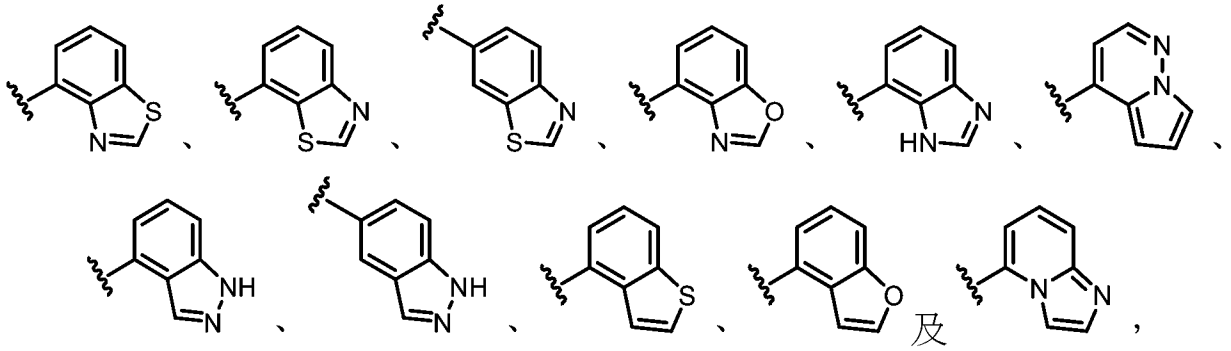
【0126】 在一些實施例中，對於根據式I、IA、IB、IC、ID、IE及IF中之任一者之化合物，R^6係選自：



，

其中X係選自N及C-CN；Y係選自O及S；R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，X為C-CN且Y為S。在一些實施例中，X為C-CN且Y為O。在一些實施例中，X為N且Y為S。在一些實施例中，X為N且Y為O。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，且R^{23}為-N(R^{12})$_2$。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，且R^{23}為-NH_2。在一些實施例中，R^{24}為鹵素(例如，氟)。在一些實施例中，R^{26}為氘。

【0127】 在一些實施例中，對於根據式I、IA、IB、IC、ID、IE及IF中之任一者之化合物，R^6係選自：

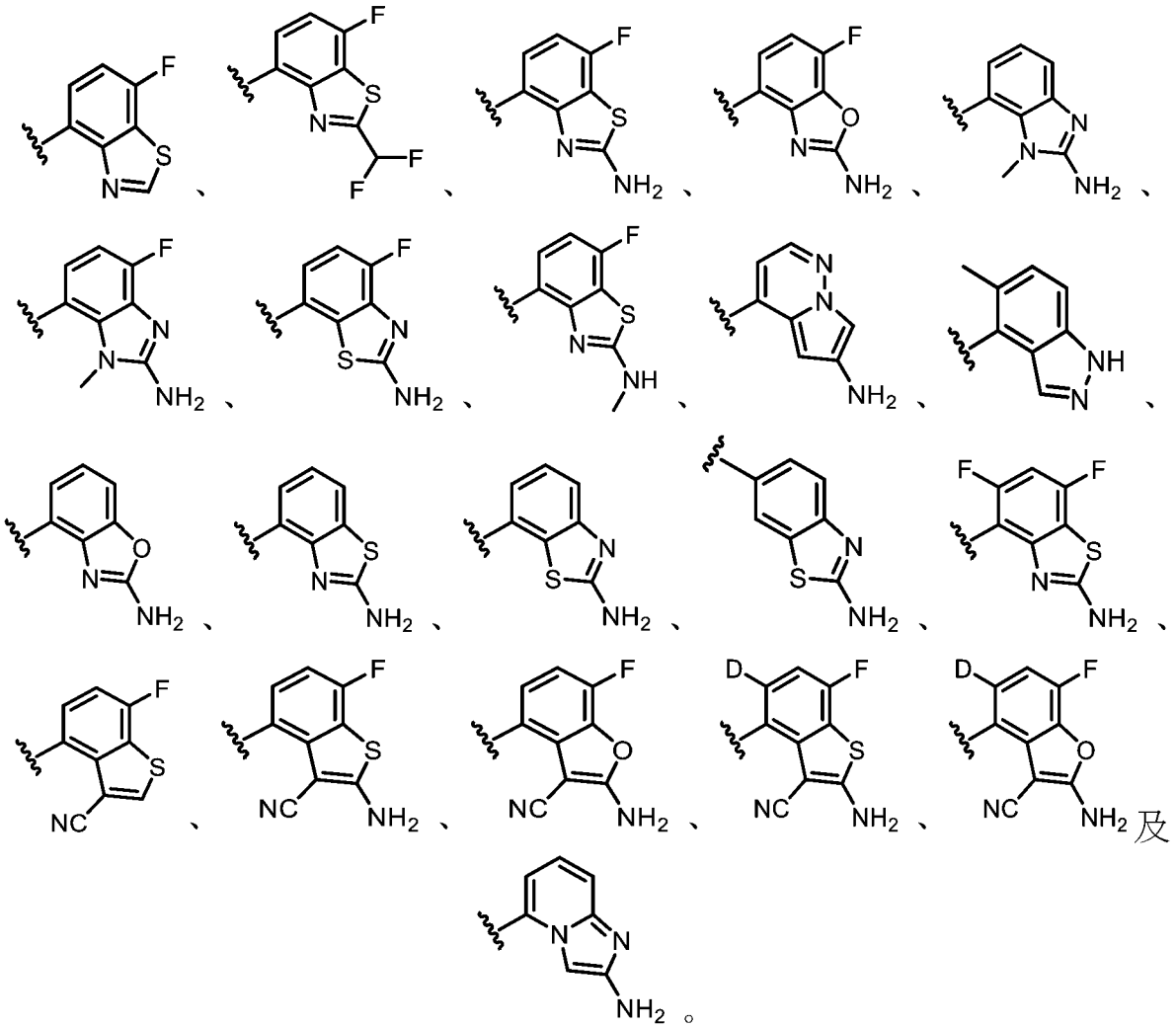


及

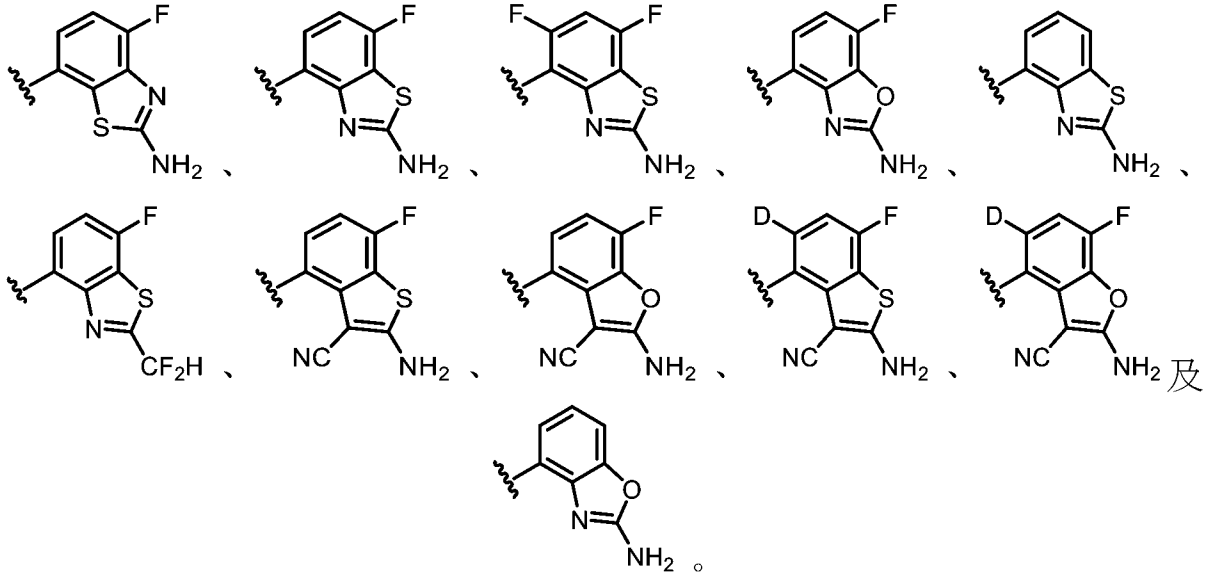
，

其中任一者經一或多個R^{15}取代。

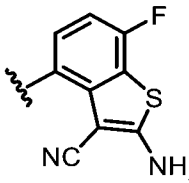
【0128】 在一些實施例中，對於根據式I、IA、IB、IC、ID、IE及IF中之任一者之化合物，R^6係選自：



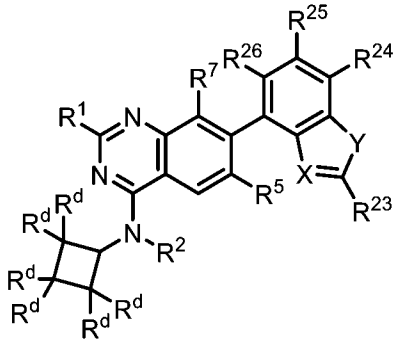
【0129】在一些實施例中，對於根據式I、IA、IB、IC、ID、IE及IF中之任一者之化合物，R^6係選自：



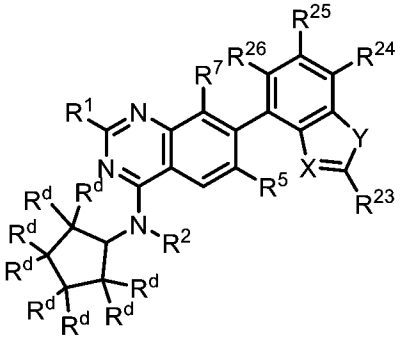
【0130】在一些實施例中，對於根據式I、IA、IB、IC、ID、IE及

IF中之任一者之化合物，R^6為  。

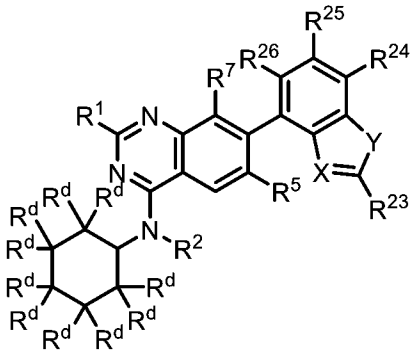
【0131】在一些實施例中，化合物為根據式IA1、IB1、IC1、ID1、IE1及式IF1之化合物：



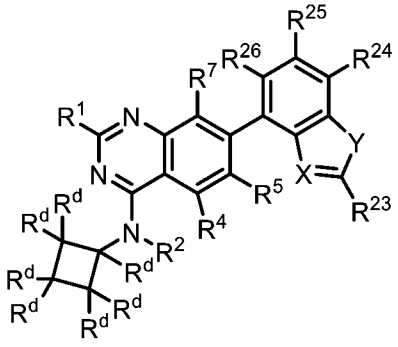
(IA1)、



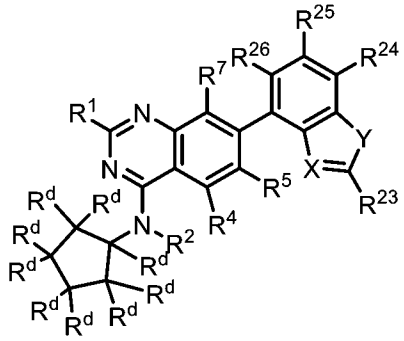
(IB1)、



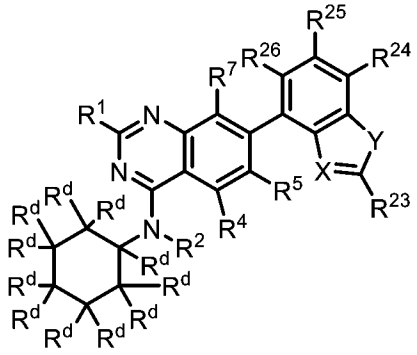
(IC1)、



(ID1)、

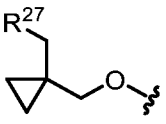


(IE1)、



(IF1)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自-OR^8及  ；

R^2係選自H及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取

代；

R^4當存在時為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、$-OR^{12}$、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^7係選自鹵素、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{14}$、-CN、$-N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^d係獨立地選自H、$-OR^{12}$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OH$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【0132】 在一些實施例中，化合物為根據式IA1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IB1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IC1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式ID1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IE1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IF1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。

【0133】 在一些實施例中，化合物為根據式IA1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IB1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IC1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式ID1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IE1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受

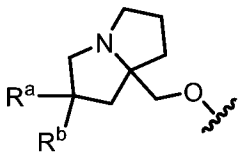
之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IF1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0134】在一些實施例中，對於根據式IA1、IB1、IC1、ID1、IE1及IF1中之任一者之化合物，X為C-CN且Y為S。在一些實施例中，X為C-CN且Y為O。在一些實施例中，X為N且Y為S。在一些實施例中，X為N且Y為O。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，且R^{23}為$-N(R^{12})_2$。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，且R^{23}為$-NH_2$。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，R^{23}為$-N(R^{12})_2$，且R^{24}為鹵素(例如，F)。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，R^{23}為$-N(R^{12})_2$，且R^{24}、R^{25}及R^{26}中之一或多者為鹵素(例如，F)。在一些實施例中，R^{26}為氘。

【0135】在一些實施例中，對於根據式I、IA、IA1、IB、IB1、IC、IC1、ID、ID1、IE、IE1、IF及IF1中之任一者之化合物，R^1係選自$-OR^8$，其中R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^8為雜環或烷基雜環，其中任何雜環含有4-8個成員且經一或多個R^a或R^b取代。在一些實施例中，R^8為未經取代或經一或多個R^a或R^b取代之雜環。在一些實施例中，R^8為未經取代或經一或多個R^a或R^b取代之烷基雜環。在一些實施例中，R^8為$-CH_2$(雜環)，其中該雜環未經取代或經一或多個R^a或R^b取代。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環為具有1-2個獨立地選自N、O及S之雜原子的4-6員單環雜環。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環為具有1-2個獨立地選自N、O及S之雜原子的8員雙環雜環。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環經一或多個R^a或R^b取代，其中該一或多個R^a或R^b為鹵素(例如，F)。在一些實

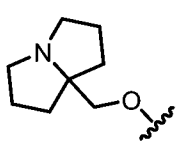
施例中，雜環或烷基雜環之雜環經一或多個R^a或R^b取代，其中該一或多個R^a或R^b為C_{1-6}烷基(例如，甲基)。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環經一或多個R^a或R^b取代，其中該一或多個R^a或R^b為$-OR^{12}$ (例如，$-OCH_3$)。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環經一或多個R^a或R^b取代，其中該一或多個R^a或R^b為3-6員碳環(例如，環丙烷)。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環經一或多個R^a或R^b取代，其中該一或多個R^a或R^b為氘。

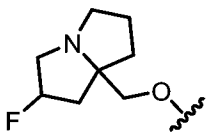
【0136】在一些實施例中，對於根據式I、IA、IA1、IB、IB1、IC、IC1、ID、ID1、IE、IE1、IF及IF1中之任一者之化合物，R^1係選自：

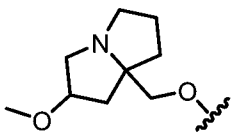


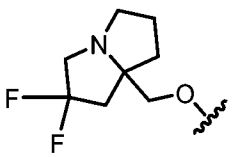
，

其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^a為鹵素。在一些實施例中，R^a為F。在一些實施例中，R^a為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為甲基。在一些實施例中，R^a為$-OC_{1-6}$烷基。在一些實施例中，R^a為H。在一些實施例中，R^b為H。在一些實施例中，R^b為鹵素。在一些實施例中，R^b為F。在一些實施例中，R^b為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^b為甲基。在一些實施例中，R^a及R^b中之每一者為F。在一些實施例中，R^a及R^b中之每一者為甲基。在一些實施例中，R^1係選自：

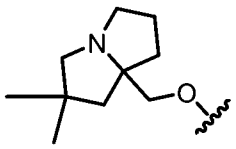


、


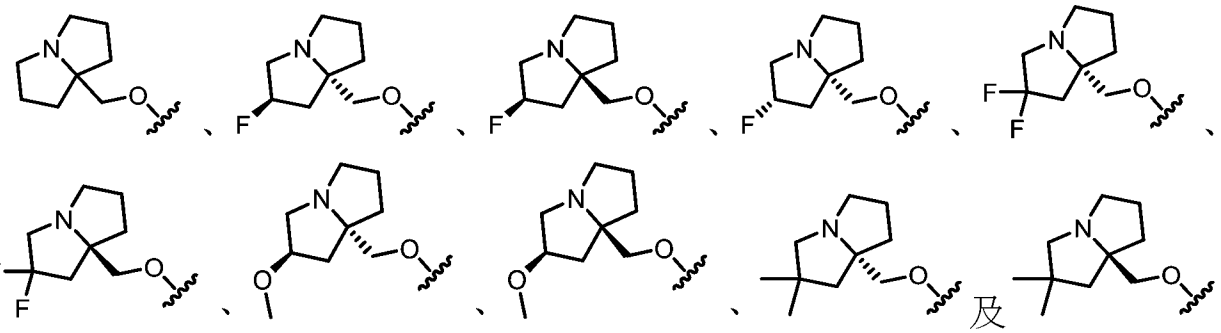
、


、


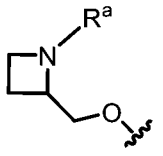
及

。

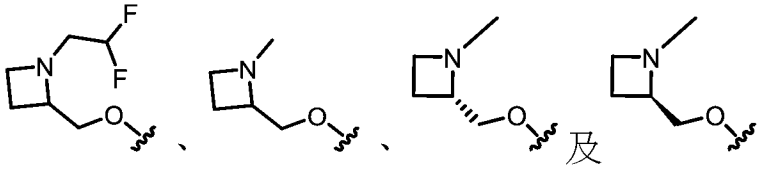
【0137】在一些實施例中，對於根據式I、IA、IA1、IB、IB1、IC、IC1、ID、ID1、IE、IE1、IF及IF1中之任一者之化合物，R^1係選自：



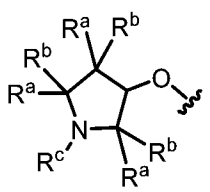
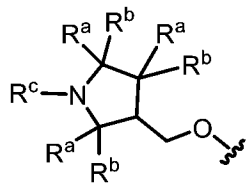
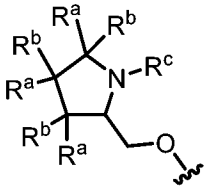
【0138】在一些實施例中，對於根據式I、IA、IA1、IB、IB1、IC、IC1、ID、ID1、IE、IE1、IF及IF1中之任一者之化合物，R^1係選自：

。

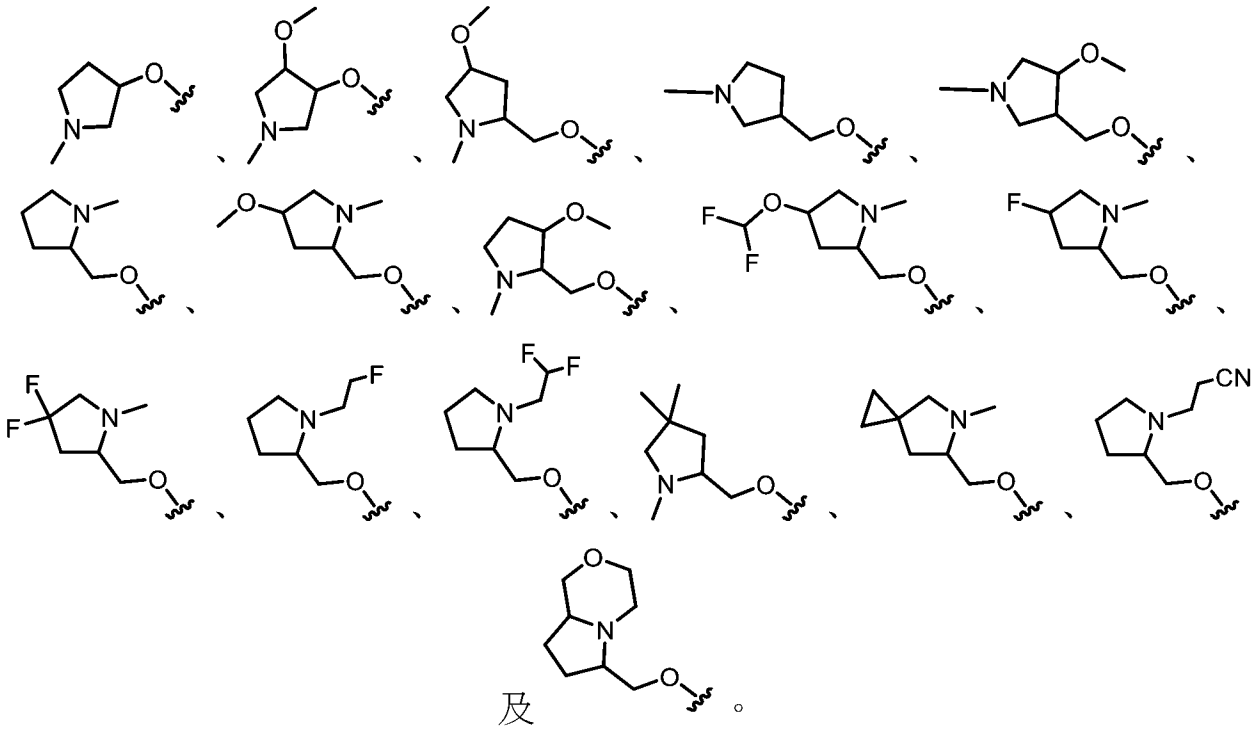
【0139】在一些實施例中，R^a為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為甲基。在一些實施例中，R^1係選自：

。

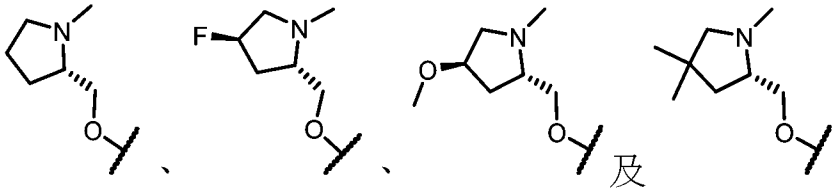
【0140】在一些實施例中，對於根據式I、IA、IA1、IB、IB1、IC、IC1、ID、ID1、IE、IE1、IF及IF1中之任一者之化合物，R^1係選自：


、

及

，

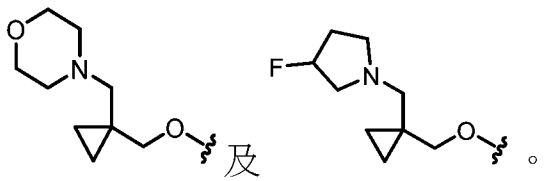
其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中R^a及R^b或R^c視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環。在一些實施例中，各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中連接至同一碳原子之R^a及R^b連接在一起以形成3-6員碳環。在一些實施例中，各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中R^a及R^c連接在一起以形成3-6員雜環。在一些實施例中，各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，一個R^a或R^b係選自鹵素、C_{1-6}烷基及-OR^{12}，且其他R^a及R^b基團為H。在一些實施例中，一個R^a或R^b為鹵素(例如，F)。在一些實施例中，兩個R^a基團、兩個R^b基團或R^a及R^b為鹵素(例如，F)。在一些實施例中，一個R^a或R^b為-OR^{12}（例如，-OCH_3或-CHF_2)。在一些實施例中，一個R^a或R^b為C_{1-6}烷基(例如，甲基)。在一些實施例中，兩個R^a基團、兩個R^b基團或R^a及R^b為C_{1-6}烷基(例如，甲基)。在一些實施例中，R^c係選自-CH_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2及-CH_2CH_2CN。在一些實施例中，R^a及R^b連接在一起以形成3-6員碳環，諸如環丙烷。在一些實施例中，連接至同一碳原子之R^a及R^b連接在一起以形成3-6員碳環，諸如環丙烷。在一些實施例中，R^a及R^c連接在一起以形成3-6員雜環。在一些實施例中，R^1係選自：



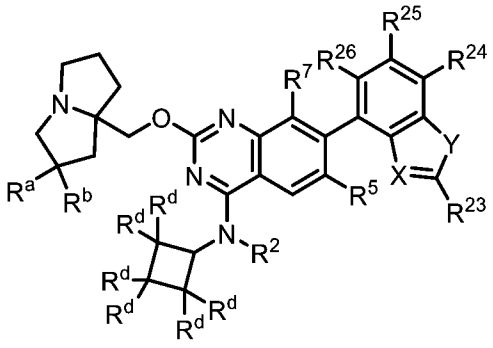
【0141】在一些實施例中，對於根據式I、IA、IA1、IB、IB1、IC、IC1、ID、ID1、IE、IE1、IF及IF1中之任一者之化合物，R^1係選自：



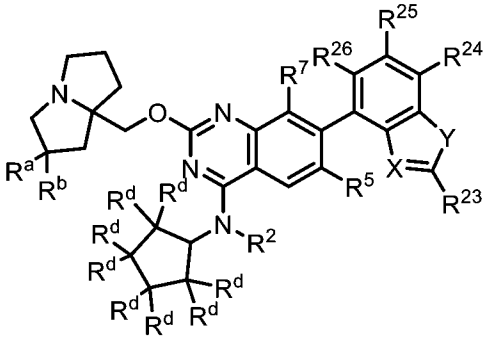
【0142】在一些實施例中，對於根據式I、IA、IA1、IB、IB1、IC、IC1、ID、ID1、IE、IE1、IF及IF1中之任一者之化合物，R^1係選自：



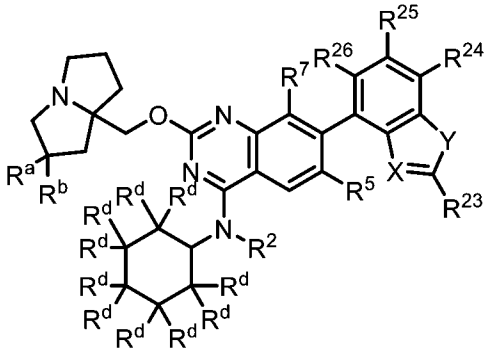
【0143】在一些實施例中，化合物為根據式IA2、IB2、IC2、ID2、IE2或IF2之化合物：



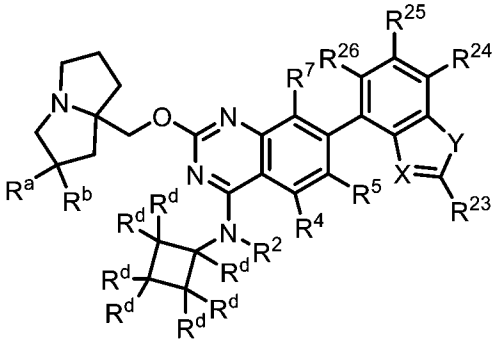
(IA2)、



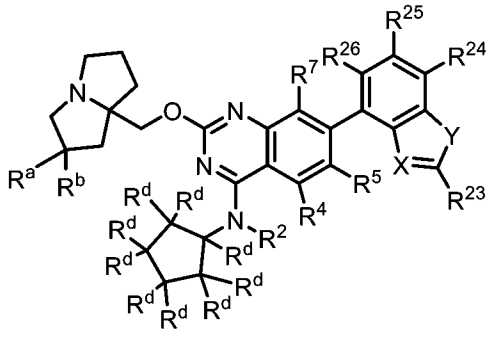
(IB2)、



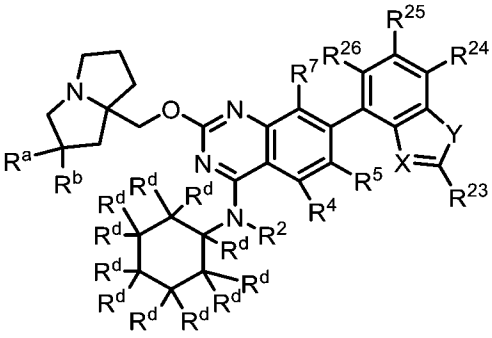
(IC2)、



(ID2)、



(IE2)、



(IF2)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^2係選自H及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^4當存在時為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、-OR^{12}、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^7係選自鹵素、-CN及H；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^d係獨立地選自H、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【0144】 在一些實施例中，化合物為根據式IA2之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IB2之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IC2之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式ID2之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。

在一些實施例中，化合物為根據式IE2之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IF2之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。

【0145】 在一些實施例中，化合物為根據式IA2之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IB2之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IC2之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式ID2之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IE2之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IF2之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0146】 在一些實施例中，對於根據式IA2、IB2、IC2、ID2、IE2及IF2中之任一者之化合物，X為C-CN且Y為S。在一些實施例中，X為C-CN且Y為O。在一些實施例中，X為N且Y為S。在一些實施例中，X為N且Y為O。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，且R^{23}為$-N(R^{12})_2$。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，且R^{23}為$-NH_2$。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，R^{23}為$-N(R^{12})_2$，且R^{24}為鹵素(例如，F)。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，R^{23}為$-N(R^{12})_2$，且R^{24}、R^{25}及R^{26}中之一或多者為鹵素(例如，F)。在一些實施例中，R^{26}為氘。

【0147】 在一些實施例中，對於根據式IA2、IB2、IC2、ID2、IE2及IF2中之任一者之化合物，R^a為鹵素。在一些實施例中，R^a為F。在一些實施例中，R^a為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施

例中，R^a為甲基。在一些實施例中，R^a為-OC_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為H。在一些實施例中，R^b為H。在一些實施例中，R^b為鹵素。在一些實施例中，R^b為F。在一些實施例中，R^b為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^b為甲基。在一些實施例中，R^a及R^b中之每一者為F。在一些實施例中，R^a及R^b中之每一者為甲基。

【0148】在一些實施例中，對於根據式IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1及IF2中之任一者之化合物，至少一個R^d係選自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，至少一個R^d係選自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，至少一個R^d係選自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，至少一個R^d係選自-OR^{12}及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，至少一個R^d為-OH。在一些實施例中，至少一個R^d為鹵素(例如，F)。在一些實施例中，至少一個R^d為-C(O)N(R^{14})$_2$。在一些實施例中，至少一個R^d為-C(O)N(R^{14})$_2$，其中各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基。在一些實施例中，至少一個R^d為-C(O)N(CH_3)$_2$。在一些實施例中，當R^d為-C(O)N(R^{14})$_2$時，則至少一個R^{14}不為H。在一些實施例中，當R^d為-C(O)N(R^{14})$_2$時，則各R^{14}為C_{1-6}烷基(例如，甲基或乙基)。在一些實施例

中，各R^d為H。

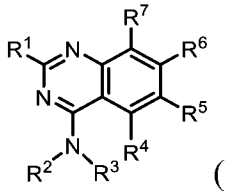
【0149】在一些實施例中，對於根據式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1及IF2中之任一者之化合物，R^2為H。在一些實施例中，R^2為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^2為未經取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^2為經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^2為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-2}烷基。在一些實施例中，R^2為未經取代之C_{1-2}烷基。在一些實施例中，R^2為經一或多個R^{13}取代之C_{1-2}烷基。在一些實施例中，R^2為甲基。在一些實施例中，R^2為乙基。

【0150】在一些實施例中，對於根據式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1及IF2中之任一者之化合物，R^5為H。在一些實施例中，R^5為鹵素(例如，F或Cl)。在一些實施例中，R^5為Cl。在一些實施例中，R^5為F。在一些實施例中，R^5為-CN。在一些實施例中，R^5為$-OR^{12}$，其中R^{12}係選自C_{1-6}烷基及H。在一些實施例中，R^5為$-OCH_3$。在一些實施例中，R^5為$-OCF_3$。在一些實施例中，R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-2}烷基。在一些實施例中，R^5係選自未經取代之C_{1-6}烷基，諸如甲基或乙基。在一些實施例中，R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^5為經一或多個鹵素，諸如一或多個氟取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^5為$-CF_3$。在一些實施例中，R^5為$-CHF_2$。在一些實施例中，R^5係選自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$及$-CH_2CH_3$。在一些實施例中，R^5係選自-

CH_3、$-CH_2CH_3$、$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CF_2CH_3$及$-CH_2CN$。在一些實施例中，R^5為經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基，其中各R^{13}係獨立地選自$-OR^{14}$、-CN及$-N(R^{14})_2$。在一些實施例中，R^5為$-CH_2CN$。在一些實施例中，R^5為3-6員雜環。在一些實施例中，R^5為5-6員雜芳基，諸如呋喃。

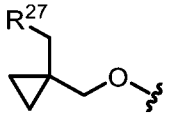
【0151】在一些實施例中，對於根據式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1及IF2中之任一者之化合物，R^7為H。在一些實施例中，R^7為鹵素(例如，F或Cl)。在一些實施例中，R^7為Cl。在一些實施例中，R^7為F。在一些實施例中，R^7為-CN。

【0152】在另一個態樣中，本揭示案提供由式II'表示之化合物：



(II')

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自$-OR^8$及；

R^2係選自H、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之4-9員雜環；

R^4為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、$-OR^{12}$、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{10}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6員碳環)、-C(O)(3-8員雜環)、-C(O)(5-6員雜芳基)、-C(O)O(3-6員碳環)、-C(O)O(3-6員雜環)、-C(O)O(C_{1-6}伸烷基)(3-6員雜環)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)OR^{14}、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素、5-6員雜芳基、3-6員碳環、3-6員雜環及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基視情況經氘化且未經取代或經一或多個R^{20}取代，其中任何3-6員碳環、5-6員雜芳基或3-6員或3-8員雜環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代，且其中兩個R^{10}視情況連接在一起以與其所連接之原子一起形成3-6員碳環或雜環；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自3-6員碳環、3-6員雜環、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基視情況經氘化；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-N(R^{12})$_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-OC_{1-6}鹵烷基、=O、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-C(O)(C_{1-6}烷基)、3-6員碳環、苯基及鹵素；

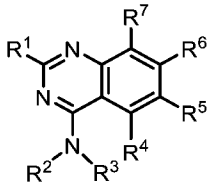
R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、$-OR^{12}$及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

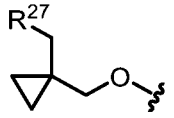
【0153】 在一些實施例中，本揭示案提供式II'化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0154】 在另一個態樣中，本揭示案提供由式II表示之化合物：



(II)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自$-OR^8$及；

R^2係選自H、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之4-9員雜環，前提條件為(i)當該雜環含有氮原子時，該氮原子經R^{10}取代，或(ii)該雜環不包含-NH-部分；

R^4為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、$-OR^{12}$、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經

一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{10}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6員碳環)、-C(O)(3-8員雜環)、-C(O)(5-6員雜芳基)、-C(O)O(3-6員碳環)、-C(O)O(3-6員雜環)、-C(O)O(C_{1-6}伸烷基)(3-6員雜環)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)OR^{14}、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素、5-6員雜芳基、3-6員碳環及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基視情況經氘化且未經取代或經一或多個R^{20}取代；其中任何3-6員碳環、5-6員雜芳基或3-6員或3-8員雜環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代；且其中兩個R^{10}視情況連接在一起以與其所連接之原子一起形成3-6員碳環或雜環；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自3-6員碳環、3-6員雜環、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基視情況經氘化；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-N(R^{12})$_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-OC_{1-6}鹵烷基、=O、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-C(O)(C_{1-6}烷基)、3-6員碳環、苯基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}、3-6員碳環及H，其

中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【0155】 在一些實施例中，本揭示案提供式II化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0156】 在一些實施例中，本揭示案提供式II化合物，其中：

R^1為-OR^8；

R^2係選自C_{1-6}烷基及3-6員碳環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之4-9員雜環，前提條件為(i)當該雜環含有氮原子時，該氮原子經R^{10}取代，或(ii)該雜環不包含-NH-部分；

R^4為H；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7為鹵素；

R^8為烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{10}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6員碳環)、-C(O)(3-8員雜環)、-C(O)(5-6員雜芳基)、-C(O)O(3-6員碳環)、-C(O)O(3-6員雜環)、-C(O)O(C_{1-6}伸烷基)(3-6員雜環)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素、5-6員雜芳基、3-6員碳環及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基視情況經氘化且未經取代或經一或多個R^{20}取代；其中任何3-6員

碳環、5-6員雜芳基或3-6員或3-8員雜環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自鹵素；

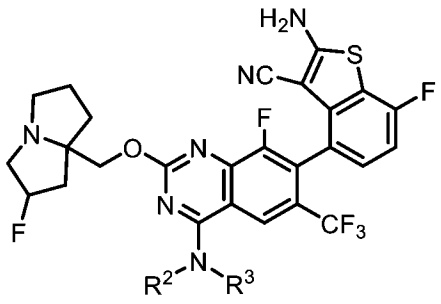
各R^{14}係獨立地選自3-6員碳環、3-6員雜環、C_{1-6}烷基及H；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$-N(R^{12})_2$及-CN；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$鹵烷基、-CN、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、3-6員碳環、苯基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環。

【0157】 在一些實施例中，本揭示案提供式II'或II化合物，其中該化合物具有式II-a：



(II-a)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中R^2及R^3單獨及組合地如上文針對式II所定義且在本文之類別及子類中描述。在一些實施例中，R^2及R^3單獨及組合地如上文針對式II'所定義且在本文之類別及子類中描述。在一些實施例中，本揭示案提供式II-a化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0158】 在一些實施例中，對於根據式II、II'及II-a中之任一者之化

合物，R^3為包括一或多個選自O、S及N之雜原子的4-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為包括一或多個選自O、S及N之雜原子的4-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代，前提條件為當該雜環含有氮原子時，該氮原子經R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為包括一個選自O及S之雜原子的4-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為包括一個選自O、S及N之雜原子的4-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代，前提條件為當該雜環含有氮原子時，該氮原子經R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為包括1個選自O、S及N之雜原子的4-6員雜環，其中該雜環經1-4個R^{10}取代，前提條件為當該雜環含有氮原子時，該氮原子經R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為包括氮原子之4-6員雜環，其中該雜環經1-4個R^{10}取代，前提條件為該氮原子經R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為包括硫原子之4-6員雜環，其中該雜環經1-4個R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為包括氧原子之4-6員雜環，其中該雜環經1-4個R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為經0-4個R^{10}取代之吡咯啶，前提條件為該雜環之氮原子經R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為經1-4個R^{10}取代之吡咯啶，前提條件為該雜環之氮原子經R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為經0-4個R^{10}取代之氧雜環丁烷或硫雜環丁烷。在一些實施例中，R^3為經1-4個R^{10}取代之氧雜環丁烷或硫雜環丁烷。在一些實施例中，R^3為經0-4個R^{10}取代之四氫呋喃或四氫噻吩。在一些實施例中，R^3為經1-4個R^{10}取代之四氫呋喃或四氫噻吩。在一些實施例中，R^3為經一或多個R^{10}取代之4-6員雜環，其中至少一個R^{10}係選自-OR^{12}及經-OH取代之C_{1-6}烷基，前提條件為當該雜環含有氮原子時，該氮原子經R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為經一或多個R^{10}取代之4-6員

雜環，其中至少一個R^{10}為未經取代之C_{1-6}烷基，前提條件為當該雜環含有氮原子時，該氮原子經R^{10}取代。在一些實施例中，R^3係選自經一或多個R^{10}取代之4-6員雜環，前提條件為當該雜環含有氮原子時，該氮原子經R^{10}取代，其中各R^{10}係獨立地選自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^3係選自經一或多個R^{10}取代之4-6員雜環，前提條件為當該雜環含有氮原子時，該氮原子經R^{10}取代，其中各R^{10}係獨立地選自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6員碳環)、-C(O)(3-7員雜環)、-C(O)(5-6員雜芳基)、-C(O)O(3-6員雜環)、-C(O)O(C_{1-6}伸烷基)(3-6員雜環)、-C(O)OR^{14}、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素、3-6員碳環及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基，其中任何3-6員碳環、5-6員雜芳基或3-6員雜環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^3係選自經一或多個R^{10}取代之4-6員雜環，前提條件為當該雜環含有氮原子時，該氮原子經R^{10}取代，且各R^{10}係獨立地選自-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6員碳環)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，且任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^3係選自經一或多個R^{10}取代之4-6員雜環，前提條件為當該雜環含有氮原子時，該氮原子經R^{10}取代，其中至少一個R^{10}係選自-C(O)(C_{1-6}烷基)及-C(O)O(C_{1-6}烷基)。在一些實施例中，兩個R^{10}連接在一起以與其所連接之原子一起形成3-6員碳環或雜環。在一些實施例中，連接至相鄰原子之兩個R^{10}連接在一起以與其所連接之原子一起形成3-6員碳環或雜環。在一些實施例

中，連接至相鄰原子之兩個R^{10}連接在一起以與其所連接之原子一起形成5-6員雜環，諸如吡咯啶或噁唑啶。在一些實施例中，藉由兩個R^{10}連接形成之3-6員碳環或雜環經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，藉由兩個R^{10}連接形成之5-6員雜環經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，藉由兩個R^{10}連接形成之5-6員雜環(例如，吡咯啶或噁唑啶)經=O取代。在一些實施例中，各R^{10}係獨立地選自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6員碳環)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，且其中兩個R^{10}視情況連接在一起以與其所連接之原子一起形成3-6員碳環或雜環。在一些實施例中，各R^{10}係獨立地選自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6員碳環)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，各R^{10}係獨立地選自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，各R^{10}係獨立地選自-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6員碳環)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，且任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代。

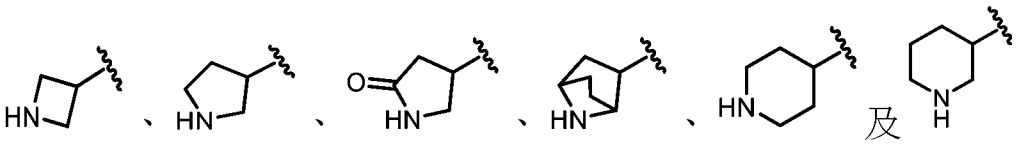
【0159】 在一些實施例中，對於根據式II、II'及II-a中之任一者之化合物，R^3為包括一或多個選自O、S及N之雜原子的7-9員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為包括一或多個選自O、S及N之雜原子的7-9員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個

R^{10}取代，前提條件為(i)當該雜環含有氮原子時，該氮原子經R^{10}取代，或(ii)該雜環不包含-NH-部分。在一些實施例中，R^3為包括一或多個選自O、S及N之雜原子的7-9員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代，前提條件為(i)當該雜環含有氮原子時，該氮原子經R^{10}取代，或(ii)當該雜環含有單環時，該雜環不包含-NH-部分。在一些實施例中，R^3為包括一或多個選自O、S及N之雜原子的7-9員橋聯雜環，其中該橋聯雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為包括一或多個選自O、S及N之雜原子的7-9員橋聯雜環，其中該橋聯雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代，前提條件為(i)當該橋聯雜環含有氮原子時，該氮原子經R^{10}取代，或(ii)該橋聯雜環不包含-NH-部分。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之橋聯吡咯啶。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之橋聯吡咯啶，前提條件為該橋聯吡咯啶不包含NH部分。在一些實施例中，R^3為經一或多個R^{10}取代之橋聯吡咯啶，前提條件為該橋聯吡咯啶不包含NH部分。在一些實施例中，R^3為包含稠環系統且包括一或多個選自O、S及N之雜原子的7-9員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為包含稠環系統且包括一或多個選自O、S及N之雜原子的7-9員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代，前提條件為(i)當該雜環含有氮原子時，該氮原子經R^{10}取代，或(ii)該雜環不包含-NH-部分。在一些實施例中，R^3為包含含有兩個環之稠環系統的7-9員雜環，其中該雜環包括一或多個選自O、S及N之雜原子，且該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。在一些實施例中，R^3為包含含有兩個環之稠環系統的7-9員雜環，其中該雜環包括一或多個選自O、S及N之雜原子，且該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代，前提條件

為(i)當該雜環含有氮原子時，該氮原子經R^{10}取代，或(ii)該雜環不包含-NH-部分。在一些實施例中，R^3包含含有兩個環之稠環系統，其中至少一個環為未經取代或經一或多個R^{10}取代之5員雜環。在一些實施例中，R^3包含含有兩個環之稠環系統，其中至少一個環為未經取代或經一或多個R^{10}取代之吡咯啶。在一些實施例中，R^3包含含有兩個環之稠環系統，其中各環為未經取代或經一或多個R^{10}取代之5員雜環。在一些實施例中，R^3包含含有兩個環之稠環系統，其中一個環為未經取代或經一或多個R^{10}取代之5員雜環且第二個環為未經取代或經一或多個R^{10}取代之6員雜環。在一些實施例中，R^3包含含有兩個環之稠環系統，其中一個環為未經取代或經一或多個R^{10}取代之吡咯啶且第二個環為未經取代或經一或多個R^{10}取代之哌啶、噁嗪烷、噁唑啶、咪唑啶或吡咯啶。在一些實施例中，稠環系統經至少一個R^{10}取代，其中該至少一個R^{10}係選自=O及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

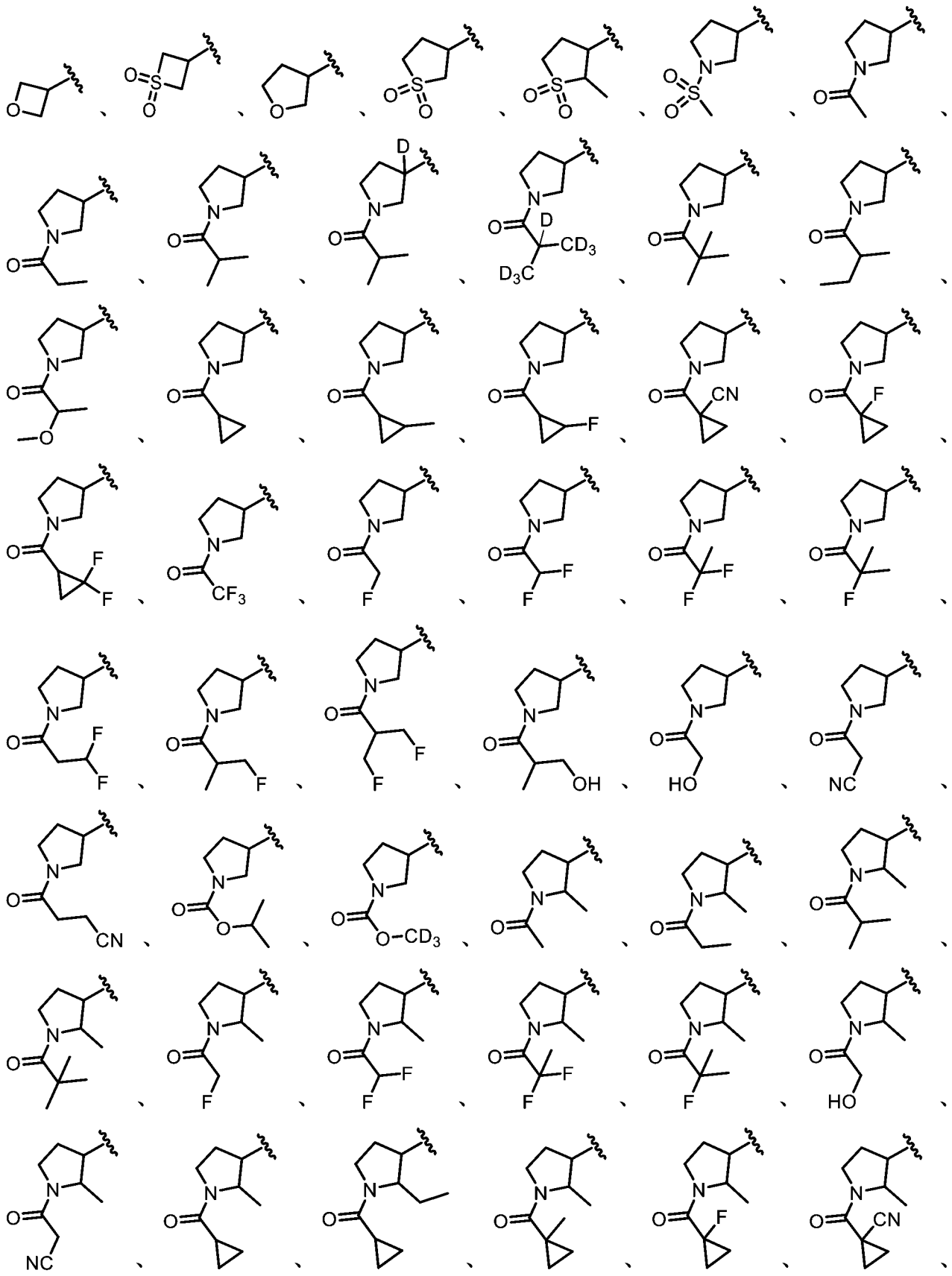
【0160】 在一些實施例中，當R^{10}為$-C(O)N(R^{14})_2$時，則至少一個R^{14}不為H。在一些實施例中，當R^{10}為$-C(O)N(R^{14})_2$時，則各R^{14}為C_{1-6}烷基(例如，甲基或乙基)。

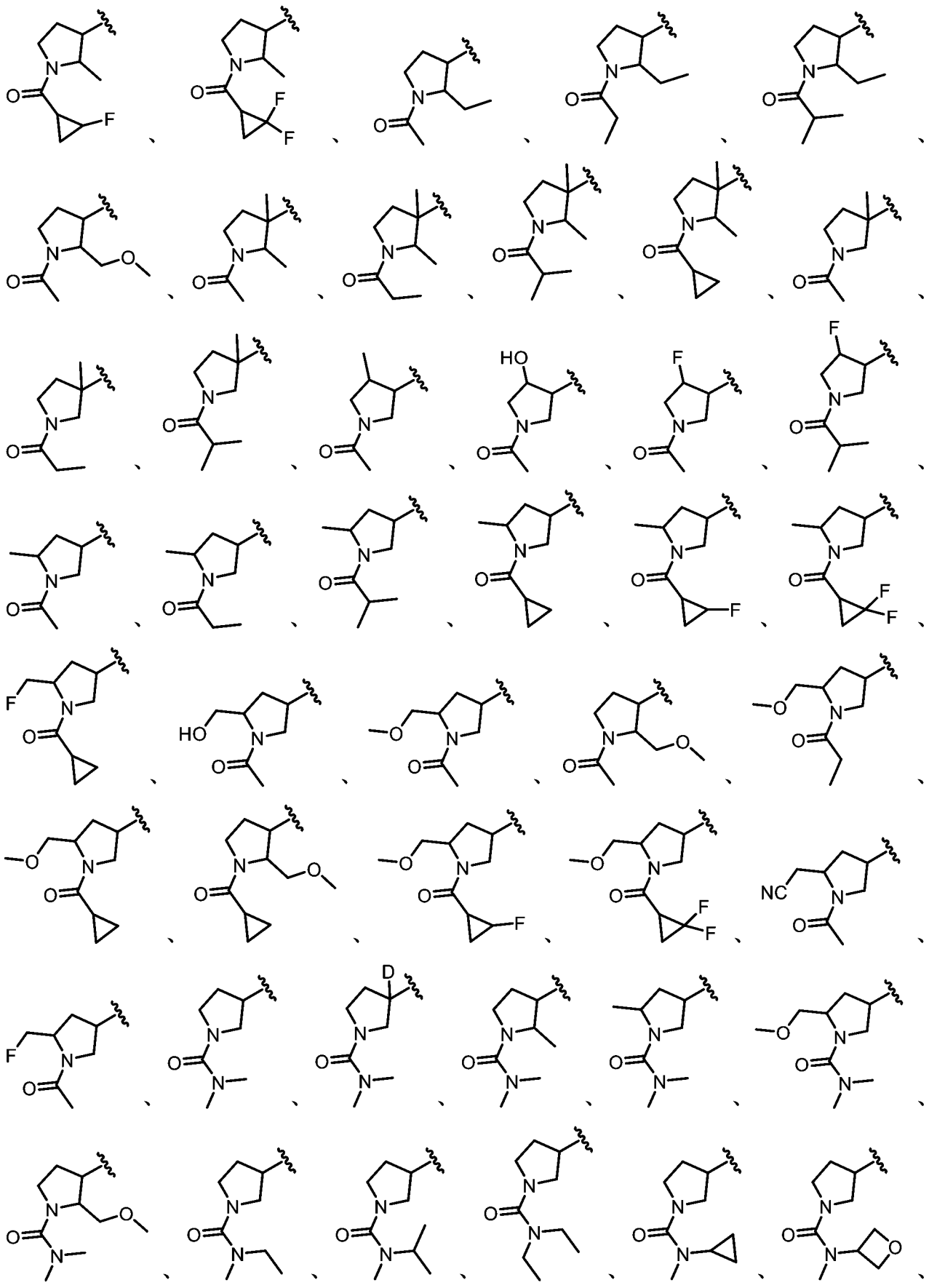
【0161】 在一些實施例中，對於根據式II'或II-a之化合物，R^3係選自：

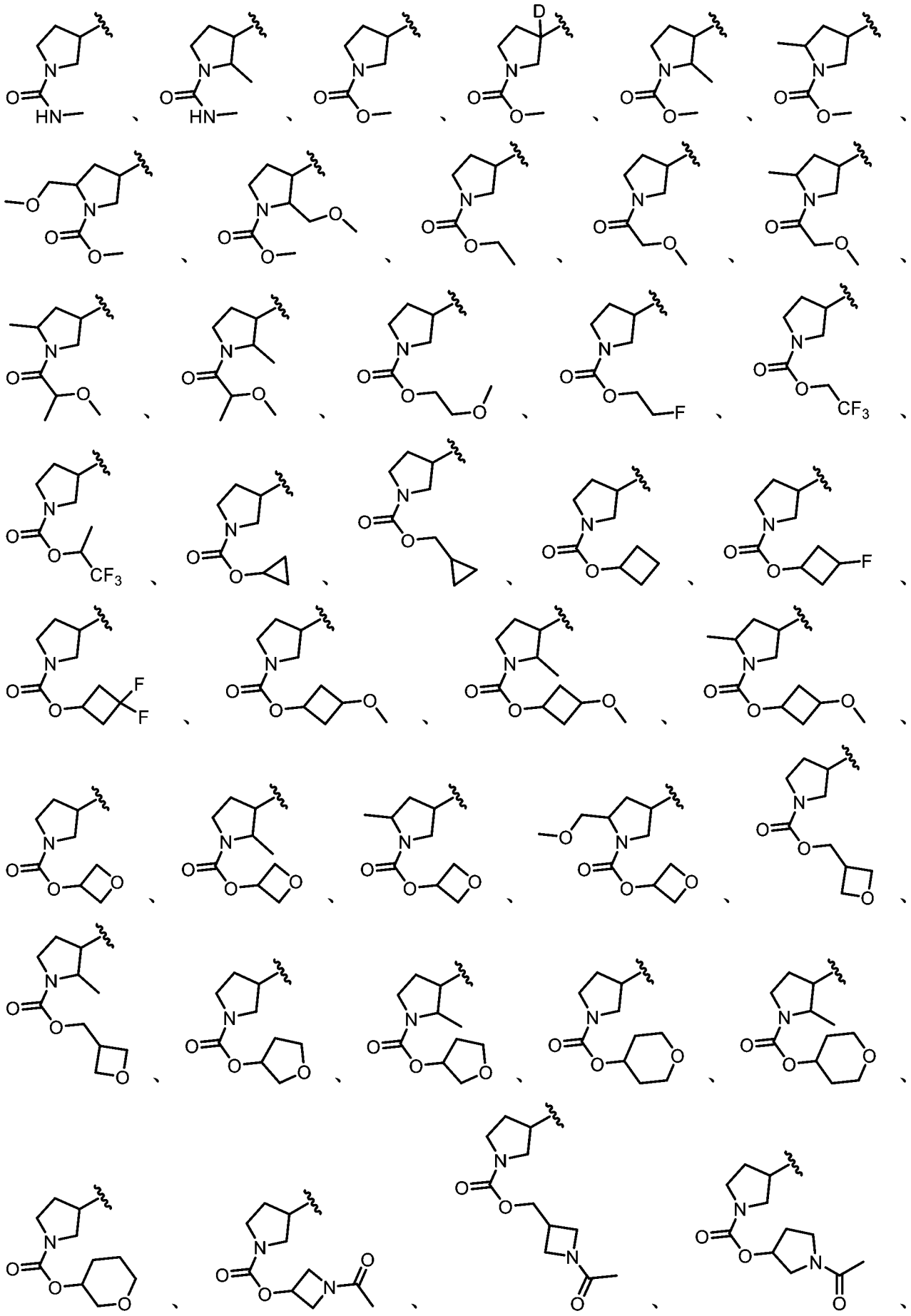


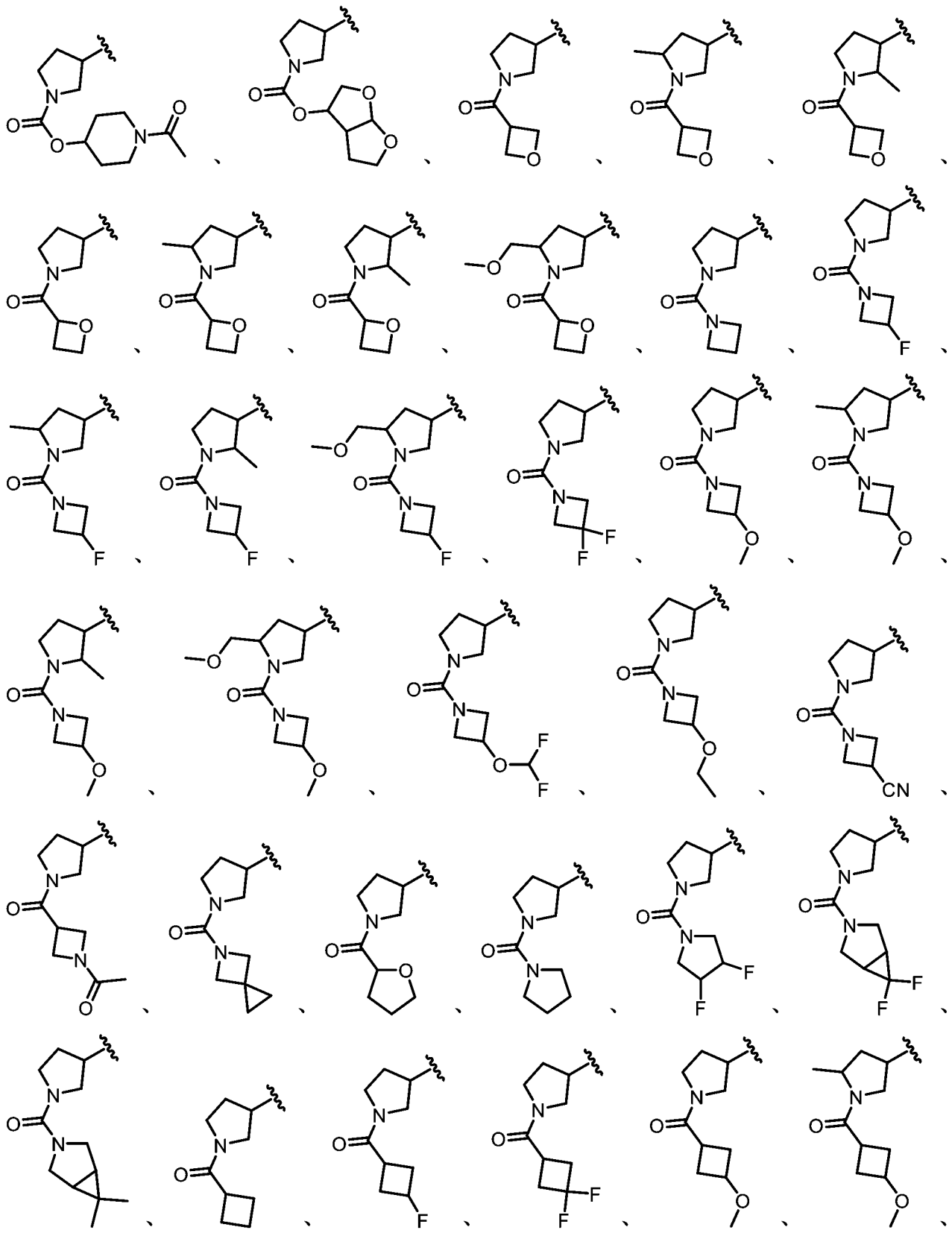
其中任一者視情況進一步經一或多個R^{10}取代。

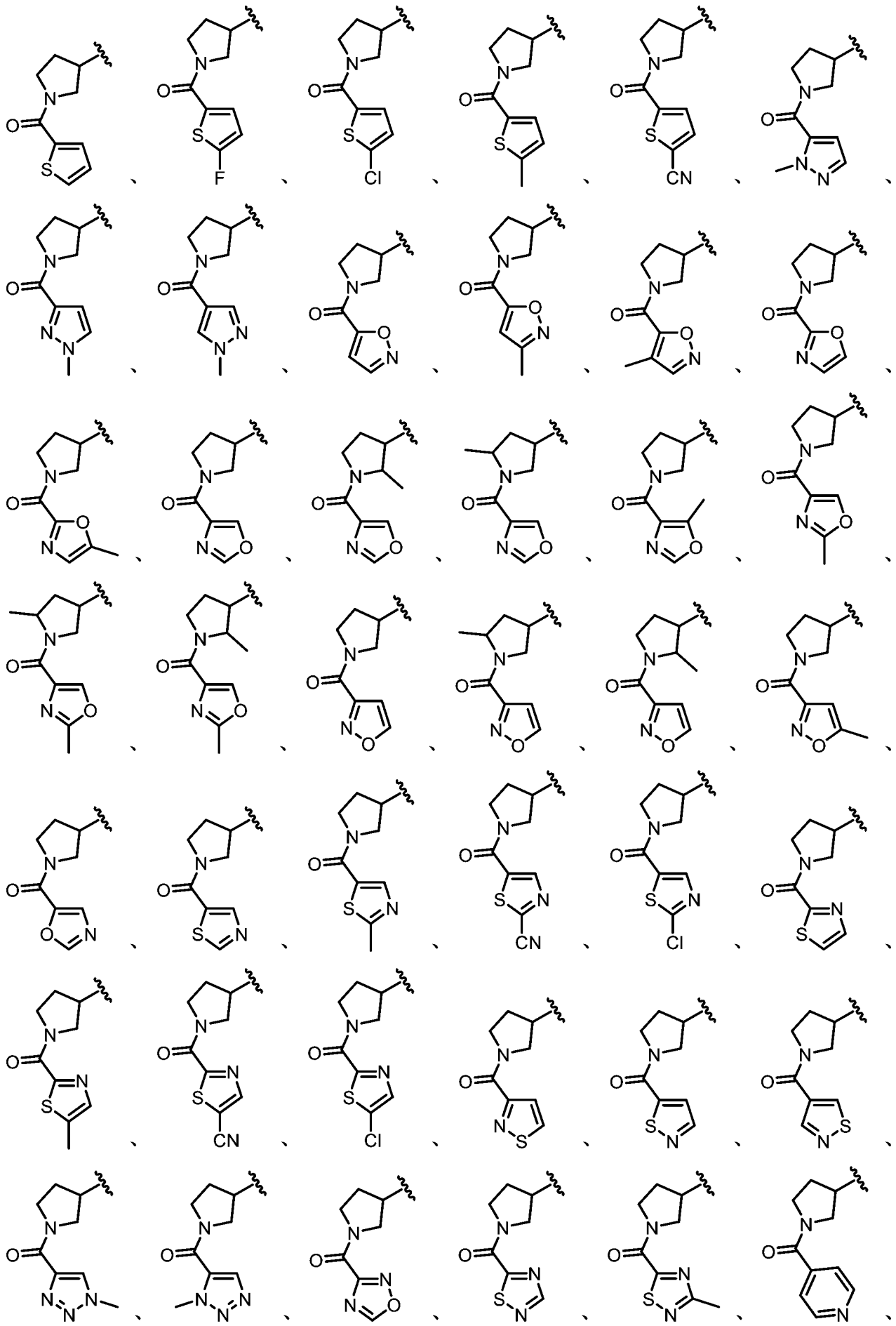
【0162】 在一些實施例中，對於根據式II'、II及II-a中之任一者之化合物，R^3係選自：

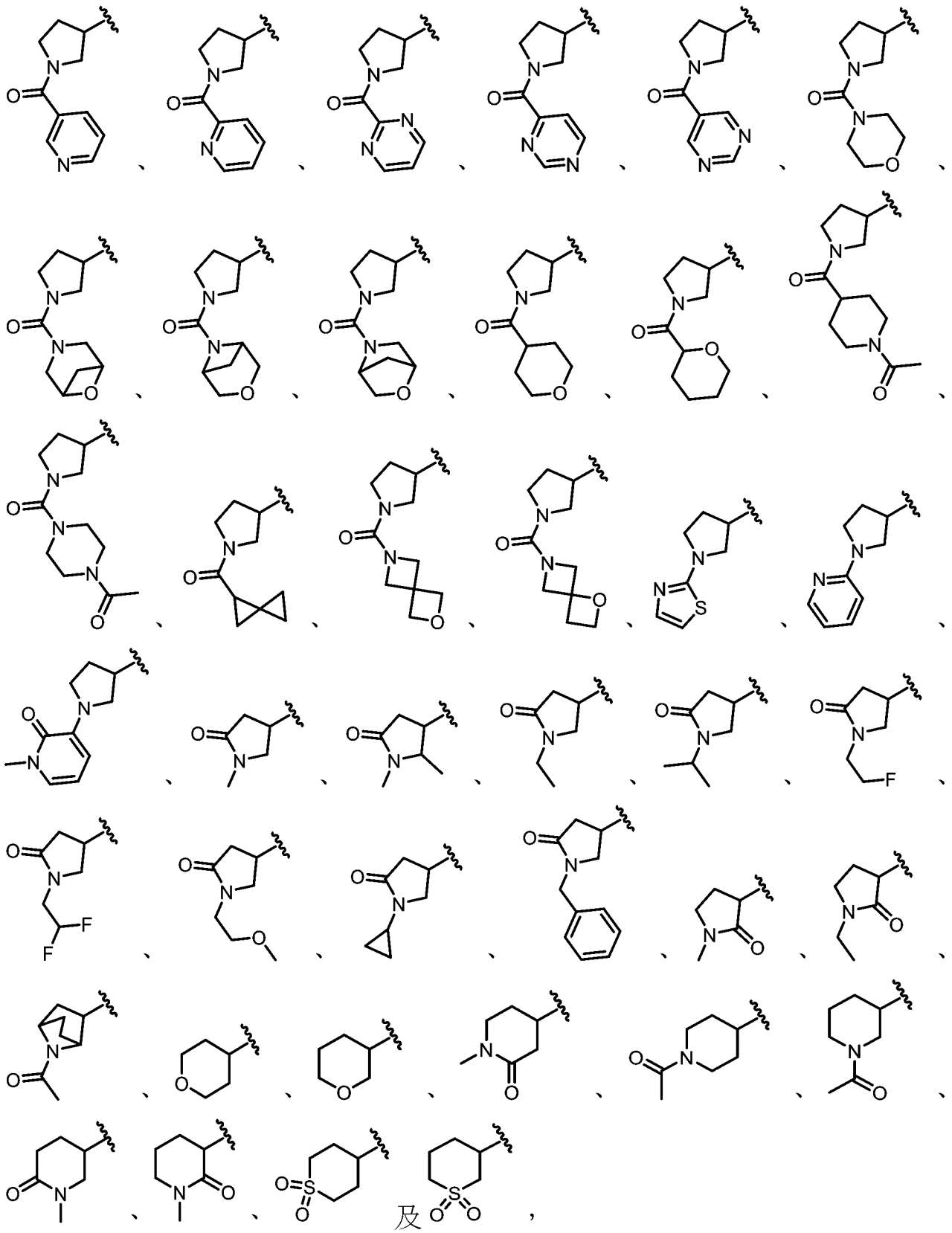






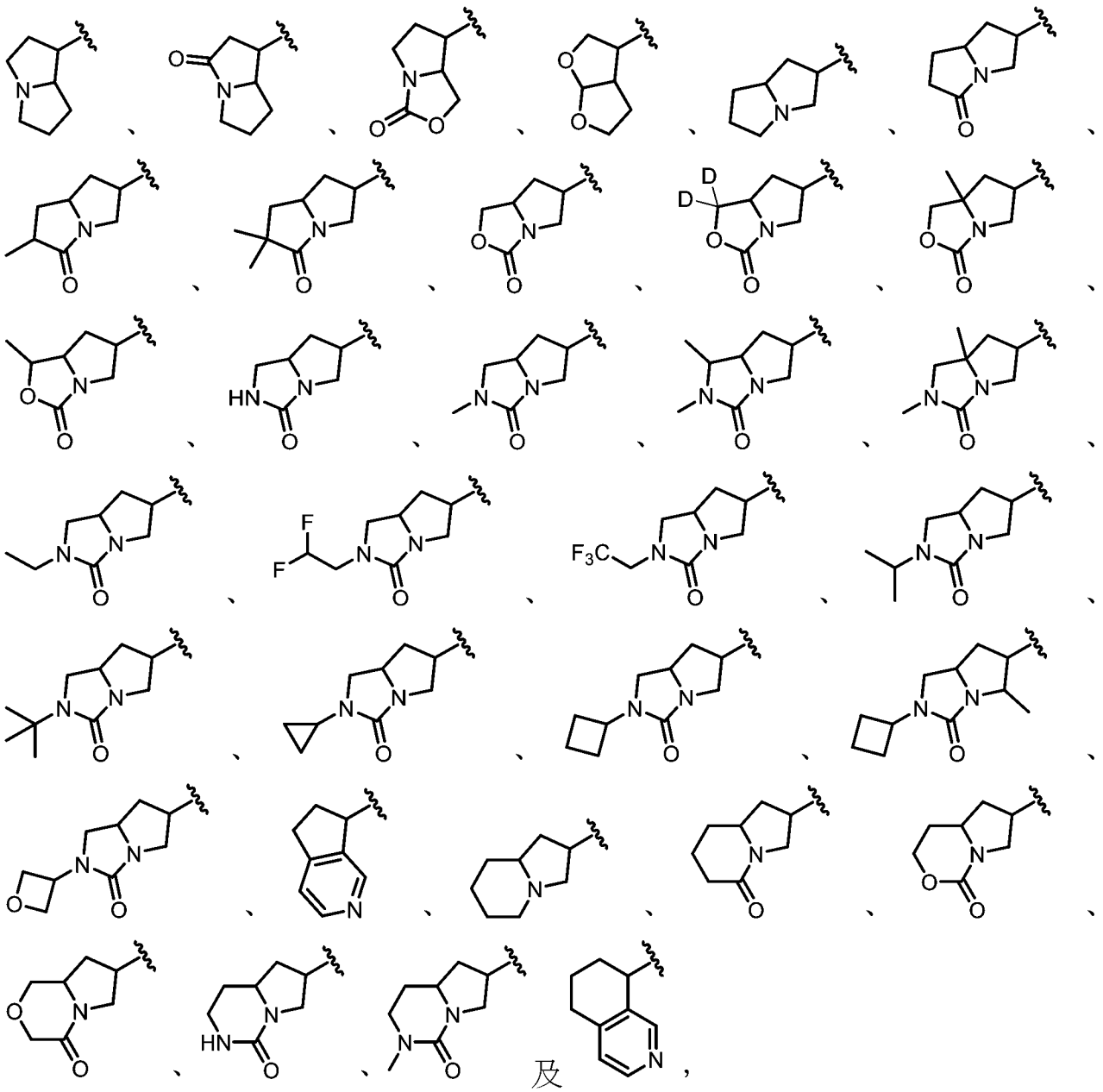






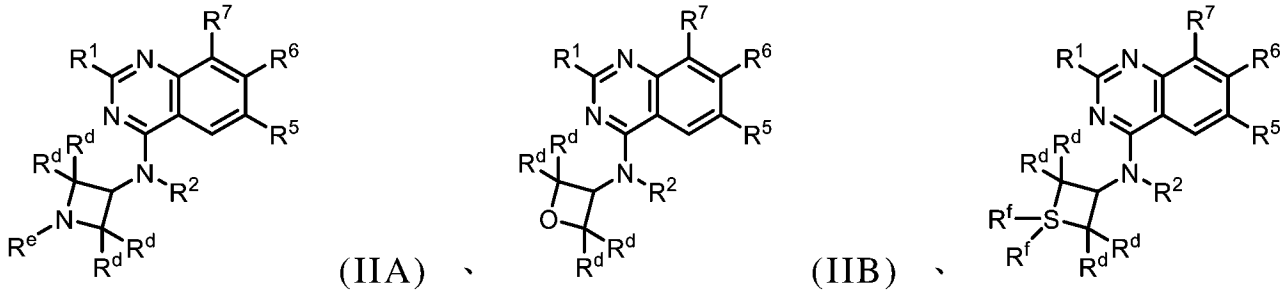
其中任一者視情況進一步經一或多個R^{10}取代。

【0163】在一些實施例中，對於根據式II'或II之化合物，R^3係選自：

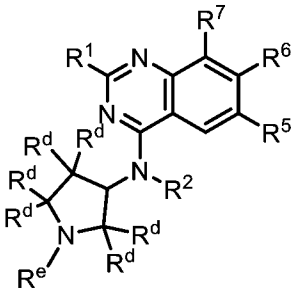


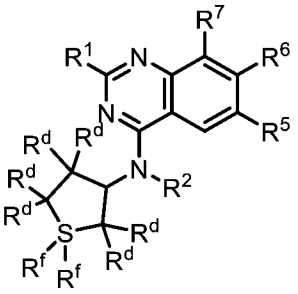
其中任一者視情況進一步經一或多個R^{10}取代。

【0164】在一些實施例中，化合物為根據式IIA、IIB、IIC、IID、IIE、IIF、IIG、IIH、IIJ、IIK、IIL、IIM、IIN、IIP、IIQ、IIR、IIS、IIT、IIU、IIV、IIW、IIX、IIY或IIZ之化合物：

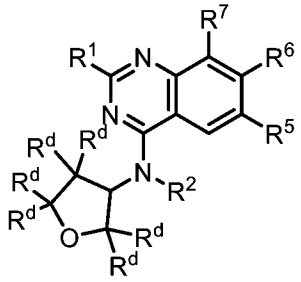


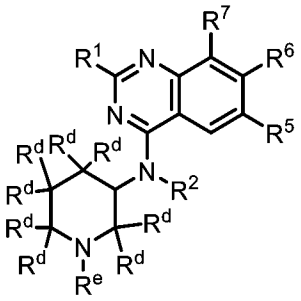
(IIA)、(IIB)、

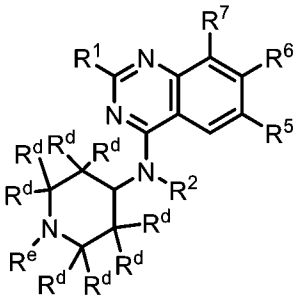
(IIC)、

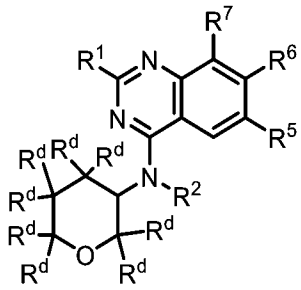
(IID)、

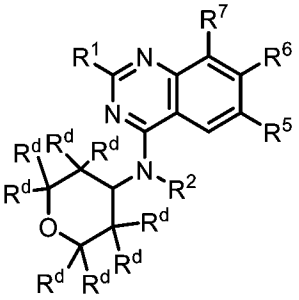
(IIE)、



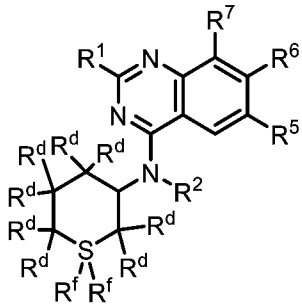
(IIF)、

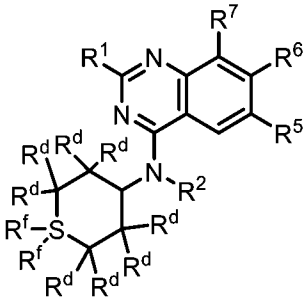
(IIG)、

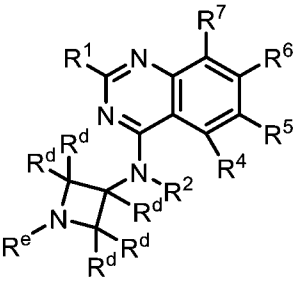
(IIH)、

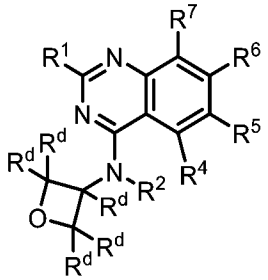
(IIJ)、

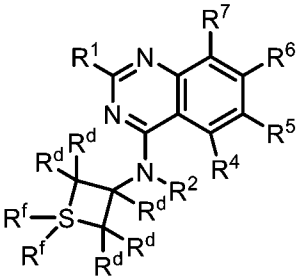
(IIK)、

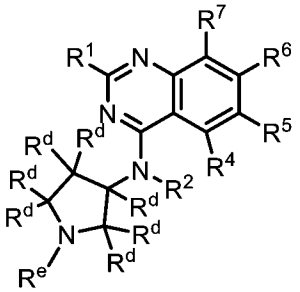


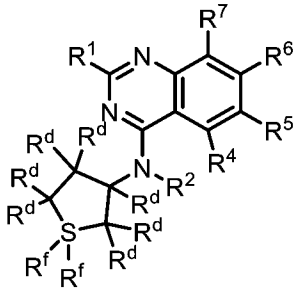
(IIL)、

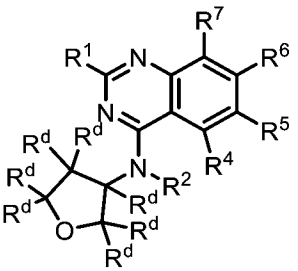
(IIM)、

(IIN)、

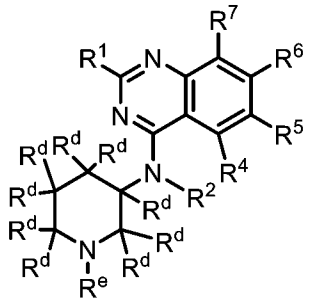
(IIP)、

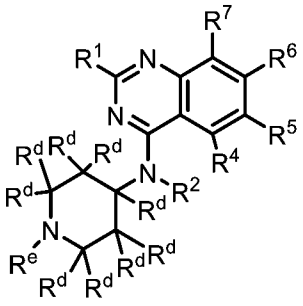
(IIQ)、

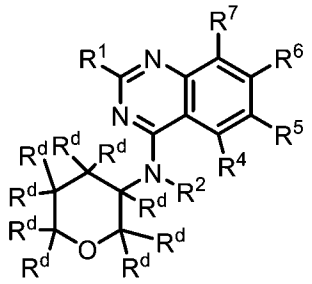
(IIR)、

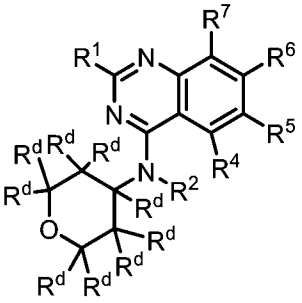
(IIS)、

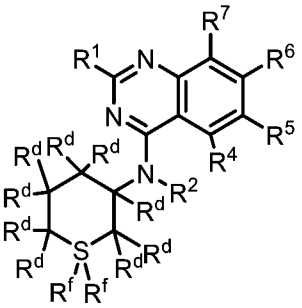
(IIT)、

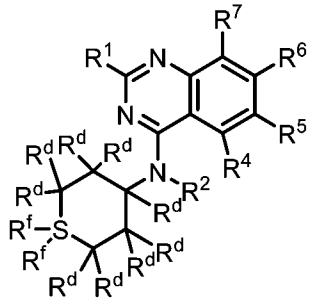


(IIU)、

(IIV)、

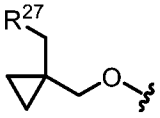
(IIW)、

(IIX)、

(IIY)、

(IIZ)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^2係選自H、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^4當存在時為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、-OR^{12}、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{14}$、-CN、$-N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自3-6員碳環、3-6員雜環、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基視情況經氘化；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、$-N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$鹵烷基、=O、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、3-6員碳環、苯基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$、3-6員碳環及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^d係獨立地選自H、氘、$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OH、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)(3-6$員碳環)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，且其中任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代；

R^e若存在，則係選自$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OH、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)O(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)OR^{14}$、$-C(O)(3-6$員碳環)、-

C(O)(3-8員雜環)、-C(O)(5-6員雜芳基)、-C(O)O(3-6員碳環)、-C(O)O(3-6員雜環)、-C(O)O(C_{1-6}伸烷基)(3-6員雜環)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、5-6員雜芳基、3-6員碳環及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基視情況經氘化且未經取代或經一或多個R^{20}取代，且其中任何3-6員碳環、5-6員雜芳基或3-6員或3-8員雜環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代；且

各R^f視情況不存在且若存在，則係選自=O、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及-N(C_{1-6}烷基)$_2$。

【0165】在一些實施例中，化合物為根據式IIA之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIB之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIC之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IID之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIE之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIF之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIG之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIH之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之

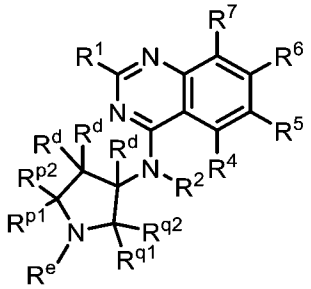
鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIJ之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIK之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIL之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIM之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIN之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIP之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIQ之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIR之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIS之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIT之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIU之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIV之化合物或其鹽(例如，

醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIW之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIX之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIY之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIZ之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。

【0166】在一些實施例中，化合物為根據式IIA之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIB之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIC之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IID之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIE之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIF之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIG之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIH之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIJ之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIK之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIL之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIM之化合物或其鹽(例

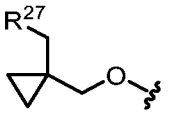
如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIN之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIP之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIQ之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIR之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIS之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIT之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIU之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIV之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIW之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIX之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIY之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIZ之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0167】 在一些實施例中，化合物為根據式IIAA之化合物：



(IIAA)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自-OR^8及  ；

R^2係選自H、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^4為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、$-OR^{12}$、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{14}$、-CN、$-N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自3-6員碳環、3-6員雜環、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基視情況經氘化；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、$-N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$鹵烷基、=O、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、3-6員碳環、苯基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$、3-6員碳環及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷

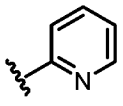
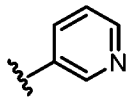
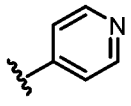
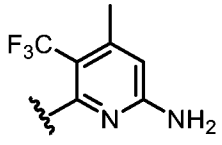
基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^d係獨立地選自H、氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6員碳環)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素、3-6員碳環、3-6員雜環及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，其中任何3-6員碳環或3-6員雜環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代；且

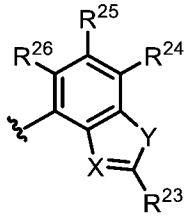
(i) R^{q1}、R^{q2}及R^{p2}各自獨立地選自R^d，且R^e及R^{p1}與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^d取代之5-6員雜環；或

(ii) R^{p1}、R^{p2}及R^{q2}各自獨立地選自R^d，且R^e及R^{q1}與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^d取代之5-6員雜環。

【0168】在一些實施例中，化合物為根據式IIAA之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0169】在一些實施例中，對於根據式II、II'、II-a、IIA、IIB、IIC、IID、IIE、IIF、IIG、IIH、IIJ、IIK、IIL、IIM、IIN、IIP、IIQ、IIR、IIS、IIT、IIU、IIV、IIW、IIX、IIY、IIZ及IIAA中之任一者之化合物，R^6為經一或多個R^{15}取代之單環雜芳基。在一些實施例中，R^6為經一或多個R^{15}取代之吡啶。在一些實施例中，至少一個R^{15}係選自C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，至少一個R^{15}為-$N(R^{12})_2$。在一些實施例中，R^6係選自、及，其中任一者視情況經一或多個R^{15}取代。在一些實施例中，R^6為。

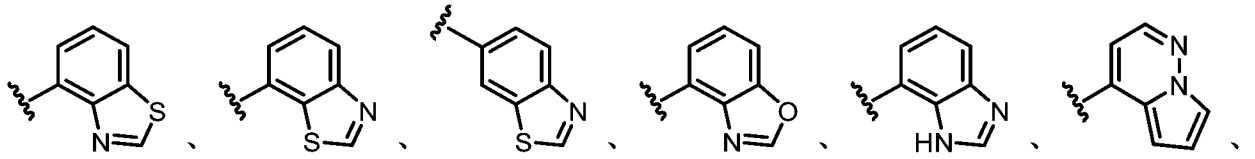
【0170】在一些實施例中，對於根據式II、II'、II-a、IIA、IIB、IIC、IID、IIE、IIF、IIG、IIH、IIJ、IIK、IIL、IIM、IIN、IIP、IIQ、IIR、IIS、IIT、IIU、IIV、IIW、IIX、IIY、IIZ及IIAA中之任一者之化合物，R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基。在一些實施例中，R^6係選自：

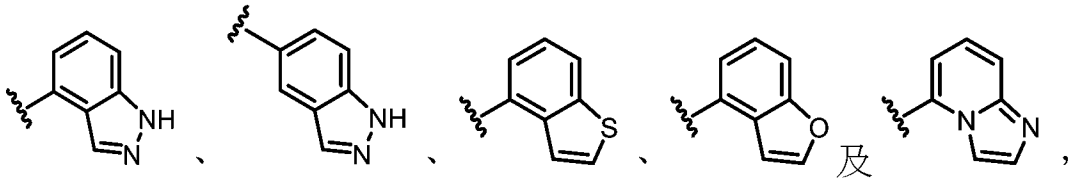


，

其中X係選自N及C-CN；Y係選自O及S；R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，X為C-CN且Y為S。在一些實施例中，X為C-CN且Y為O。在一些實施例中，X為N且Y為S。在一些實施例中，X為N且Y為O。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，且R^{23}為-N(R^{12})$_2$。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，且R^{23}為-NH_2。在一些實施例中，R^{24}為鹵素(例如，氟)。在一些實施例中，R^{26}為氘。

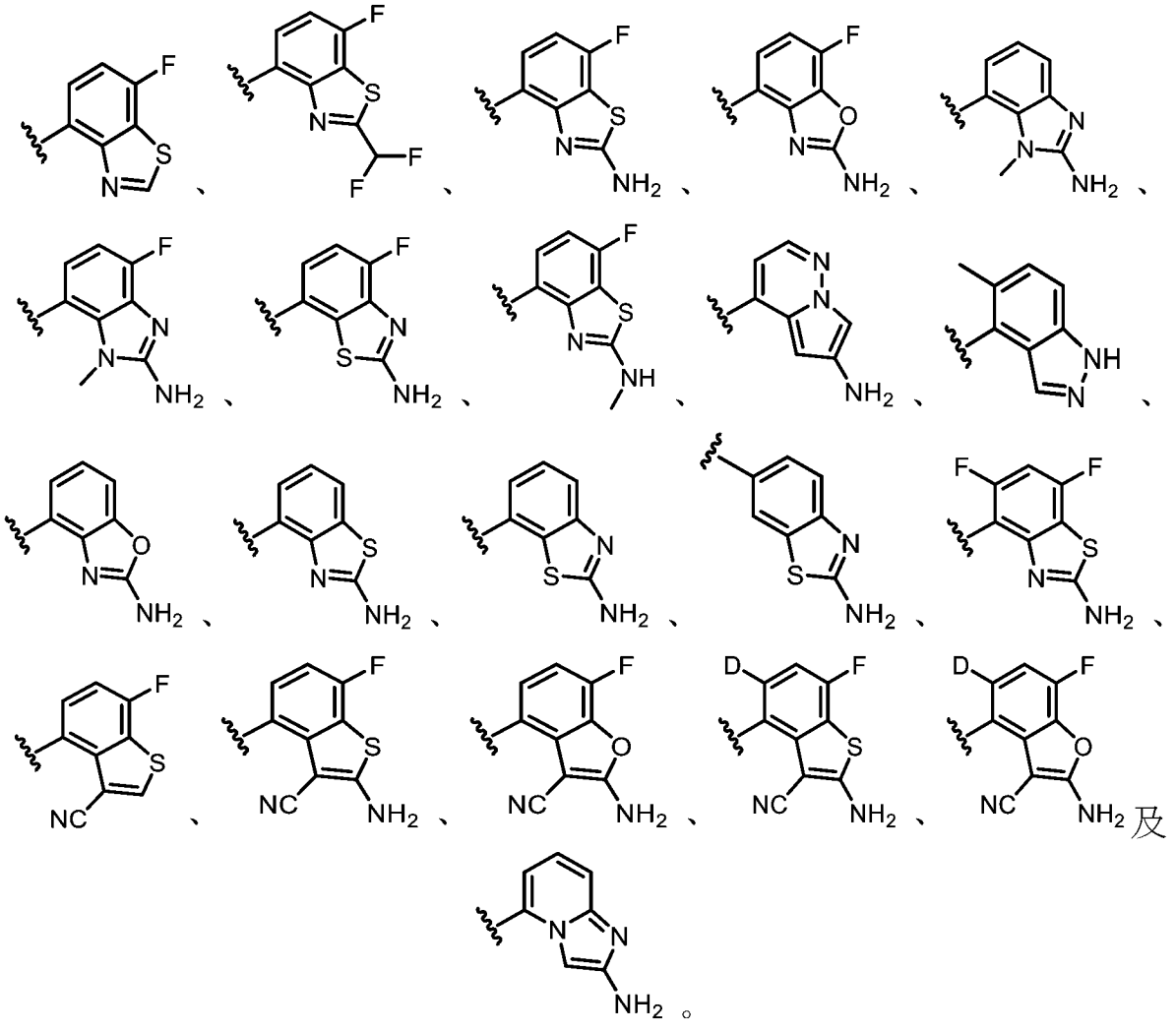
【0171】在一些實施例中，對於根據式II、II'、II-a、IIA、IIB、IIC、IID、IIE、IIF、IIG、IIH、IIJ、IIK、IIL、IIM、IIN、IIP、IIQ、IIR、IIS、IIT、IIU、IIV、IIW、IIX、IIY、IIZ及IIAA中之任一者之化合物，R^6係選自：





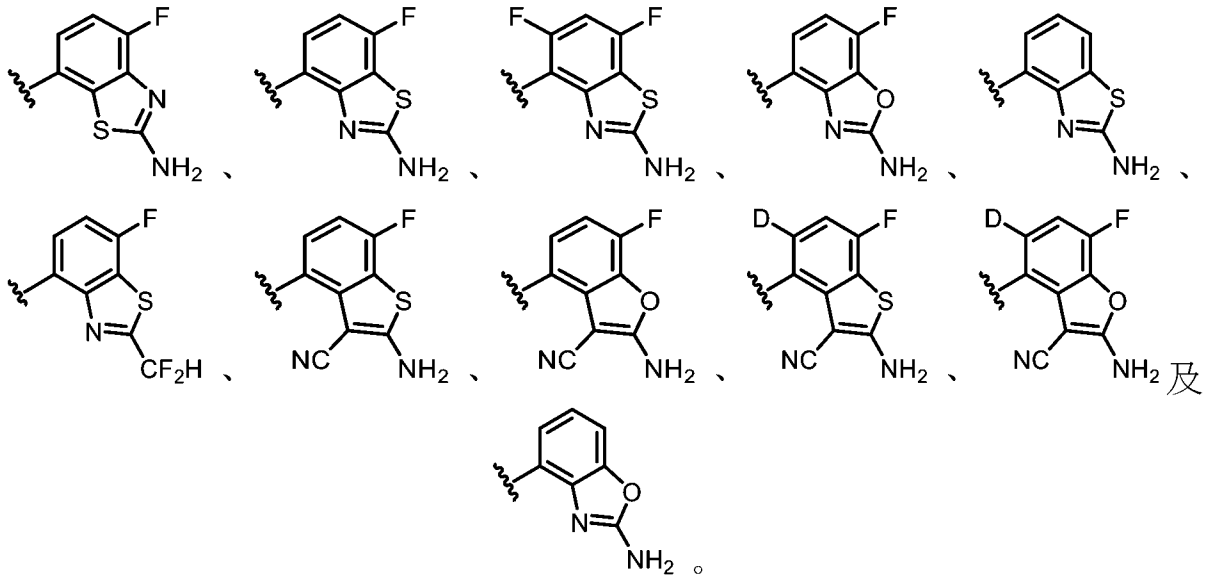
其中任一者經一或多個R^{15}取代。

【0172】在一些實施例中，對於根據式II、II'、II-a、IIA、IIB、IIC、IID、IIE、IIF、IIG、IIH、IIJ、IIK、IIL、IIM、IIN、IIP、IIQ、IIR、IIS、IIT、IIU、IIV、IIW、IIX、IIY、IIZ及IIAA中之任一者之化合物，R^6係選自：

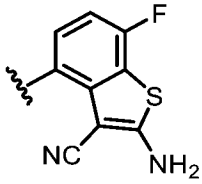


【0173】在一些實施例中，對於根據式II、II'、II-a、IIA、IIB、IIC、IID、IIE、IIF、IIG、IIH、IIJ、IIK、IIL、IIM、IIN、IIP、IIQ、IIR、IIS、IIT、IIU、IIV、IIW、IIX、IIY、IIZ及IIAA中之任一者之化

合物，R^6係選自：

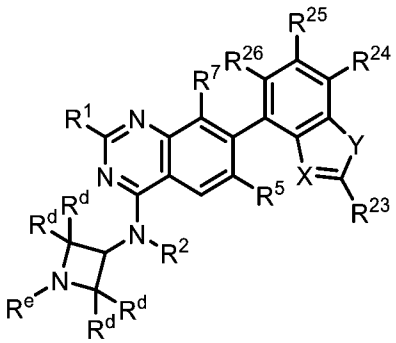


【0174】在一些實施例中，對於根據式II、II'、II-a、IIA、IIB、IIC、IID、IIE、IIF、IIG、IIH、IIJ、IIK、IIL、IIM、IIN、IIP、IIQ、IIR、IIS、IIT、IIU、IIV、IIW、IIX、IIY、IIZ及IIAA中之任一者之化合物，R^6為

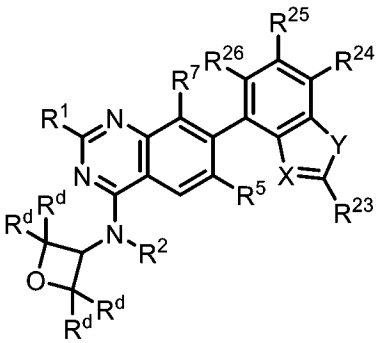


。

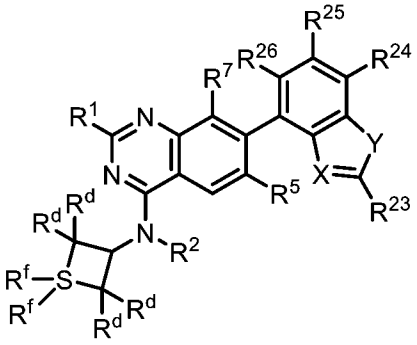
【0175】在一些實施例中，化合物為根據式IIA1、IIB1、IIC1、IID1、IIE1、IIF1、IIG1、IIH1、IIJ1、IIK1、IIL1、IIM1、IIN1、IIP1、IIQ1、IIR1、IIS1、IIT1、IIU1、IIV1、IIW1、IIX1、IIY1或IIZ1之化合物：



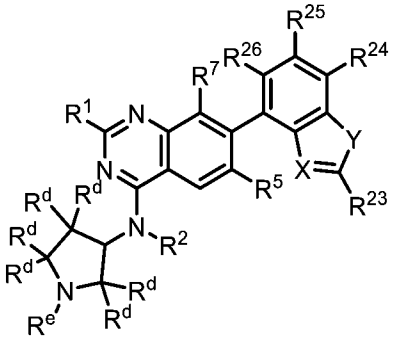
(IIA1)、



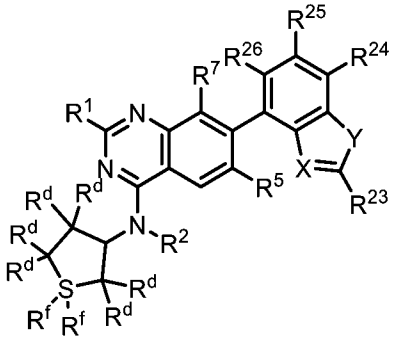
(IIB1)、



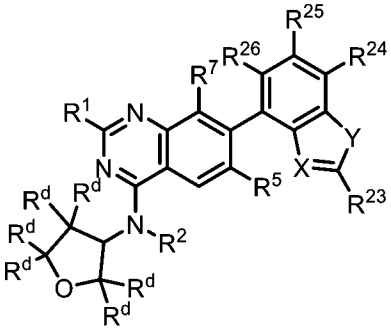
(IIC1)、



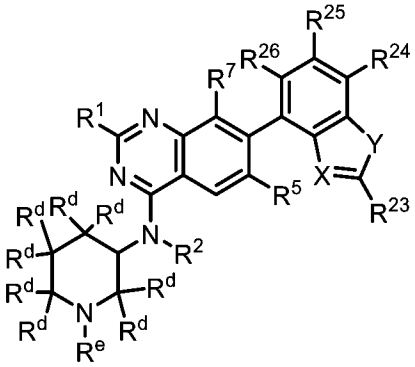
(IID1)、



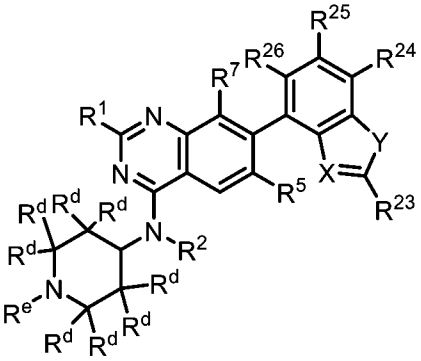
(IIE1)、



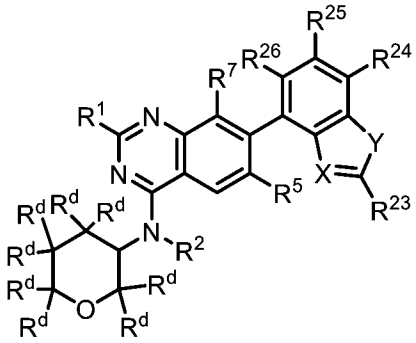
(IIF1)、



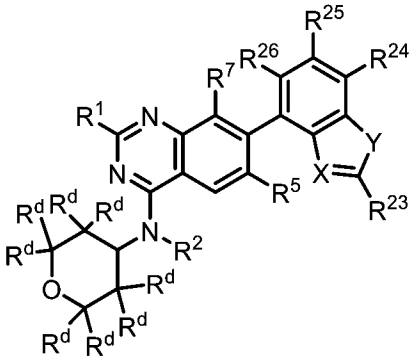
(IIG1)、



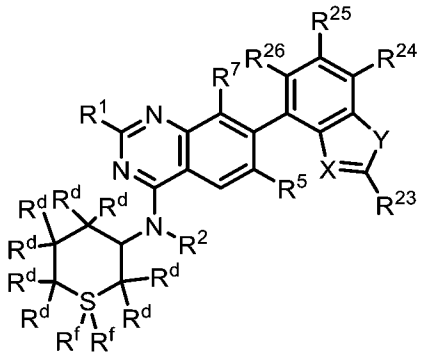
(IIH1)、



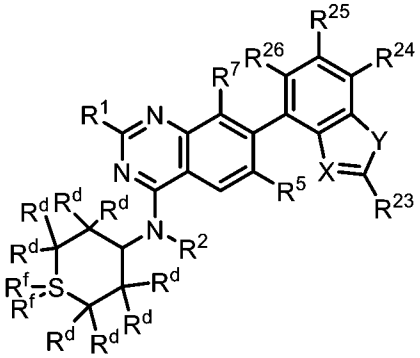
(IIJ1)、



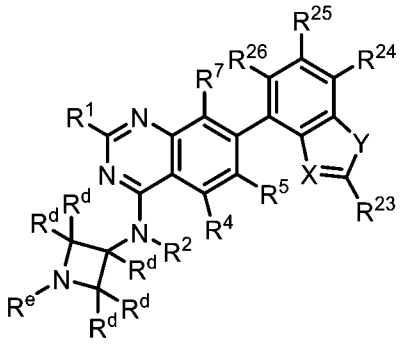
(IIK1)、



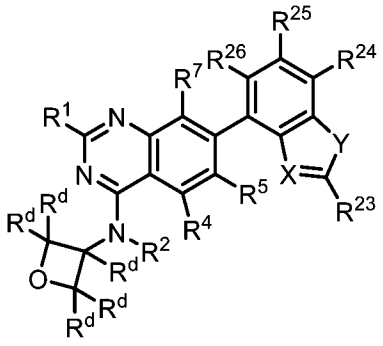
(IIL1)、



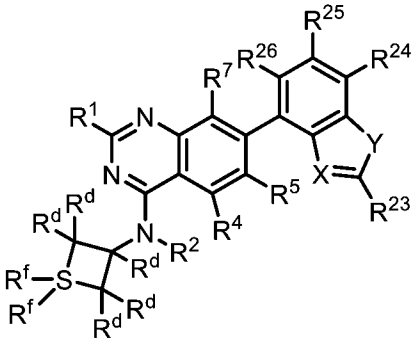
(IIM1)、



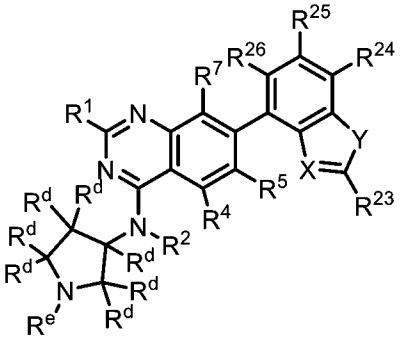
(IIN1)、



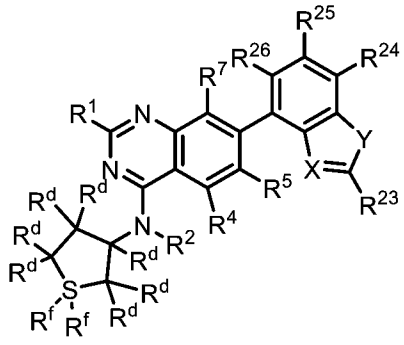
(IIP1)、



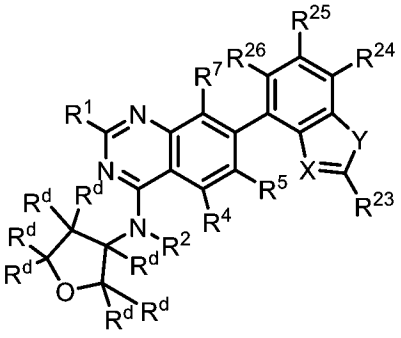
(IIQ1)、



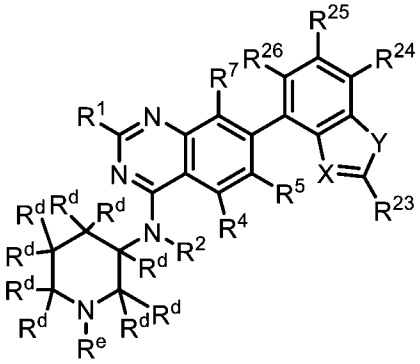
(IIR1)、



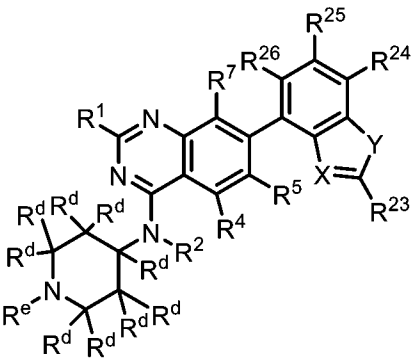
(IIS1)、



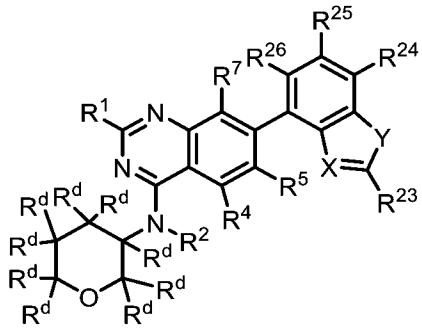
(IIT1)、



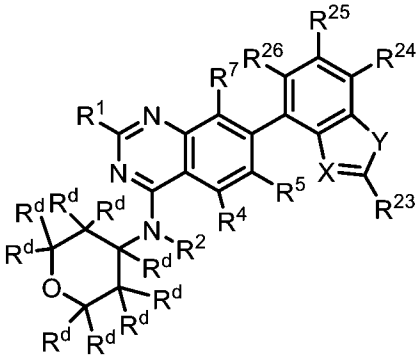
(IIU1)、



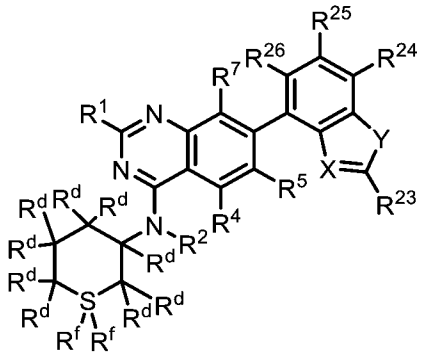
(IIV1)、



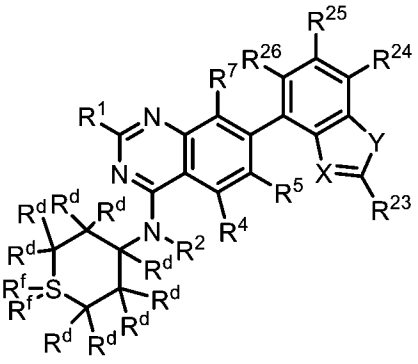
(IIW1)、



(IIX1)、

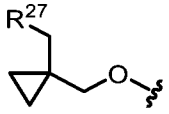


(IIY1)、



(IIZ1)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^2係選自H、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^4當存在時為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、-OR^{12}、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自3-6員碳環、3-6員雜環、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基視情況經氘化；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-OC_{1-6}鹵烷基、=O、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-C(O)(C_{1-6}烷基)、3-6員碳環、苯基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$、3-6員碳環及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^d係獨立地選自H、氘、$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OH、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)$(3-6員碳環)、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，且其中任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代；

R^e若存在，則係選自$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OH、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)O(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)OR^{14}$、$-C(O)$(3-6員碳環)、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-C(O)$(3-8員雜環)、$-C(O)$(5-6員雜芳基)、$-C(O)O$(3-6員碳環)、$-C(O)O$(3-6員雜環)、$-C(O)O(C_{1-6}$伸烷基)(3-6員雜環)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、5-6員雜芳基、3-6員碳環及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基視情況經氘化且未經取代或經一或多個R^{20}取代，且其中任何3-6員碳環、5-6員雜芳基或3-6員或3-8員雜環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代；

各R^f視情況不存在且若存在，則係選自=O、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及$-N(C_{1-6}$烷基)$_2$；

X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自$-N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基$-N(R^{14})_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經

取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【0176】在一些實施例中，化合物為根據式IIA1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIB1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIC1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IID1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIE1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIF1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIG1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIH1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIJ1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIK1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構

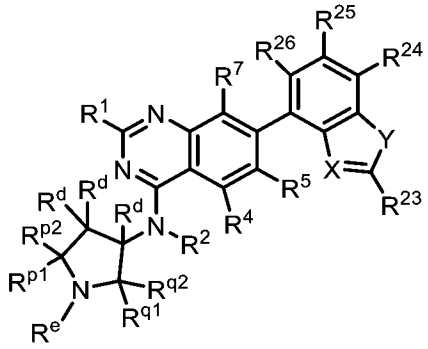
物。在一些實施例中，化合物為根據式IIL1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIM1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIN1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIP1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIQ1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIR1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIS1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIT1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIU1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIV1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIW1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIX1之化合物或其鹽(例如，醫藥

學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIY1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIZ1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。

【0177】 在一些實施例中，化合物為根據式IIA1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIB1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIC1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IID1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIE1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIF1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIG1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIH1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIJ1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIK1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIL1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIM1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIN1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIP1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

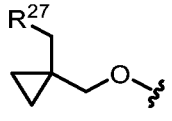
在一些實施例中，化合物為根據式IIQ1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIR1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIS1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIT1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIU1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIV1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIW1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIX1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIY1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，化合物為根據式IIZ1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0178】 在一些實施例中，化合物為根據式IIAA1之化合物：



(IIAA1)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^2係選自H、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^4為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、-OR^{12}、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自3-6員碳環、3-6員雜環、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基視情況經氘化；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-OC_{1-6}鹵烷基、=O、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-C(O)(C_{1-6}烷基)、3-6員碳環、苯基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}、3-6員碳環及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^d係獨立地選自H、氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6員碳環)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、3-6員碳環、3-6員雜環、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，且其中任何3-6員

碳環或3-6員雜環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代；

X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

(i) R^{q1}、R^{q2}及R^{p2}各自獨立地選自R^{d}，且R^{e}及R^{p1}與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{d}取代之5-6員雜環；或

(ii) R^{p1}、R^{p2}及R^{q2}各自獨立地選自R^{d}，且R^{e}及R^{q1}與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{d}取代之5-6員雜環。

【0179】 在一些實施例中，化合物為根據式IIAA1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0180】 在一些實施例中，對於根據式IIAA或IIAA1之化合物，R^{q1}、R^{q2}及R^{p2}各自獨立地選自R^{d}，且R^{e}及R^{p1}與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{d}取代之5-6員雜環。在一些實施例中，R^{e}及R^{p1}與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{d}取代之5員雜環。在一些實施例中，R^{e}及R^{p1}與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{d}取代之6員雜環。在一些實施例中，R^{e}及R^{p1}與其所連接之原子一起形成未經取代之5-6員雜環。在一些實施例中，R^{e}及R^{p1}與其所連接之原子一起形成經一或多個R^{d}取代之5-6員雜環，前提條件為至少一個R^{d}不為H。在一些實施例中，R^{e}及R^{p1}與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^{d}取代之哌啶、噁嗪烷、噁唑啶、咪唑啶或吡咯啶。在一些實施例中，

R^e及R^{p1}與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^d取代之吗啉、哌啶、噁嗪烷、噁唑啶、咪唑啶或吡咯啶。在一些實施例中，R^{p2}為H。

【0181】在一些實施例中，對於根據式IIAA或IIAA1之化合物，R^{p1}、R^{p2}及R^{q2}各自獨立地選自R^d，且R^e及R^{q1}與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^d取代之5-6員雜環。在一些實施例中，R^e及R^{q1}與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^d取代之5員雜環。在一些實施例中，R^e及R^{q1}與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^d取代之6員雜環。在一些實施例中，R^e及R^{q1}與其所連接之原子一起形成未經取代之5-6員雜環。在一些實施例中，R^e及R^{q1}與其所連接之原子一起形成經一或多個R^d取代之5-6員雜環，前提條件為至少一個R^d不為H。在一些實施例中，R^e及R^{q1}與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^d取代之哌啶、噁嗪烷、噁唑啶、咪唑啶或吡咯啶。在一些實施例中，R^e及R^{p1}與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^d取代之吗啉、哌啶、噁嗪烷、噁唑啶、咪唑啶或吡咯啶。在一些實施例中，R^{q2}為H。

【0182】在一些實施例中，對於根據式IIA1、IIB1、IIC1、IID1、IIE1、IIF1、IIG1、IIH1、IIJ1、IIK1、IIL1、IIM1、IIN1、IIP1、IIQ1、IIR1、IIS1、IIT1、IIU1、IIV1、IIW1、IIX1、IIY1、IIZ1及IIAA1中之任一者之化合物，X為C-CN且Y為S。在一些實施例中，X為C-CN且Y為O。在一些實施例中，X為N且Y為S。在一些實施例中，X為N且Y為O。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，且R^{23}為$-N(R^{12})_2$。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，且R^{23}為$-NH_2$。在一些實施例中，X為C-

CN，Y為S，R^{23}為-N(R^{12})$_2$，且R^{24}為鹵素(例如，F)。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，R^{23}為-N(R^{12})$_2$，且R^{24}、R^{25}及R^{26}中之一或多者為鹵素(例如，F)。在一些實施例中，R^{26}為氘。

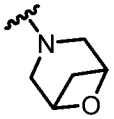
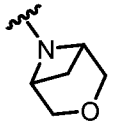
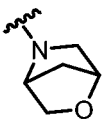
【0183】在一些實施例中，對於根據式IIC、IIC1、IIE、IIE1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIQ、IIQ1、IIS、IIS1、IIY、IIY1、IIZ及IIZ1中之任一者之化合物，各R^f為=O。在一些實施例中，各R^f視情況不存在且若存在，則為=O。在一些實施例中，各R^f不存在。

【0184】在一些實施例中，對於式IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA及IIAA1中之任一者之化合物，各R^d為H。在一些實施例中，至少一個R^d係選自-OR^{12}及經-OH取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，各R^d係獨立地選自H、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。將了解，當R^d為=O時，同一碳原子上之其他R^d不存在，使得碳具有適當價數。

【0185】在一些實施例中，對於根據式IIA、IIA1、IID、IID1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIN、IIN1、IIR、IIR1、IIU、IIU1、IIV及IIV1中之任一者之化合物，R^e係選自-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6員碳環)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)OR^{14}、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經

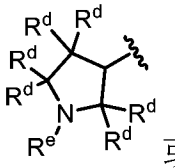
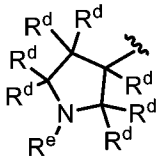
一或多個R^{20}取代且其中任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)OR^{14}、-C(O)(3-6員碳環)、-C(O)(3-7員雜環)、-C(O)(5-6員雜芳基)、-C(O)O(3-6員雜環)及-C(O)O(C_{1-6}伸烷基)(3-6員雜環)，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，且其中任何3-6員碳環、5-6員雜芳基或3-6員雜環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(3-6員碳環)、-C(O)(3-7員雜環)、-C(O)(5-6員雜芳基)、-C(O)O(3-6員雜環)及-C(O)O(C_{1-6}伸烷基)(3-6員雜環)，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，且其中任何3-6員碳環、5-6員雜芳基或3-6員雜環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-C(O)OR^{14}及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6員碳環)及-C(O)O(C_{1-6}烷基)，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，且任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e為未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^e為經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^e為經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基，其中各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、=O及-CN。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(C_{1-6}烷基)，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(C_{1-6}烷基)，其中任何C_{1-6}烷基未經取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(C_{1-6}烷基)，其中任何C_{1-6}烷基經一或多個R^{20}取代，其中該一或多個R^{20}係獨立地選自-

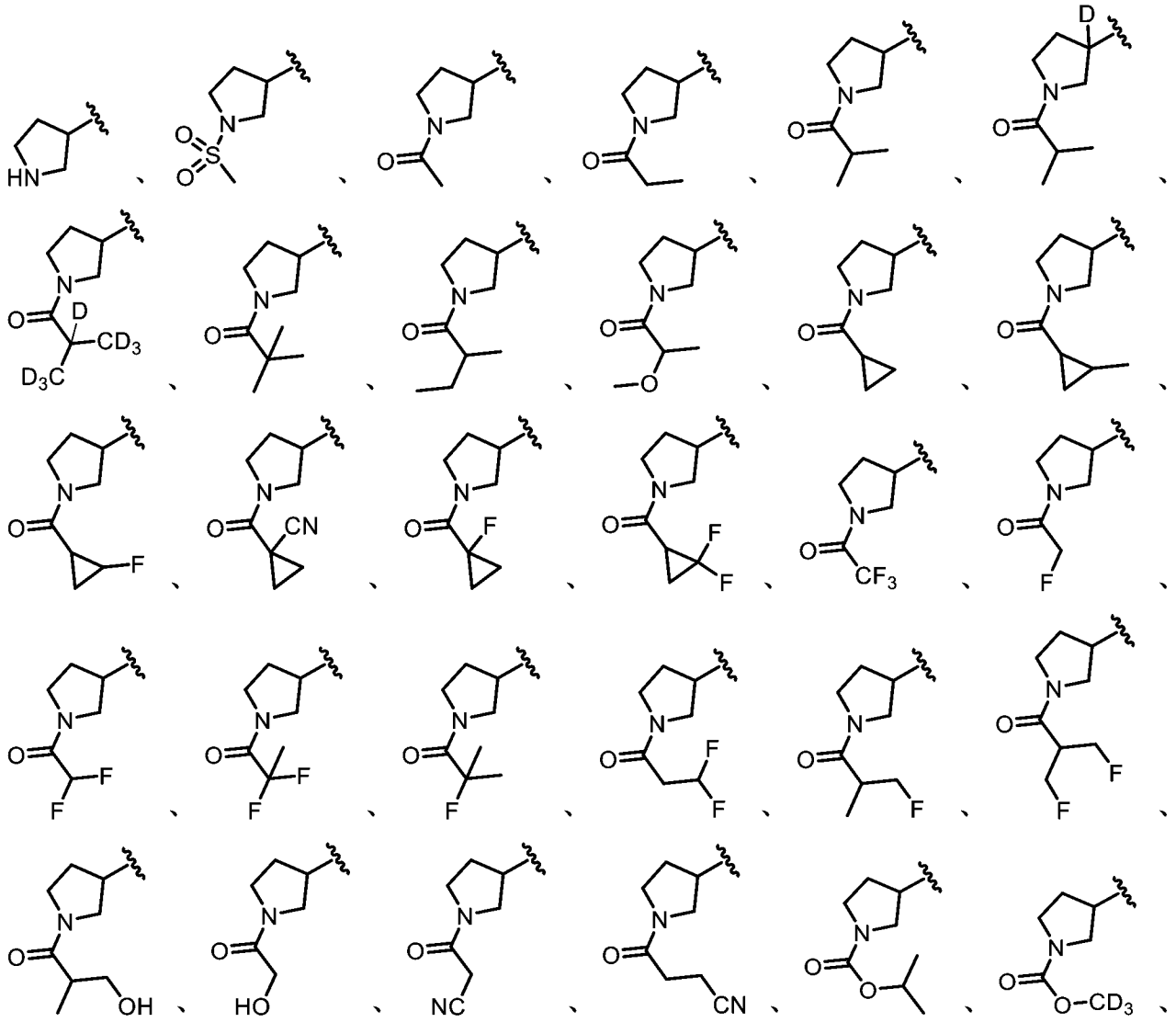
OC_{1-6}烷基、鹵素、-OH及-CN。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)N(R^{14})$_2$。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)N(R^{14})$_2$，其中各R^{14}係獨立地選自3-6員碳環、3-6員雜環、C_{1-6}烷基及H。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)N(R^{14})$_2$，其中各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H。在一些實施例中，當R^e為-C(O)N(R^{14})$_2$時，則至少一個R^{14}不為H。在一些實施例中，當R^e為-C(O)N(R^{14})$_2$時，則各R^{14}為C_{1-6}烷基(例如，甲基或乙基)。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)OR^{14}。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)OR^{14}，其中R^{14}係選自3-6員碳環、3-6員雜環、C_{1-6}烷基及C_{2-6}烯基，其中任何C_{1-6}烷基視情況經氘化。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)OR^{14}，其中R^{14}係選自3-6員碳環及3-6員雜環。在一些實施例中，R^e為-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(3-6員碳環)，其中該3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e為未經取代之-C(O)(3-6員碳環)。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(3-6員碳環)，其中該3-6員碳環經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(3-6員碳環)，其中該3-6員碳環為環丙烷或環丁烷，且其中該3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e為-C(O)(環丙烷)。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(環丙烷)，其中該環丙烷經一或多個R^{12}或R^{20} (例如，一或多個氟)取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(3-8員雜環)，其中該3-8員雜環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(3-8員雜

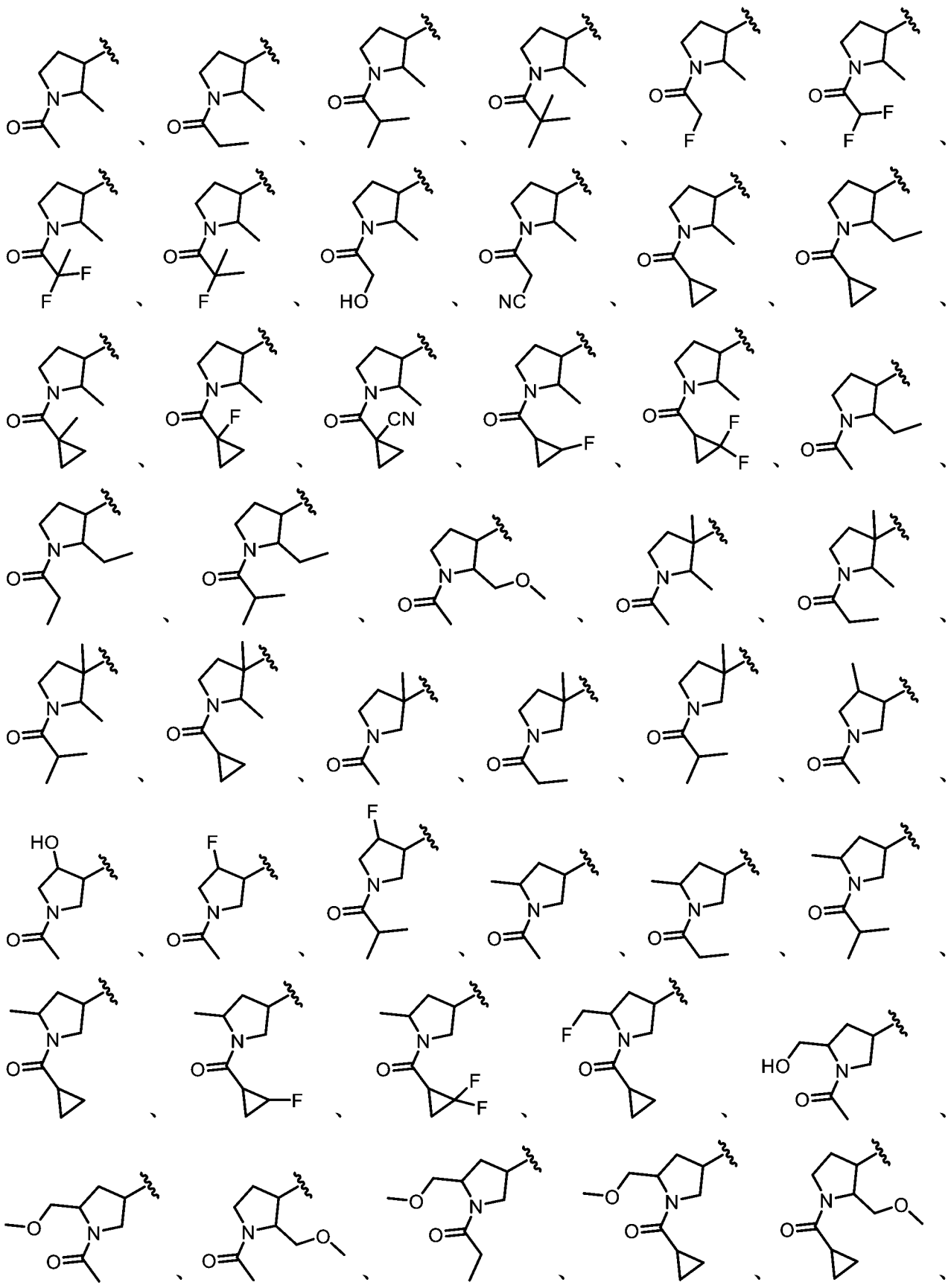
環)，其中該3-8員雜環未經取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(3-8員雜環)，其中該3-8員雜環經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(3-7員雜環)，其中該3-7員雜環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(3-7員雜環)，其中該3-7員雜環未經取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(3-7員雜環)，其中該3-7員雜環經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(3-7員雜環)，其中該3-7員雜環為氧雜環丁烷、氮雜環丁烷、吡咯啶、氮雜雙環[3.1.0]己烷、吗啉、橋聯吗啉、四氫哌喃、哌啶、哌嗪或2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷，且其中該3-7員雜環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(3-7員雜環)，其中該3-7員雜環為氧雜環丁烷、氮雜環丁烷、吡咯啶、吗啉、四氫哌喃、哌啶或哌嗪，且其中該3-7員雜環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(3-7員雜環)，其中該3-7員雜環為吗啉或橋聯吗啉，且其中該吗啉或該橋聯吗啉未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(3-7員雜環)，其中該3-7員雜環為選自、及之橋聯吗啉，且其中該橋聯吗啉未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(3-7員雜環)，其中該3-7員雜環經一或多個R^{12}或R^{20}取代，其中各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基且各R^{20}係獨立地選自-OC_{1-6}烷基、-C(O)(C_{1-6}烷基)及鹵素。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(5-6員雜芳基)，其中該5-6員雜芳基未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(5-6員雜芳基)，其中該5-6員雜芳基未經取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(5-6員雜芳

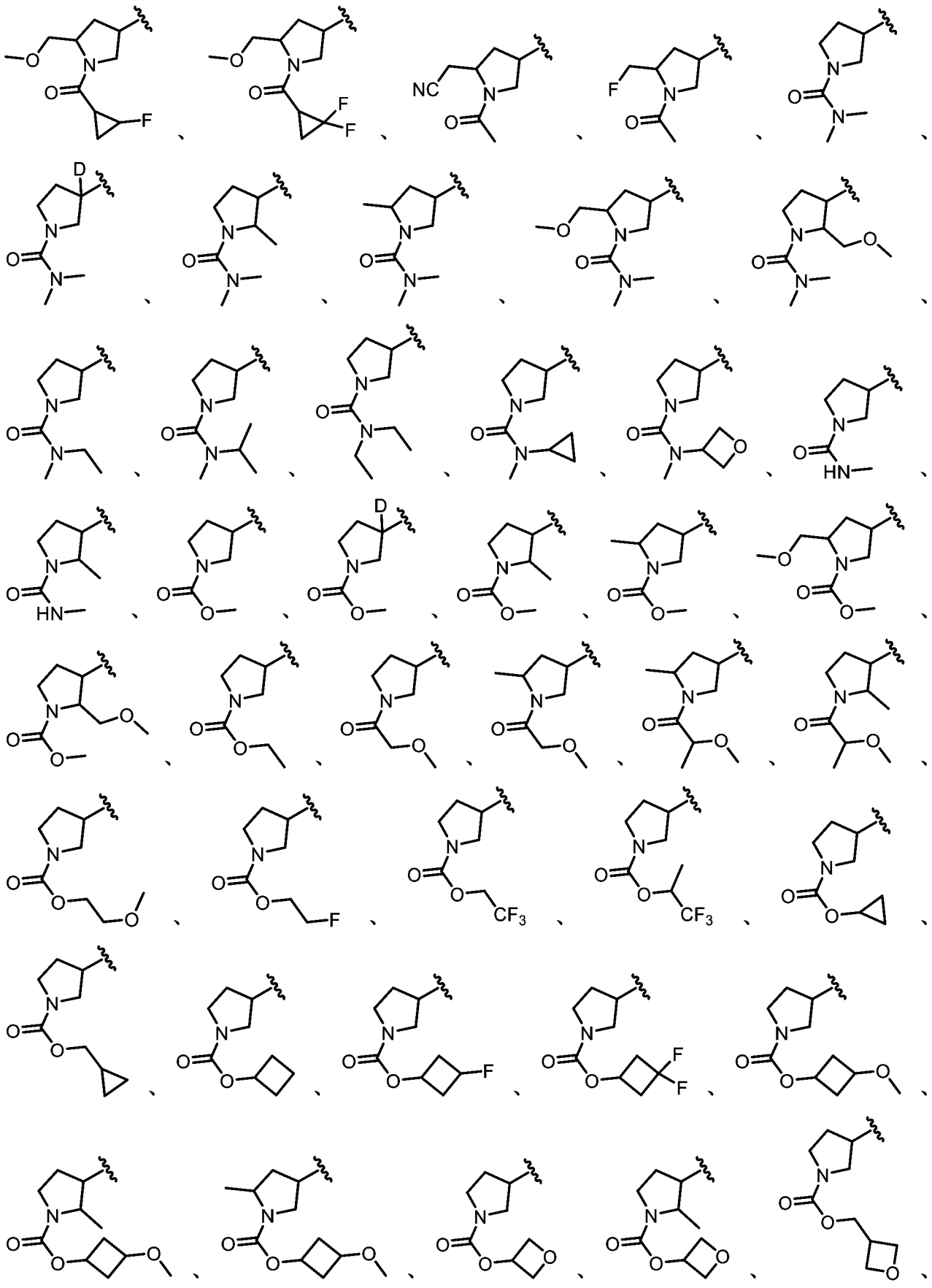
基)，其中該5-6員雜芳基經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(5-6員雜芳基)，其中該5-6員雜芳基為噻吩、吡唑、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、三唑、噁二唑、噻二唑、吡啶或嘧啶，其中任一者未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)(5-6員雜芳基)，其中該5-6員雜芳基為噁唑或異噁唑，且其中該噁唑或該異噁唑未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)O(3-6員碳環)，其中該3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)O(3-6員碳環)，其中該3-6員碳環未經取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)O(3-6員碳環)，其中該3-6員碳環經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)O(3-6員碳環)，其中該3-6員碳環為環丙烷或環丁烷，且其中該3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)O(3-6員雜環)，其中該3-6員雜環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)O(3-6員雜環)，其中該3-6員雜環未經取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)O(3-6員雜環)，其中該3-6員雜環經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)O(3-6員雜環)，其中該3-6員雜環為氧雜環丁烷、四氫呋喃、四氫哌喃或吡咯啶，且其中該3-6員雜環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)O(C_{1-6}伸烷基)(3-6員雜環)，其中該3-6員雜環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)O(C_{1-6}伸烷基)(3-6員雜環)，其中該3-6員雜環未經取代。在一些實施例中，R^e係選自-C(O)O(C_{1-6}伸烷基)(3-6員雜環)，其中該3-6員雜環經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e為3-6員碳環，其中該3-6員碳環未經取代

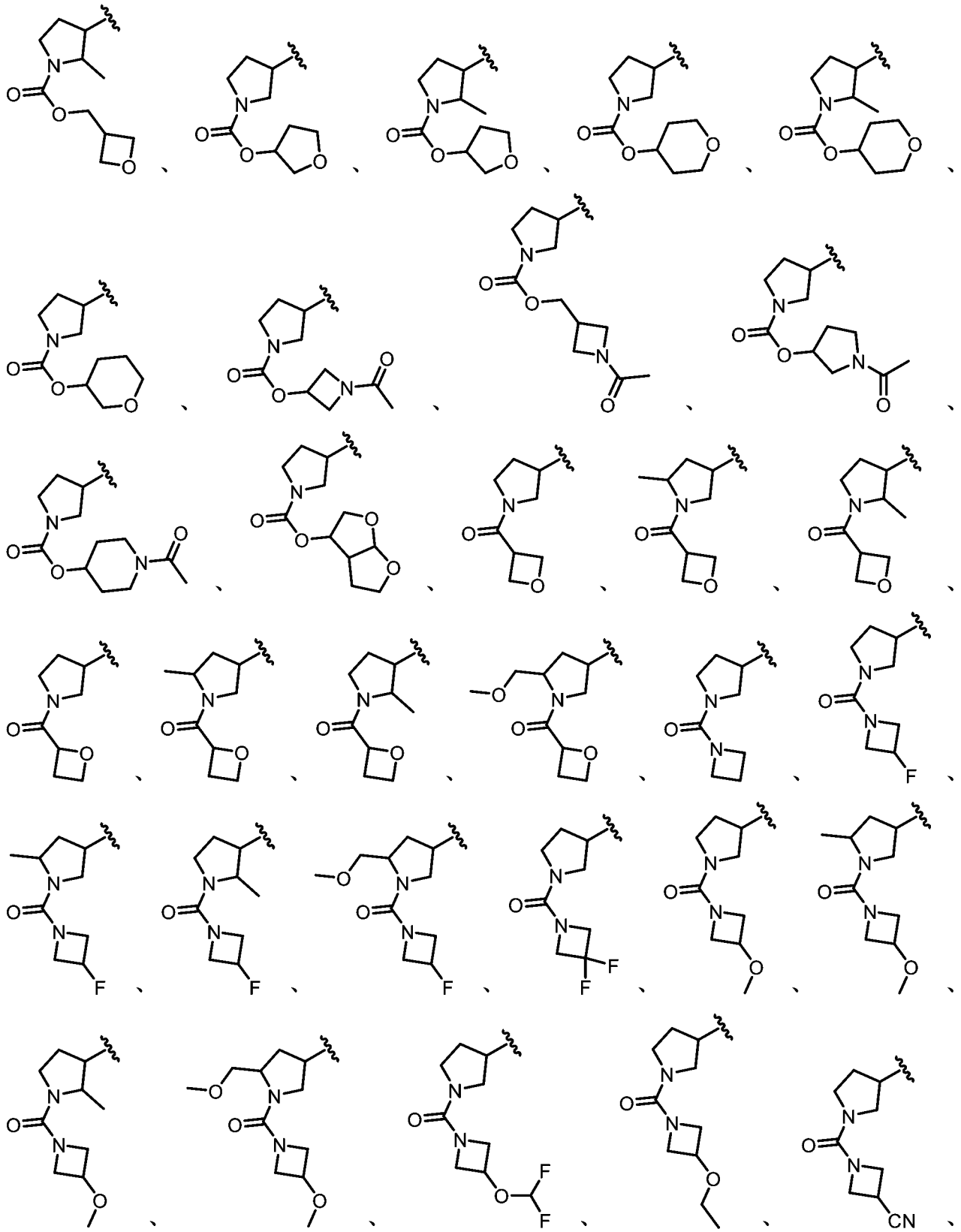
或經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e為3-6員碳環，其中該3-6員碳環未經取代。在一些實施例中，R^e為3-6員碳環，其中該3-6員碳環經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e為5-6員雜芳基，其中該5-6員雜芳基未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代。在一些實施例中，R^e為5-6員雜芳基，其中該5-6員雜芳基未經取代。在一些實施例中，R^e為5-6員雜芳基，其中該3-6員碳環經一或多個R^{12}或R^{20}取代。

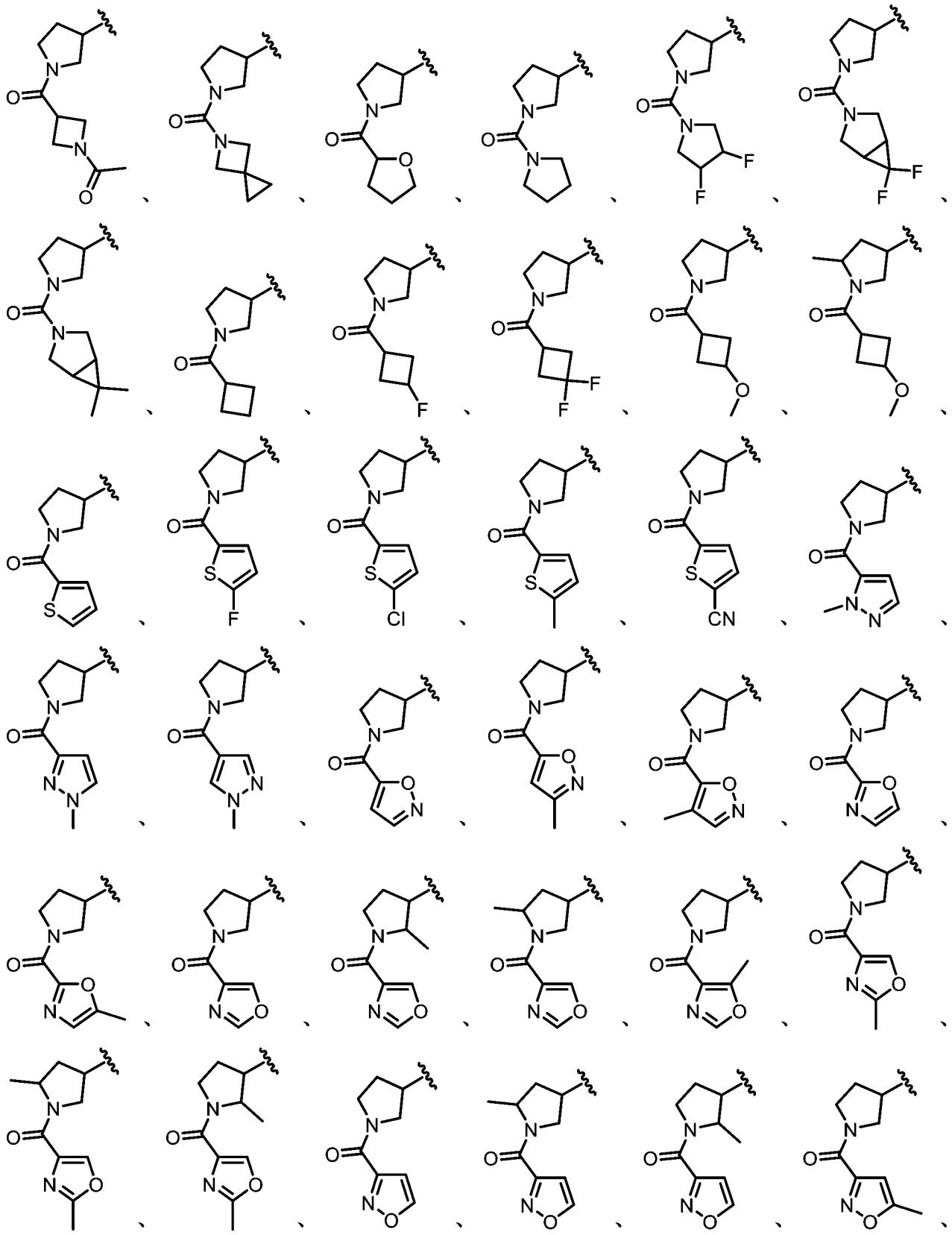
【0186】在一些實施例中，對於式IID、IID1、IIR及IIR1中之任一者之化合物， 或  為選自以下之結構：

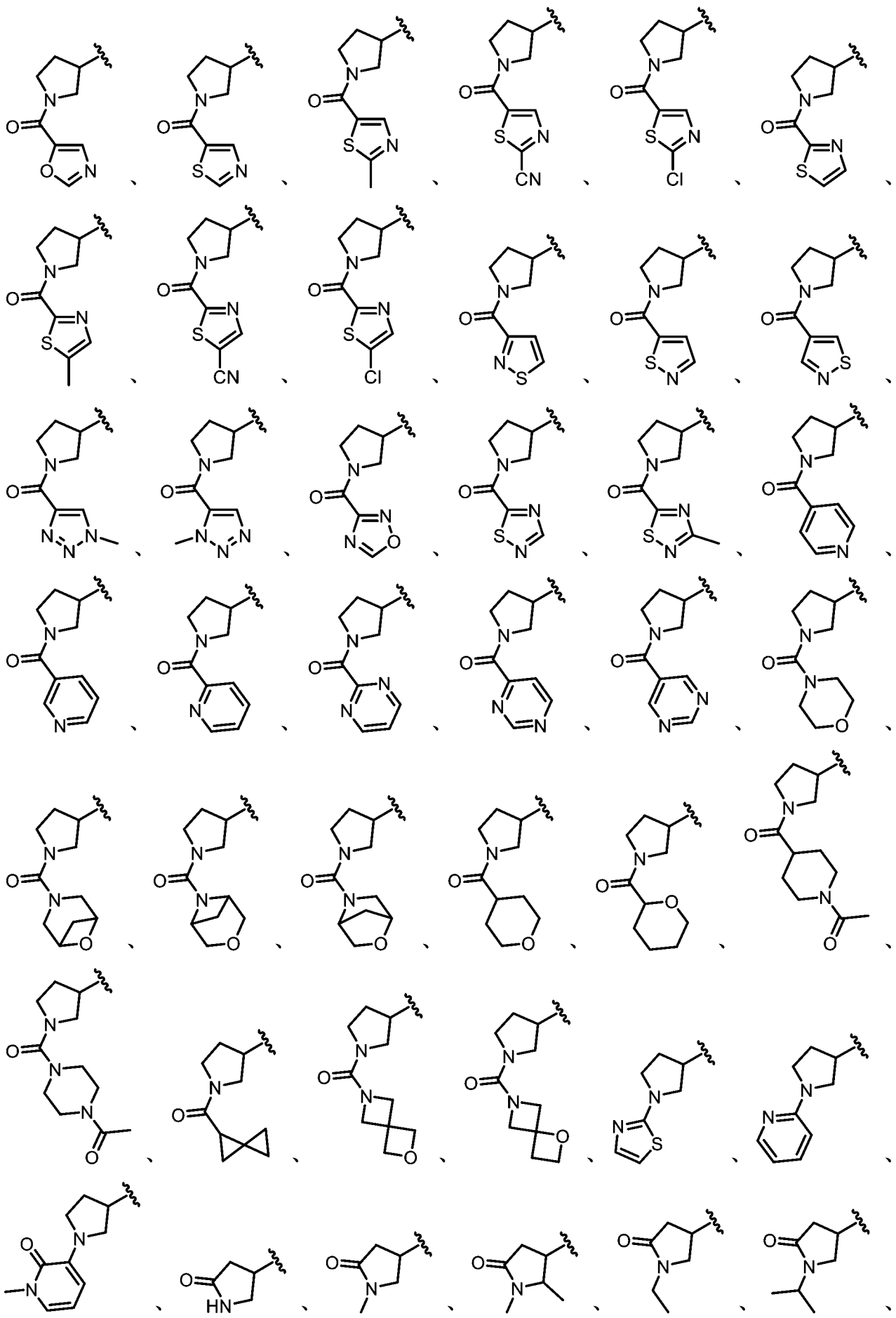


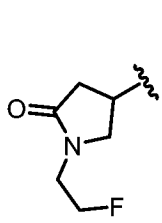
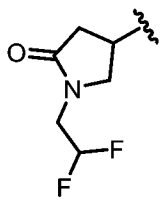
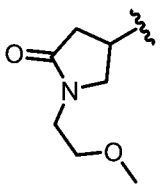
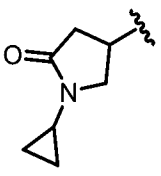
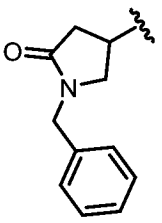
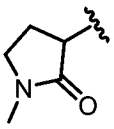
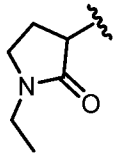










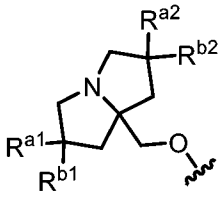
、、、、、及。

【0187】在一些實施例中，對於式II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA及IIAA1中之任一者之化合物，R^2為H。在一些實施例中，R^2為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^2為未經取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^2為經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^2為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-2}烷基。在一些實施例中，R^2為未經取代之C_{1-2}烷基。在一些實施例中，R^2為經一或多個R^{13}取代之C_{1-2}烷基。在一些實施例中，R^2為甲基。在一些實施例中，R^2為乙基。

【0188】在一些實施例中，對於式II、II'、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA及IIAA1中之任一者之化合物，R^1係選自-OR^8，其中R^8係選

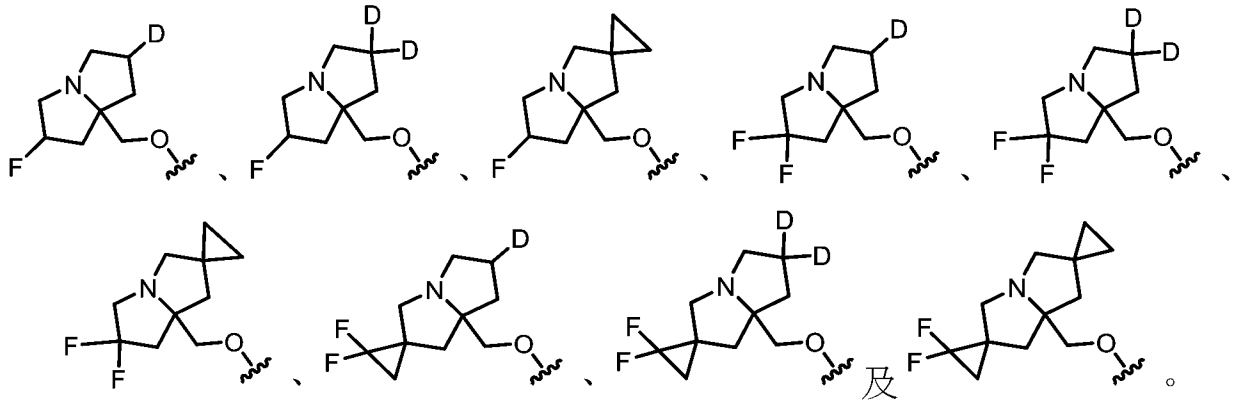
自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^8為雜環或烷基雜環，其中任何雜環含有4-8個成員且經一或多個R^a或R^b取代。在一些實施例中，R^8為未經取代或經一或多個R^a或R^b取代之雜環。在一些實施例中，R^8為未經取代或經一或多個R^a或R^b取代之烷基雜環。在一些實施例中，R^8為-CH_2(雜環)，其中該雜環未經取代或經一或多個R^a或R^b取代。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環為具有1-2個獨立地選自N、O及S之雜原子的4-6員單環雜環。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環為具有1-2個獨立地選自N、O及S之雜原子的8員雙環雜環。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環經一或多個R^a或R^b取代，其中該一或多個R^a或R^b為鹵素(例如，F)。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環經一或多個R^a或R^b取代，其中該一或多個R^a或R^b為C_{1-6}烷基(例如，甲基)。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環經一或多個R^a或R^b取代，其中該一或多個R^a或R^b為-OR^{12} (例如，-OCH_3)。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環經一或多個R^a或R^b取代，其中該一或多個R^a或R^b為3-6員碳環(例如，環丙烷)。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環經一或多個R^a或R^b取代，其中該一或多個R^a或R^b為氘。

【0189】 在一些實施例中，對於根據式II、II'、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA及IIAA1中之任一者之化合物，R^1係選自：



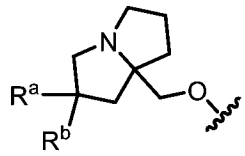
，

其中R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}及R^{b2}各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H，其中R^{a1}及R^{b1}及/或R^{a2}及R^{b2}可視情況連接在一起以形成3-6員碳環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^{a1}及/或R^{a2}為鹵素。在一些實施例中，R^{a1}及/或R^{a2}為F。在一些實施例中，R^{a1}及/或R^{a2}為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^{a1}及/或R^{a2}為甲基。在一些實施例中，R^{a1}及/或R^{a2}為$-OC_{1-6}$烷基。在一些實施例中，R^{a1}及/或R^{a2}為H。在一些實施例中，R^{b1}及/或R^{b2}為H。在一些實施例中，R^{b1}及/或R^{b2}為鹵素。在一些實施例中，R^{b1}及/或R^{b2}為F。在一些實施例中，R^{b1}及/或R^{b2}為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^{b1}及/或R^{b2}為甲基。在一些實施例中，R^{a1}及R^{b1}中之每一者為F。在一些實施例中，R^{a2}及/或R^{b2}為D。在一些實施例中，R^{a2}及R^{b2}連接在一起以形成3-6員碳環(例如，環丙烷)，該碳環視情況經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^{a1}及R^{b1}連接在一起以形成3-6員碳環(例如，環丙烷)。在一些實施例中，R^{1}係選自：



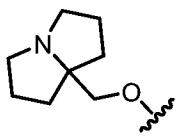
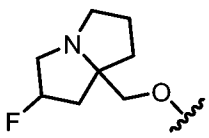
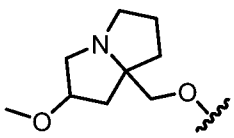
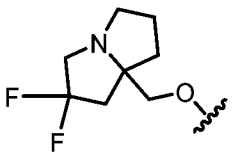
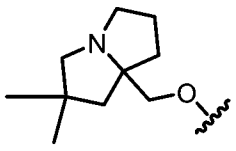
【0190】在一些實施例中，對於式II、II'、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、

IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA及IIAA1中之任一者之化合物，R^1係選自：



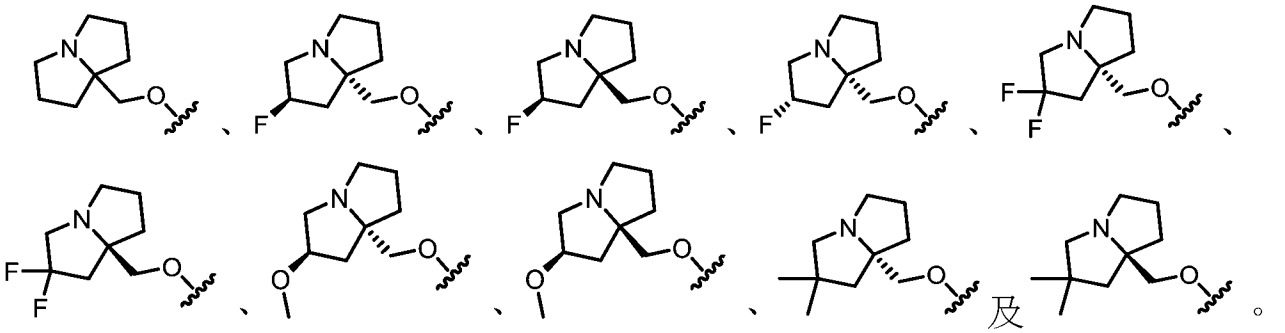
，

其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^a為鹵素。在一些實施例中，R^a為F。在一些實施例中，R^a為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為甲基。在一些實施例中，R^a為-OC_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為H。在一些實施例中，R^b為H。在一些實施例中，R^b為鹵素。在一些實施例中，R^b為F。在一些實施例中，R^b為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^b為甲基。在一些實施例中，R^a及R^b中之每一者為F。在一些實施例中，R^a及R^b中之每一者為甲基。在一些實施例中，R^1係選自：

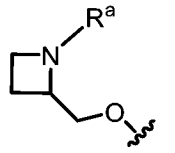

、

、

、

及

。

【0191】在一些實施例中，對於式II、II'、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、

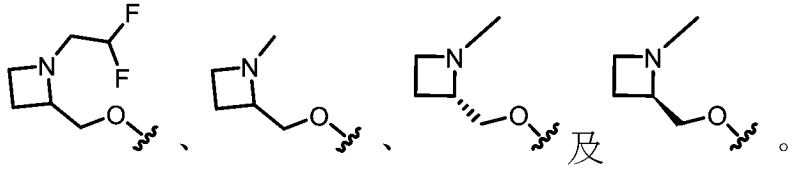
IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA及IIAA1中之任一者之化合物，R^1係選自：



【0192】在一些實施例中，對於式II、II'、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA及IIAA1中之任一者之化合物，R^1係選自：

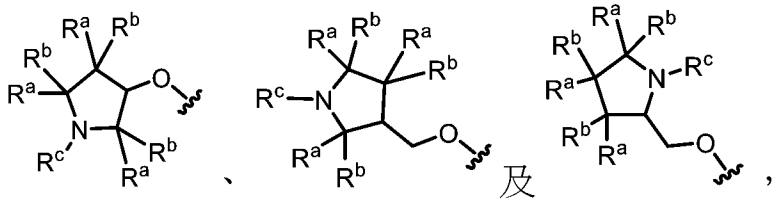


【0193】在一些實施例中，R^a為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為甲基。在一些實施例中，R^1係選自：

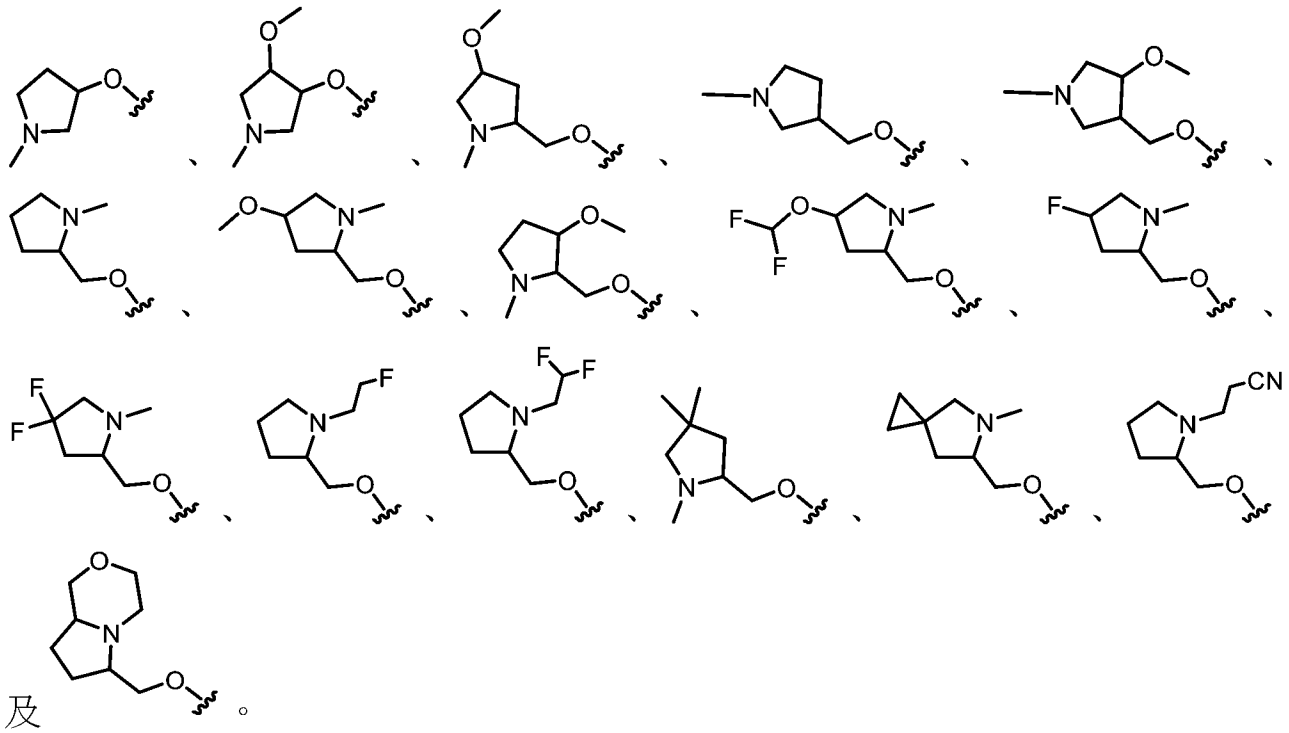


【0194】在一些實施例中，對於式II、II'、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、

IIZ1、IIAA及IIAA1中之任一者之化合物，R^1係選自：

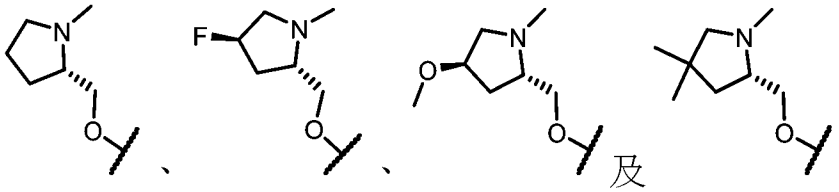


其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中R^a及R^b或R^c視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中連接至同一碳原子之R^a及R^b連接在一起以形成3-6員碳環。在一些實施例中，各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且其中R^a及R^c連接在一起以形成3-6員雜環。在一些實施例中，各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，一個R^a或R^b係選自鹵素、C_{1-6}烷基及-OR^{12}，且其他R^a及R^b基團為H。在一些實施例中，一個R^a或R^b為鹵素(例如，F)。在一些實施例中，兩個R^a基團、兩個R^b基團或R^a及R^b為鹵素(例如，F)。在一些實施例中，一個R^a或R^b為-OR^{12} (例如，-OCH_3或-CHF_2)。在一些實施例中，一個R^a或R^b為C_{1-6}烷基(例如，甲基)。在一些實施例中，兩個R^a基團、兩個R^b基團或R^a及R^b為C_{1-6}烷基(例如，甲基)。在一些實施例中，R^c係選自-CH_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2及-CH_2CH_2CN。在一些實施例中，R^a及R^b連接在一起以形成3-6員碳環，諸如環丙烷。在一些實施例中，連接至同一碳原子之R^a及R^b連接在一起以形成3-6員碳環，諸如環丙烷。在一些實施例中，R^a及R^c連接在一起以形成3-6員雜環。在一些實施例中，R^1係選自：



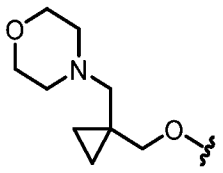
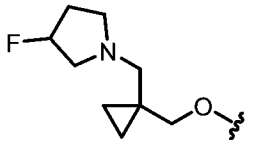
及 。

【0195】在一些實施例中，對於式II、II'、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA及IIAA1中之任一者之化合物，R^1係選自：



及 。

【0196】在一些實施例中，對於式II、II'、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA及IIAA1中之任一者之化合物，R^1係選自：

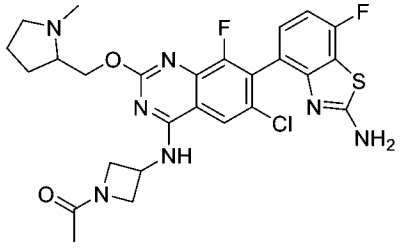
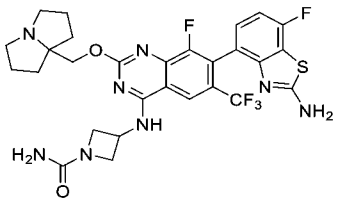
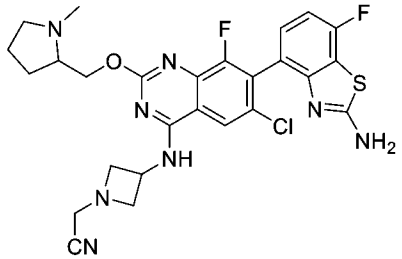
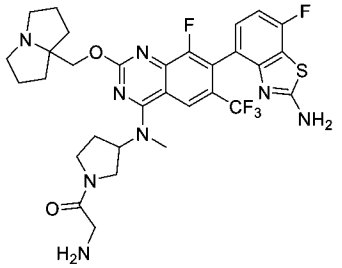

及

。

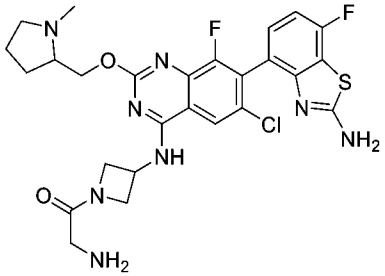
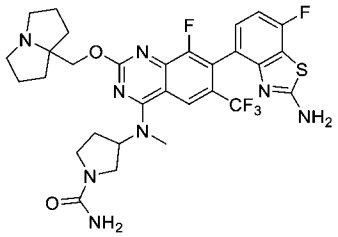
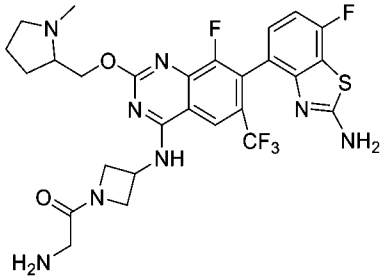
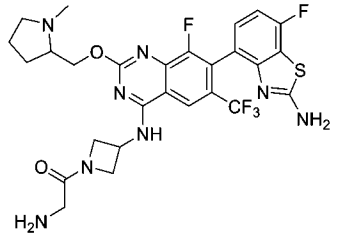
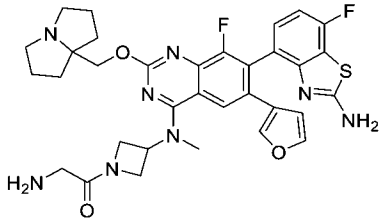
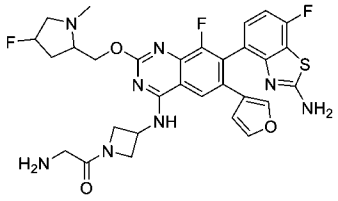
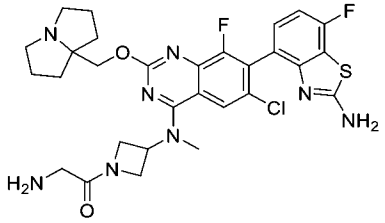
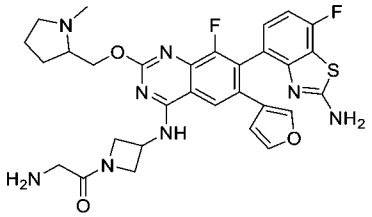
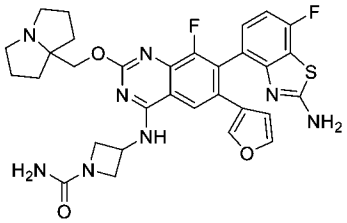
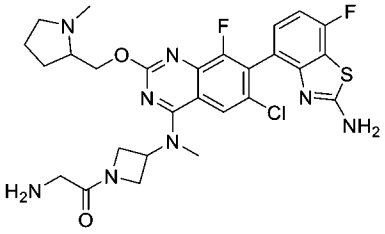
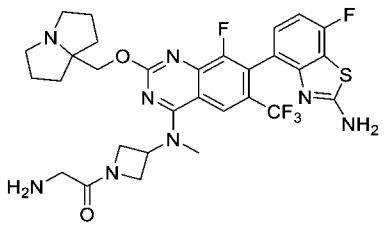
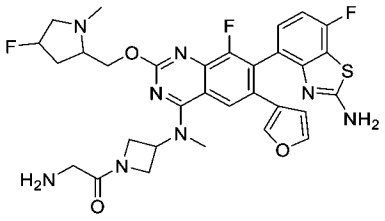
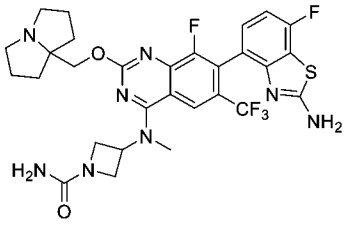
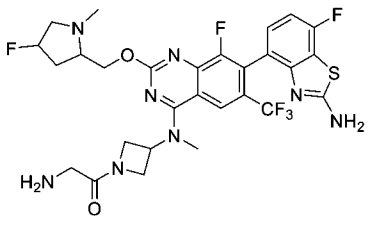
【0197】在一些實施例中，對於式II、II'、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA及IIAA1中之任一者之化合物，R^5為H。在一些實施例中，R^5為鹵素(例如，F或Cl)。在一些實施例中，R^5為Cl。在一些實施例中，R^5為F。在一些實施例中，R^5為-CN。在一些實施例中，R^5為$-OR^{12}$，其中R^{12}係選自C_{1-6}烷基及H。在一些實施例中，R^5為$-OCH_3$。在一些實施例中，R^5為$-OCF_3$。在一些實施例中，R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-2}烷基。在一些實施例中，R^5係選自未經取代之C_{1-6}烷基，諸如甲基或乙基。在一些實施例中，R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^5為經一或多個鹵素，諸如一或多個氟取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^5為$-CF_3$。在一些實施例中，R^5為$-CHF_2$。在一些實施例中，R^5係選自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$及$-CH_2CH_3$。在一些實施例中，R^5係選自$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CF_2CH_3$及$-CH_2CN$。在一些實施例中，R^5為經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基，其中各R^{13}係獨立地選自$-OR^{14}$、-CN及$-N(R^{14})_2$。在一些實施例中，R^5為$-CH_2CN$。在一些實施例中，R^5為3-6員雜環。在一些實施例中，R^5為5-6員雜芳基，諸如呋喃。

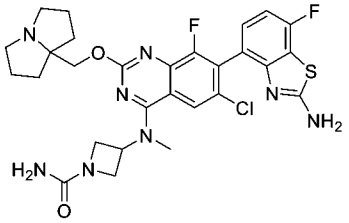
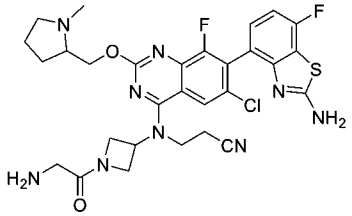
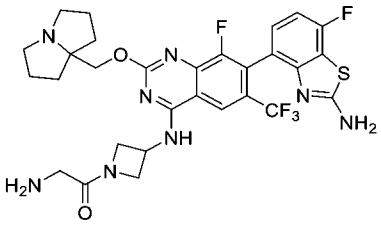
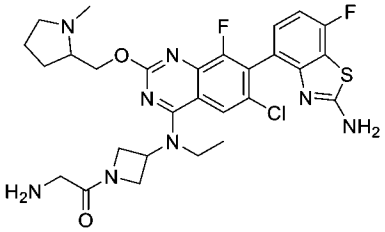
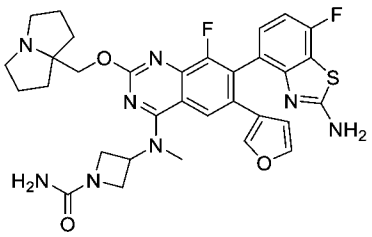
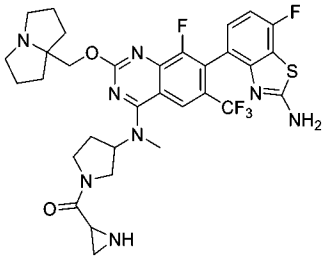
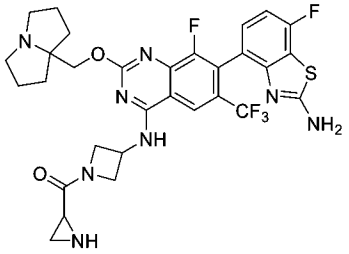
【0198】在一些實施例中，對於式II、II'、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA及IIAA1中之任一者之化合物，R^7為Cl。在一些實施例中，R^7為F。

【0199】在一些實施例中，對於式II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA及IIAA1中之任一者之化合物，該化合物不為表1中所包括之化合物或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。

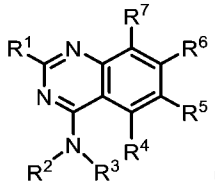
表1.

化合物編號	結構	化合物編號	結構
II-67a		II-188	
II-79a		II-276	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
II-97a		II-278	
II-114a		II-130	
II-163		II-137	
II-164		II-146	
II-167		II-147	
II-171		II-150	
II-173		II-156	

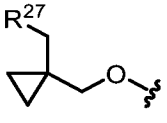
化合物編號	結構	化合物編號	結構
II-182		II-183	
II-187		II-197	
II-151		II-230a	
II-235			

【0200】 在另一個態樣中，本揭示案提供由式III'表示之化合物：



(III')

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自-OR^8及  ；

R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-10員雜環；

R^4為H；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6員碳環或雜環)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素、-CN、3-6員碳環或雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基、碳環、雜環或雜芳基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-N(R^{12})$_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

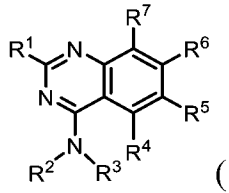
R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、-OR^{12}及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

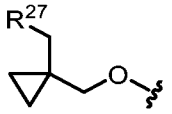
【0201】 在一些實施例中，本揭示案提供式III'化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0202】 在另一個態樣中，本揭示案提供由式III表示之化合物：



(III)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-10員雜環，前提條件為(i)當該雜環含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}取代，或(ii)該雜環不包含-NH-部分；

R^4為H；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6員碳環或雜環)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素、-CN、3-6員碳環或雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基、碳環、雜環或雜芳基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-N(R^{12})$_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、-OR^{12}及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【0203】 在一些實施例中，本揭示案提供式III化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0204】 在一些實施例中，本揭示案提供式III化合物，其中：

R^1係選自-OR^8；

R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-10員雜環，前提條件為(i)當該雜環含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}取代，或(ii)該雜環不包含-NH-部分；

R^4為H；

R^5為C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8為烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6員碳環或雜環)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素、-CN、3-6員碳環或雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基、碳環、雜環或雜芳基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自鹵素；

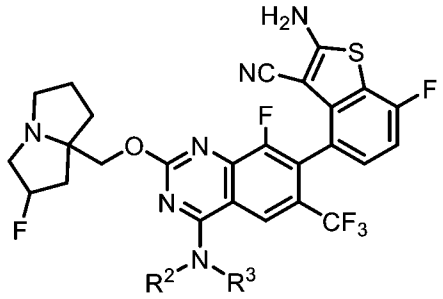
各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-N(R^{12})$_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN及鹵素；

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【0205】 在一些實施例中，本揭示案提供式III'或III化合物，其中該化合物具有式III-a：



(III-a)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中R^2及R^3單獨及組合地如上文針對式III所定義且在本文之類別及子類中描述。在一些實施例中，R^2及R^3單獨及組合地如上文針對式III'所定義且在本文之類別及子類中描述。在一些實施例中，本揭示案提供式III-a化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0206】 在一些實施例中，對於根據式III、III'或III-a之化合物，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-7員雜環。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-7員雜環，前提條件為(i)當該雜環含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}取代，或(ii)該雜環不包含-NH-部分。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-7員雜環，前提條件為(i)當該雜環含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}取代，或(ii)當該雜環包含單環時，該雜環不包含-NH-部分。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包含單環之4-7員雜

環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{11}取代，前提條件為該雜環不包含-NH-部分。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-6員雜環。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-6員雜環，前提條件為(i)當該雜環含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}取代，或(ii)該雜環不包含-NH-部分。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-6員雜環，前提條件為(i)當該雜環含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}取代，或(ii)當該雜環包含單環時，該雜環不包含-NH-部分。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代之4-6員雜環，前提條件為該4-6員雜環不含有-NH-部分。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代之7員雜環，前提條件為該7員雜環不含有-NH-部分。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經一或多個R^{11}取代之4-6員雜環，前提條件為(i)當該雜環含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}取代，或(ii)該雜環不包含-NH-部分。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括1或2個選自O、S及N之雜原子的4-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{11}取代，前提條件為(i)當該雜環含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}取代，或(ii)該雜環不包含-NH-部分。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括1或2個選自O、S及N之雜原子的4-6員雜環，其中該雜環經1-4個R^{11}取代，前提條件為(i)當該雜環含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}取代，或(ii)該雜環不包含-NH-部分。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之吡咯啶。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一

起形成經0-4個R^{11}取代之氮雜環丁烷。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之哌啶。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之哌嗪，前提條件為該哌嗪之額外氮原子經R^{11}取代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之吗啉或硫代嗎啉。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經一或多個R^{11}取代之4-6員雜環，前提條件為(i)當該雜環含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}取代，或(ii)該雜環不包含-NH-部分，其中至少一個R^{11}係選自-OR^{12}及經-OH取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經一或多個R^{11}取代之4-6員雜環，前提條件為(i)當該雜環含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}取代，或(ii)該雜環不包含-NH-部分，其中至少一個R^{11}為未經取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括1-3個選自O、S及N之雜原子的7員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括1-3個選自O、S及N之雜原子的7員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{11}取代，前提條件為(i)當該雜環含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}取代，或(ii)該雜環不包含-NH-部分。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括1-3個選自O、S及N之雜原子的7員雜環，其中該雜環經1-4個R^{11}取代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括1-3個選自O、S及N之雜原子的7員雜環，其中該雜環經1-4個R^{11}取代，前提條件為(i)當該雜環含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}取代，或(ii)該雜環不包含-NH-部分。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括氮原子之7員雜環。在一些實施例中，R^2及

R^3與其所連接之氮原子一起形成包括氮原子及氧原子之7員雜環。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括氮原子及硫原子之7員雜環，該硫原子視情況經兩個側氧基部分取代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括兩個氮原子之7員雜環。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括一個額外氮原子之7員雜環，前提條件為該額外氮原子經R^{11}取代。

【0207】 在一些實施例中，對於根據式III、III'或III-a之化合物，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之橋聯雜環。在一些實施例中，對於根據式III、III'或III-a之化合物，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之橋聯雜環，前提條件為(i)當該雜環含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}取代，或(ii)該雜環不包含-NH-部分。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括1或2個選自O、S及N之雜原子的7-9員橋聯雜環，其中該橋聯雜環未經取代或經一或多個R^{11}取代，前提條件為(i)當該雜環含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}取代，或(ii)該雜環不包含-NH-部分。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括1或2個選自O、S及N之雜原子的7-9員橋聯雜環，其中該橋聯雜環經1-4個R^{11}取代，前提條件為(i)當該雜環含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}取代，或(ii)該雜環不包含-NH-部分。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之橋聯哌啶。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之橋聯哌嗪，前提條件為(i)該哌嗪之額外氮原子經R^{11}取代，或(ii)該橋聯哌嗪不包含-NH-部分。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之橋聯

吗啉或硫代嗎啉。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經一或多個R^{11}取代之橋聯雜環，前提條件為(i)當該雜環含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}取代，或(ii)該雜環不包含-NH-部分，其中至少一個R^{11}係選自-OR^{12}及經-OH取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經一或多個R^{11}取代之橋聯雜環，前提條件為(i)當該雜環含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}取代，或(ii)該雜環不包含-NH-部分，其中至少一個R^{11}為未經取代之C_{1-6}烷基。

【0208】 在一些實施例中，對於根據式III、III'或III-a之化合物，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之螺環。在一些實施例中，對於根據式III、III'或III-a之化合物，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之螺環，前提條件為(i)當該螺環含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}取代，或(ii)該螺環不包含-NH-部分。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代之螺環，前提條件為該螺環不包括-NH-部分。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成經一或多個R^{11}取代之螺環，前提條件為(i)當該螺環含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}取代，或(ii)該螺環不包含-NH-部分。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包含4員環及3員環之螺環。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包含兩個4員環之螺環。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包含4員環及5員環之螺環。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包含4員環及6員環之螺環。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包含6員環及5員環之螺環。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包含兩個5員

環之螺環。

【0209】在一些實施例中，對於根據式III、III'或III-a之化合物，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括至少兩個環之稠環系統，其中該稠環系統未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括至少兩個環之稠環系統，其中該稠環系統未經取代或經一或多個R^{11}取代，且前提條件為該稠環系統不包含-NH-部分。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括至少兩個環之稠環系統，其中該等環中之至少一者係選自氮雜環丁烷、吡咯啶、哌啶、哌嗪、三唑(例如，1,2,3-三唑或1,2,4-三唑)、吡唑、吡咯、咪唑、異噁唑、噻唑、噁唑啶、嗎啉、四氫呋喃、氮雜環庚烷及二氮雜環庚烷，且其中該稠環系統未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括至少兩個環之稠環系統，其中該等環中之至少一者係選自氮雜環丁烷、吡咯啶、哌啶、哌嗪、三唑(例如，1,2,3-三唑或1,2,4-三唑)、吡唑、吡咯、咪唑、異噁唑、噻唑、噁唑啶、嗎啉、吡啶、四氫呋喃、氮雜環庚烷及二氮雜環庚烷，且其中該稠環系統未經取代或經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包含兩個5員環之稠環系統。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包含5員環及6員環之稠環系統。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包含5員環及4員環之稠環系統。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包含6員環及3員環之稠環系統。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包含7員環及5員環之稠環系統。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括至少兩個環之稠環系統，其中該稠環系統未經取

代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括至少兩個環之稠環系統，其中該稠環系統未經取代，前提條件為該稠環系統不包含-NH-部分。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括至少兩個環之稠環系統，其中該稠環系統經一或多個R^{11}取代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括至少兩個環之稠環系統，其中該稠環系統經一或多個R^{11}取代，前提條件為(i)當該稠環系統含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}取代，或(ii)該稠環系統不包含-NH-部分。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括至少兩個環之稠環系統，其中該稠環系統經1-4個R^{11}取代。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括至少兩個環之稠環系統，其中該稠環系統經1-4個R^{11}取代，前提條件為(i)當該稠環系統含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}取代，或(ii)該稠環系統不包含-NH-部分。

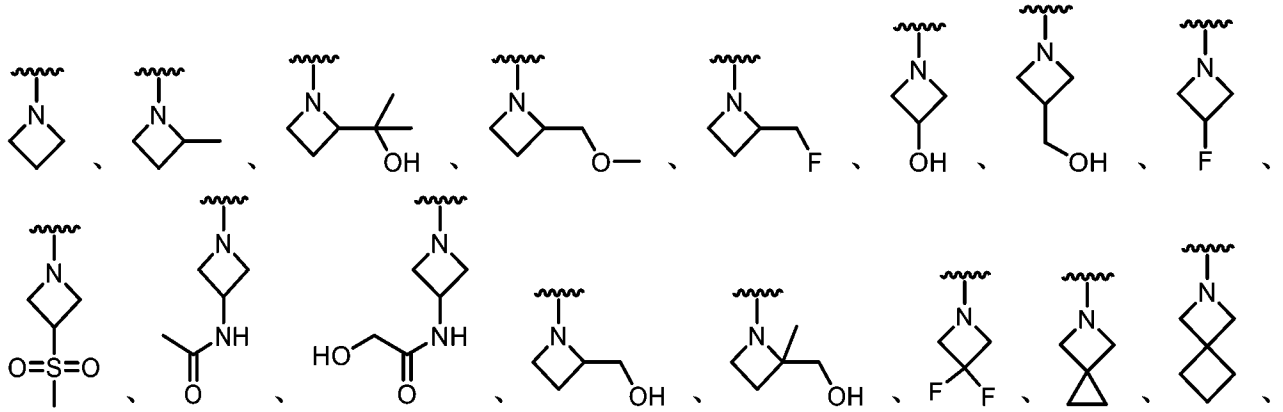
【0210】在一些實施例中，對於根據式III、III'或III-a之化合物，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-10員雜環，其中各R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6員碳環或雜環)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素、-CN、3-6員碳環或雜環及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，各R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取

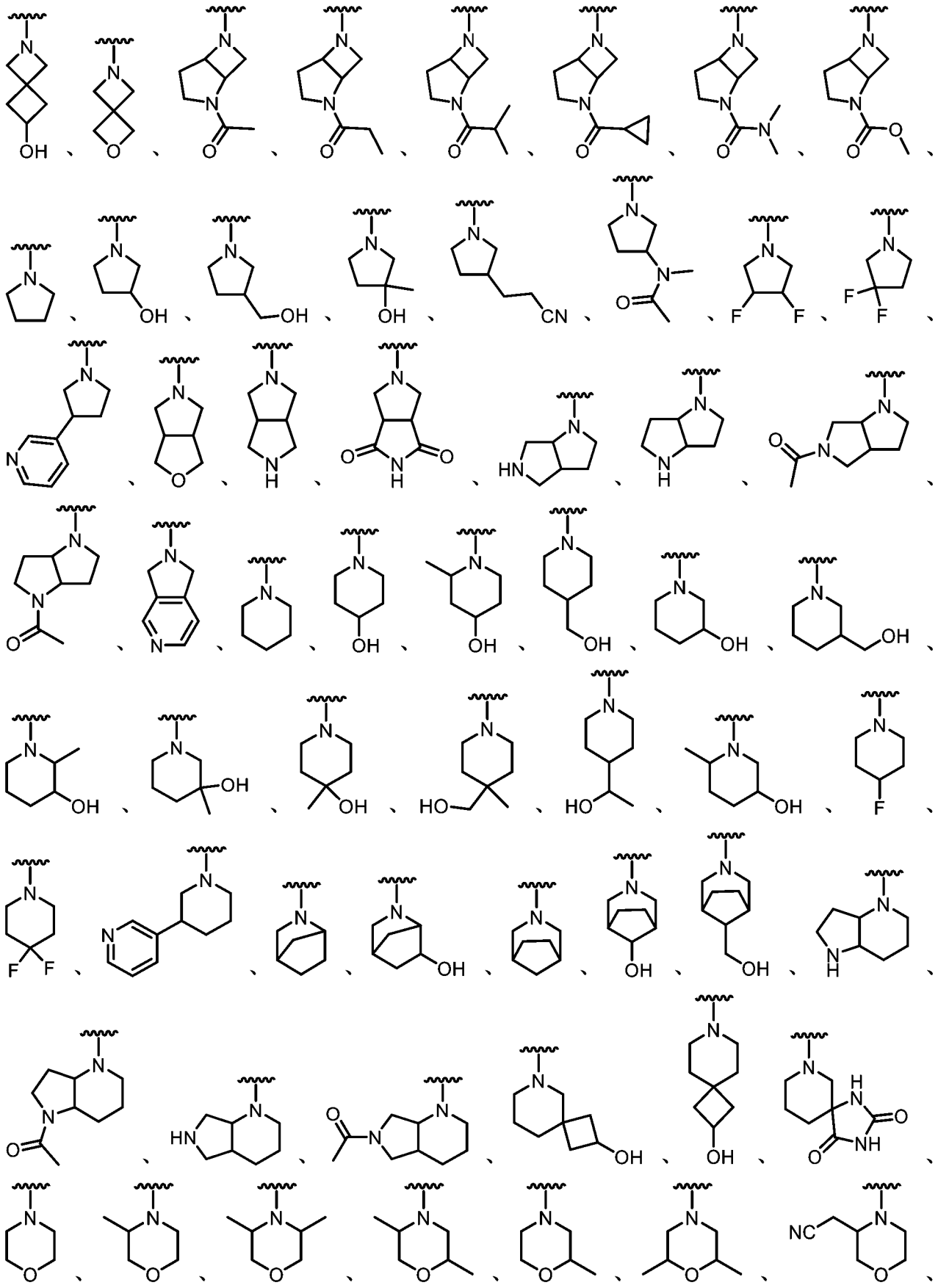
代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，各R^{11}係獨立地選自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，各R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，至少一個R^{11}為-C(O)(3-6員碳環或雜環)，其中任何碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，至少一個R^{11}為-C(O)(3-6員碳環)，其中該碳環未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，至少一個R^{11}為-C(O)(3-6員雜環)，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，至少一個R^{11}為-C(O)N(R^{14})$_2$。在一些實施例中，至少一個R^{11}為=O。在一些實施例中，當R^{11}為-C(O)N(R^{14})$_2$時，則至少一個R^{14}不為H。在一些實施例中，當R^{11}為-C(O)N(R^{14})$_2$時，則各R^{14}為C_{1-6}烷基(例如，甲基或乙基)。

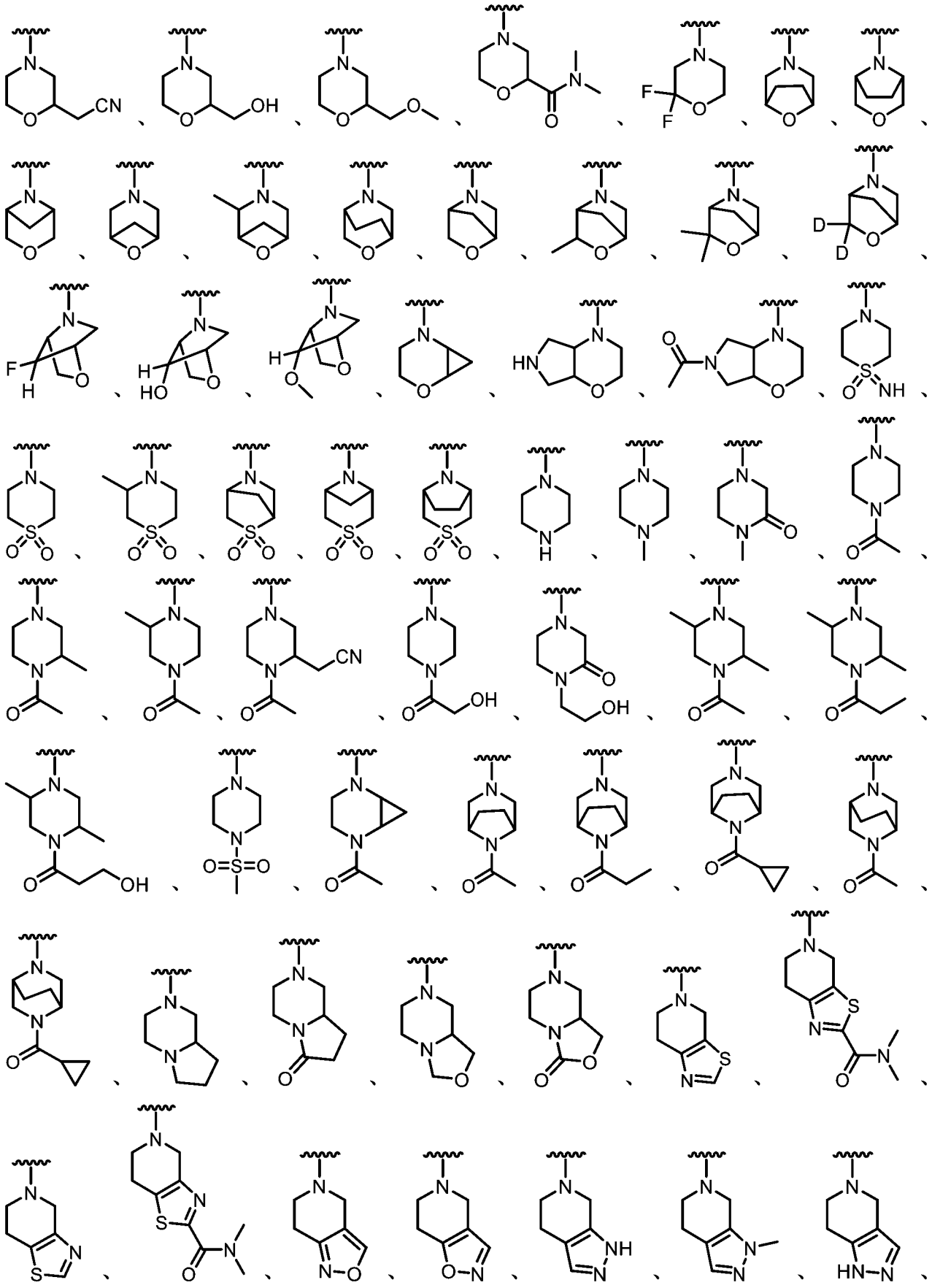
【0211】在一些實施例中，對於根據式III、III'或III-a之化合物，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-10員雜環，前提條件為當該雜環含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}取代，其中該一或多個R^{11}係獨立地選自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-10員雜環，前提條

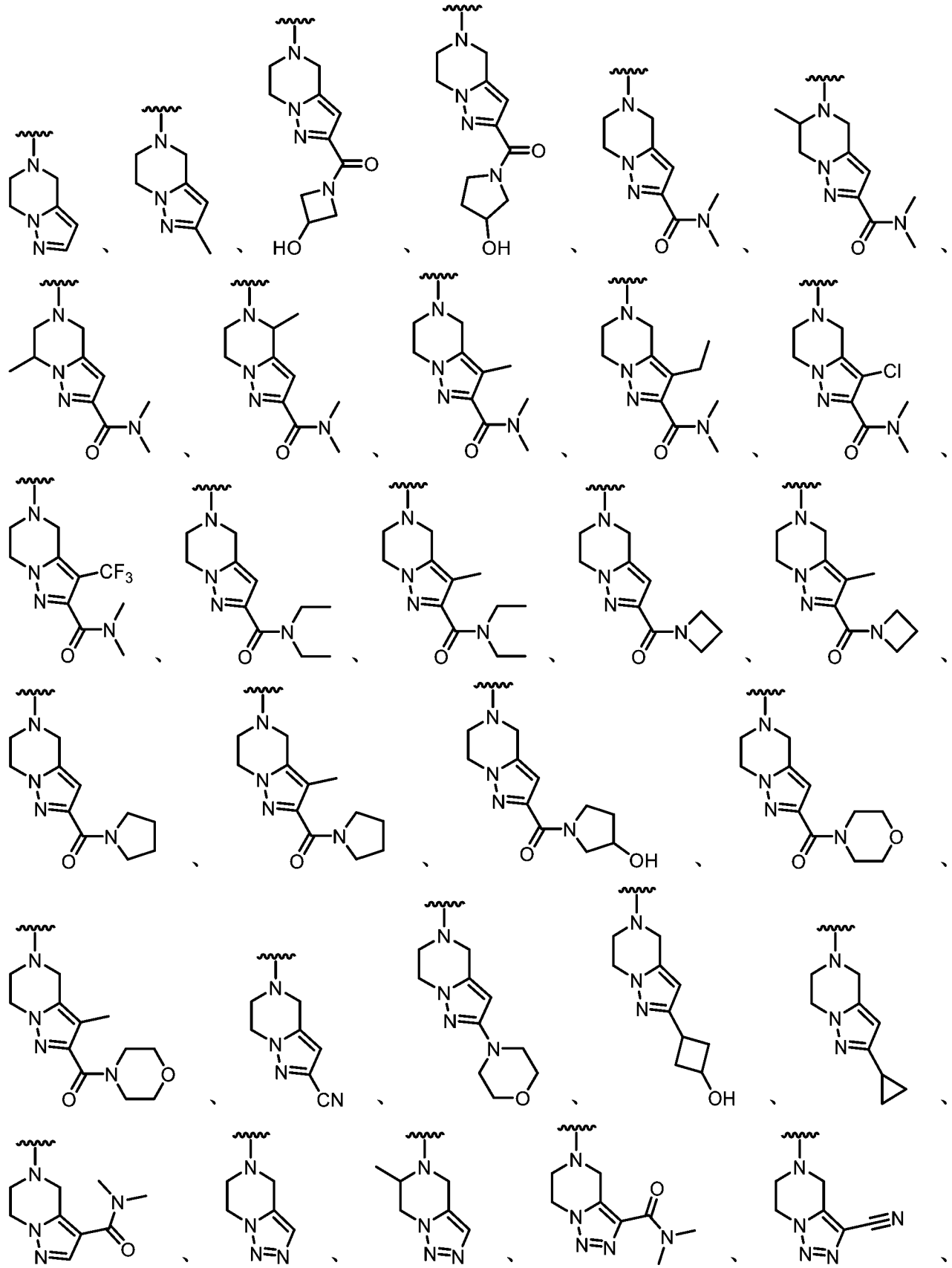
件為(i)當該雜環含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}取代，或(ii)該雜環不包含-NH-部分，其中該一或多個R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6員碳環或雜環)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素、-CN、3-6員碳環或雜環及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-10員雜環，前提條件為(i)當該雜環含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}取代，或(ii)該雜環不包含-NH-部分，其中該一或多個R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6員碳環或雜環)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素、-CN、3-6員碳環或雜環、5-6員雜芳基及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

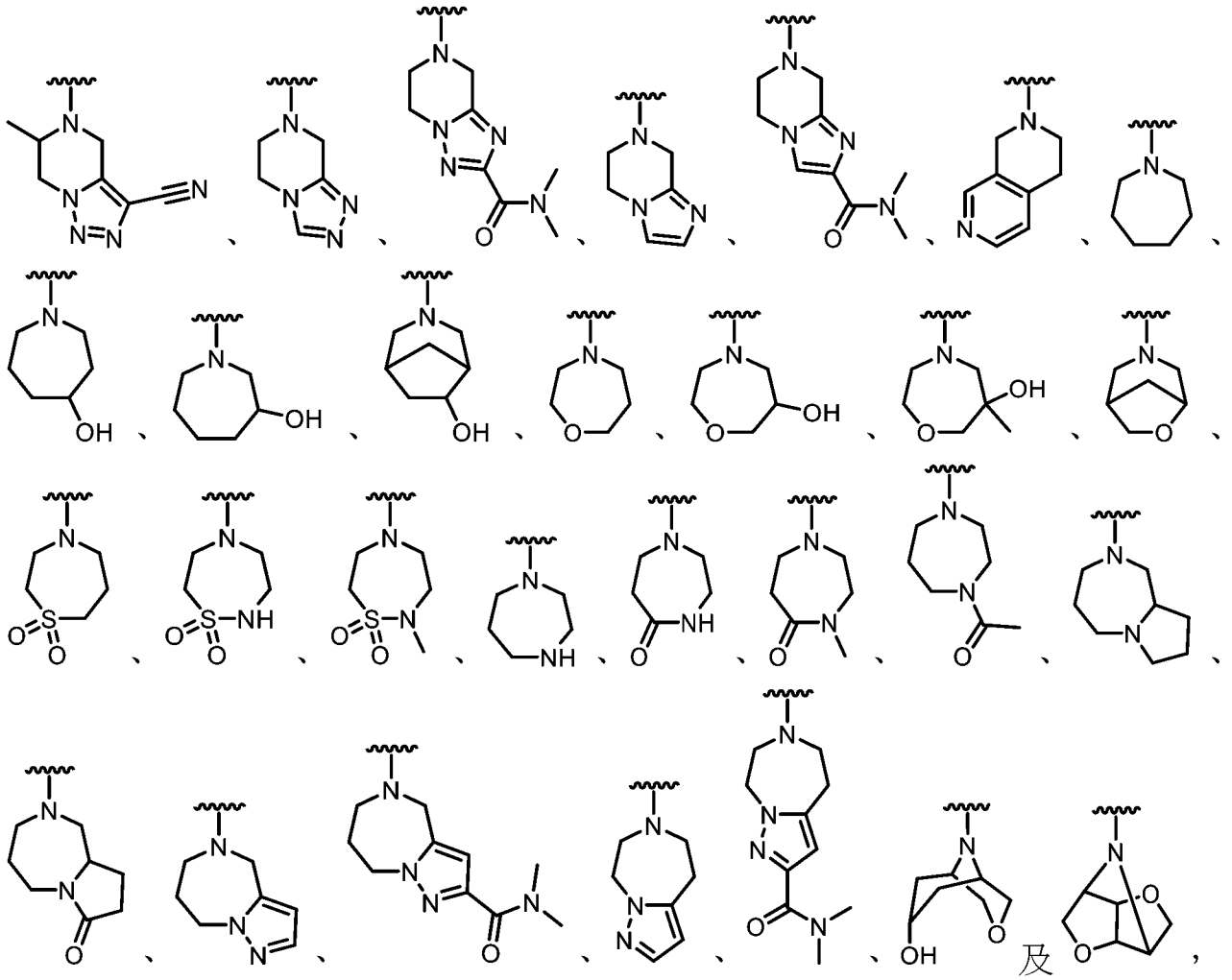
【0212】 在一些實施例中，對於根據式III、III'或III-a之化合物，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成選自以下之結構：





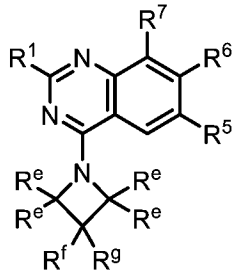






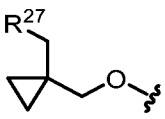
其中任一者視情況進一步經一或多個R^{11}取代。

【0213】 在一些實施例中，化合物為根據式IIIA之化合物：



(IIIA)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取

代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{14}$、-CN、$-N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、$-N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、$-OR^{12}$及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^e係獨立地選自氫、氘、$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}

取代；且

R^f及R^g各自獨立地選自氫、氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，或

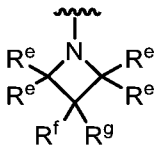
R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

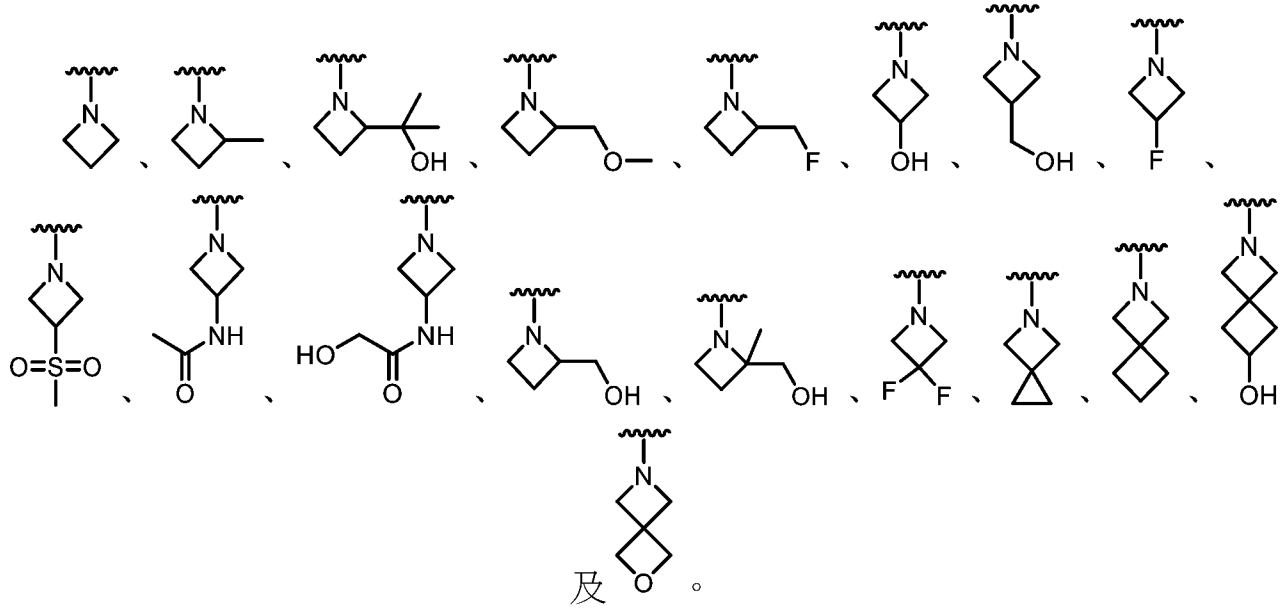
【0214】 在一些實施例中，本揭示案提供式IIIA化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0215】 在一些實施例中，對於根據式IIIA之化合物，各R^e、R^f及R^g係獨立地選自氫、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，各R^e、R^f及R^g係獨立地選自氫、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。將了解，當R^e、R^f或R^g為=O時，同一碳原子上之其他R^e、R^f或R^g不存在，使得碳具有適當價數。在一些實施例中，各R^e獨立地為氫。在一些實施例中，各R^e、R^f及R^g獨立地為氫。

【0216】在一些實施例中，對於根據式IIIA之化合物，R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，R^f及R^g連接在一起以形成未經取代之3-6員碳環或雜環。在一些實施例中，R^f及R^g連接在一起以形成經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之環丙烷：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之環丁烷：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-

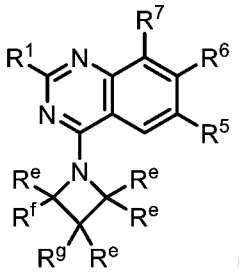
$S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、-$N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、-$N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員雜環：-OR^{12}、=O、-$C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、-$C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、-$C(O)(C_{1-6}$烷基)、-$S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、-$N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、-$N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之氧雜環丁烷：-OR^{12}、=O、-$C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、-$C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、-$C(O)(C_{1-6}$烷基)、-$S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、-$N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、-$N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【0217】在一些實施例中，對於根據式IIIA之化合物，為選自以下之結構：



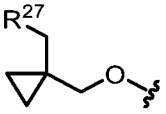
及。

【0218】在一些實施例中，化合物為根據式IIIA1之化合物：



(IIIA1)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-$N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、$-OR^{12}$及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^e係獨立地選自氫、氘、$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、-C(O)(3-6員碳環)、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；且

R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)O(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)N(R^{14})_2$、-C(O)(3-6員碳環或雜環)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基、碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{20}取代。

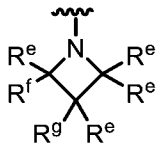
【0219】在一些實施例中，本揭示案提供式IIIA1化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

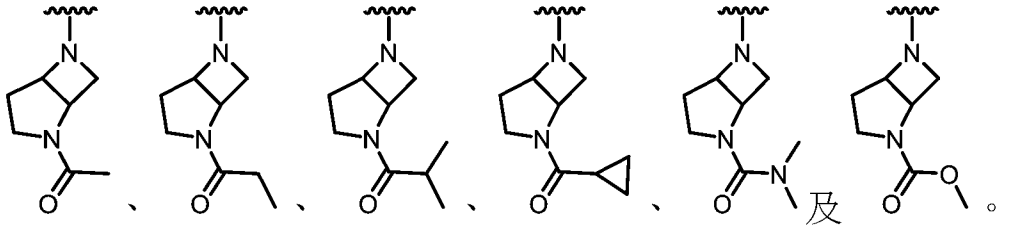
【0220】在一些實施例中，對於根據式IIIA1之化合物，各R^e係獨立地選自氫、$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，對於根據式IIIA1之化合物，各R^e係獨立地選自氫、$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸

烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。將了解，當R^e連接至亦與R^f或R^g連接之碳時，R^e不為=O或=$N(R^{14})$，且當R^e為=O或=$N(R^{14})$時，同一碳原子上之其他R^e不存在，使得碳具有適當價數。在一些實施例中，各R^e獨立地為氫。

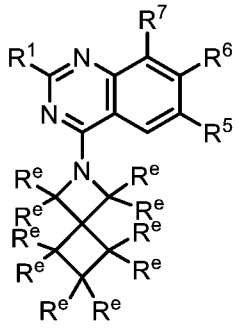
【0221】在一些實施例中，對於根據式IIIA1之化合物，R^f及R^g連接在一起以形成未經取代之3-6員碳環或雜環。在一些實施例中，R^f及R^g連接在一起以形成經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-C(O)(3-6員碳環或雜環)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基、碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，R^f及R^g連接在一起以形成經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6員碳環或雜環)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基、碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，R^f及R^g連接在一起以形成經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6員碳環或雜環)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基，其中任何碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，R^f及R^g

連接在一起以形成經一或多個選自以下之取代基取代之吡咯啶：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6員碳環或雜環)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基、碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，R^f及R^g連接在一起以形成經一或多個選自以下之取代基取代之吡咯啶：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-$C(O)N(R^{14})_2$、-C(O)(3-6員碳環或雜環)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基、碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，當藉由將R^f及R^g連接在一起形成之環經-$C(O)N(R^{14})_2$取代時，至少一個R^{14}為C_{1-6}烷基。

【0222】 在一些實施例中，對於根據式IIIA1之化合物，  為選自以下之結構：

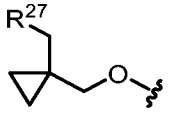


【0223】 在一些實施例中，化合物為根據式IIIB之化合物：



(IIIB)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-$N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；

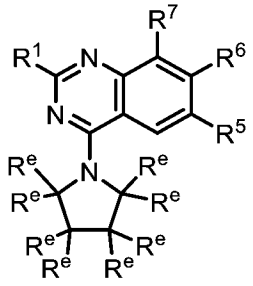
R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、-OR^{12}及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

各R^e係獨立地選自氫、氘、$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【0224】在一些實施例中，本揭示案提供式IIIB化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

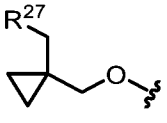
【0225】在一些實施例中，對於根據式IIIB之化合物，各R^e為氫。在一些實施例中，至少一個R^e為$-OR^{12}$。在一些實施例中，各R^e係獨立地選自氫、$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。將了解，當R^e為=O時，同一碳原子上之其他R^e不存在，使得碳具有適當價數。

【0226】在一些實施例中，化合物為根據式IIIC之化合物：



(IIIC)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自$-OR^8$及；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取

代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{14}$、-CN、$-N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、$-N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

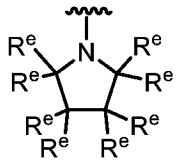
各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；

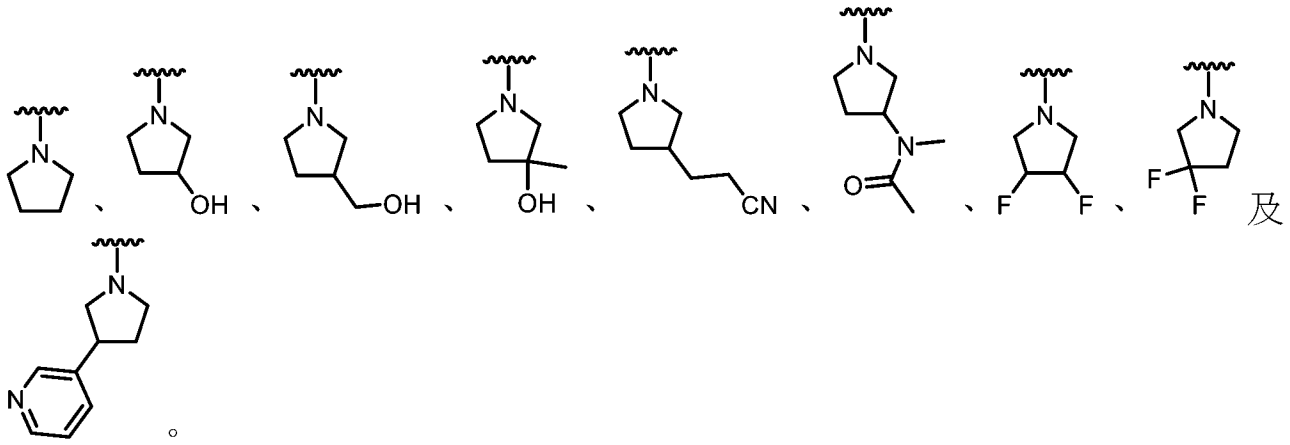
R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、$-OR^{12}$及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

各R^e係獨立地選自氫、氘、$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基或雜芳基未

經取代或經一或多個R^{20}取代。

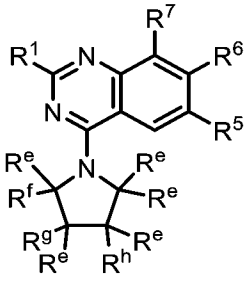
【0227】 在一些實施例中，本揭示案提供式IIIC化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0228】 在一些實施例中，對於根據式IIIC之化合物，  為選自以下之結構：



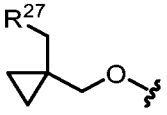
。

【0229】 在一些實施例中，化合物為根據式IIIC1之化合物：



(IIIC1)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自-OR^8及  ；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{14}$、-CN、$-N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、$-N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、$-OR^{12}$及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^e係獨立地選自氫、氘、$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；且

R^f、R^g及R^h各自獨立地選自氫、氘、$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷

基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，視情況其中

(i) R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環或5-6員雜芳基：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；或

(ii) R^g及R^h連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環或5-6員雜芳基：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

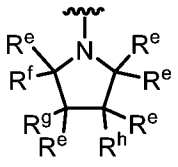
【0230】 在一些實施例中，本揭示案提供式IIIC1化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

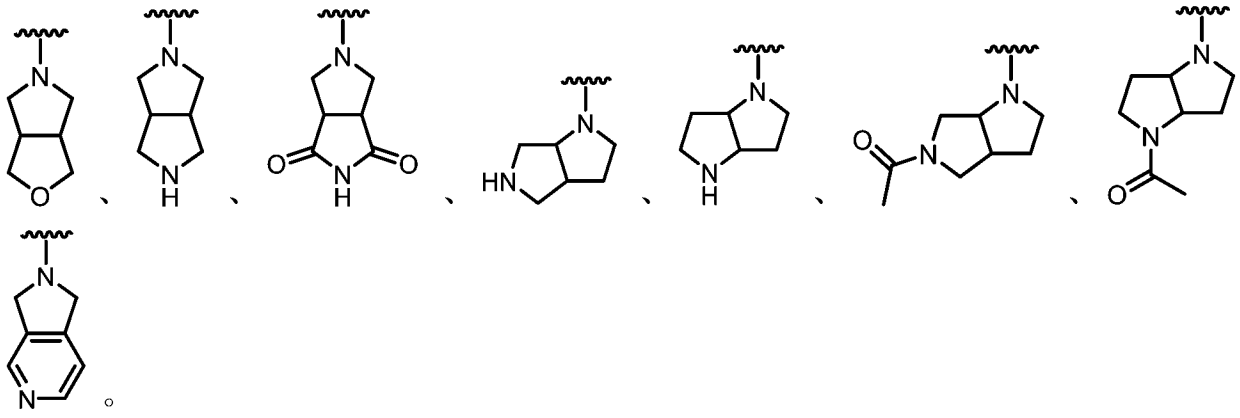
【0231】 在一些實施例中，對於根據式IIIC或IIIC1之化合物，各R^e為氫。在一些實施例中，至少一個R^e係選自-OR^{12}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基(例如，經-OH取代之C_{1-6}烷基)。在一些實施例中，各R^e係獨立地選自氫、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。將了解，當R^e為=O時，同一碳原子上之其他R^e、R^f、R^g或R^h不存在，使得碳具有適當價數。

【0232】在一些實施例中，對於根據式IIIC1之化合物，(i) R^f及R^g或(ii) R^g及R^h連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，R^g及R^h連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，(i) R^f及R^g或(ii) R^g及R^h連接在一起以形成未經取代之3-6員碳環或雜環。在一些實施例中，(i) R^f及R^g或(ii) R^g及R^h連接在一起以形成經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，(i) R^f及R^g或(ii) R^g及R^h連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員雜環：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、-

C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，(i) R^f及R^g或(ii) R^g及R^h連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之四氫呋喃：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，(i) R^f及R^g或(ii) R^g及R^h連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之吡咯啶：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，對於根據式IIIC1之化合物，(i) R^f及R^g或(ii) R^g及R^h連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之5-6員雜芳基：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之5-6員雜芳基：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，R^g及R^h連接在一起以形成未

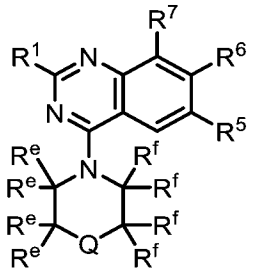
經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之5-6員雜芳基：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，(i) R^f及R^g或(ii) R^g及R^h連接在一起以形成未經取代之5-6員雜芳基(例如，吡啶)。在一些實施例中，(i) R^f及R^g或(ii) R^g及R^h連接在一起以形成經一或多個選自以下之取代基取代之5-6員雜芳基：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，當(i) R^f及R^g或(ii) R^g及R^h連接在一起時形成之環不包含-NH-部分。將了解，當R^e、R^f、R^g或R^h為=O時，否則將在同一碳原子上之另一個視情況存在之取代基不存在，使得碳具有適當價數。

【0233】在一些實施例中，對於根據式IIIC1之化合物，為選自以下之結構：



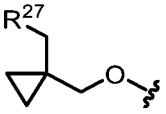
。

【0234】在一些實施例中，化合物為根據式IIID之化合物：



(IIID)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6員碳環或雜環)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素、-CN、3-6員碳環或雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基、碳環、雜環或雜芳基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、$-N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、$-OR^{12}$及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代；

Q係選自CR^hR^j、NR^g、O、S及SO_2；

各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫，其中：

(i) R^e及R^f可視情況連接在一起以形成4-6員環；

(ii) 連接至相鄰原子之第一個R^f及第二個R^f可視情況連接在一起以形成3-5員環；

(iii) 連接至相鄰原子之第一個R^e及第二個R^e可視情況連接在一起以形成3-5員環；或

(iv) 連接至同一原子之第一個R^f及第二個R^f可視情況連接在一起以形成3-5員環，

其中由一或多個R^e及/或一或多個R^f形成之任何環未經取代或經一或多個R^{11}取代；

R^g當存在時為R^{11}；且

R^h及R^j當存在時各自獨立地選自R^{11}及氫，或可視情況連接在一起以形成

未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-4員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，或R^h及R^e或R^h及R^f視情況連接在一起以形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之3-6員環。

【0235】 在一些實施例中，本揭示案提供式IIID化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0236】 在一些實施例中，對於根據式IIID之化合物，Q為NR^g。在一些實施例中，R^g係選自-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，R^g係選自-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

【0237】 在一些實施例中，對於根據式IIID之化合物，Q為O、S或SO_2。在一些實施例中，Q為O。在一些實施例中，Q為S。在一些實施例中，Q為SO_2。

【0238】 在一些實施例中，對於根據式IIID之化合物，Q為CR^hR^j。在一些實施例中，Q為CR^hR^j且R^e及R^f連接在一起以形成4-6員環。在一些實施例中，當Q為CR^hR^j且R^e及R^f連接在一起以形成4-6員環時，R^h及R^j並不連接在一起以形成3-4員碳環或雜環。在一些實施例中，Q為CR^hR^j且R^h及R^j連接在一起以形成3-4員碳環或雜環。在一些實施例中，當Q為CR^hR^j且R^h及R^j連接在一起以形成3-4員碳環或雜環時，並無R^e及R^f之組合連接

在一起以形成4-6員環。在一些實施例中，當Q為CR^hR^j且R^h及R^j連接在一起以形成3-4員碳環或雜環時，並無一或多個R^e及/或一或多個R^f之組合連接在一起以形成環。在一些實施例中，Q為CR^hR^j且R^h及R^j各自為氫。在一些實施例中，Q為CR^hR^j，R^h為氫，且R^j係選自氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，Q為CR^hR^j，R^h為氫，且R^j係選自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，Q為CR^hR^j，R^h為氫，且R^j係選自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，Q為CR^hR^j，R^j為氫，且R^h及R^e或R^h及R^f視情況連接在一起以形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之3-6員環(例如，吡啶)。

【0239】在一些實施例中，對於根據式IIID之化合物，R^h及R^j係獨立地選自R^{11}及氫。在一些實施例中，各R^{11}係獨立地選自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^h及R^j中之至少一者為-OR^{12}或未經取代或經一或多個R^{20}取代之

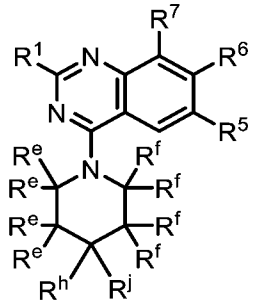
C_{1-6}烷基(例如，未經取代或經-OH或-CN取代之C_{1-6}烷基)。在一些實施例中，R^h及R^j為氫。將了解，當R^h或R^j為=O時，同一碳原子上之R^h或R^j不存在，使得碳具有適當價數。

【0240】在一些實施例中，對於根據式IIID之化合物，R^h及R^j連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-4員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^h及R^j中之至少一者為-OR^{12}或未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基(例如，未經取代或經-OH或-CN取代之C_{1-6}烷基)。在一些實施例中，R^h及R^j均為氫。將了解，當R^h或R^j為=O時，同一碳原子上之其他R^h或R^j不存在，使得碳具有適當價數。

【0241】在一些實施例中，對於根據式IIID之化合物，各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫。在一些實施例中，各R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^e及R^f中之至少一者為-OR^{12}或未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基(例如，未經取代或經-OH或-CN取代之C_{1-6}烷基)。在一些實施例中，各R^e及R^f係獨立地選自氫及R^{11}，其中各R^{11}係獨立地選自-OR^{12}、鹵素、5-6員雜芳基及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，各R^e為氫。在一些實施例中，各R^f為氫。在一些實施例中，各R^e及R^f為氫。將了解，當R^e或R^f為=O時，同一

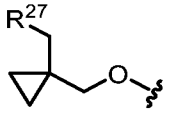
碳原子上之其他R^e或R^f不存在，使得碳具有適當價數。

【0242】 在一些實施例中，化合物為根據式IIIE之化合物：



(IIIE)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、$-N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、$-OR^{12}$及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫，其中：

(i) R^e及R^f可視情況連接在一起以形成4-6員環；

(ii) 連接至相鄰原子之第一個R^f及第二個R^f可視情況連接在一起以形成3-5員環；

(iii) 連接至相鄰原子之第一個R^e及第二個R^e可視情況連接在一起以形成3-5員環；或

(iv) 連接至同一原子之第一個R^f及第二個R^f可視情況連接在一起以形成3-5員環，

其中由一或多個R^e及/或一或多個R^f形成之任何環未經取代或經一或多個R^{11}取代；且

R^h及R^j各自獨立地選自R^{11}及氫，或可視情況連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-4員碳環或雜環：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、-

$S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，或R^h及R^e或R^h及R^f視情況連接在一起以形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之3-6員環。

【0243】在一些實施例中，本揭示案提供式IIIE化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0244】在一些實施例中，對於根據式IIIE之化合物，R^h及R^j係獨立地選自R^{11}及氫。在一些實施例中，各R^{11}係獨立地選自$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^h及R^j中之至少一者為$-OR^{12}$或未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基(例如，未經取代或經-OH或-CN取代之C_{1-6}烷基)。在一些實施例中，R^h為氫且R^j為R^{11}。在一些實施例中，R^h及R^j為氫。將了解，當R^h或R^j為=O時，同一碳原子上之R^h或R^j不存在，使得碳具有適當價數。在一些實施例中，R^h及R^j係獨立地選自R^{11}及氫，且(i) R^e及R^f連接在一起以形成4-6員環；(ii)連接至相鄰原子之第一個R^f及第二個R^f可視情況連接在一起以形成3-5員環；(iii)連接至相鄰原子之第一個R^e及第二個R^e可視情況連接在一起以形成3-5員環；或(iv)連接至同一原子之第一個R^f及第二個R^f可視情況連接在一起以形成3-5員環，其中由一或多個R^e及/或一或多個R^f形成之任何環未經取代或經一或多個R^{11}取代。

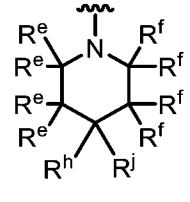
【0245】在一些實施例中，對於根據式IIIE之化合物，R^h及R^j連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-4員碳環

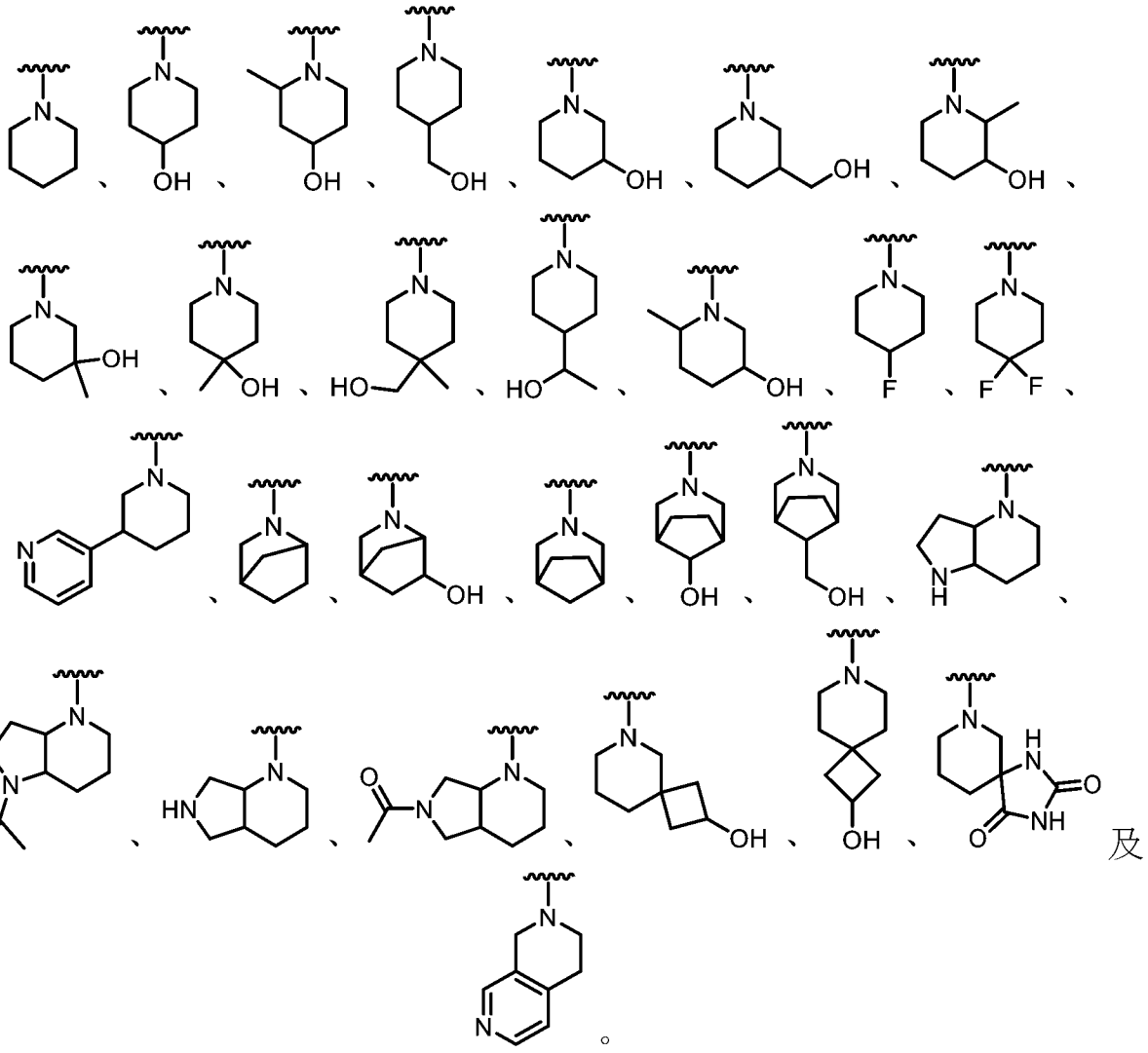
或雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，對於根據式IIIE之化合物，R^h及R^j連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-4員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，當R^h及R^j連接在一起以形成3-4員碳環或雜環時，並無R^e及R^f之組合連接在一起以形成4-6員環。在一些實施例中，當R^h及R^j連接在一起以形成3-4員碳環或雜環時，並無一或多個R^e及/或一或多個R^f之組合連接在一起以形成環。在一些實施例中，R^h及R^j連接在一起以形成未經取代之3-4員碳環或雜環。在一些實施例中，R^h及R^j連接在一起以形成經一或多個選自以下之取代基取代之3-4員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，R^h及R^j連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-4員碳環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，R^h及R^j連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之

環丙烷：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，R^h及R^j連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之環丁烷：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，R^h及R^j連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-4員雜環：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，R^j為氫，且R^h及R^e或R^h及R^f視情況連接在一起以形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之3-6員環(例如，吡啶)。

【0246】 在根據式IIIE之化合物之一些實施例中，各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫。在一些實施例中，各R^{11}係獨立地選自氘、$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^e及R^f中之至少一者為$-OR^{12}$或未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基(例如，未經取代或經-OH或-CN取代之C_{1-6}烷基)。在一些實施例中，各R^e及R^f係獨立地選自氫及R^{11}，其中各R^{11}係

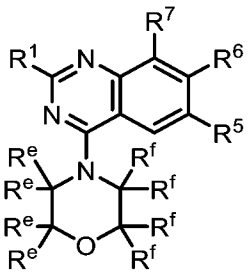
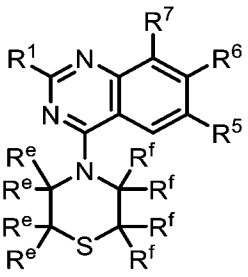
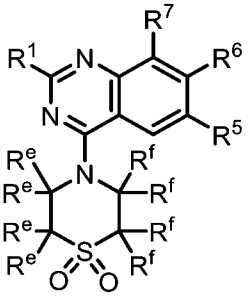
獨立地選自-OR^{12}、鹵素、5-6員雜芳基及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，各R^e及R^f為氫。將了解，當R^e或R^f為=O時，同一碳原子上之其他R^e或R^f不存在，使得碳具有適當價數。

【0247】 在一些實施例中，對於根據式IIIE之化合物，  為選自以下之結構：

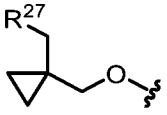


。

【0248】 在一些實施例中，化合物為根據式IIIF、IIIG或IIIH之化合物：


(IIIF)、
(IIIG)、
(IIIH)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-N(R^{12})$_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、-OR^{12}及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫，其中：

(i) R^e及R^f可視情況連接在一起以形成4-6員環；

(ii) 連接至相鄰原子之第一個R^f及第二個R^f可視情況連接在一起以形成3-5員環；

(iii) 連接至相鄰原子之第一個R^e及第二個R^e可視情況連接在一起以形成3-5員環；或

(iv) 連接至同一原子之第一個R^f及第二個R^f可視情況連接在一起以形成3-5員環，

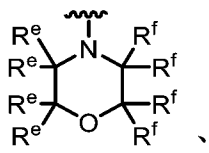
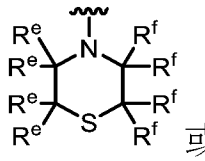
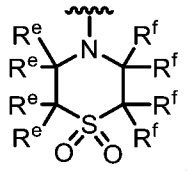
其中由一或多個R^e及/或一或多個R^f形成之任何環未經取代或經一或多個R^{11}取代。

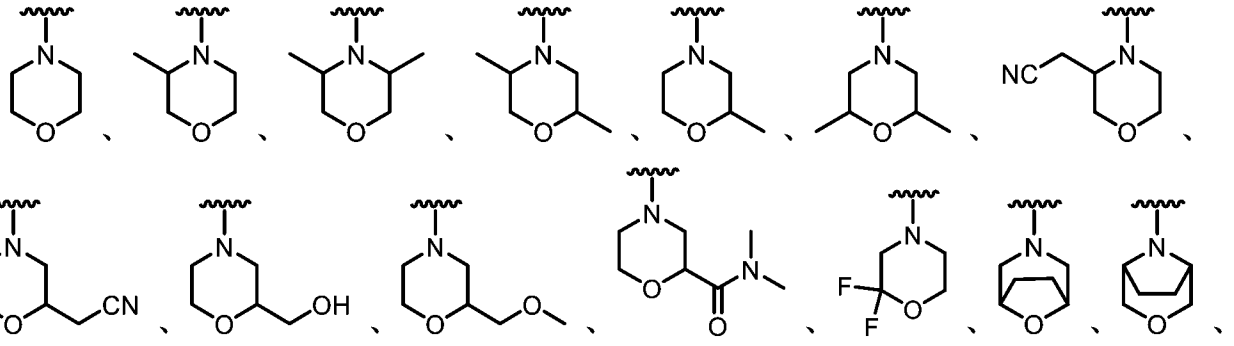
【0249】 在一些實施例中，化合物為根據式IIIF之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIIG之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIIH之化合物或其鹽(例

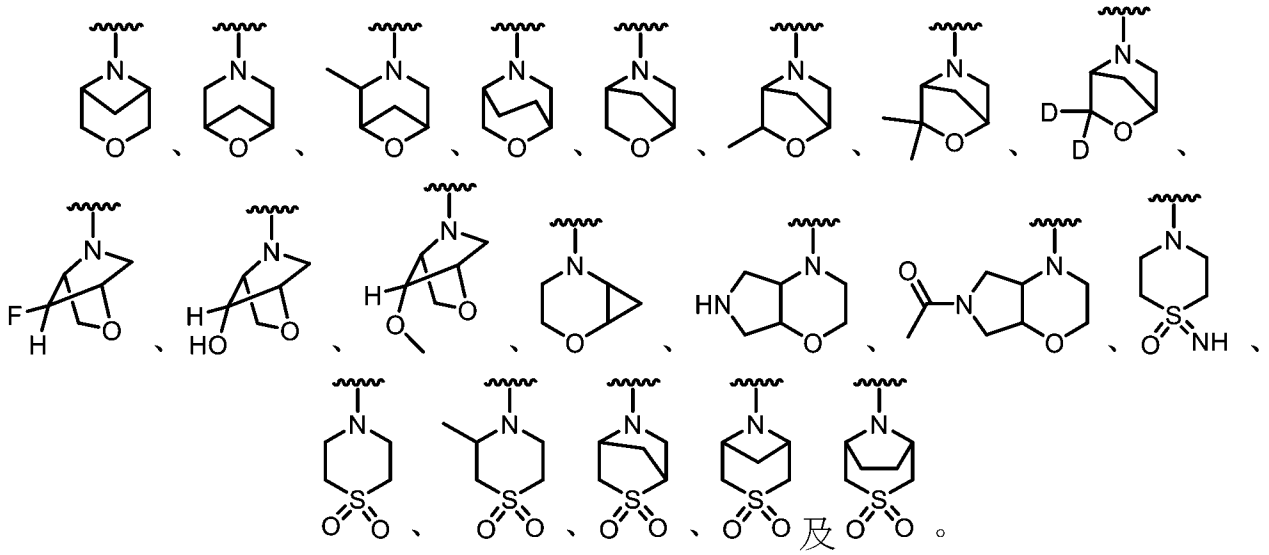
如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。

【0250】在一些實施例中，本揭示案提供式IIIF化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，本揭示案提供式IIIG化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，本揭示案提供式IIIH化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

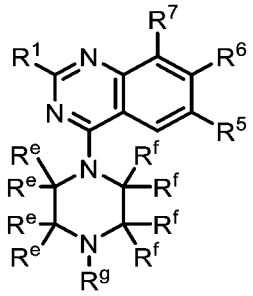
【0251】在一些實施例中，對於根據式IIIF、IIIG或IIIH之化合物，各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫。在一些實施例中，各R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^e及R^f中之至少一者為-OR^{12}或未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基(例如，未經取代或經-OH或-CN取代之C_{1-6}烷基)。在一些實施例中，各R^e為氫。在一些實施例中，各R^f為氫。在一些實施例中，各R^e及R^f為氫。將了解，當R^e或R^f為=O時，同一碳原子上之其他R^e或R^f不存在，使得碳具有適當價數。

【0252】在一些實施例中，對於根據式IIIF、IIIG或IIIH之化合物，、或為選自以下之結構：



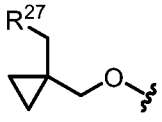


【0253】 在一些實施例中，化合物為根據式IIIJ之化合物：



(IIIJ)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6員碳

環或雜環)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})C(O)$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})C(O)$(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素、-CN、3-6員碳環或雜環及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基、碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-$N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、-OR^{12}及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫，其中：

(i) R^e及R^f可視情況連接在一起以形成4-6員環；

(ii) 連接至相鄰原子之第一個R^f及第二個R^f可視情況連接在一起以形成3-5員環；

(iii) 連接至相鄰原子之第一個R^e及第二個R^e可視情況連接在一起以形成3-5員環；或

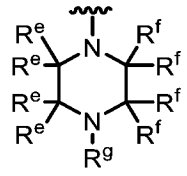
(iv)　連接至同一原子之第一個R^f及第二個R^f可視情況連接在一起以形成3-5員環，

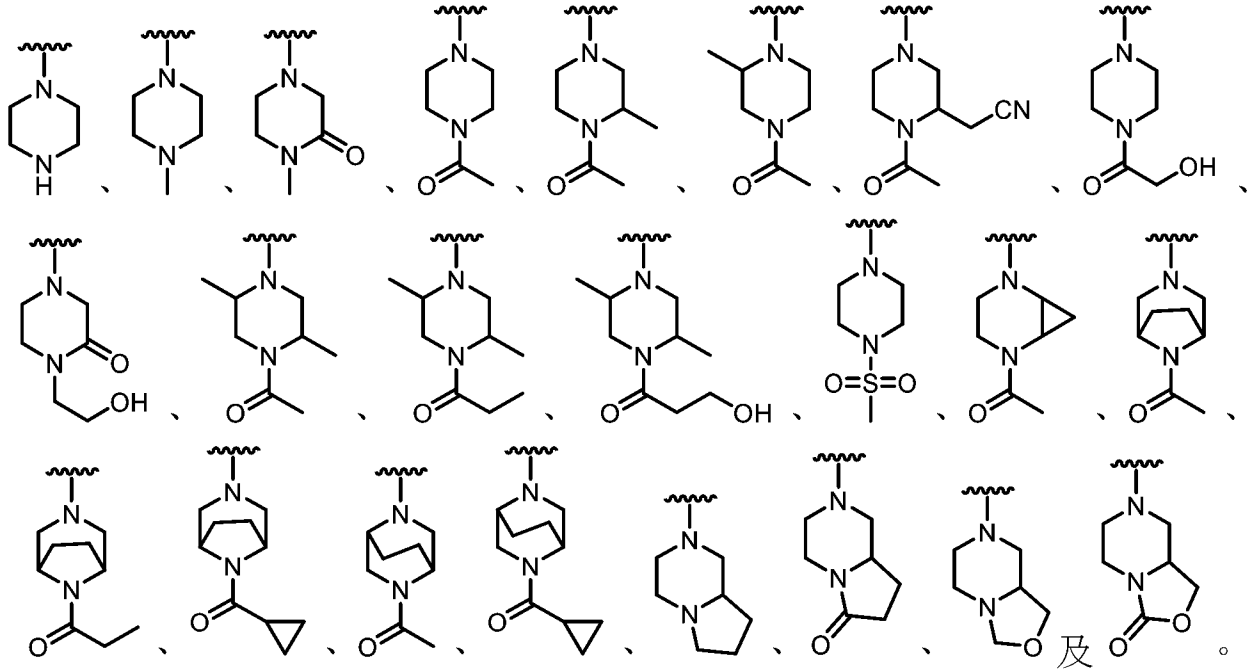
其中由一或多個R^e及/或一或多個R^f形成之任何環未經取代或經一或多個R^{11}取代；且

R^g為R^{11}，或R^g及R^e或R^g及R^f視情況連接在一起以形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之3-6員環。

【0254】在一些實施例中，本揭示案提供式IIIJ化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0255】在一些實施例中，對於根據式IIIJ之化合物，各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫。在一些實施例中，各R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，各R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^e及R^f中之至少一者為-OR^{12}或未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基(例如，未經取代或經-OH或-CN取代之C_{1-6}烷基)。在一些實施例中，各R^e為氫。在一些實施例中，各R^f為氫。在一些實施例中，各R^e及R^f為氫。將了解，當R^e或R^f為=O時，同一碳原子上之其他R^e或R^f不存在，使得碳具有適當價數。在一些實施例中，R^e及R^f連接在一起以形成4-6員環。

【0256】 在一些實施例中，對於根據式IIIJ之化合物， 為選自以下之結構：



【0257】 在一些實施例中，對於根據式IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH及IIIJ中之任一者之化合物，R^e及R^f連接在一起以形成4-6員環。在一些實施例中，4-6員環為未經取代之4-6員碳環或雜環。在一些實施例中，4-6員環為未經取代之4-6員碳環。在一些實施例中，4-6員環為未經取代之4-6員雜環。在一些實施例中，4-6員環為經一或多個R^{11}取代之4-6員碳環或雜環。在一些實施例中，當R^e及R^f連接在一起以形成4-6員環時，則並無額外環由R^e及R^f之任何組合形成。

【0258】 在一些實施例中，對於根據式IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH及IIIJ中之任一者之化合物，連接至相鄰原子之第一個R^f及第二個R^f連接在一起以形成3-5員環。在一些實施例中，3-5員環為未經取代之3-5員碳環或雜環。在一些實施例中，3-5員環為未經取代之3-5員碳環。在一些實施例中，3-5員環為未經取代之3-5員雜環。在一些實施例中，3-5員

環為經一或多個R^{11}取代之3-5員碳環或雜環。在一些實施例中，當連接至相鄰原子之第一個R^f及第二個R^f連接在一起以形成3-5員環時，則並無額外環由R^e及R^f之任何組合形成。

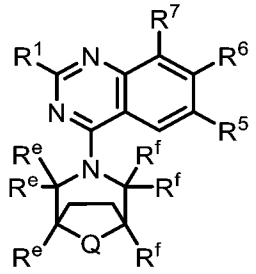
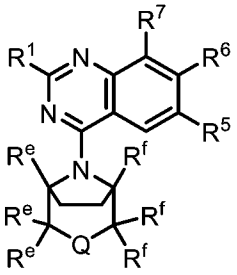
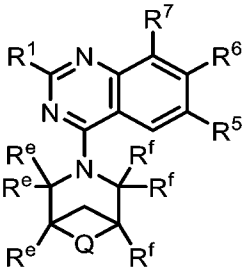
【0259】在一些實施例中，對於根據式IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH及IIIJ中之任一者之化合物，連接至相鄰原子之第一個R^e及第二個R^e連接在一起以形成3-5員環。在一些實施例中，3-5員環為未經取代之3-5員碳環或雜環。在一些實施例中，3-5員環為未經取代之3-5員碳環。在一些實施例中，3-5員環為未經取代之3-5員雜環。在一些實施例中，3-5員環為經一或多個R^{11}取代之3-5員碳環或雜環。在一些實施例中，當連接至相鄰原子之第一個R^e及第二個R^e連接在一起以形成3-5員環時，則並無額外環由R^e及R^f之任何組合形成。

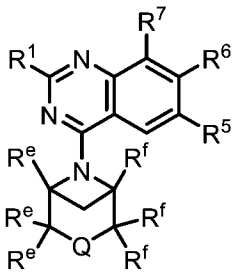
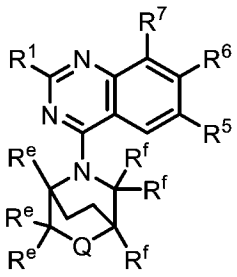
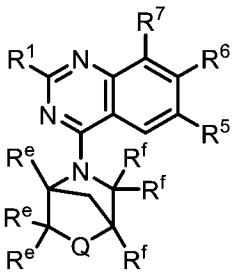
【0260】在一些實施例中，對於根據式IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH及IIIJ中之任一者之化合物，連接至同一原子之第一個R^f及第二個R^f連接在一起以形成3-5員環。在一些實施例中，3-5員環為未經取代之3-5員碳環或雜環。在一些實施例中，3-5員環為未經取代之3-5員碳環。在一些實施例中，3-5員環為未經取代之3-5員雜環。在一些實施例中，3-5員環為經一或多個R^{11}取代之3-5員碳環或雜環。在一些實施例中，當連接至同一原子之第一個R^f及第二個R^f連接在一起以形成3-5員環時，則並無額外環由R^e及R^f之任何組合形成。

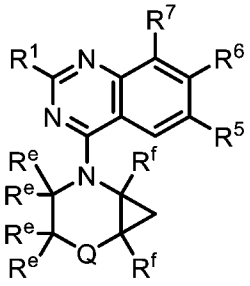
【0261】在一些實施例中，對於根據式IIIJ之化合物，R^g係選自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之

C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^g係選自-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^g係選自-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^g及R^e或R^g及R^f視情況連接在一起以形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之3-6員環。

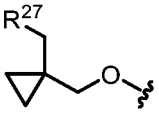
【0262】在一些實施例中，化合物為根據式IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ或IIIR之化合物：


(IIIK)、

(IIIL)

(IIIM)、


(IIIN)、

(IIIP)、

(IIIQ)、


(IIIR)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6員碳環或雜環)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素、-CN、3-6員碳環或雜環及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基、碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-N(R^{12})$_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、-OR^{12}及H，其

中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代；

Q係選自CR^hR^j、NR^g、O、S及SO_2；

各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫；

R^g當存在時為R^{11}；且

R^h及R^j當存在時各自獨立地選自R^{11}及氫。

【0263】在一些實施例中，化合物為根據式IIIK之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIIL之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIIM之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIIN之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIIP之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIIQ之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為根據式IIIR之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。

【0264】在一些實施例中，本揭示案提供式IIIK化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，本揭示案提供式IIIL化合

物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，本揭示案提供式IIIM化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，本揭示案提供式IIIN化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，本揭示案提供式IIIP化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，本揭示案提供式IIIQ化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，本揭示案提供式IIIR化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0265】在一些實施例中，對於根據式IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ及IIIR中之任一者之化合物，Q係選自CR^hR^j、NR^g及O。在一些實施例中，Q為CR^hR^j。在一些實施例中，Q為CR^hR^j且R^h及R^j各自為氫。在一些實施例中，Q為CR^hR^j，R^h為氫，且R^j為R^{11}。在一些實施例中，Q為CR^hR^j且R^h及R^j各自為R^{11}。在一些實施例中，Q為CR^hR^j，R^h為氫，且R^j係選自$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，Q為NR^g。在一些實施例中，Q為NR^g且R^g係選自$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)N(R^{14})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，Q為NR^g且R^g係選自$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，Q為O。在一些實施例中，Q為S或SO_2。在一些實施例中，Q為S。在一些實施例中，Q為SO_2。

【0266】在一些實施例中，對於根據式IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ及IIIR中之任一者之化合物，各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫，且各R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫，且各R^{11}係獨立地選自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫，且各R^{11}係獨立地選自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^e及R^f中之至少一者為-OR^{12}或未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基(例如，未經取代或經-OH或-CN取代之C_{1-6}烷基)。在一些實施例中，各R^e及R^f為氫。在一些實施例中，各R^e為氫。在一些實施例中，各R^f為氫。將了解，當R^e或R^f為=O時，同一碳原子上之其他R^e或R^f不存在，使得碳具有適當價數。

【0267】在一些實施例中，對於根據式IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ及IIIR中之任一者之化合物，R^h及R^j當存在時各自獨立地選自R^{11}及氫，且各R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施

例中，R^h及R^j當存在時各自獨立地選自R^{11}及氫，且各R^{11}係獨立地選自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^h及R^j中之至少一者為-OR^{12}或未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基(例如，未經取代或經-OH或-CN取代之C_{1-6}烷基)。在一些實施例中，R^h為氫且R^j為R^{11}。在一些實施例中，R^h及R^j各自為氫。將了解，當R^h或R^j為=O時，同一碳原子上之R^h或R^j不存在，使得碳具有適當價數。

【0268】 在一些實施例中，對於根據式IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ及IIIR中之任一者之化合物，R^g當存在時為R^{11}，且R^{11}係選自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^g當存在時係選自-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^g當存在時係選自-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

【0269】 在一些實施例中，對於根據式IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ及IIIR中之任一者之化合物，Q為O，且各R^e及R^f為氫。在一些實施例中，Q為O，且至少一個R^e或R^f為R^{11}。在一些實施例中，Q為O，且至少一個R^e或R^f為R^{11}，其中各R^{11}係獨立地選自氘、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$及C_{1-6}

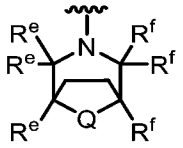
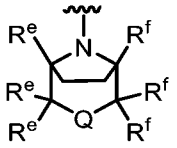
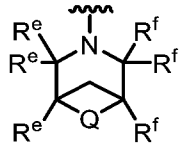
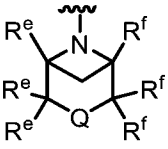
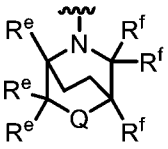
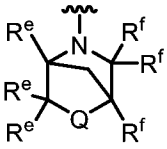
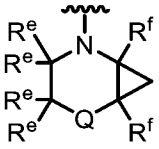
烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，Q為O，且至少一個R^e或R^f為R^{11}，其中各R^{11}係獨立地選自C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

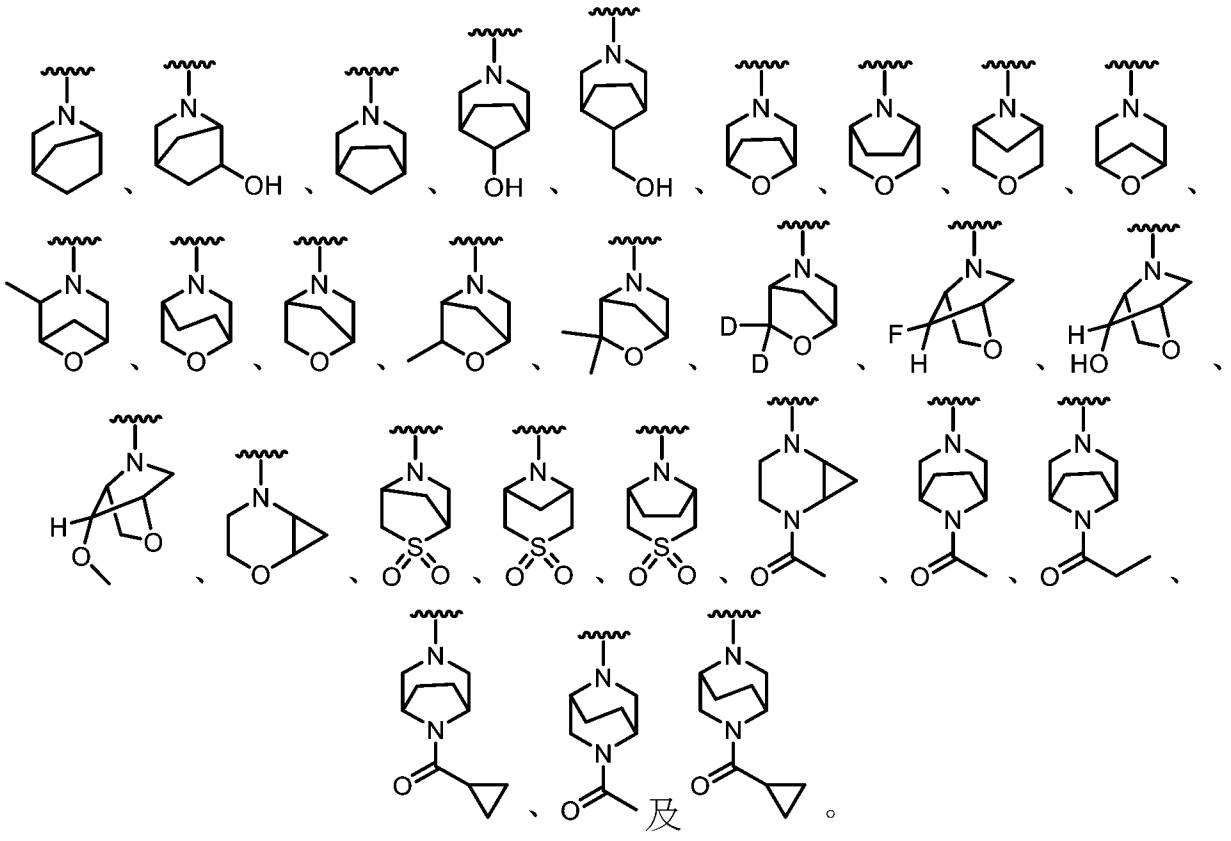
【0270】 在一些實施例中，對於根據式IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ及IIIR中之任一者之化合物，Q為NR^g；各R^e及R^f為氫；且R^g係選自-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，Q為NR^g；至少一個R^e或R^f為R^{11}；且R^g係選自-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，Q為NR^g；至少一個R^e或R^f為R^{11}；且R^g係選自-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，Q為NR^g；至少一個R^e或R^f為R^{11}，其中各R^{11}係獨立地選自氘、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；且R^g係選自-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，Q為NR^g；至少一個R^e或R^f為R^{11}，其中各R^{11}係獨立地選自C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；且R^g係選自-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

【0271】在一些實施例中，對於根據式IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ及IIIR中之任一者之化合物，Q為CR^hR^j；各R^e及R^f為氫；且R^h及R^j各自獨立地選自R^{11}及氫。在一些實施例中，Q為CR^hR^j；各R^e及R^f為氫；且R^h及R^j各自為氫。在一些實施例中，Q為CR^hR^j；至少一個R^e或R^f為R^{11}，其中各R^{11}係獨立地選自氘、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；且R^h及R^j各自獨立地選自R^{11}及氫。在一些實施例中，Q為CR^hR^j；至少一個R^e或R^f為R^{11}，其中各R^{11}係獨立地選自氘、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；且R^h及R^j各自為氫。在一些實施例中，Q為CR^hR^j；至少一個R^e或R^f係獨立地選自氘、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；R^h為氫；且R^j為R^{11}。在一些實施例中，Q為CR^hR^j；至少一個R^e或R^f係獨立地選自氘、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；R^h為氫；且R^j係選自氘、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

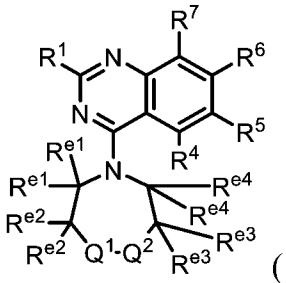
【0272】在一些實施例中，對於根據式IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ及IIIR中之任一者之化合物，Q為SO_2且各R^e及R^f為氫。在一些實施例中，Q為SO_2且至少一個R^e或R^f為R^{11}。在一些實施例中，Q為

SO_2，且至少一個R^e或R^f為R^{11}，其中各R^{11}係獨立地選自氘、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，Q為SO_2，且至少一個R^e或R^f為R^{11}，其中各R^{11}係獨立地選自C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【0273】在一些實施例中，對於根據式IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ及IIIR中之任一者之化合物，、、、、、或為選自以下之結構：

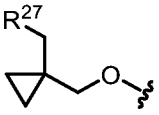


【0274】在一些實施例中，化合物為根據式IIIS之化合物：



(IIIS)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^4為H；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-$N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經

取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、$-OR^{12}$及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代；

Q^1係選自NR^{g1}、O、$SR^h{}_2$及CR^iR^j；

Q^2係選自NR^{g2}、O、$SR^h{}_2$及CR^iR^j；

R^{g1}及R^{g2}當存在時係獨立地選自氫、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^h不存在或當存在時係獨立地選自=O、$=N(R^{14})$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^i及R^j當存在時係獨立地選自氫、氘、$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；且

各R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}及R^{e4}係獨立地選自氫、氘、$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，

其中

(i) R^{e2}及R^{e3}視情況連接在一起以形成5-6員環；或

(ii) 當Q^2為NR^{g2}時，R^{g2}及R^{e3}與其所連接之原子視情況連接在一起以形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之5員雜環或雜芳基，其中各R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-$C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、-$C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、-$C(O)N(R^{14})_2$、-$S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、-$N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、-$N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【0275】 在一些實施例中，本揭示案提供式IIIS化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0276】 在一些實施例中，對於根據式IIIS之化合物，Q^1及Q^2各自為CR^iR^j，其中各R^i及R^j係獨立地選自氫、氘、-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-$C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、-$C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、-$C(O)N(R^{14})_2$、-$S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、-$N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、-$N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，Q^1及Q^2各自為CR^iR^j，且各R^i及R^j係獨立地選自氫、-$C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、-$C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、-$C(O)N(R^{14})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，Q^1及Q^2各自為CR^iR^j，其中至少一個R^i或R^j係選自氘、-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-$C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、-$C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、-$C(O)N(R^{14})_2$、-$S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、-$N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、-$N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，Q^1及Q^2各自為CR^iR^j，且各R^i及R^j為氫。在一些實施例中，Q^1及Q^2各自為CR^iR^j，各R^i及R^j為氫，且至少一個R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}或R^{e4}係選自-

OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，Q^1及Q^2各自為CR^iR^j，其中至少一個R^i或R^j係選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；且各R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}及R^{e4}為氫。在一些實施例中，Q^1及Q^2各自為CR^iR^j，且R^{e2}及R^{e3}連接在一起以形成5-6員環。

【0277】 在一些實施例中，對於根據式IIIS之化合物，Q^1為CR^iR^j且Q^2為NR^{g2}。在一些實施例中，Q^1為CR^iR^j且Q^2為NR^{g2}，且R^{g2}及R^{e3}與其所連接之原子連接在一起以形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之5員雜環或雜芳基。在一些實施例中，Q^1為CR^iR^j且Q^2為NR^{g2}，且R^{g2}及R^{e3}與其所連接之原子連接在一起以形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之5員雜芳基。在一些實施例中，Q^1為CR^iR^j且Q^2為NR^{g2}，且R^{g2}及R^{e3}與其所連接之原子連接在一起以形成包含兩個氮原子且未經取代或經一或多個R^{11}取代之5員雜芳基。在一些實施例中，Q^1為CR^iR^j且Q^2為NR^{g2}；R^{g2}及R^{e3}與其所連接之原子連接在一起以形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之5員雜環或雜芳基；且R^i及R^j各自為氫。在一些實施例中，Q^1為CR^iR^j且Q^2為NR^{g2}；R^{g2}及R^{e3}與其所連接之原子連接在一起以形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之5員雜環或雜芳基；且R^i及/或R^j係選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-

$C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，Q^1為CR^iR^j且Q^2為NR^{g2}，且R^{g2}係選自氫、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，Q^1為CR^iR^j且Q^2為NR^{g2}；R^{g2}係選自氫、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；且R^i及R^j各自為氫。在一些實施例中，Q^1為CR^iR^j且Q^2為NR^{g2}；R^{g2}係選自氫、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；且R^i及/或R^j係選自氘、$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，Q^1為CR^iR^j且Q^2為NR^{g2}，且R^{e2}及R^{e3}連接在一起以形成5-6員環。

【0278】 在一些實施例中，對於根據式IIIS之化合物，Q^2為CR^iR^j且Q^1為NR^{g1}。在一些實施例中，Q^2為CR^iR^j且Q^1為NR^{g1}，且R^{g1}係選自氫、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，Q^2為CR^iR^j且Q^1為NR^{g1}；R^{g1}係選自氫、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；且R^i及R^j各自為氫。在一些實施例中，Q^2為CR^iR^j且Q^1為NR^{g1}；R^{g1}係選自氫、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；且R^i及/或R^j係選自氘、$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-$

$C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，Q^2為CR^iR^j且Q^1為NR^{g1}，且R^{e2}及R^{e3}連接在一起以形成5-6員環。

【0279】在一些實施例中，對於根據式IIIS之化合物，Q^1為CR^iR^j且Q^2為O。在一些實施例中，Q^1為CR^iR^j且Q^2為O，其中R^i及R^j係獨立地選自氫、氘、$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，Q^1為CR^iR^j且Q^2為O，其中R^i及R^j係獨立地選自氫、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)N(R^{14})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，Q^1為CR^iR^j且Q^2為O，且R^{e2}及R^{e3}連接在一起以形成5-6員環。

【0280】在一些實施例中，對於根據式IIIS之化合物，Q^2為CR^iR^j且Q^1為O。在一些實施例中，Q^2為CR^iR^j且Q^1為O，其中R^i及R^j係獨立地選自氫、氘、$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，Q^2為CR^iR^j且Q^1為O，其中R^i及R^j係獨立地選自氫、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)N(R^{14})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例

中，Q^2為CR^iR^j且Q^1為O，且R^{e2}及R^{e3}連接在一起以形成5-6員環。

【0281】 在一些實施例中，對於根據式IIIS之化合物，Q^1為CR^iR^j且Q^2為$SR^h{}_2$。在一些實施例中，Q^1為CR^iR^j且Q^2為$SR^h{}_2$；R^i及R^j係獨立地選自氫、氘、$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；且各R^h為=O。在一些實施例中，Q^1為CR^iR^j且Q^2為$SR^h{}_2$；R^i及R^j係獨立地選自氫、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)N(R^{14})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；且各R^h為=O。在一些實施例中，Q^1為CR^iR^j且Q^2為$SR^h{}_2$；且R^{e2}及R^{e3}連接在一起以形成5-6員環。在一些實施例中，Q^1為CR^iR^j且Q^2為$SR^h{}_2$；各R^h為=O；且R^{e2}及R^{e3}連接在一起以形成5-6員環。

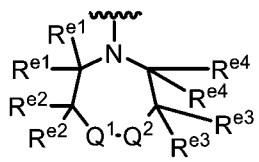
【0282】 在一些實施例中，對於根據式IIIS之化合物，Q^2為CR^iR^j且Q^1為$SR^h{}_2$。在一些實施例中，Q^2為CR^iR^j且Q^1為$SR^h{}_2$；R^i及R^j係獨立地選自氫、氘、$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；且各R^h為=O。在一些實施例中，Q^2為CR^iR^j且Q^1為$SR^h{}_2$；R^i及R^j係獨立地選自氫、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)N(R^{14})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；且各R^h為=O。在一些實施例中，Q^2為CR^iR^j且Q^1為$SR^h{}_2$；且R^{e2}及R^{e3}

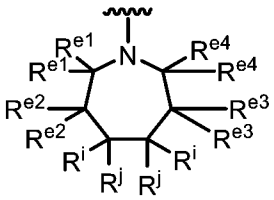
連接在一起以形成5-6員環。在一些實施例中，Q^2為CR^iR^j且Q^1為SR^h_2；各R^h為=O；且R^{e2}及R^{e3}連接在一起以形成5-6員環。

【0283】在一些實施例中，對於根據式IIIS之化合物，Q^1為NR^{g1}且Q^2為SR^h_2。在一些實施例中，Q^1為NR^{g1}且Q^2為SR^h_2；各R^h為=O；且R^{g1}係選自氫、-C(O)(C_{1-6}烷基)及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，Q^1為NR^{g1}且Q^2為SR^h_2；各R^h為=O；且R^{g1}係選自氫、-C(O)(C_{1-6}烷基)及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，Q^1為NR^{g1}且Q^2為SR^h_2；各R^h為=O；R^{g1}係選自氫、-C(O)(C_{1-6}烷基)及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；且R^{e2}及R^{e3}連接在一起以形成5-6員環。

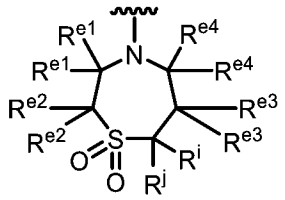
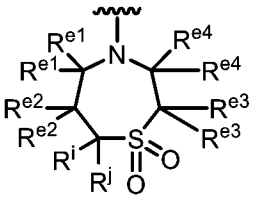
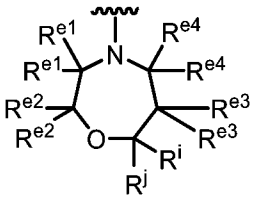
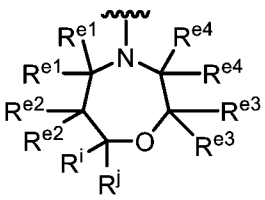
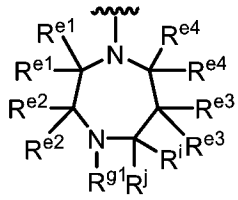
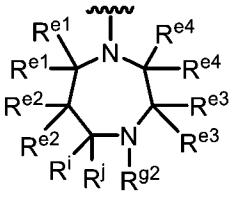
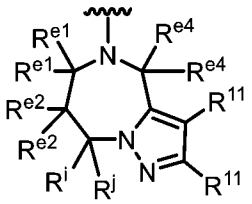
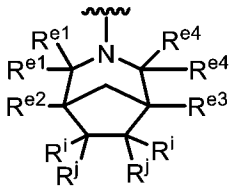
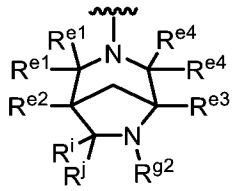
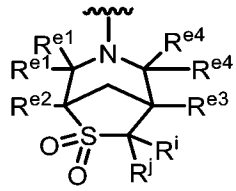
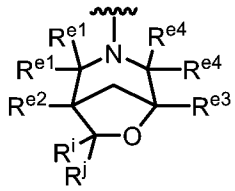
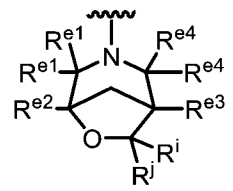
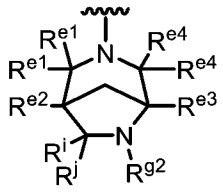
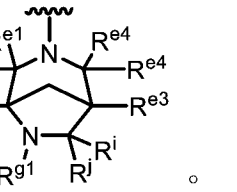
【0284】在一些實施例中，對於根據式IIIS之化合物，Q^2為NR^{g2}且Q^1為SR^h_2。在一些實施例中，Q^2為NR^{g2}且Q^1為SR^h_2；各R^h為=O；且R^{g2}係選自氫、-C(O)(C_{1-6}烷基)及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，Q^2為NR^{g2}且Q^1為SR^h_2；各R^h為=O；且R^{g2}係選自氫、-C(O)(C_{1-6}烷基)及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，Q^2為NR^{g2}且Q^1為SR^h_2；各R^h為=O；R^{g2}係選自氫、-C(O)(C_{1-6}烷基)及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；且R^{e2}及R^{e3}連接在一起以形成5-6員環。

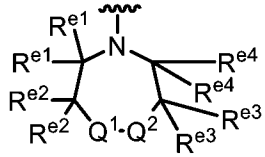
【0285】在一些實施例中，對於根據式IIIS之化合物，具有選自以下之結構：

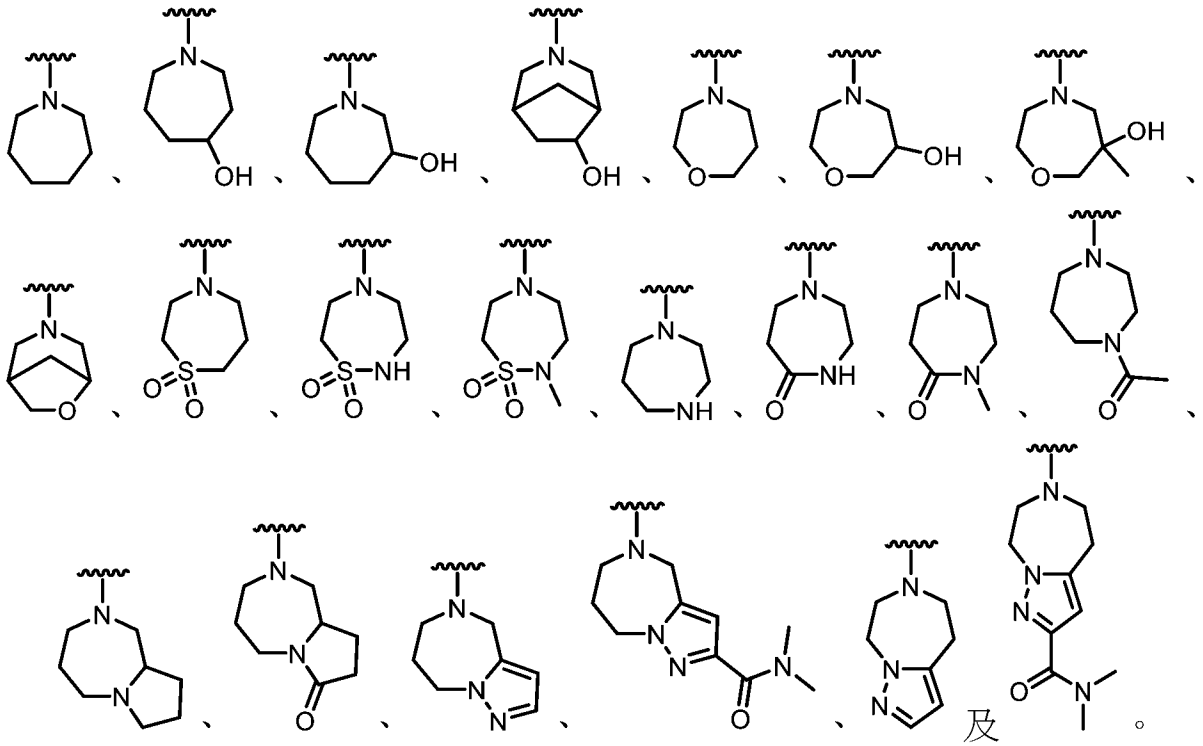




、

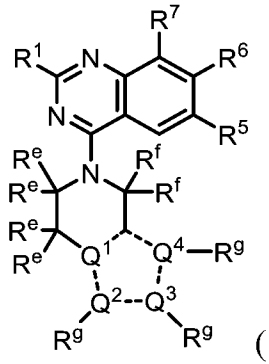

、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
及 。

【0286】在一些實施例中，對於根據式IIIS之化合物，為選自以下之結構：



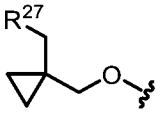
【0287】在所有前述實施例中，對於根據式IIIS之化合物，將了解，當R^e、R^g、R^i、R^j或R^{11}為=O時，否則將在同一碳原子上之另一個取代基不存在，使得碳具有適當價數。

【0288】在一些實施例中，化合物為根據式IIIT之化合物：



(IIIT)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6員碳環或雜環)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素、-CN、3-6員碳環或雜環及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基、碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{14}$、-CN、$-N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、$-N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、$-OR^{12}$及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

虛線表示單鍵或雙鍵，使得含有Q^1、Q^2、Q^3及Q^4之環為芳族；

Q^1、Q^2、Q^3及Q^4係獨立地選自C、N、O及S，其中Q^1、Q^2、Q^3及Q^4中之至少一者為N；

各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫；且

各R^g不存在或係獨立地選自R^{11}及氫。

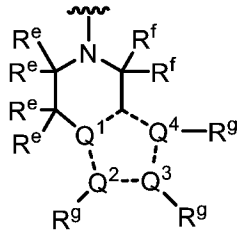
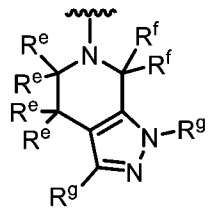
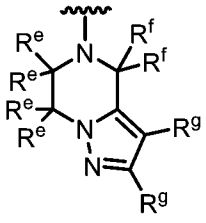
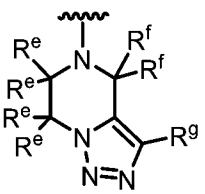
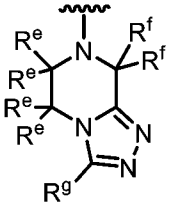
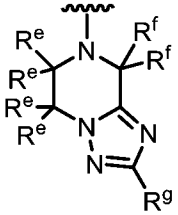
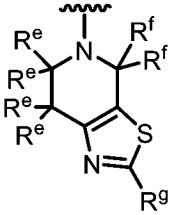
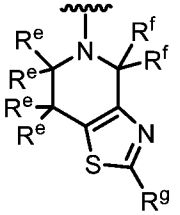
【0289】 在一些實施例中，本揭示案提供式IIIT化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

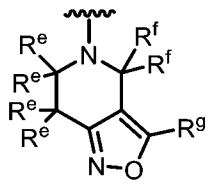
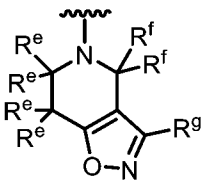
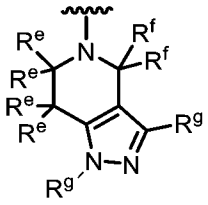
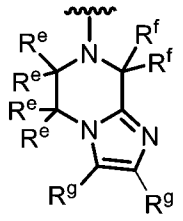
【0290】 在一些實施例中，對於根據式IIIT之化合物，Q^1為C。在一些實施例中，Q^1及Q^2為C。在一些實施例中，Q^1及Q^2為C，且Q^3及Q^4為

N。在一些實施例中，Q^1為C，Q^2-R^g為CH，Q^3-R^g為N，且Q^4-R^g為NH。在一些實施例中，Q^1為C，Q^2-R^g為CH，Q^3-R^g為N，且Q^4-R^g為N(C_{1-6}烷基)。

【0291】在一些實施例中，對於根據式IIIT之化合物，Q^1為N。在一些實施例中，Q^1及Q^2為N。在一些實施例中，Q^1及Q^2為N，且Q^3及Q^4為C。在一些實施例中，Q^1為N，Q^2-R^g為N，Q^3-R^g為CH，且Q^4-R^g為CH。在一些實施例中，Q^1為N，Q^2-R^g為N，Q^3-R^g為$CC(O)N(R^{14})_2$，且Q^4-R^g為CH。在一些實施例中，Q^1為N，Q^2-R^g為N，Q^3-R^g為CH，且Q^4-R^g為$CC(O)N(R^{14})_2$。在一些實施例中，Q^1、Q^2及Q^3為N，且Q^4為C。在一些實施例中，Q^1為N，Q^2-R^g及Q^3-R^g為N，且Q^4-R^g為CH。在一些實施例中，Q^1、Q^3及Q^4為N，且Q^2為C。在一些實施例中，Q^1為N，Q^3-R^g及Q^4-R^g為N，且Q^2-R^g為CH。在一些實施例中，Q^1、Q^2及Q^4為N，且Q^3為C。在一些實施例中，Q^1為N，Q^2-R^g及Q^4-R^g為N，且Q^3-R^g為CH。在一些實施例中，Q^1為N，Q^2-R^g及Q^4-R^g為N，且Q^3-R^g為$CC(O)N(R^{14})_2$。

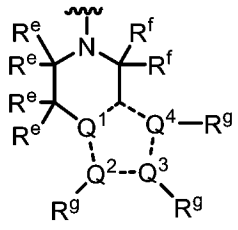
【0292】在一些實施例中，對於根據式IIIT之化合物，各R^g為氫或不存在。在一些實施例中，至少一個R^g為R^{11}。

【0293】在一些實施例中，對於根據式IIIT之化合物，具有選自以下之結構：、、、、、、、

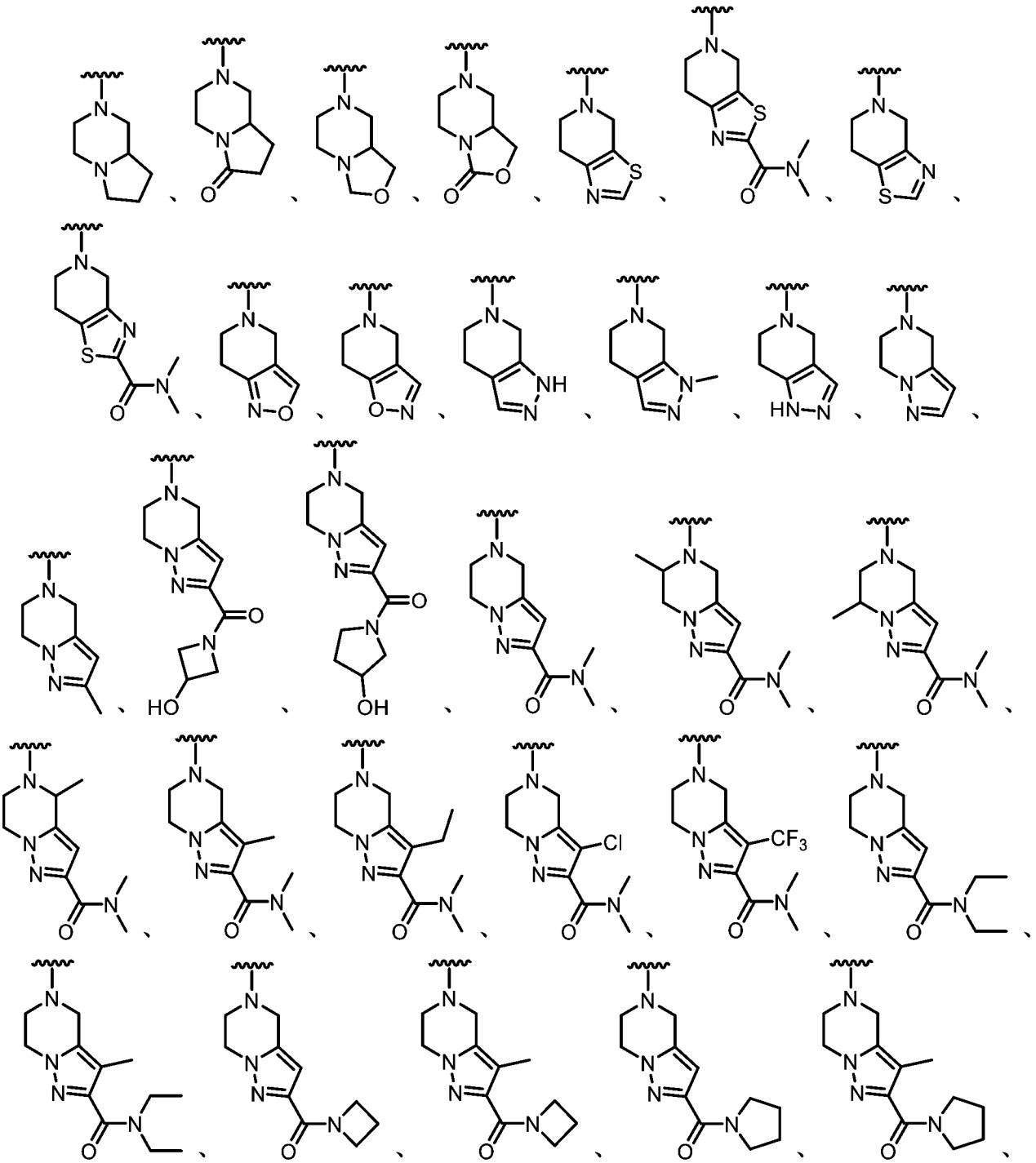
、、及。

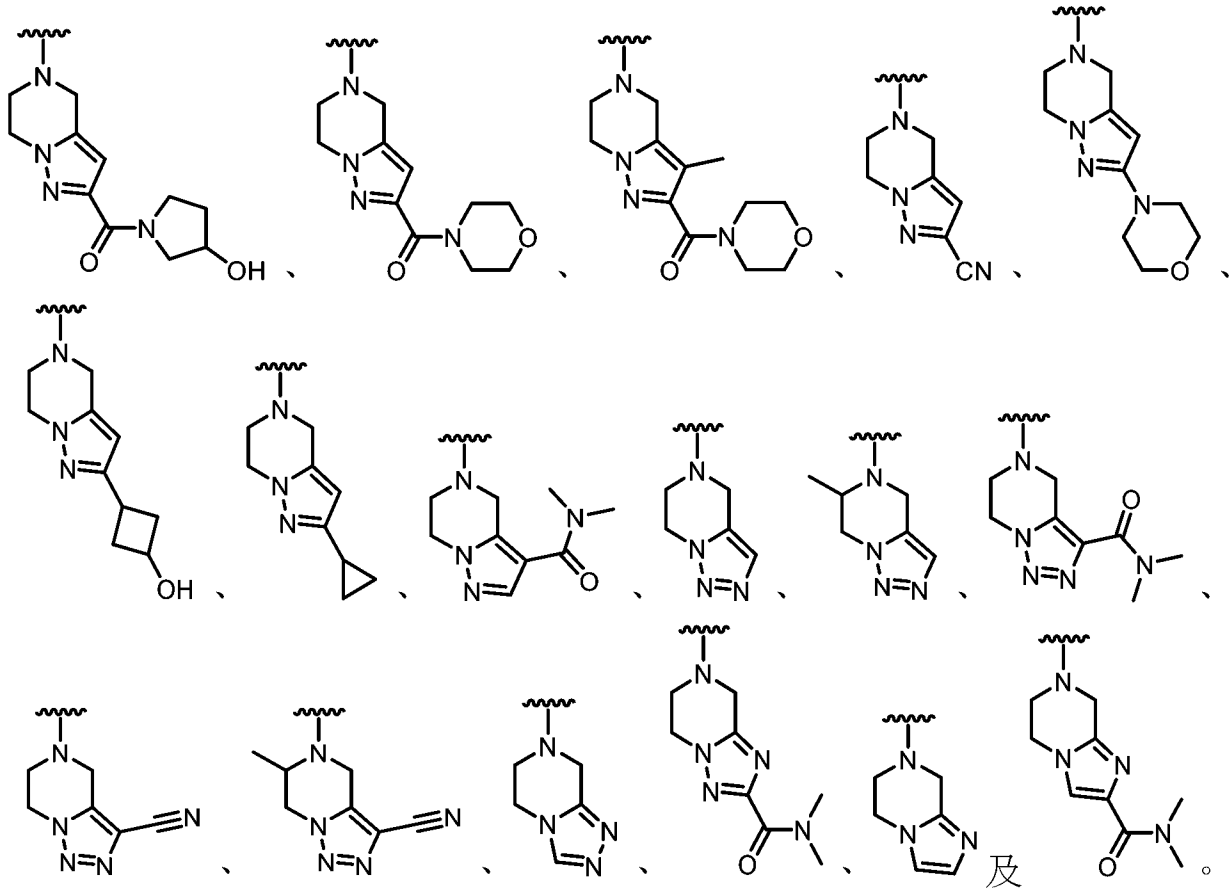
【0294】在一些實施例中，對於根據式IIIT之化合物，至少一個R^g為R^{11}。在一些實施例中，至少一個R^g係選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6員碳環或雜環)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素、-CN、3-6員碳環或雜環及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基、碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，至少一個R^g係選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，至少一個R^g係選自氘、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，至少一個R^g係選自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，至少一個R^g係選自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

【0295】在一些實施例中，對於根據式IIIT之化合物，



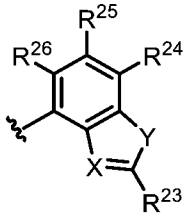
為選自以下之結構：





【0296】在所有前述實施例中，對於根據式IIIT之化合物，將了解，當R^e、R^f或R^g為=O時，否則將在同一碳原子上之另一個取代基不存在，使得碳具有適當價數。類似地，Q^2、Q^3或Q^4上之R^g取代基可能不存在以確保相應氮原子具有適當價數。

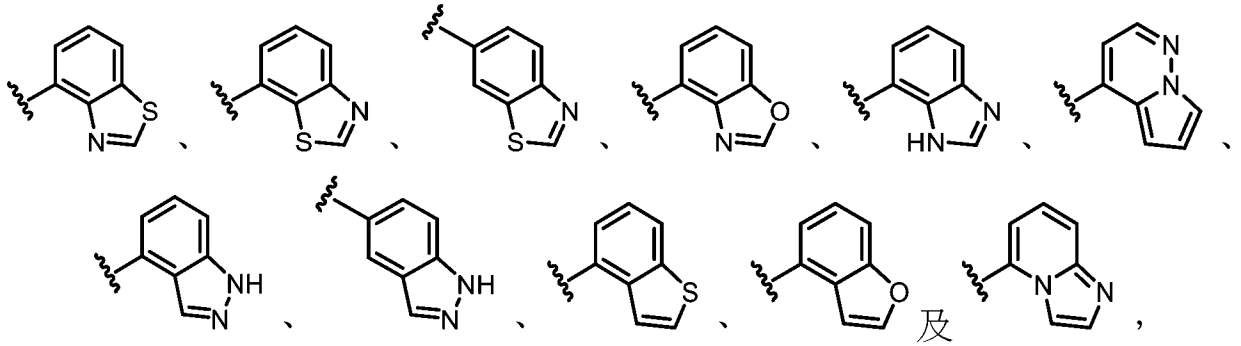
【0297】在一些實施例中，對於根據式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS及IIIT中之任一者之化合物，R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基。在一些實施例中，R^6係選自：



其中X係選自N及C-CN；Y係選自O及S；R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及

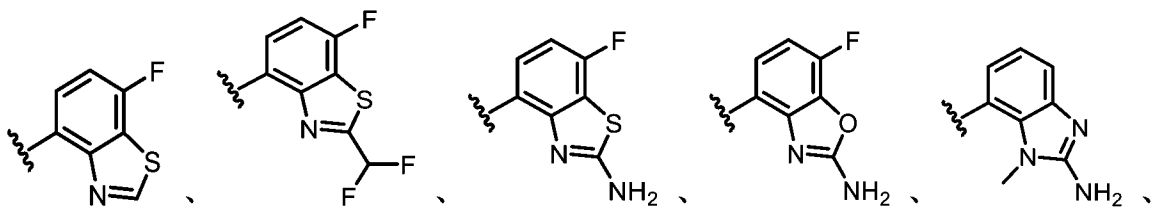
C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，X為C-CN且Y為S。在一些實施例中，X為C-CN且Y為O。在一些實施例中，X為N且Y為S。在一些實施例中，X為N且Y為O。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，且R^{23}為-$N(R^{12})_2$。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，且R^{23}為-NH_2。在一些實施例中，R^{24}為鹵素(例如，氟)。在一些實施例中，R^{26}為氘。

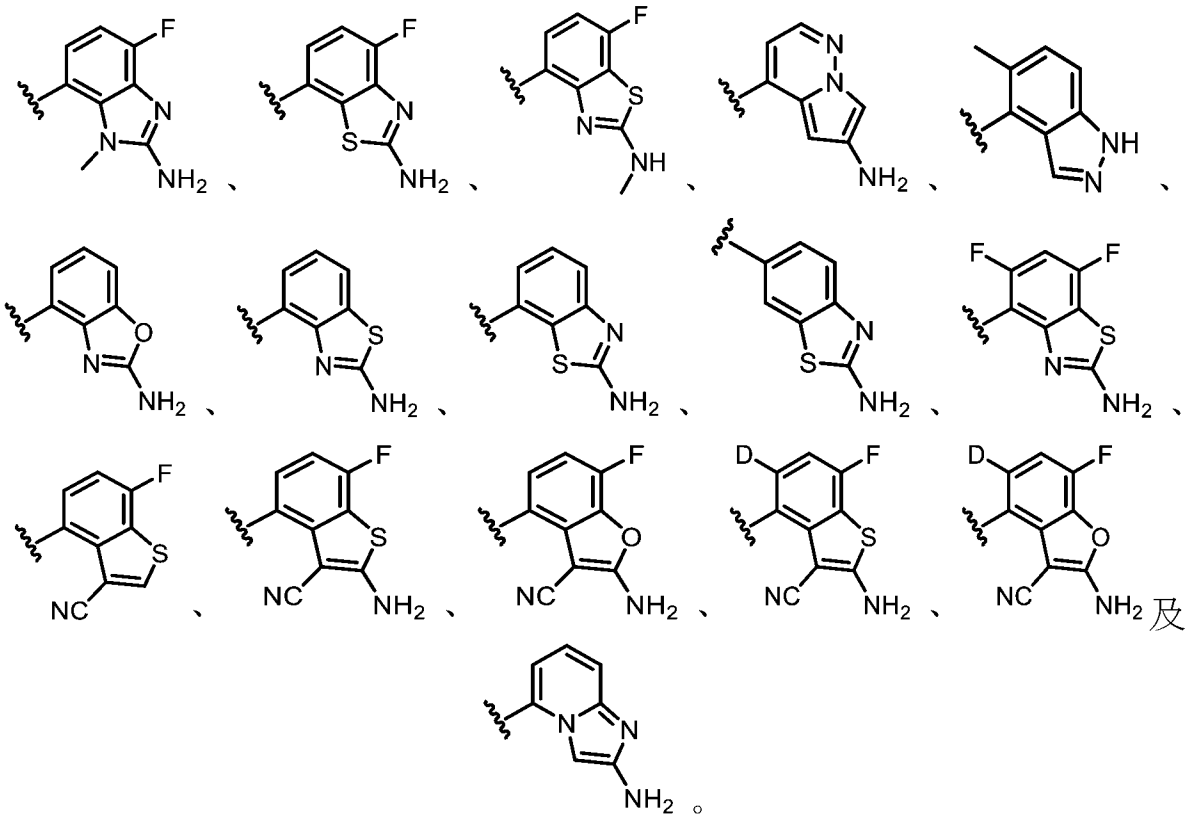
【0298】在一些實施例中，對於根據式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS及IIIT中之任一者之化合物，R^6係選自：



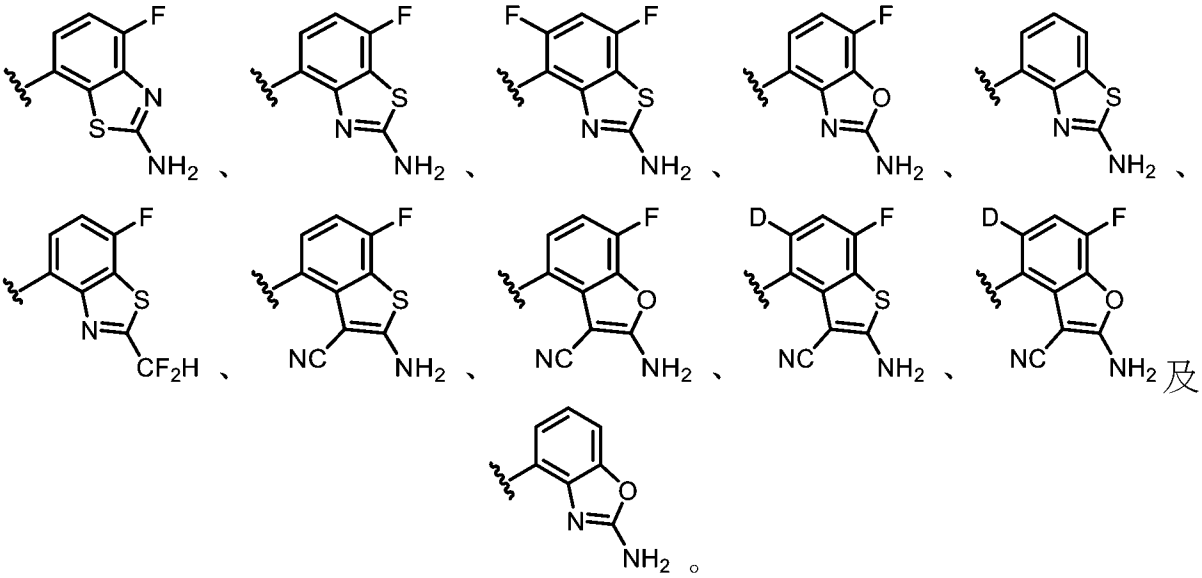
其中任一者經一或多個R^{15}取代。

【0299】在一些實施例中，對於根據式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS及IIIT中之任一者之化合物，R^6係選自：

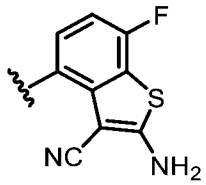


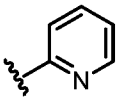
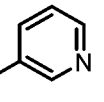
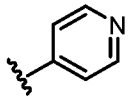
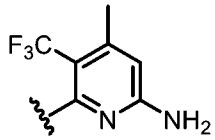


【0300】在一些實施例中，對於根據式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS及IIIT中之任一者之化合物，R^6係選自：



【0301】在一些實施例中，對於根據式III、III'、IIIA、IIIA1、

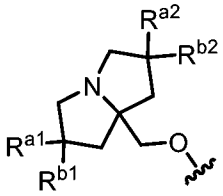
IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS及IIIT中之任一者之化合物，R^6為。

【0302】在一些實施例中，對於根據式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS及IIIT中之任一者之化合物，R^6為經一或多個R^{15}取代之單環雜芳基。在一些實施例中，R^6為經一或多個R^{15}取代之吡啶。在一些實施例中，至少一個R^{15}係選自C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，至少一個R^{15}為-$N(R^{12})_2$。在一些實施例中，R^6具有選自以下之結構：、及，其中任一者視情況經一或多個R^{15}取代。在一些實施例中，R^6具有結構。

【0303】在一些實施例中，對於式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS及IIIT中之任一者之化合物，R^1係選自-OR^8，其中R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^8為雜環或烷基雜環，其中任何雜環含有4-8個成員且經一或多個R^a或R^b取代。在一些實施例中，R^8為未經取代或經一或多個R^a或R^b取代之雜環。在一些實施例中，R^8為未經取代或經一或

多個R^a或R^b取代之烷基雜環。在一些實施例中，R^8為-CH_2(雜環)，其中該雜環未經取代或經一或多個R^a或R^b取代。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環為具有1-2個獨立地選自N、O及S之雜原子的4-6員單環雜環。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環為具有1-2個獨立地選自N、O及S之雜原子的8員雙環雜環。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環經一或多個R^a或R^b取代，其中該一或多個R^a或R^b為鹵素(例如，F)。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環經一或多個R^a或R^b取代，其中該一或多個R^a或R^b為C_{1-6}烷基(例如，甲基)。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環經一或多個R^a或R^b取代，其中該一或多個R^a或R^b為-OR^{12} (例如，-OCH_3)。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環經一或多個R^a或R^b取代，其中該一或多個R^a或R^b為3-6員碳環(例如，環丙烷)。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環經一或多個R^a或R^b取代，其中該一或多個R^a或R^b為氘。

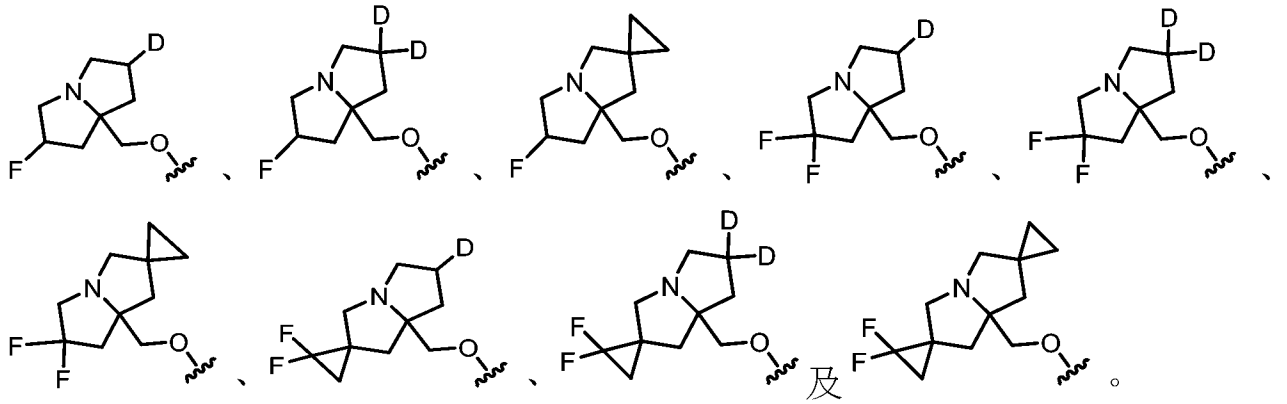
【0304】 在一些實施例中，對於式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS及IIIT中之任一者之化合物，R^1係選自：



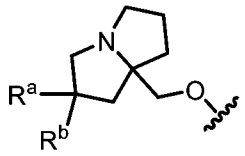
，

其中R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中R^{a2}及R^{b2}可視情況連接在一起以形成3-6員碳環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^{a1}及/或R^{a2}為鹵素。在一些實施例中，R^{a1}及/或R^{a2}為F。在一些實施例中，R^{a1}及/或R^{a2}為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例

中，R^{a1}及/或R^{a2}為甲基。在一些實施例中，R^{a1}及/或R^{a2}為-OC_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^{a1}及/或R^{a2}為H。在一些實施例中，R^{b1}及/或R^{b2}為H。在一些實施例中，R^{b1}及/或R^{b2}為鹵素。在一些實施例中，R^{b1}及/或R^{b2}為F。在一些實施例中，R^{b1}及/或R^{b2}為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^{b1}及/或R^{b2}為甲基。在一些實施例中，R^{a1}及R^{b1}中之每一者為F。在一些實施例中，R^{a2}及/或R^{b2}為D。在一些實施例中，R^{a2}及R^{b2}連接在一起以形成3-6員碳環(例如，環丙烷)，該碳環視情況經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^{a1}及R^{b1}連接在一起以形成3-6員碳環(例如，環丙烷)。在一些實施例中，R^{1}係選自：

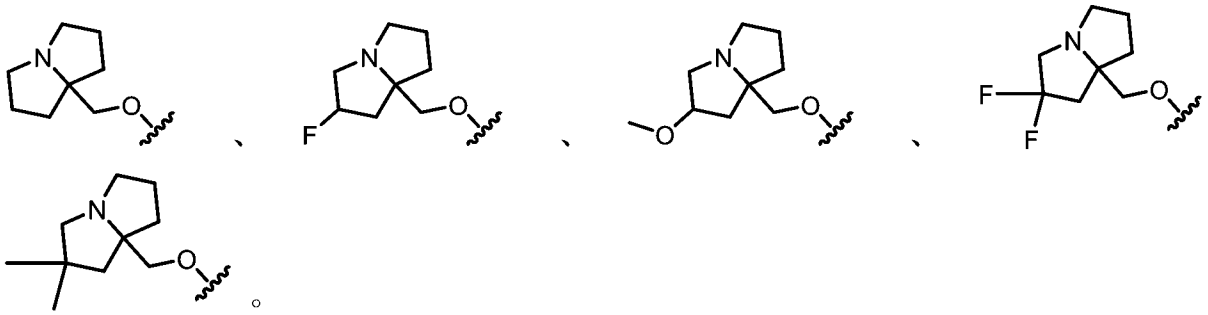


【0305】在一些實施例中，對於式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS及IIIT中之任一者之化合物，R^{1}係選自：



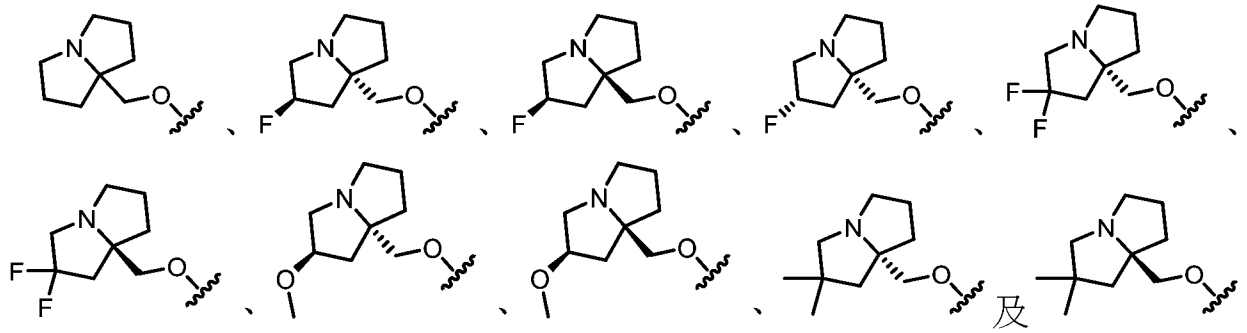
其中R^{a}及R^{b}各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^{a}為鹵素。在一些實施例中，R^{a}為F。在一些實施例中，R^{a}為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^{a}為甲基。在一些實施例中，R^{a}為-OC_{1-6}

烷基。在一些實施例中，R^a為H。在一些實施例中，R^b為H。在一些實施例中，R^b為鹵素。在一些實施例中，R^b為F。在一些實施例中，R^b為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^b為甲基。在一些實施例中，R^a及R^b中之每一者為F。在一些實施例中，R^a及R^b中之每一者為甲基。在一些實施例中，R^1係選自：



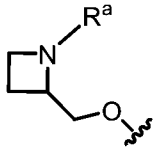
。

【0306】在一些實施例中，對於式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS及IIIT中之任一者之化合物，R^1係選自：



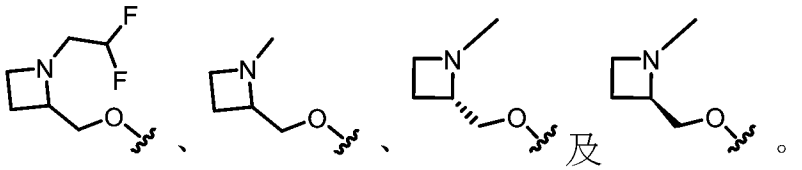
。

【0307】在一些實施例中，對於式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS及IIIT中之任一者之化合物，R^1係選自：

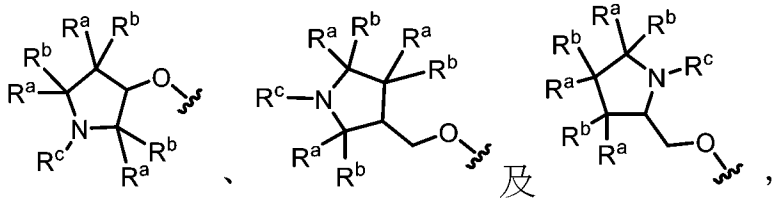


。

【0308】在一些實施例中，R^a為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為甲基。在一些實施例中，R^1係選自：

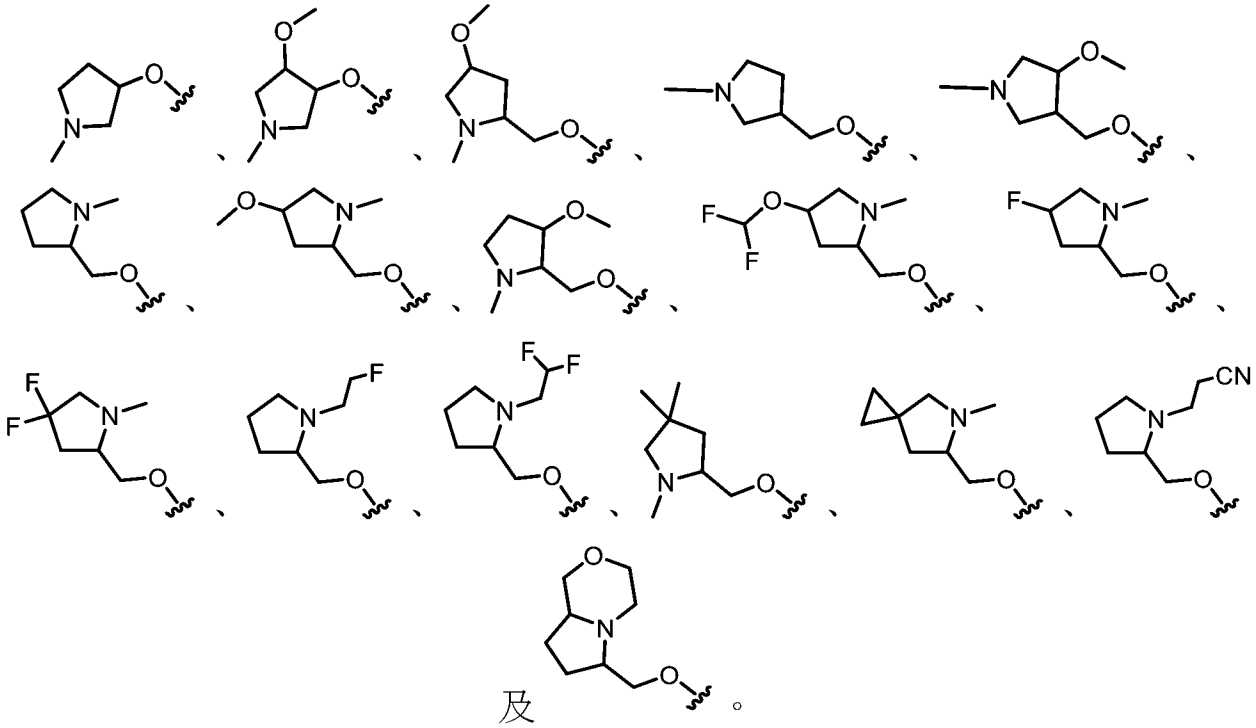


【0309】在一些實施例中，對於式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS及IIIT中之任一者之化合物，R^1係選自：

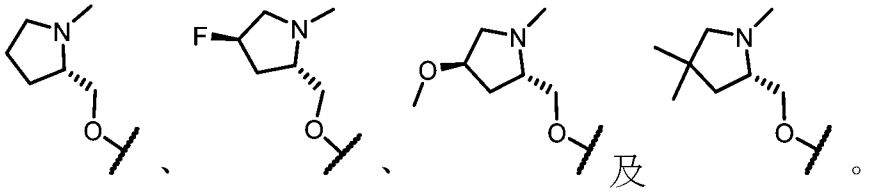


其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中R^a及R^b或R^c視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中連接至同一碳原子之R^a及R^b連接在一起以形成3-6員碳環。在一些實施例中，各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且其中R^a及R^c連接在一起以形成3-6員雜環。在一些實施例中，各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，一個R^a或R^b係選自鹵素、C_{1-6}烷基及-OR^{12}，且其他R^a及R^b基團為H。在一些實施例中，一個R^a或R^b為鹵素(例如，F)。在一些實施例中，兩個R^a基團、兩個R^b基團或R^a及R^b為鹵素(例如，F)。在一些實施例中，一個R^a或R^b為-OR^{12} (例如，-OCH_3或-$OCHF_2$)。在一些實施例中，一個R^a或R^b為C_{1-6}烷基(例如，甲基)。在一些實施例中，兩個R^a基團、兩個R^b基團或R^a及R^b為C_{1-6}烷基(例如，甲基)。在一些實施例中，R^c係選自-CH_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2及-

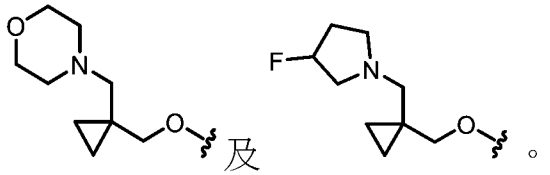
CH_2CH_2CN。在一些實施例中，R^a及R^b連接在一起以形成3-6員碳環，諸如環丙烷。在一些實施例中，連接至同一碳原子之R^a及R^b連接在一起以形成3-6員碳環，諸如環丙烷。在一些實施例中，R^a及R^c連接在一起以形成3-6員雜環。在一些實施例中，R^1係選自：



【0310】在一些實施例中，對於式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS及IIIT中之任一者之化合物，R^1係選自：



【0311】在一些實施例中，對於式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS及IIIT中之任一者之化合物，R^1係選自：



【0312】在一些實施例中，對於式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS及IIIT中之任一者之化合物，各R^{11}係獨立地選自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，各R^{11}係獨立地選自-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-C(O)(3-6員碳環或雜環)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素、-CN、3-6員碳環或雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基、碳環、雜環或雜芳基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，各R^{11}係獨立地選自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-C(O)(3-6員碳環或雜環)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素、-CN、3-6員碳環或雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基、碳環、雜環或雜芳基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

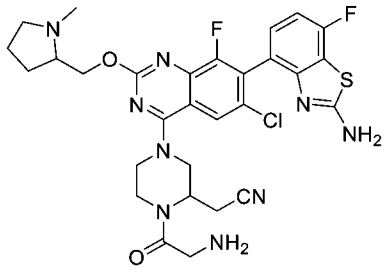
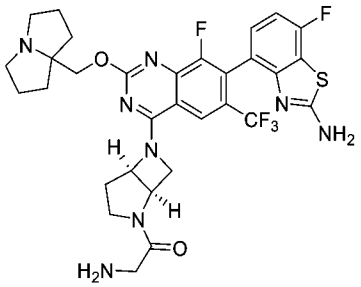
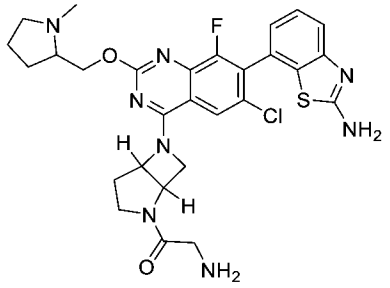
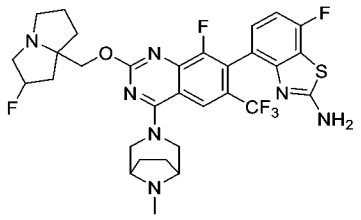
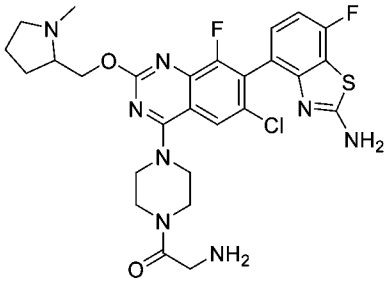
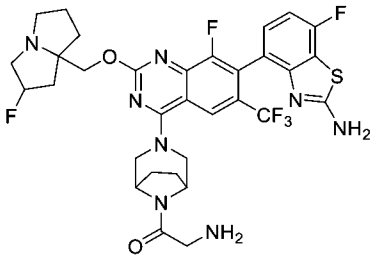
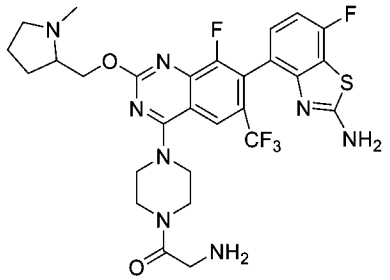
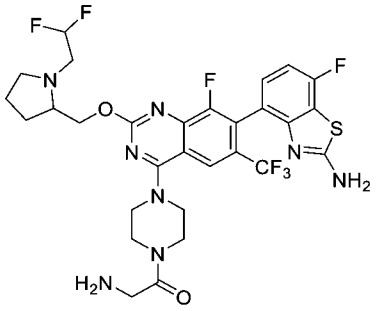
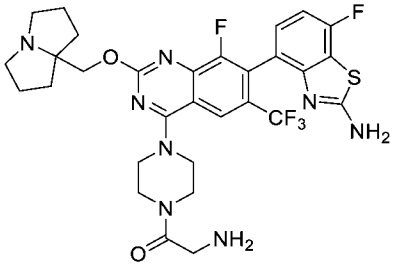
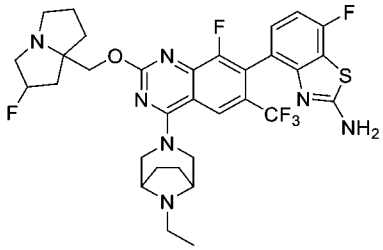
【0313】在一些實施例中，對於式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS及IIIT中之任一者之化合物，R^5為鹵素(例如，F或Cl)。在一些實施例中，R^5為Cl。在一些實施例中，R^5為F。在一些實施例中，R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一

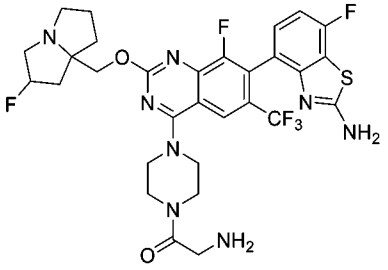
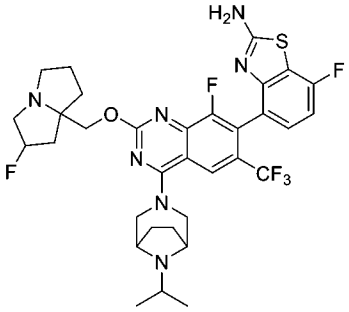
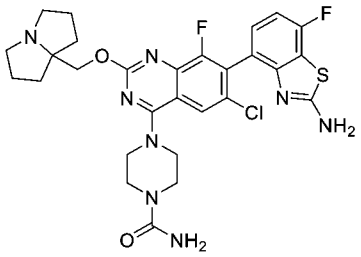
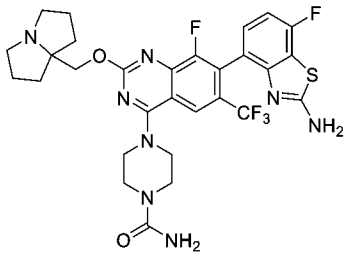
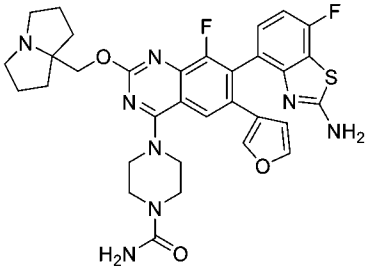
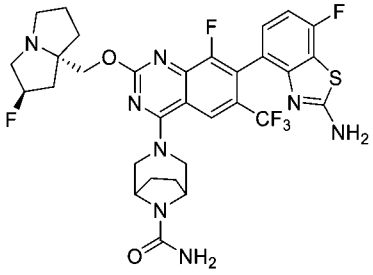
些實施例中，R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-2}烷基。在一些實施例中，R^5係選自未經取代之C_{1-6}烷基，諸如甲基或乙基。在一些實施例中，R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^5為經一或多個鹵素，諸如一或多個氟取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^5為$-CF_3$。在一些實施例中，R^5為$-CHF_2$。在一些實施例中，R^5係選自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$及$-CH_2CH_3$。在一些實施例中，R^5係選自$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CF_2CH_3$及$-CH_2CN$。在一些實施例中，R^5為經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基，其中各R^{13}係獨立地選自$-OR^{14}$、-CN及$-N(R^{14})_2$。在一些實施例中，R^5為$-CH_2CN$。

【0314】在一些實施例中，對於式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS及IIIT中之任一者之化合物，R^7為Cl。在一些實施例中，R^7為F。

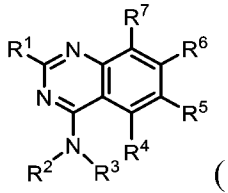
【0315】在一些實施例中，對於式III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS及IIIT中之任一者之化合物，該化合物不為表2中所包括之化合物或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。

表2.

化合物編號	結構	化合物編號	結構
III-54a		III-202	
III-104a		III-221a	
III-108a		III-272	
III-116a		III-193	
III-127		III-315	

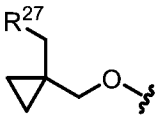
化合物編號	結構	化合物編號	結構
III-181		III-316	
III-162		III-165	
III-186		III-273	

【0316】 在另一個態樣中，本揭示案提供由式IV表示之化合物：



(IV)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自-OR^8及  ；

R^2係選自H、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之C_{1-6}烷基；

R^4為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、-OR^{12}、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{10}係獨立地選自-OR^{14}、=O、-CN、-$N(R^{14})_2$、3-6員碳環、3-6員雜環、5-6員雜芳基、苯基、-$S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、-$N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、C_{1-6}烷基及鹵素，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}取代，且任何3-6員雜環或5-6員雜芳基未經取代或經一或多個=O、R^{12}或R^{13}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-$N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未

經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環。

【0317】在一些實施例中，本揭示案提供式IV化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0318】在一些實施例中，本揭示案提供式IV化合物，其中：

R^1係選自$-OR^8$；

R^2係選自H、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之C_{1-6}烷基；

R^4為H；

R^5係選自C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{10}係獨立地選自$-OR^{14}$、=O、-CN、$-N(R^{14})_2$、3-6員碳環、3-6員雜環、5-6員雜芳基、苯基、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)及鹵素，其中任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}取代，且任何3-6員雜環或5-6員雜芳基未經取代或經一或多個=O、R^{12}或R^{13}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

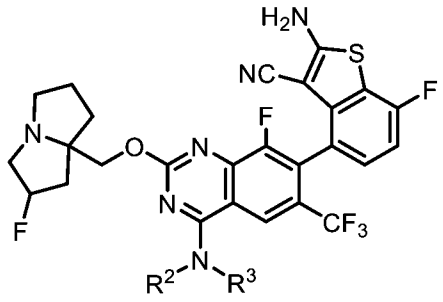
各R^{13}係獨立地選自$-OR^{14}$、-CN、$-N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基及H；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、-$N(R^{12})_2$及-CN；且

R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環。

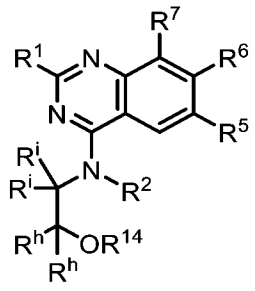
【0319】 在一些實施例中，本揭示案提供式IV-a化合物：



(IV-a)

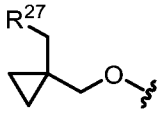
或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中R^2及R^3單獨及組合地如上文針對式IV所定義且在本文之類別及子類中描述。在一些實施例中，本揭示案提供式IV-a化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0320】 在一些實施例中，化合物為根據式IVA之化合物：



(IVA)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^2係選自H及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^5係選自H、鹵素、-CN、-OR^{12}、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，

其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{10}係獨立地選自$-OR^{14}$、=O、-CN、$-N(R^{14})_2$、3-6員碳環、C_{1-6}烷基及鹵素，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，且其中任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{14}$、-CN、$-N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、$-N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；

R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環；且

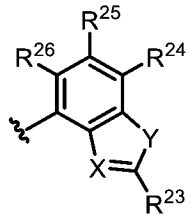
各R^i及R^h係獨立地選自H及R^{10}。

【0321】在一些實施例中，本揭示案提供式IVA化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0322】在一些實施例中，對於根據式IVA之化合物，各R^i及R^h係獨立地選自H及R^{10}，且各R^{10}係獨立地選自-OR^{14}、=O、-CN、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、3-6員碳環、C_{1-6}烷基及鹵素，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，且其中任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}取代。在一些實施例中，各R^i及R^h係獨立地選自H及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，各R^i及R^h為氫。將了解，當R^h或R^i為=O時，同一碳原子上之R^h或R^i不存在，使得碳具有適當價數。

【0323】在一些實施例中，對於根據式IVA之化合物，R^{14}為H。

【0324】在一些實施例中，對於根據式IV或IVA之化合物，R^6係選自：

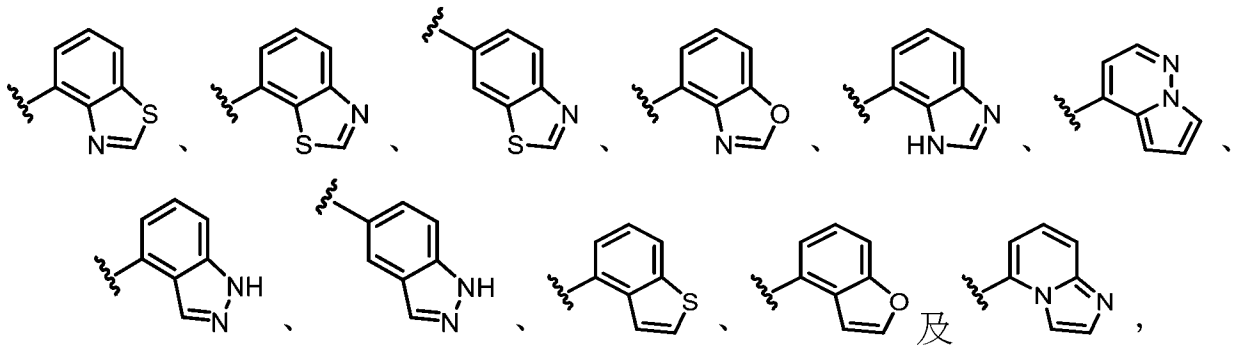


，

其中X係選自N及C-CN；Y係選自O及S；R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，X為C-CN且Y為S。在一些實施例中，X為C-CN且Y為O。在一些實施例中，X為N且Y為S。在一些實施例中，X為N且Y為O。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，且R^{23}為-N(R^{12})$_2$。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，且R^{23}為-NH_2。在

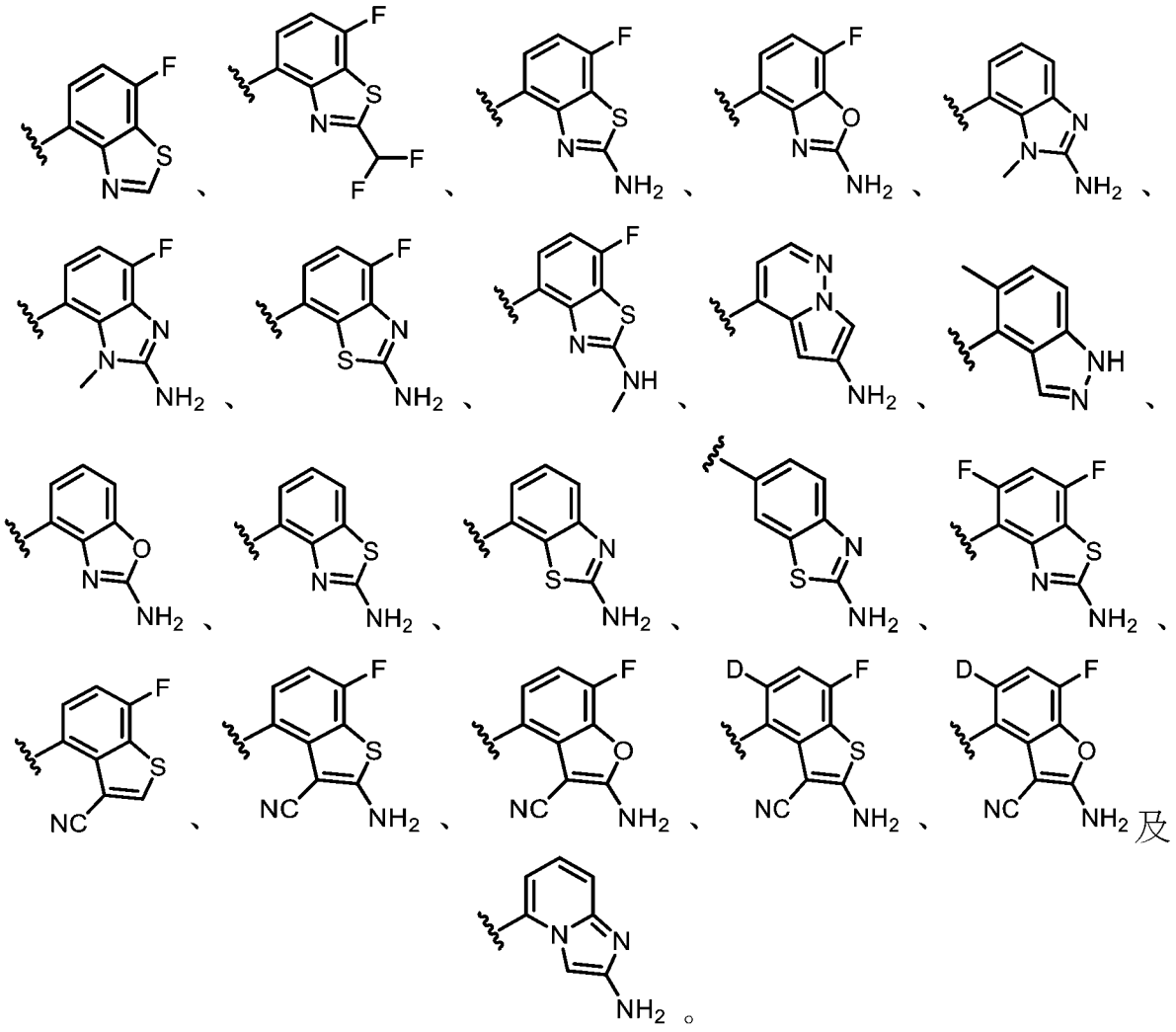
一些實施例中，R^{24}為鹵素(例如，氟)。在一些實施例中，R^{26}為氘。

【0325】 在一些實施例中，對於根據式IV或IVA之化合物，R^6係選自：

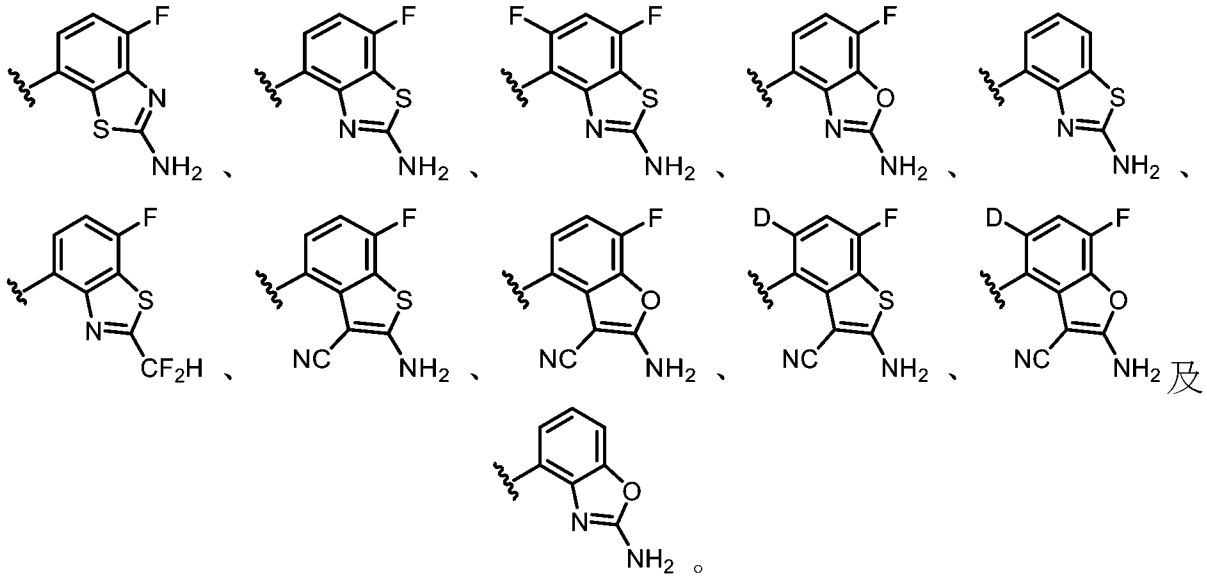


其中任一者經一或多個R^{15}取代。

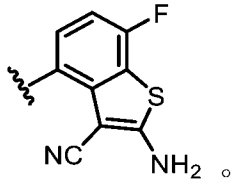
【0326】 在一些實施例中，對於根據式IV或IVA之化合物，R^6係選自：



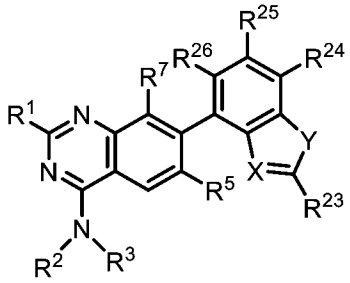
【0327】 在一些實施例中，對於根據式IV或IVA之化合物，R^6係選自：



【0328】 在一些實施例中，對於根據式IV或IVA之化合物，R^6為

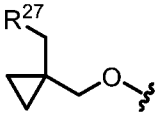


【0329】 在一些實施例中，化合物為根據式IVB之化合物：



(IVB)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^2係選自H、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之C_{1-6}烷基；

R^5係選自H、鹵素、-CN、$-OR^{12}$、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^7係選自鹵素、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{10}係獨立地選自$-OR^{14}$、=O、-CN、$-N(R^{14})_2$、3-6員碳環、3-6員雜環、5-6員雜芳基、苯基、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、C_{1-6}烷基及鹵素，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}取代，且任何3-6員雜環或5-6員雜芳基未經取代或經一或多個=O、R^{12}或R^{13}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{14}$、-CN、$-N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；

R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環；

X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

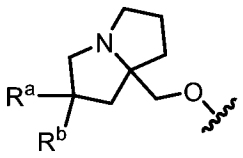
R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素、-OR^{12}及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【0330】在一些實施例中，本揭示案提供式IVB化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0331】在一些實施例中，對於式IV、IVA或IVB中之任一者之化合物，R^1係選自-OR^8，其中R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^8為雜環或烷基雜環，其中任何雜環含有4-8個成員且經一或多個R^a或R^b取代。在一些實施例中，R^8為未經取代或經一或多個R^a或R^b取代之雜環。在一些實施例中，R^8為未經取代或經一或多個R^a或R^b取代之烷基雜環。在一些實施例中，R^8為-CH_2(雜環)，其中該雜環未經取代或經一或多個R^a或R^b取代。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環為具有1-2個獨立地選自N、O及S之雜原子的4-6員單環雜環。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環為具有1-2個獨立地選自N、O及S之雜原子的8員雙環雜環。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環經一或多個R^a或R^b取代，其中該一或多個R^a或R^b為鹵素(例如，F)。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環經一或多個R^a或R^b取代，其中該一或多個R^a或R^b為C_{1-6}烷基(例如，甲基)。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環經一或多個R^a或R^b取代，其中該一或多個R^a或

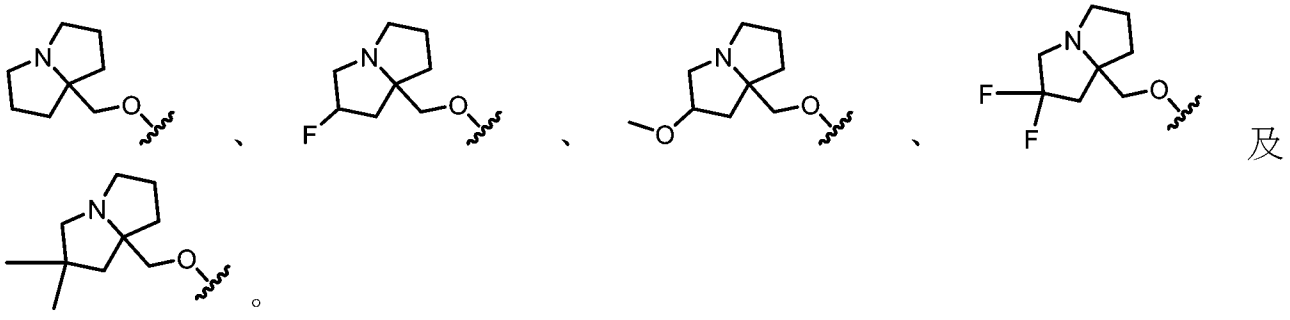
R^b為-OR^{12} (例如，-OCH_3)。

【0332】 在一些實施例中，對於式IV、IVA或IVB中之任一者之化合物，R^1係選自：



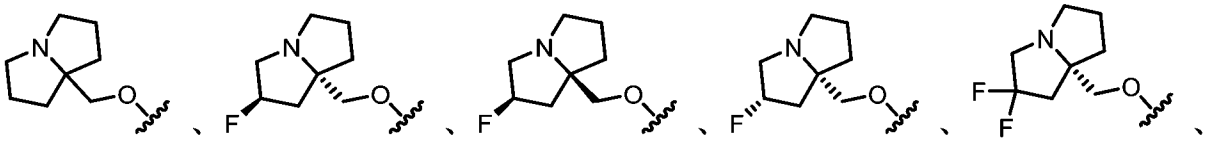
，

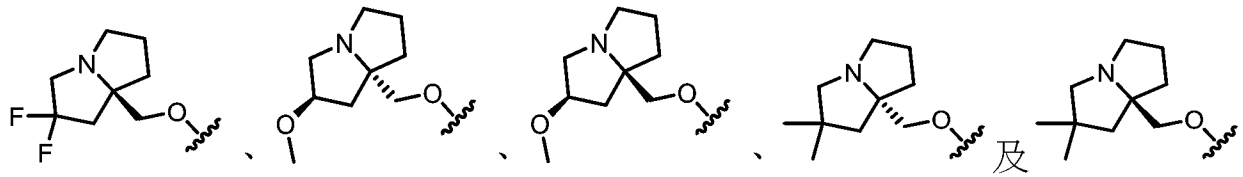
其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^a為鹵素。在一些實施例中，R^a為F。在一些實施例中，R^a為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為甲基。在一些實施例中，R^a為-OC_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為H。在一些實施例中，R^b為H。在一些實施例中，R^b為鹵素。在一些實施例中，R^b為F。在一些實施例中，R^b為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^b為甲基。在一些實施例中，R^a及R^b中之每一者為F。在一些實施例中，R^a及R^b中之每一者為甲基。在一些實施例中，R^1係選自：



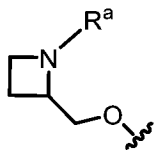
。

【0333】 在一些實施例中，對於式IV、IVA或IVB中之任一者之化合物，R^1係選自：

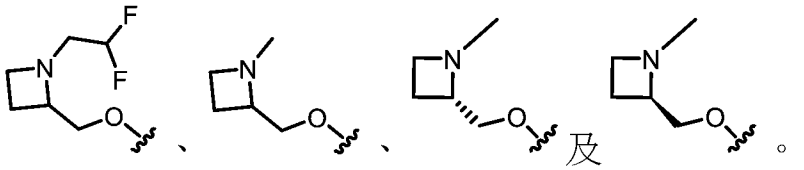




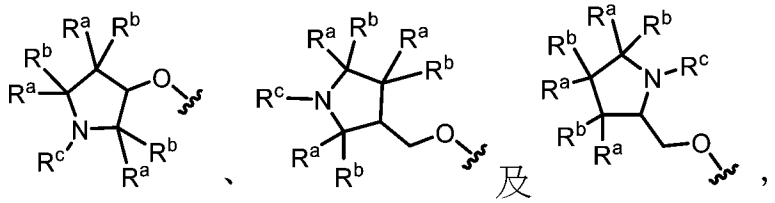
【0334】在一些實施例中，對於式IV、IVA或IVB中之任一者之化合物，R^1係選自：



【0335】在一些實施例中，R^a為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為甲基。在一些實施例中，R^1係選自：

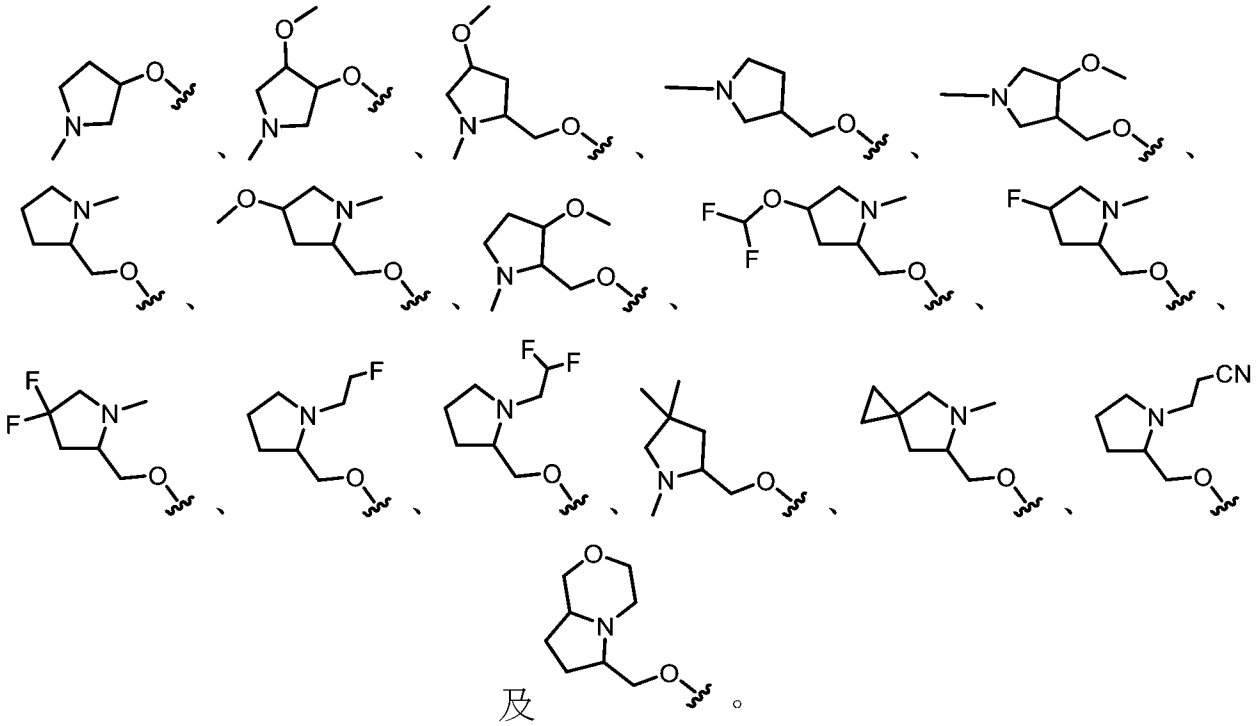


【0336】在一些實施例中，對於式IV、IVA或IVB中之任一者之化合物，R^1係選自：



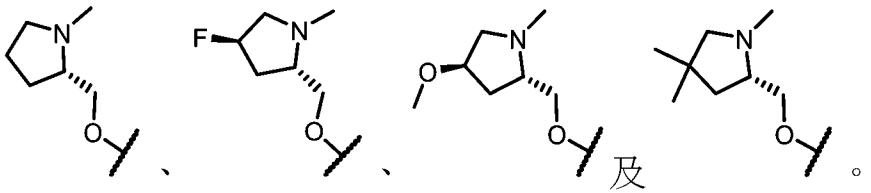
其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中R^a及R^b或R^c視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環。在一些實施例中，各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中連接至同一碳原子之R^a及R^b連接在一起以形成3-6員碳環。在一些實施例中，各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H；且其中R^a及R^c連接在一起以形成3-6員雜環。在一些實施例中，各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-

OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，一個R^a或R^b係選自鹵素、C_{1-6}烷基及-OR^{12}，且其他R^a及R^b基團為H。在一些實施例中，一個R^a或R^b為鹵素(例如，F)。在一些實施例中，兩個R^a基團、兩個R^b基團或R^a及R^b為鹵素(例如，F)。在一些實施例中，一個R^a或R^b為-OR^{12}（例如，-OCH_3或-$OCHF_2$)。在一些實施例中，一個R^a或R^b為C_{1-6}烷基(例如，甲基)。在一些實施例中，兩個R^a基團、兩個R^b基團或R^a及R^b為C_{1-6}烷基(例如，甲基)。在一些實施例中，R^c係選自-CH_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2及-CH_2CH_2CN。在一些實施例中，R^a及R^b連接在一起以形成3-6員碳環，諸如環丙烷。在一些實施例中，連接至同一碳原子之R^a及R^b連接在一起以形成3-6員碳環，諸如環丙烷。在一些實施例中，R^a及R^c連接在一起以形成3-6員雜環。在一些實施例中，R^1係選自：

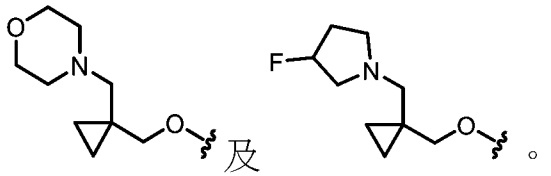


及。

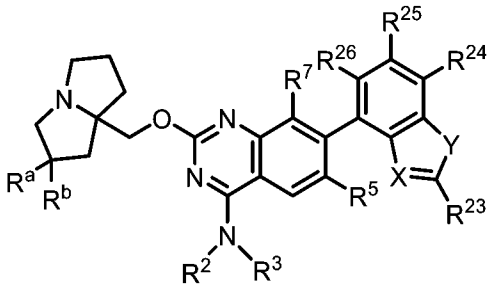
【0337】在一些實施例中，對於式IV、IVA或IVB中之任一者之化合物，R^1係選自：



【0338】 在一些實施例中，對於式IV、IVA或IVB中之任一者之化合物，R^1係選自：



【0339】 在一些實施例中，化合物為根據式IVC之化合物，



(IVC)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^2係選自H、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之C_{1-6}烷基；

R^5係選自H、鹵素、-CN、-OR^{12}、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^7係選自鹵素、-CN及H；

各R^{10}係獨立地選自-OR^{14}、=O、-CN、-$N(R^{14})_2$、3-6員碳環、3-6員雜環、5-6員雜芳基、苯基、$S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、-$N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、C_{1-6}烷基及鹵素，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，且其中任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}取代，且任何3-6雜環或5-6員雜芳

基未經取代或經一或多個=O、R^{12}或R^{13}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素、-OR^{12}及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【0340】 在一些實施例中，本揭示案提供式IVC化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0341】 在一些實施例中，對於根據式IVC之化合物，R^a為鹵素。在一些實施例中，R^a為F。在一些實施例中，R^a為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為甲基。在一些實施例中，R^a為-OC_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為H。在一些實施例中，R^b為H。在一些實施例中，R^b為鹵素。在一些實施例中，R^b為F。在一些實施例中，R^b為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^b為

甲基。在一些實施例中，R^a及R^b中之每一者為F。在一些實施例中，R^a及R^b中之每一者為甲基。

【0342】在一些實施例中，對於根據式IVB或IVC之化合物，X為C-CN且Y為S。在一些實施例中，X為C-CN且Y為O。在一些實施例中，X為N且Y為S。在一些實施例中，X為N且Y為O。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，且R^{23}為$-N(R^{12})_2$。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，且R^{23}為$-NH_2$。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，R^{23}為$-N(R^{12})_2$，且R^{24}為鹵素(例如，F)。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，R^{23}為$-N(R^{12})_2$，且R^{24}、R^{25}及R^{26}中之一或多者為鹵素(例如，F)。在一些實施例中，R^{26}為氘。

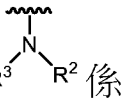
【0343】在一些實施例中，對於根據式IV、IV-a、IVA、IVB或IVC中之任一者之化合物，R^2為H。在一些實施例中，R^2係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^2係選自未經取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^2係選自經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^2係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-2}烷基。在一些實施例中，R^2係選自未經取代之C_{1-2}烷基。在一些實施例中，R^2係選自經一或多個R^{13}取代之C_{1-2}烷基。在一些實施例中，R^2為甲基。在一些實施例中，R^2為乙基。在一些實施例中，R^2為3-6員碳環(例如，環丙烷)。

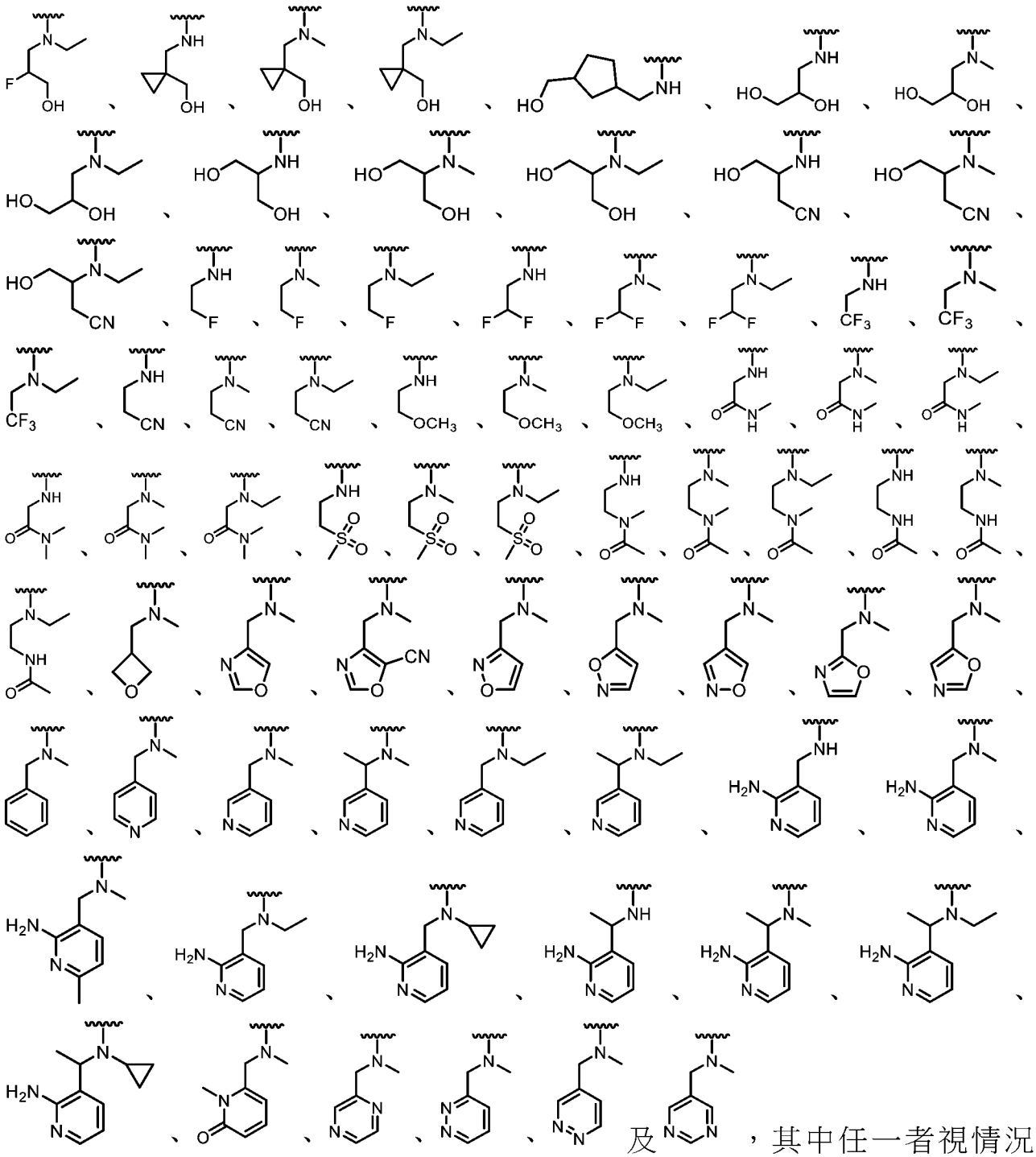
【0344】在一些實施例中，對於根據式IV、IV-a、IVB及IVC中之任一者之化合物，R^3係選自未經取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^3係選自經一或多個R^{10}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^3係選自經一或多個R^{10}取代之C_{1-6}烷基，其中各R^{10}係獨立地選自$-OR^{14}$、=O、-CN、-

$N(R^{14})_2$、3-6員碳環、5-6員雜芳基、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、C_{1-6}烷基及鹵素，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}取代，且任何5-6員雜芳基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^3係選自經一或多個R^{10}取代之C_{1-6}烷基，其中各R^{10}係獨立地選自$-OR^{14}$、=O、-CN、$-NH(R^{16})$、$-N(R^{16})_2$、3-6員碳環、C_{1-6}烷基及鹵素，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，其中任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}取代，且其中各R^{16}係獨立地選自C_{1-6}烷基及C_{2-6}烯基。在一些實施例中，R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之C_{1-3}烷基。在一些實施例中，R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之C_{1-3}烷基，其中各R^{10}係獨立地選自$-OR^{14}$、=O、-CN、$-N(R^{14})_2$、3-6員碳環、5-6員雜芳基、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、C_{1-6}烷基及鹵素，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}取代，且任何5-6員雜芳基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之C_{1-3}烷基，其中各R^{10}係獨立地選自$-OR^{14}$、=O、-CN、$-NH(R^{16})$、$-N(R^{16})_2$、3-6員碳環、C_{1-6}烷基及鹵素，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，其中任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}取代，且其中各R^{16}係獨立地選自C_{1-6}烷基及C_{2-6}烯基。在一些實施例中，R^3係選自未經取代之C_{1-3}烷基。在一些實施例中，R^3係選自經一或多個R^{10}取代之C_{1-3}烷基。在一些實施例中，R^3係選自經一或多個R^{10}取代之C_{1-3}烷基，其中各R^{10}係獨立地選自$-OR^{14}$、=O、-CN、$-N(R^{14})_2$、3-6員碳環、5-6員雜芳基、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、C_{1-6}烷基及鹵素，其中任何C_{1-6}烷基未經

取代或經一或多個R^{20}取代，任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}取代，且任何5-6員雜芳基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^3係選自經一或多個R^{10}取代之C_{1-3}烷基，其中各R^{10}係獨立地選自-OR^{14}、=O、-CN、-$NH(R^{16})$、-$N(R^{16})_2$、3-6員碳環、C_{1-6}烷基及鹵素，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，其中任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}取代，且其中各R^{16}係獨立地選自C_{1-6}烷基及C_{2-6}烯基。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之C_{2-3}烷基。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之C_{2-3}烷基，其中各R^{10}係獨立地選自-OR^{14}、=O、-CN、-$N(R^{14})_2$、3-6員碳環、5-6員雜芳基、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、C_{1-6}烷基及鹵素，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}取代，且任何5-6員雜芳基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之C_{2-3}烷基，其中各R^{10}係獨立地選自-OR^{14}、=O、-CN、-$NH(R^{16})$、-$N(R^{16})_2$、3-6員碳環、C_{1-6}烷基及鹵素，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，其中任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}取代，且其中各R^{16}係獨立地選自C_{1-6}烷基及C_{2-6}烯基。在一些實施例中，R^3為未經取代之C_{2-3}烷基。在一些實施例中，R^3為經一或多個R^{10}取代之C_{2-3}烷基。在一些實施例中，R^3為經一或多個R^{10}取代之C_{2-3}烷基，其中各R^{10}係獨立地選自-OR^{14}、=O、-CN、-$NH(R^{16})$、-$N(R^{16})_2$、3-6員碳環、C_{1-6}烷基及鹵素，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，其中任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}取代，且其中各R^{16}係獨立地選自C_{1-6}烷基及C_{2-6}烯基。在一些實施例中，R^3為經一或多個R^{10}取代之C_{2-3}烷基，其中該一

或多個R^{10}係選自-OR^{14}、-CN、C_{1-6}烷基及鹵素，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，R^3為經一或多個R^{10}取代之C_{2-3}烷基，其中該一或多個R^{10}係選自-OR^{14}及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。在一些實施例中，R^3為經一或多個R^{10}取代之C_{2-3}烷基，其中該一或多個R^{10}為鹵素。在一些實施例中，R^3為經一或多個F取代之C_{2-3}烷基。在一些實施例中，R^3為經未經取代或經一或多個=O、R^{12}或R^{13}取代之5-6員雜芳基取代的C_{1-3}烷基。在一些實施例中，R^3為經未經取代或經一或多個R^{13}取代之5-6員雜芳基取代的C_{2-3}烷基。在一些實施例中，R^3為經未經取代或經一或多個=O、R^{12}或R^{13}取代之噁唑、異噁唑、吡啶、吡嗪、嗒嗪或嘧啶取代的C_{1-3}烷基。在一些實施例中，R^3為經未經取代或經一或多個R^{13}取代之吡啶取代的C_{2-3}烷基。在一些實施例中，R^3為由經一或多個R^{13}取代之吡啶取代的C_{2-3}烷基。在一些實施例中，R^3為經-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)取代之C_{2-3}烷基。在一些實施例中，R^3為經-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)取代之C_{2-3}烷基。在一些實施例中，R^3為經3-6員雜環(例如，氧雜環丁烷)取代之C_{1-3}烷基。在一些實施例中，R^3為經苯基取代之C_{1-3}烷基。

【0345】在一些實施例中，對於根據式IV、IV-a、IVB及IVC中之任一者之化合物，部分係選自：



進一步經一或多個R^{10}取代。

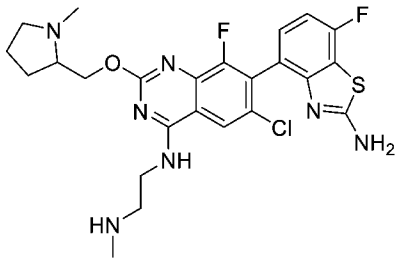
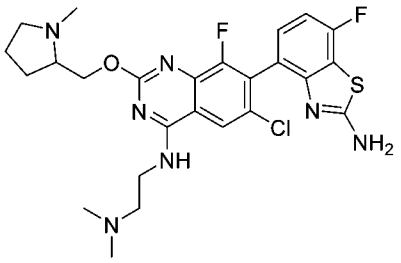
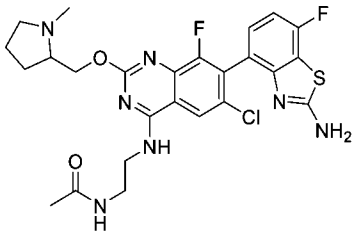
【0346】在一些實施例中，對於根據式IV、IVA、IVB及IVC中之任一者之化合物，R^5為H。在一些實施例中，R^5為鹵素(例如，F或Cl)。在一些實施例中，R^5為Cl。在一些實施例中，R^5為F。在一些實施例中，R^5為-CN。在一些實施例中，R^5為-OR^{12}，其中R^{12}係選自C_{1-6}烷基及H。

在一些實施例中，R^5為-OCH_3。在一些實施例中，R^5為-OCF_3。在一些實施例中，R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-2}烷基。在一些實施例中，R^5係選自未經取代之C_{1-6}烷基，諸如甲基或乙基。在一些實施例中，R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^5為經一或多個鹵素，諸如一或多個氟取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^5為-CF_3。在一些實施例中，R^5為-CHF_2。在一些實施例中，R^5係選自-CF_2H、-CF_3、-CH_2CN及-CH_2CH_3。在一些實施例中，R^5係選自-CH_3、-CH_2CH_3、-CF_2H、-CF_3、-CF_2CH_3及-CH_2CN。在一些實施例中，R^5為經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基，其中各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN及-$N(R^{14})_2$。在一些實施例中，R^5為-CH_2CN。在一些實施例中，R^5為3-6員雜環。在一些實施例中，R^5為5-6員雜芳基，諸如呋喃。

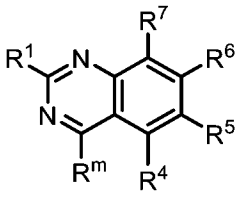
【0347】在一些實施例中，對於根據式IV、IVA、IVB及IVC中之任一者之化合物，R^7為H。在一些實施例中，R^7為鹵素(例如，F或Cl)。在一些實施例中，R^7為Cl。在一些實施例中，R^7為F。在一些實施例中，R^7為-CN。

【0348】在一些實施例中，對於式IV、IVA、IVB及IVC中之任一者之化合物，該化合物不為表3中所包括之化合物或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。

表3.

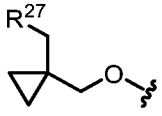
化合物編號	結構	化合物編號	結構
IV-70a		IV-75a	
IV-76a			

【0349】 在另一個態樣中，本揭示案提供由式V表示之化合物：



(V)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自-OR^8及  ；

R^m係選自氫及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^4為H；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{14}$、-CN、$-N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、$-N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、$-OR^{12}$及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【0350】 在一些實施例中，本揭示案提供式V化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0351】 在一些實施例中，本揭示案提供式V化合物，其中：

R^1係選自$-OR^8$；

R^m係選自氫及C_{1-6}烷基；

R^4為H；

R^5為C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8為烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

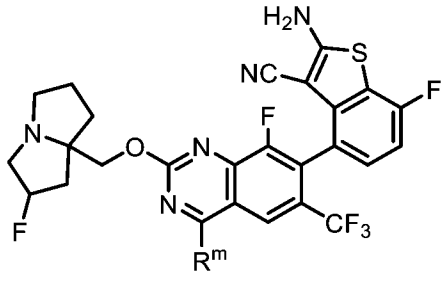
各R^{12}為H；

各R^{13}為鹵素；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$-N(R^{12})_2$及-CN；且

R^a及R^b各自獨立地選自鹵素及H。

【0352】 在一些實施例中，本揭示案提供式V-a化合物：

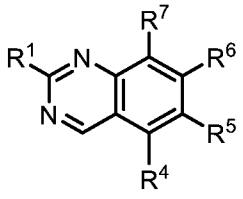


(V-a)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中R^m單獨及組合地如上文針對式V所定義且在本文之類別及子類中描述。在一些實施例中，本揭示案提供式V-a化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0353】 在一些實施例中，對於根據式V或V-a之化合物，R^m為氫。在一些實施例中，R^m為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^m為未經取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^m為未經取代之甲基。在一些實施例中，R^m為經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

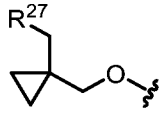
【0354】 在一些實施例中，化合物為根據式VA之化合物：



(VA)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子

形式或立體異構物，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^4為H；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-$N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

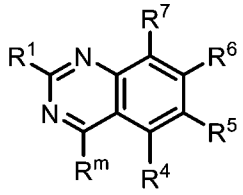
R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、-OR^{12}及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

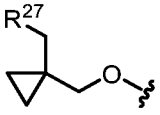
【0355】 在一些實施例中，本揭示案提供式VA化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0356】在一些實施例中，化合物為根據式VB之化合物：



(VB)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^m為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基；

R^4為H；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-$N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

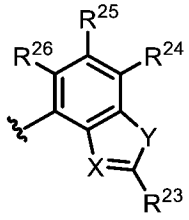
R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、$-OR^{12}$及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【0357】 在一些實施例中，本揭示案提供式VB化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

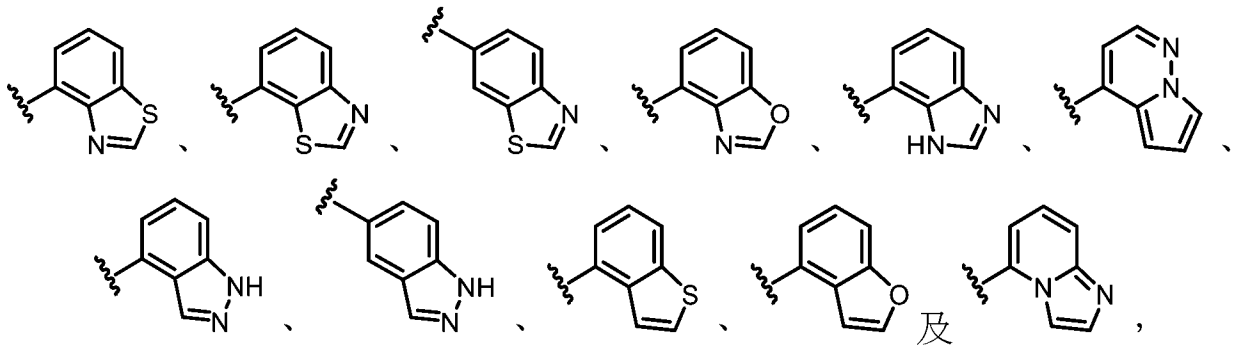
【0358】 在一些實施例中，對於根據式V、VA及VB中之任一者之化合物，R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基。在一些實施例中，R^6係選自：



，

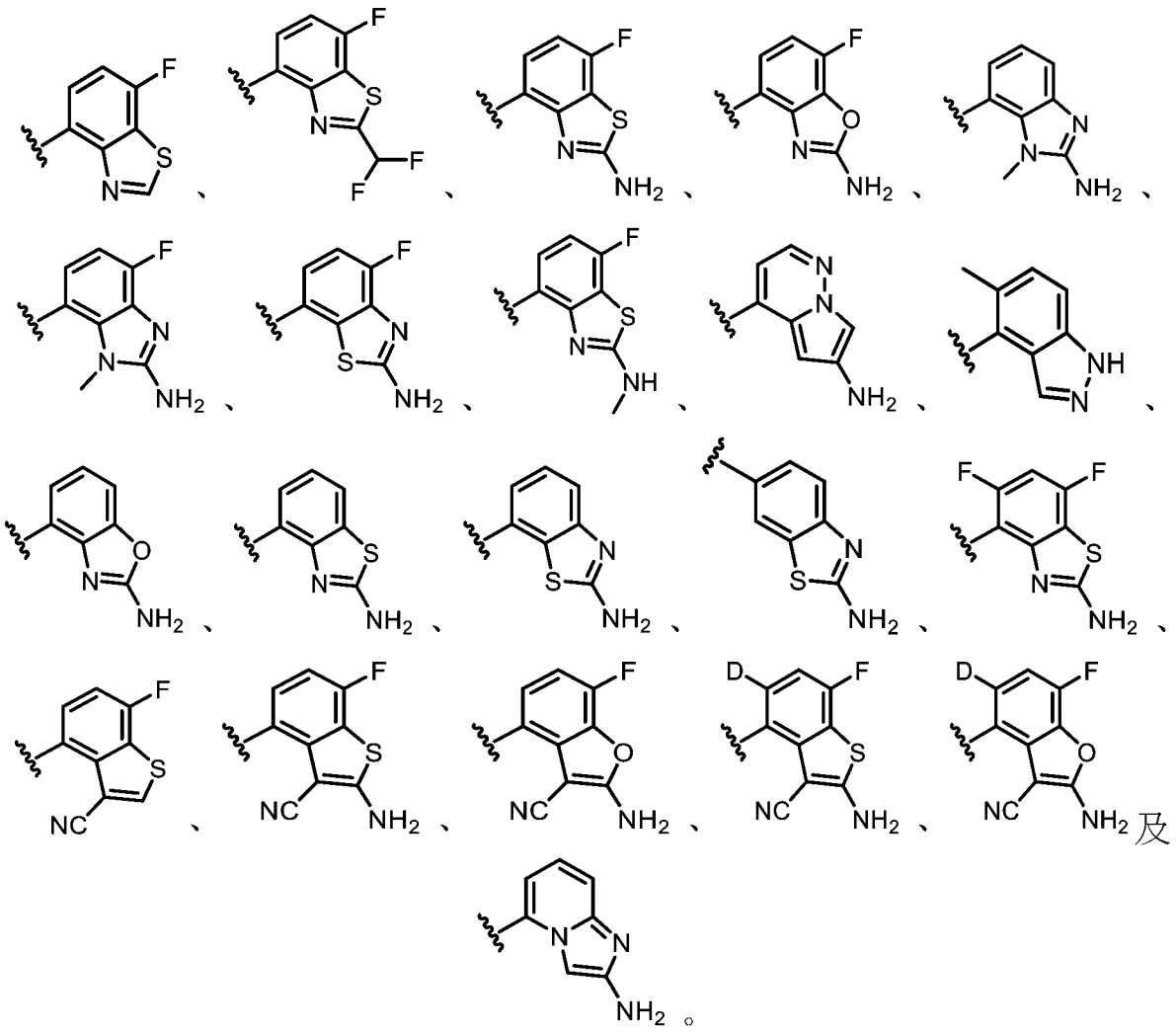
其中X係選自N及C-CN；Y係選自O及S；R^{23}係選自$-N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基$-N(R^{14})_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，X為C-CN且Y為S。在一些實施例中，X為C-CN且Y為O。在一些實施例中，X為N且Y為S。在一些實施例中，X為N且Y為O。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，且R^{23}為$-N(R^{12})_2$。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，且R^{23}為$-NH_2$。在一些實施例中，R^{24}為鹵素(例如，氟)。在一些實施例中，R^{26}為氘。

【0359】 在一些實施例中，對於根據式V、VA及VB中之任一者之化合物，R^6係選自：

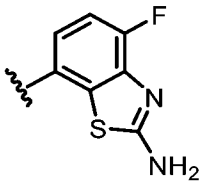
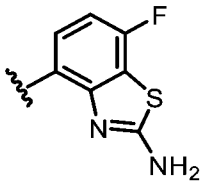
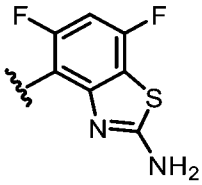
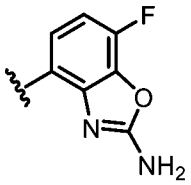
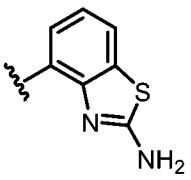
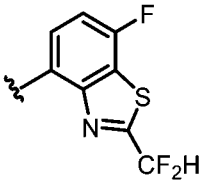
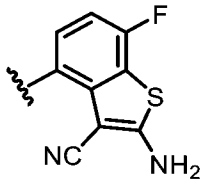
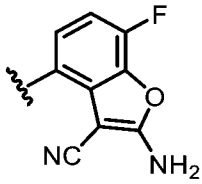
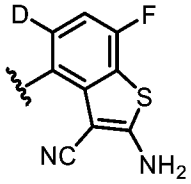
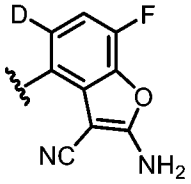
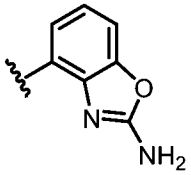


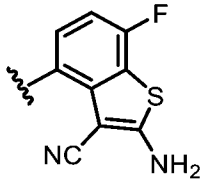
其中任一者經一或多個R^{15}取代。

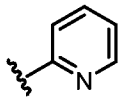
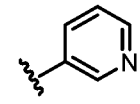
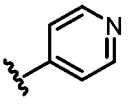
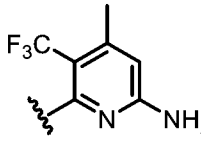
【0360】 在一些實施例中，對於根據式V、VA及VB中之任一者之化合物，R^6係選自：



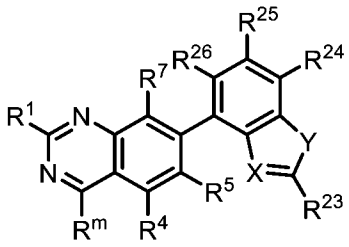
【0361】 在一些實施例中，對於根據式V、VA及VB中之任一者之化合物，R^6係選自：

、、、、、、、、、及。

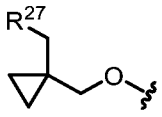
【0362】在一些實施例中，對於根據式V、VA及VB中之任一者之化合物，R^6為。

【0363】在一些實施例中，對於根據式V、VA及VB中之任一者之化合物，R^6為經一或多個R^{15}取代之單環雜芳基。在一些實施例中，R^6為經一或多個R^{15}取代之吡啶。在一些實施例中，至少一個R^{15}係選自$C_{1\text{-}6}$烷基，其中任何$C_{1\text{-}6}$烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，至少一個R^{15}為$-N(R^{12})_2$。在一些實施例中，R^6具有選自以下之結構：、及，其中任一者視情況經一或多個R^{15}取代。在一些實施例中，R^6具有結構。

【0364】在一些實施例中，化合物為根據式VC之化合物：

(VC)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^m係選自氫及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^4為H；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-$N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、-OR^{12}及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代；

X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素、-OR^{12}及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

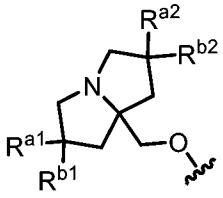
【0365】在一些實施例中，本揭示案提供式VC化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0366】在一些實施例中，對於式VC化合物，X為C-CN且Y為S。在一些實施例中，X為C-CN且Y為O。在一些實施例中，X為N且Y為S。在一些實施例中，X為N且Y為O。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，且R^{23}為-N(R^{12})$_2$。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，且R^{23}為-NH_2。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，R^{23}為-N(R^{12})$_2$，且R^{24}為鹵素(例如，F)。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，R^{23}為-N(R^{12})$_2$，且R^{24}、R^{25}及R^{26}中之一或多者為鹵素(例如，F)。在一些實施例中，R^{26}為氘。

【0367】在一些實施例中，對於式V、VA、VB及VC中之任一者之化合物，R^1係選自-OR^8，其中R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^8為雜環或烷基雜環，其中任何雜環含有4-8個成員且經一或多個R^a或R^b取代。在一些實施例中，R^8為未經取代或經一或多個R^a或R^b取代之雜環。在一些實施例中，R^8為未經取代或經一或多個R^a或R^b取代之烷基雜環。在一些實施例中，R^8為-CH_2(雜環)，其中該雜環未經取代或經一或多個R^a或R^b取代。在一些

實施例中，雜環或烷基雜環之雜環為具有1-2個獨立地選自N、O及S之雜原子的4-6員單環雜環。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環為具有1-2個獨立地選自N、O及S之雜原子的8員雙環雜環。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環經一或多個R^a或R^b取代，其中該一或多個R^a或R^b為鹵素(例如，F)。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環經一或多個R^a或R^b取代，其中該一或多個R^a或R^b為C_{1-6}烷基(例如，甲基)。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環經一或多個R^a或R^b取代，其中該一或多個R^a或R^b為$-OR^{12}$ (例如，$-OCH_3$)。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環經一或多個R^a或R^b取代，其中該一或多個R^a或R^b為3-6員碳環(例如，環丙烷)。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環經一或多個R^a或R^b取代，其中該一或多個R^a或R^b為氘。

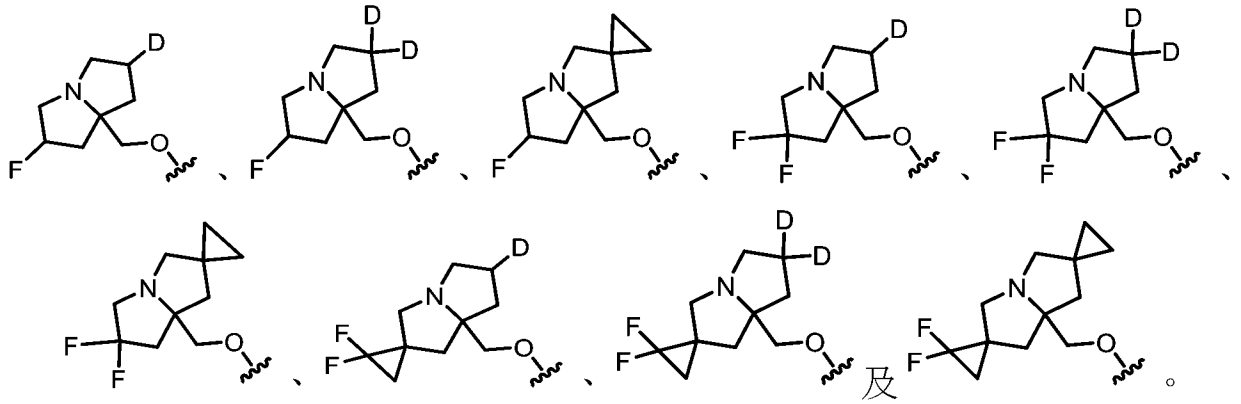
【0368】 在一些實施例中，對於式V、VA、VB及VC中之任一者之化合物，R^1係選自：



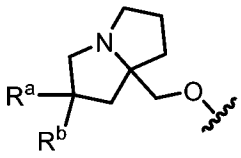
，

其中R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H，其中R^{a2}及R^{b2}可視情況連接在一起以形成3-6員碳環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^{a1}及/或R^{a2}為鹵素。在一些實施例中，R^{a1}及/或R^{a2}為F。在一些實施例中，R^{a1}及/或R^{a2}為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^{a1}及/或R^{a2}為甲基。在一些實施例中，R^{a1}及/或R^{a2}為$-OC_{1-6}$烷基。在一些實施例中，R^{a1}及/或R^{a2}為H。在一些實施例中，R^{b1}及/或R^{b2}為H。在一些實施例中，R^{b1}及/或R^{b2}為鹵素。在一些實施例中，R^{b1}及/或R^{b2}為F。

在一些實施例中，R^{b1}及/或R^{b2}為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^{b1}及/或R^{b2}為甲基。在一些實施例中，R^{a1}及R^{b1}中之每一者為F。在一些實施例中，R^{a2}及/或R^{b2}為D。在一些實施例中，R^{a2}及R^{b2}連接在一起以形成3-6員碳環(例如，環丙烷)，該碳環視情況經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^{a1}及R^{b1}連接在一起以形成3-6員碳環(例如，環丙烷)。在一些實施例中，R^1係選自：

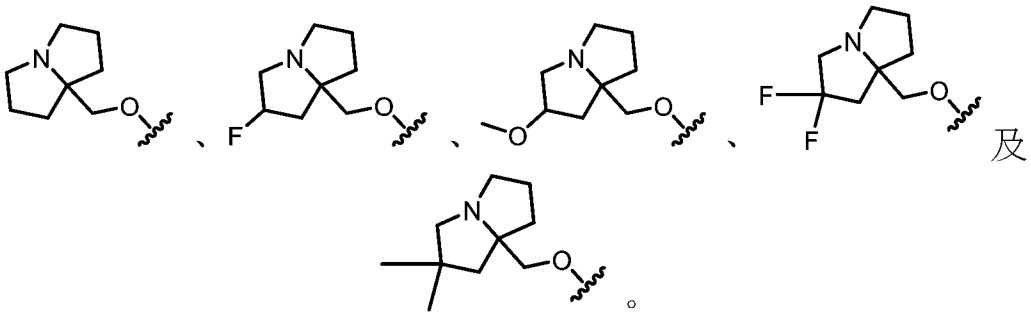


【0369】在一些實施例中，對於式V、VA、VB及VC中之任一者之化合物，R^1係選自：

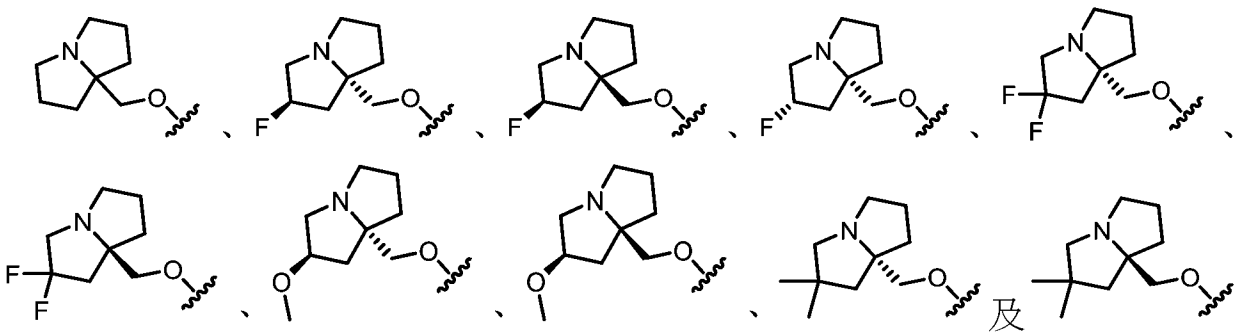


其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^a為鹵素。在一些實施例中，R^a為F。在一些實施例中，R^a為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為甲基。在一些實施例中，R^a為-OC_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為H。在一些實施例中，R^b為H。在一些實施例中，R^b為鹵素。在一些實施例中，R^b為F。在一些實施例中，R^b為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^b為甲基。在一些實施例中，R^a及R^b中之每一者為F。在一些實施例中，R^a及R^b中之每

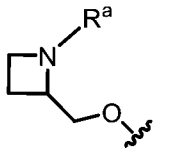
一者為甲基。在一些實施例中，R^1係選自：



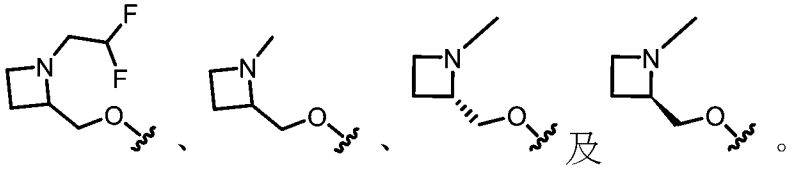
【0370】 在一些實施例中，對於式V、VA、VB及VC中之任一者之化合物，R^1係選自：



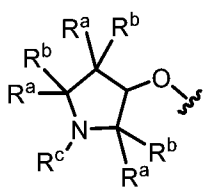
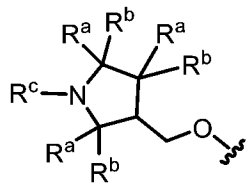
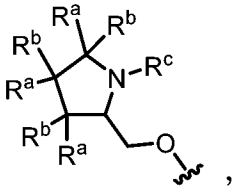
【0371】 在一些實施例中，對於式V、VA、VB及VC中之任一者之化合物，R^1係選自：



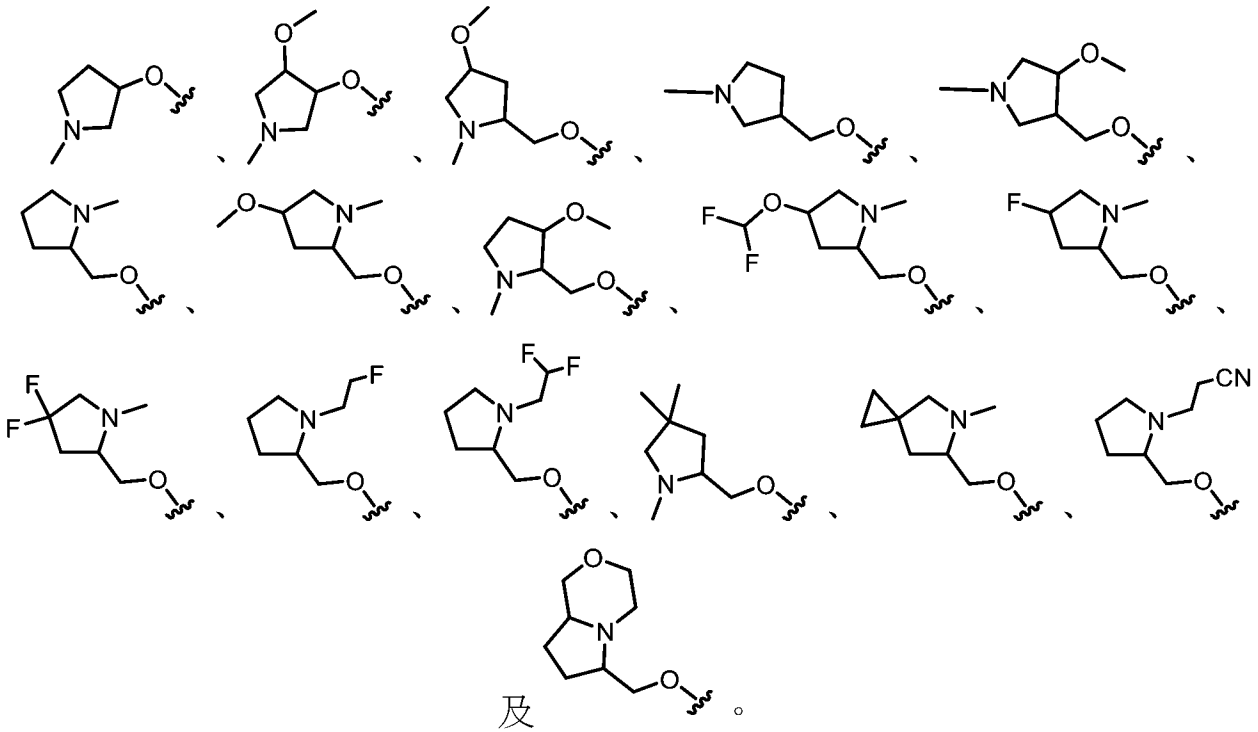
【0372】 在一些實施例中，R^a為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為甲基。在一些實施例中，R^1係選自：



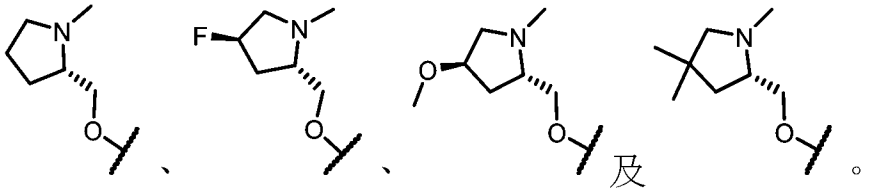
【0373】 在一些實施例中，對於式V、VA、VB及VC中之任一者之化合物，R^1係選自：


、

及

，

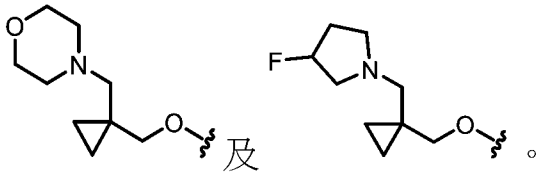
其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中R^a及R^b或R^c視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中連接至同一碳原子之R^a及R^b連接在一起以形成3-6員碳環。在一些實施例中，各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且其中R^a及R^c連接在一起以形成3-6員雜環。在一些實施例中，各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，一個R^a或R^b係選自鹵素、C_{1-6}烷基及-OR^{12}，且其他R^a及R^b基團為H。在一些實施例中，一個R^a或R^b為鹵素(例如，F)。在一些實施例中，兩個R^a基團、兩個R^b基團或R^a及R^b為鹵素(例如，F)。在一些實施例中，一個R^a或R^b為-OR^{12} (例如，-OCH_3或-$OCHF_2$)。在一些實施例中，一個R^a或R^b為C_{1-6}烷基(例如，甲基)。在一些實施例中，兩個R^a基團、兩個R^b基團或R^a及R^b為C_{1-6}烷基(例如，甲基)。在一些實施例中，R^c係選自-CH_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2及-CH_2CH_2CN。在一些實施例中，R^a及R^b連接在一起以形成3-6員碳環，諸如環丙烷。在一些實施例中，連接至同一碳原子之R^a及R^b連接在一起以形成3-6員碳環，諸如環丙烷。在一些實施例中，R^a及R^c連接在一起以形成3-6員雜環。在一些實施例中，R^1係選自：



【0374】 在一些實施例中，對於式V、VA、VB及VC中之任一者之化合物，R^1係選自：



【0375】 在一些實施例中，對於式V、VA、VB及VC中之任一者之化合物，R^1係選自：

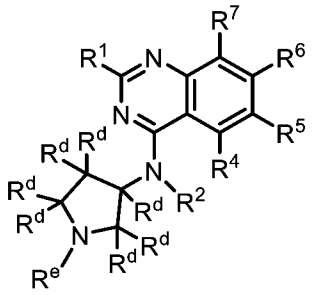


【0376】 在一些實施例中，對於式V、VA、VB及VC中之任一者之化合物，R^5為鹵素(例如，F或Cl)。在一些實施例中，R^5為Cl。在一些實施例中，R^5為F。在一些實施例中，R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-2}烷基。在一些實施例中，R^5係選自未經取代之C_{1-6}烷基，諸如甲

基或乙基。在一些實施例中，R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^5為經一或多個鹵素，諸如一或多個氟取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^5為$-CF_3$。在一些實施例中，R^5為$-CHF_2$。在一些實施例中，R^5係選自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$及$-CH_2CH_3$。在一些實施例中，R^5係選自$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CF_2CH_3$及$-CH_2CN$。在一些實施例中，R^5為經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基，其中各R^{13}係獨立地選自$-OR^{14}$、-CN及$-N(R^{14})_2$。在一些實施例中，R^5為$-CH_2CN$。

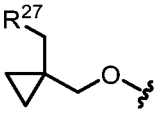
【0377】 在一些實施例中，對於式V、VA、VB及VC中之任一者之化合物，R^7為Cl。在一些實施例中，R^7為F。

【0378】 在另一個態樣中，本揭示案提供由式VI表示之化合物：



(VI)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中：

R^1係選自$-OR^8$及；

R^2係選自H、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^4為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、$-OR^{12}$、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自H及鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{14}$、-CN、$-N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自3-6員碳環、3-6員雜環、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基視情況經氘化；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、$-N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

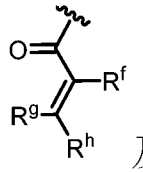
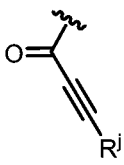
各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、=O、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、3-6員碳環、5-6員芳基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$、3-6員碳環及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代；

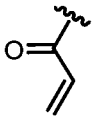
各R^d係獨立地選自H、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

R^e係選自及；

R^f係選自H、鹵素及C_{1-6}烷基；

R^g及R^h係獨立地選自H及C_{1-6}烷基；且

R^j係選自C_{1-6}烷基，

前提條件為R^e不為  。

【0379】 在一些實施例中，本揭示案提供式VI化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0380】 在一些實施例中，本揭示案提供式VI化合物，其中：

R^1係選自-OR^8；

R^2為C_{1-6}烷基；

R^4為H；

R^5為C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7為鹵素；

R^8為烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{12}為H；

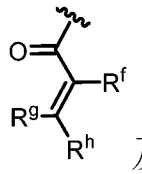
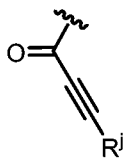
各R^{13}為鹵素；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、-$N(R^{12})_2$及-CN；

各R^{20}為-OC_{1-6}烷基；

R^a及R^b各自獨立地選自鹵素及H；

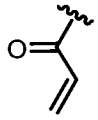
各R^d係獨立地選自H及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

R^e係選自  及 ；

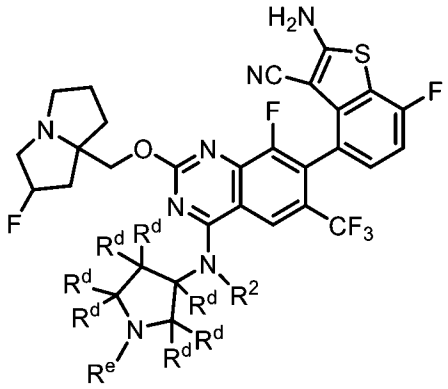
R^f係選自H、鹵素及C_{1-6}烷基；

R^g及R^h係獨立地選自H及C_{1-6}烷基；且

R^j係選自C_{1-6}烷基，

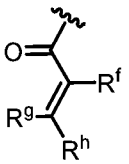
前提條件為R^e不為 。

【0381】在一些實施例中，本揭示案提供式VI-a化合物：

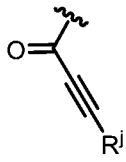


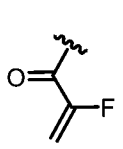
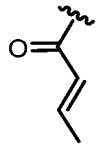
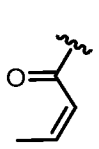
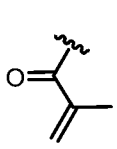
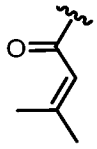
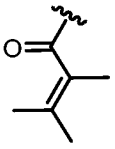
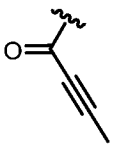
(VI-a)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，其中R^2、R^d及R^e單獨及組合地如上文針對式VI所定義且在本文之類別及子類中描述。在一些實施例中，本揭示案提供式VI-a化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

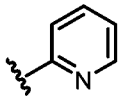
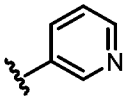
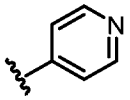
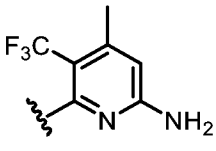
【0382】在一些實施例中，對於根據式VI或VI-a之化合物，R^e係選自 。在一些實施例中，R^g及R^h為H，且R^f不為H。在一些實施例中，R^g為H，且R^h及R^f中之至少一者不為H。在一些實施例中，R^f為H，且R^g及R^h中之至少一者不為H。

【0383】在一些實施例中，對於根據式VI或VI-a之化合物，R^e為

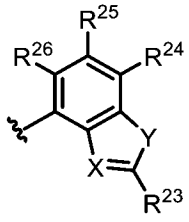

。在一些實施例中，R^j為C_{1-3}烷基。

【0384】在一些實施例中，對於根據式VI或VI-a之化合物，R^e為、、、、、或。

【0385】在一些實施例中，對於根據式VI或VI-a之化合物，各R^d為H。在一些實施例中，至少一個R^d不為H。在一些實施例中，至少一個R^d係選自經一或多個R^{20} (例如，一或多個-OC_{1-6}烷基)取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，至少一個R^d係選自C_{1-6}烷基。在一些實施例中，一個R^d係選自C_{1-6}烷基且每個其他R^d為H。

【0386】在一些實施例中，對於根據式VI之化合物，R^6為經一或多個R^{15}取代之單環雜芳基。在一些實施例中，R^6為經一或多個R^{15}取代之吡啶。在一些實施例中，至少一個R^{15}係選自C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，至少一個R^{15}為-$N(R^{12})_2$。在一些實施例中，R^6係選自、及，其中任一者視情況經一或多個R^{15}取代。在一些實施例中，R^6為。

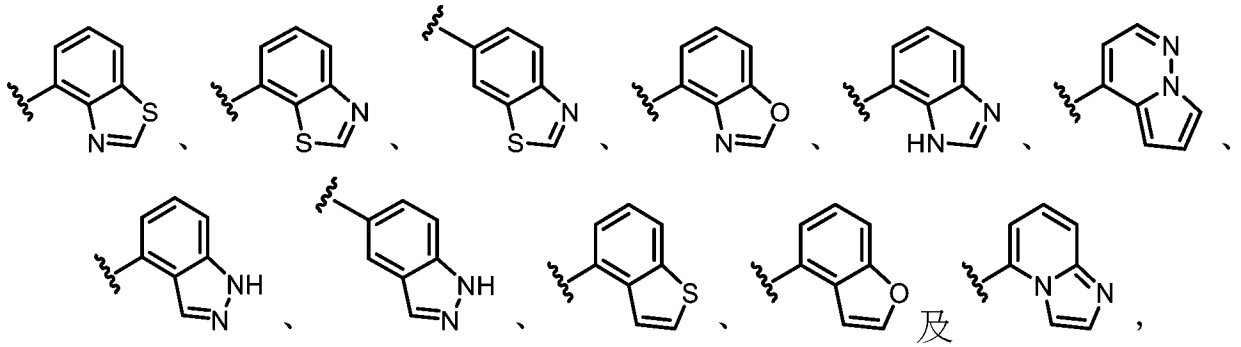
【0387】在一些實施例中，對於根據式VI之化合物，R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基。在一些實施例中，R^6係選自：

，

其中X係選自N及C-CN；Y係選自O及S；R^{23}係選自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及

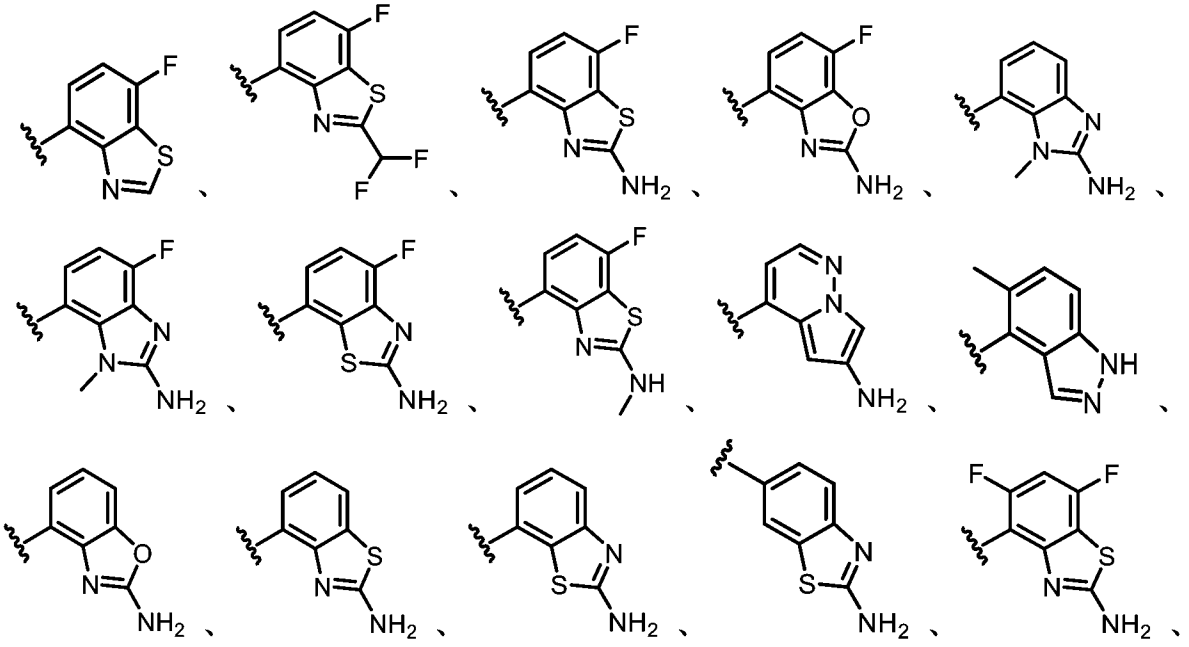
C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，X為C-CN且Y為S。在一些實施例中，X為C-CN且Y為O。在一些實施例中，X為N且Y為S。在一些實施例中，X為N且Y為O。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，且R^{23}為-$N(R^{12})_2$。在一些實施例中，X為C-CN，Y為S，且R^{23}為-NH_2。在一些實施例中，R^{24}為鹵素(例如，氟)。在一些實施例中，R^{26}為氘。

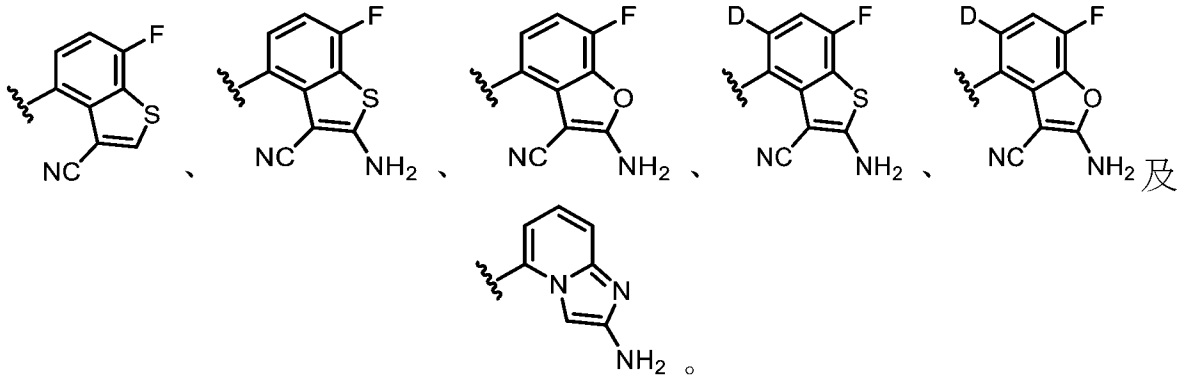
【0388】 在一些實施例中，對於根據式VI之化合物，R^6係選自：



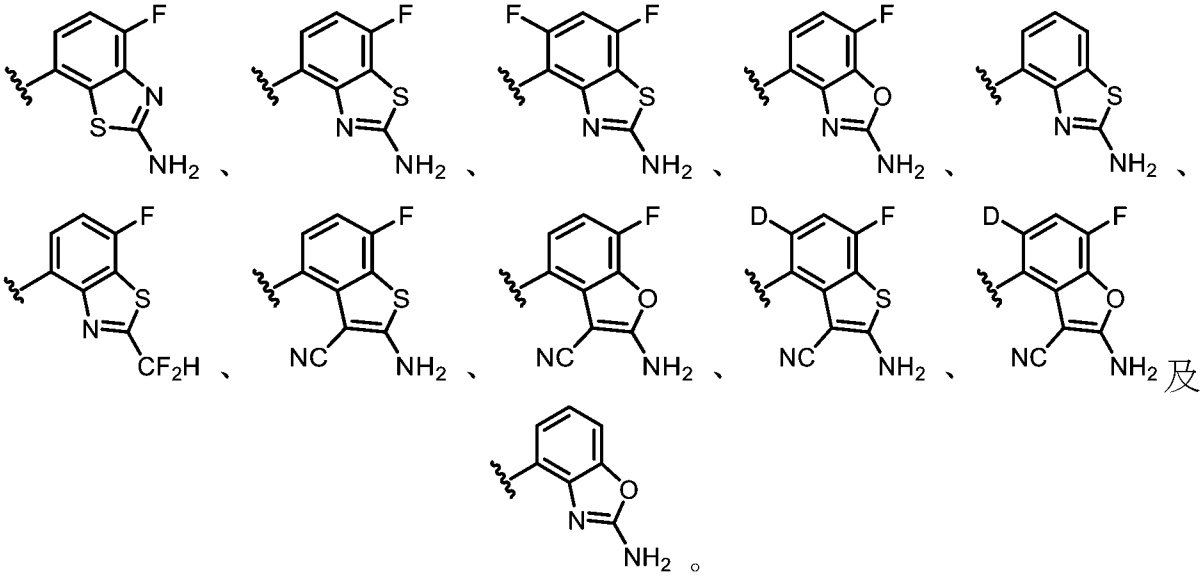
其中任一者經一或多個R^{15}取代。

【0389】 在一些實施例中，對於根據式VI之化合物，R^6係選自：

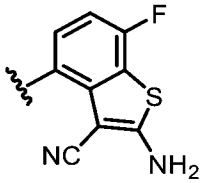




【0390】在一些實施例中，對於根據式VI之化合物，R^6係選自：



【0391】在一些實施例中，對於根據式VI之化合物，R^6為

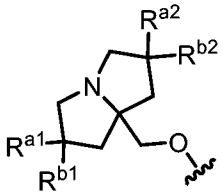


【0392】在一些實施例中，對於式VI或VI-a化合物，R^2為H。在一些實施例中，R^2為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^2為未經取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^2為經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^2為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-2}烷基。在一些實施例中，R^2為未經取代之C_{1-2}烷基。在一些實施例中，R^2為經一或多個R^{13}取代之C_{1-2}烷基。在一些實施例中，R^2為甲

基。在一些實施例中，R^2為乙基。在一些實施例中，R^2為3-6員碳環(例如，環丙烷)。

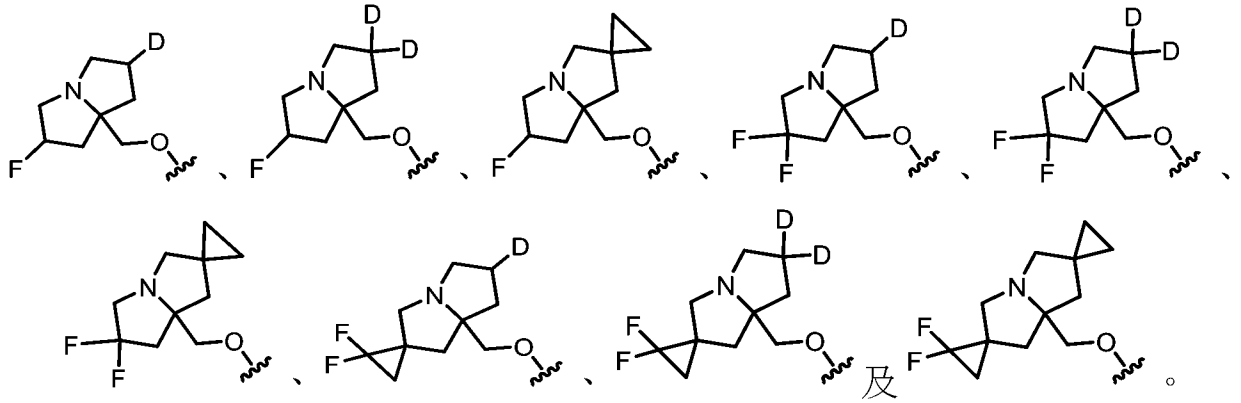
【0393】 在一些實施例中，對於式VI化合物，R^1係選自-OR^8，其中R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^8為雜環或烷基雜環，其中任何雜環含有4-8個成員且經一或多個R^a或R^b取代。在一些實施例中，R^8為未經取代或經一或多個R^a或R^b取代之雜環。在一些實施例中，R^8為未經取代或經一或多個R^a或R^b取代之烷基雜環。在一些實施例中，R^8為-CH_2(雜環)，其中該雜環未經取代或經一或多個R^a或R^b取代。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環為具有1-2個獨立地選自N、O及S之雜原子的4-6員單環雜環。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環為具有1-2個獨立地選自N、O及S之雜原子的8員雙環雜環。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環經一或多個R^a或R^b取代，其中該一或多個R^a或R^b為鹵素(例如，F)。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環經一或多個R^a或R^b取代，其中該一或多個R^a或R^b為C_{1-6}烷基(例如，甲基)。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環經一或多個R^a或R^b取代，其中該一或多個R^a或R^b為-OR^{12} (例如，-OCH_3)。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環經一或多個R^a或R^b取代，其中該一或多個R^a或R^b為3-6員碳環(例如，環丙烷)。在一些實施例中，雜環或烷基雜環之雜環經一或多個R^a或R^b取代，其中該一或多個R^a或R^b為氘。

【0394】 在一些實施例中，對於根據式VI之化合物，R^1係選自：

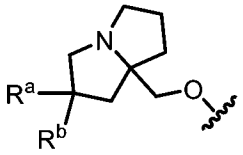


，

其中R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}及R^{b2}各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H，其中R^{a1}及R^{b1}及/或R^{a2}及R^{b2}可視情況連接在一起以形成3-6員碳環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^{a1}及/或R^{a2}為鹵素。在一些實施例中，R^{a1}及/或R^{a2}為F。在一些實施例中，R^{a1}及/或R^{a2}為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^{a1}及/或R^{a2}為甲基。在一些實施例中，R^{a1}及/或R^{a2}為$-OC_{1-6}$烷基。在一些實施例中，R^{a1}及/或R^{a2}為H。在一些實施例中，R^{b1}及/或R^{b2}為H。在一些實施例中，R^{b1}及/或R^{b2}為鹵素。在一些實施例中，R^{b1}及/或R^{b2}為F。在一些實施例中，R^{b1}及/或R^{b2}為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^{b1}及/或R^{b2}為甲基。在一些實施例中，R^{a1}及R^{b1}中之每一者為F。在一些實施例中，R^{a2}及/或R^{b2}為D。在一些實施例中，R^{a2}及R^{b2}連接在一起以形成3-6員碳環(例如，環丙烷)，該碳環視情況經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^{a1}及R^{b1}連接在一起以形成3-6員碳環(例如，環丙烷)。在一些實施例中，R^{1}係選自：

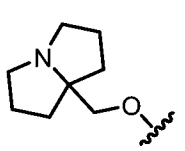
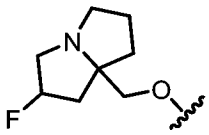
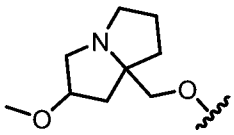
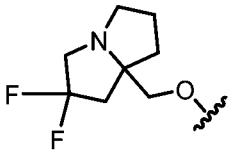
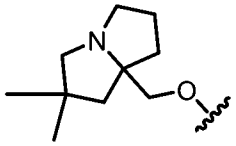


【0395】 在一些實施例中，對於式VI化合物，R^{1}係選自：

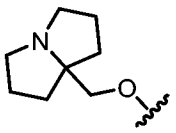
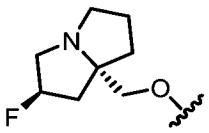
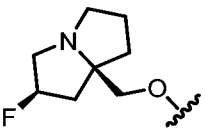
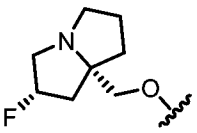
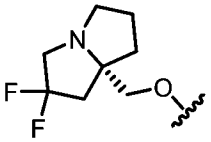
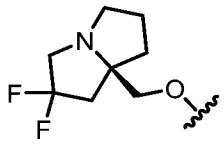
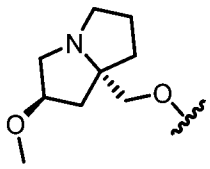
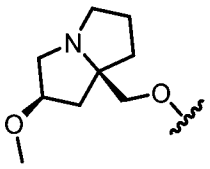
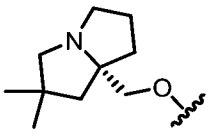
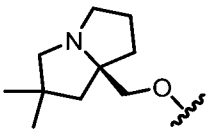


其中R^{a}及R^{b}各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H，其中任何C_{1-6}烷

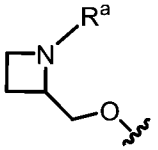
基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，R^a為鹵素。在一些實施例中，R^a為F。在一些實施例中，R^a為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為甲基。在一些實施例中，R^a為-OC_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為H。在一些實施例中，R^b為H。在一些實施例中，R^b為鹵素。在一些實施例中，R^b為F。在一些實施例中，R^b為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^b為甲基。在一些實施例中，R^a及R^b中之每一者為F。在一些實施例中，R^a及R^b中之每一者為甲基。在一些實施例中，R^1係選自：


、

、

、

及

。

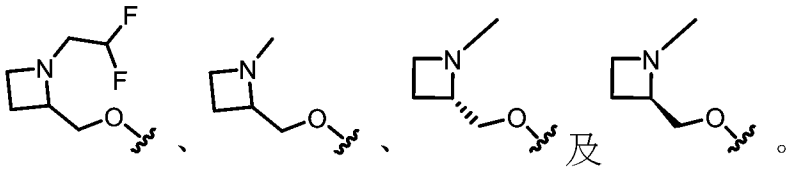
【0396】 在一些實施例中，對於式VI化合物，R^1係選自：


、

、

、

、

、

、

、

、

及

。

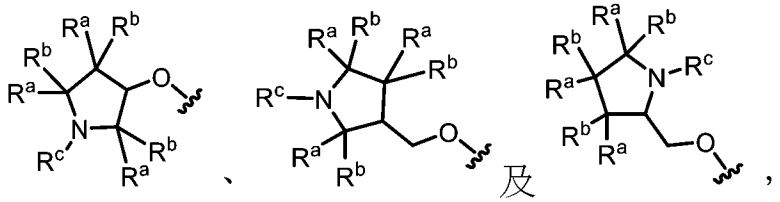
【0397】 在一些實施例中，對於式VI化合物，R^1係選自：


。

【0398】 在一些實施例中，R^a為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^a為甲基。在一些實施例中，R^1係選自：

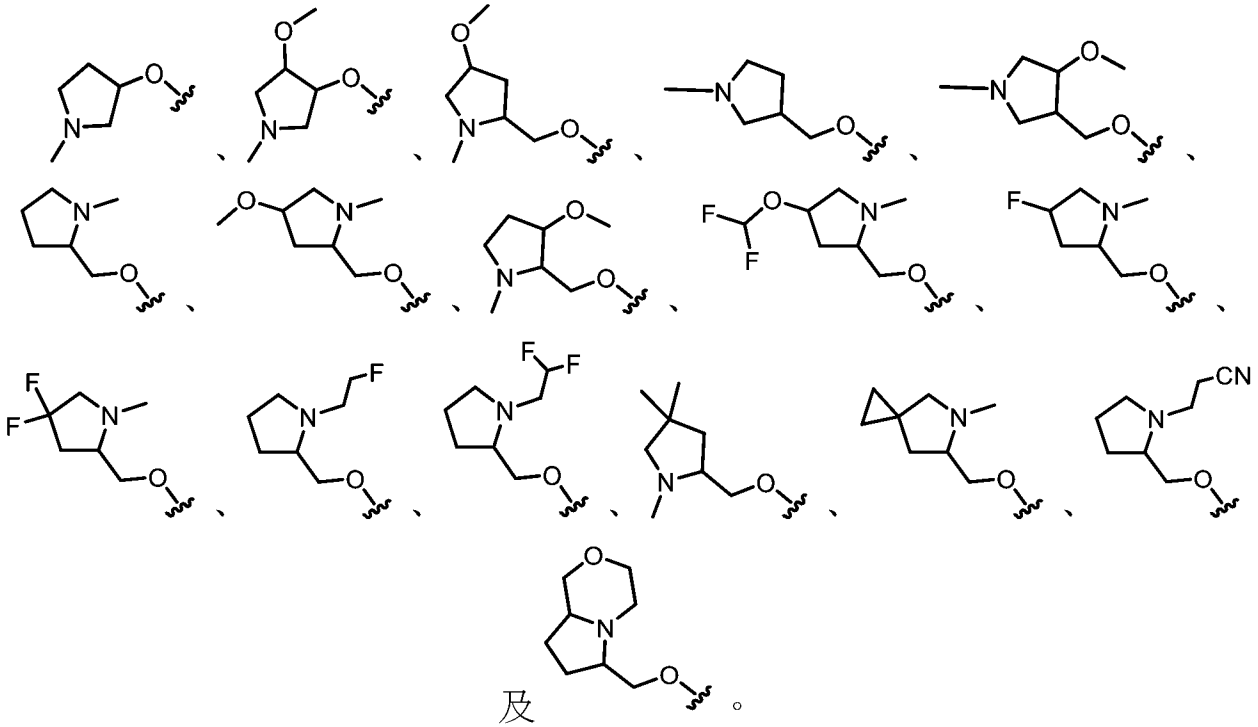


【0399】在一些實施例中，對於式VI化合物，R^1係選自：

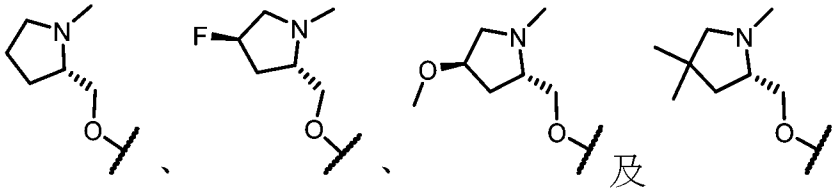


其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中R^a及R^b或R^c視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中連接至同一碳原子之R^a及R^b連接在一起以形成3-6員碳環。在一些實施例中，各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且其中R^a及R^c連接在一起以形成3-6員雜環。在一些實施例中，各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。在一些實施例中，一個R^a或R^b係選自鹵素、C_{1-6}烷基及-OR^{12}，且其他R^a及R^b基團為H。在一些實施例中，一個R^a或R^b為鹵素(例如，F)。在一些實施例中，兩個R^a基團、兩個R^b基團或R^a及R^b為鹵素(例如，F)。在一些實施例中，一個R^a或R^b為-OR^{12} (例如，-OCH_3或-CHF_2)。在一些實施例中，一個R^a或R^b為C_{1-6}烷基(例如，甲基)。在一些實施例中，兩個R^a基團、兩個R^b基團或R^a及R^b為C_{1-6}烷基(例如，甲基)。在一些實施例中，R^c係選自-CH_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2及-CH_2CH_2CN。在一些實施例中，R^a及R^b連接在一起以形成3-6員碳環，諸如環丙烷。在一些實施例中，連接至同一碳原子之R^a及R^b連接在一起以形

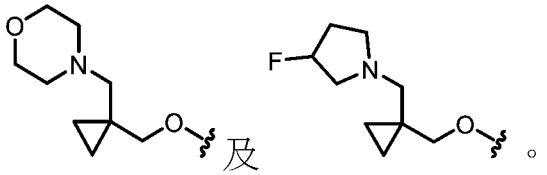
成3-6員碳環，諸如環丙烷。在一些實施例中，R^a及R^c連接在一起以形成3-6員雜環。在一些實施例中，R^1係選自：



【0400】 在一些實施例中，對於式VI化合物，R^1係選自：



【0401】 在一些實施例中，對於式VI化合物，R^1係選自：



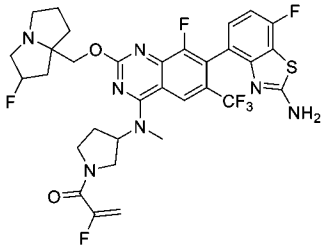
【0402】 在一些實施例中，對於式VI化合物，R^5為H。在一些實施例中，R^5為鹵素(例如，F或Cl)。在一些實施例中，R^5為Cl。在一些實施例中，R^5為F。在一些實施例中，R^5為-CN。在一些實施例中，R^5為-OR^{12}，其中R^{12}係選自C_{1-6}烷基及H。在一些實施例中，R^5為-OCH_3。在一些實施例中，R^5為-OCF_3。在一些實施例中，R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^5係選自未經取代或經一或

多個R^{13}取代之C_{1-2}烷基。在一些實施例中，R^5係選自未經取代之C_{1-6}烷基，諸如甲基或乙基。在一些實施例中，R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^5為經一或多個鹵素，諸如一或多個氟取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^5為$-CF_3$。在一些實施例中，R^5為$-CHF_2$。在一些實施例中，R^5係選自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$及$-CH_2CH_3$。在一些實施例中，R^5係選自$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CF_2CH_3$及$-CH_2CN$。在一些實施例中，R^5為經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基，其中各R^{13}係獨立地選自$-OR^{14}$、-CN及$-N(R^{14})_2$。在一些實施例中，R^5為$-CH_2CN$。在一些實施例中，R^5為3-6員雜環。在一些實施例中，R^5為5-6員雜芳基，諸如呋喃。

【0403】 在一些實施例中，對於式VI化合物，R^7為Cl。在一些實施例中，R^7為F。在一些實施例中，R^7為鹵素。在一些實施例中，R^7為H。

【0404】 在一些實施例中，對於式VI化合物，該化合物不為表4中所包括之化合物或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。

表4.

化合物編號	結構
VI-308a	

【0405】 本文亦提供實施例，其中本文所述之任何實施例可與此等實施例中之任何一或多者組合，前提條件為該組合不相互排斥。如本文所用，當一個實施例定義為與另一個實施例不同之事物時，兩個實施例「相

互排斥」。舉例而言，其中兩個基團組合形成環之實施例與其中一個基團為乙基且另一個基團為氫之實施例相互排斥。類似地，其中一個基團為CH_2之實施例與其中同一基團為NH之實施例相互排斥。

【0406】 在前述態樣中之任一者之一些實施例中，化合物為表5中所包括之化合物或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為表5中所包括之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，化合物為表6中所包括之化合物或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為表6中所包括之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，化合物為表7中所包括之化合物或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為表7中所包括之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，化合物為表8中所包括之化合物或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為表8中所包括之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，化合物為表9中所包括之化合物或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為表9中所包括之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，化合物為表10中所包括之化合物或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，化合物為表10中所包括之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0407】 本文亦提供選自表5、表6、表7、表8、表9或表10或本文

所提供之任何實例之化合物或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，本揭示案提供選自表5、表6、表7、表8、表9或表10或本文所提供之任何實例之化合物或其鹽。

【0408】 在前述態樣中之任一者之一些實施例中，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物能夠與KRAS蛋白之位置12及/或13及/或61處之殘基(例如，麩醯胺、組胺酸、半胱胺酸、纈胺酸、天冬胺酸、絲胺酸、丙胺酸、精胺酸或甘胺酸殘基)相互作用。在一些實施例中，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物能夠與KRAS蛋白之位置12及/或13及/或61處之殘基(例如，麩醯胺、組胺酸、半胱胺酸、纈胺酸、天冬胺酸、絲胺酸、丙胺酸、精胺酸或甘胺酸殘基)非共價相互作用，諸如經由一或多個凡得瓦(van der Waals)、氫鍵結、離子或其他相互作用。

【0409】 在前述態樣中之任一者之一些實施例中，相對於在P環之位置12處具有其他殘基，諸如精胺酸(R)、甘胺酸(G)、纈胺酸(V)、絲胺酸(S)、丙胺酸(A)及天冬胺酸(D)之KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物選擇性地結合至具有G12C突變之KRAS。舉例而言，在一些實施例中，相對於在P環之位置12處具有其他殘基，諸如精胺酸(R)、甘胺酸(G)、纈胺酸(V)、絲胺酸(S)、丙胺酸(A)及天冬胺酸(D)之KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物對具有G12C突變之KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高選擇性。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，相對於野生型KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或

立體異構物選擇性地結合至具有G12C突變之KRAS。舉例而言，在一些實施例中，相對於野生型KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物對具有G12C突變之KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高結合選擇性。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，相對於其他形式之RAS (例如，HRAS及NRAS)，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物選擇性地結合至具有G12C突變之KRAS。舉例而言，在一些實施例中，相對於另一種形式之RAS (例如，HRAS或NRAS)，諸如具有G12C突變之HRAS或NRAS蛋白，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物對具有G12C突變之KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高結合選擇性。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物能夠結合至具有G12C突變及一或多個額外突變，諸如密碼子13處(突變為例如D或C)或密碼子61處之突變的KRAS蛋白。

【0410】 在前述態樣中之任一者之一些實施例中，相對於在P環之位置12處具有其他殘基，諸如半胱胺酸(C)、甘胺酸(G)、纈胺酸(V)、絲胺酸(S)、丙胺酸(A)及天冬胺酸(D)之KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物選擇性地結合至具有G12R突變之KRAS。舉例而言，在一些實施例中，相對於在P環之位置12處具有其他殘基，諸如半胱胺酸(C)、甘胺酸(G)、纈胺酸(V)、絲胺酸(S)、丙胺酸(A)及天冬胺酸(D)之KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物對具有G12R突變之KRAS

展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高選擇性。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，相對於野生型KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物選擇性地結合至具有G12R突變之KRAS。舉例而言，在一些實施例中，相對於野生型KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物對具有G12R突變之KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高結合選擇性。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，相對於其他形式之RAS (例如，HRAS及NRAS)，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物選擇性地結合至具有G12R突變之KRAS。舉例而言，在一些實施例中，相對於另一種形式之RAS (例如，HRAS或NRAS)，諸如具有G12R突變之HRAS或NRAS蛋白，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物對具有G12R突變之KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高結合選擇性。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物能夠結合至具有G12R突變及一或多個額外突變，諸如密碼子13處(突變為例如D或C)或密碼子61處之突變的KRAS蛋白。

【0411】 在前述態樣中之任一者之一些實施例中，相對於在P環之位置12處具有其他殘基，諸如半胱胺酸(C)、甘胺酸(G)、精胺酸(R)、絲胺酸(S)、丙胺酸(A)及天冬胺酸(D)之KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物選擇性地結合至具有G12V突變之KRAS。舉例而言，在一些實施例中，相對於在P環之位置12

處具有其他殘基，諸如半胱胺酸(C)、甘胺酸(G)、精胺酸(R)、絲胺酸(S)、丙胺酸(A)及天冬胺酸(D)之KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物對具有G12V突變之KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高選擇性。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，相對於野生型KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物選擇性地結合至具有G12V突變之KRAS。舉例而言，在一些實施例中，相對於野生型KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物對具有G12V突變之KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高結合選擇性。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，相對於其他形式之RAS (例如，HRAS及NRAS)，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物選擇性地結合至具有G12V突變之KRAS。舉例而言，在一些實施例中，相對於另一種形式之RAS (例如，HRAS或NRAS)，諸如具有G12V突變之HRAS或NRAS蛋白，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物對具有G12V突變之KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高結合選擇性。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物能夠結合至具有G12V突變及一或多個額外突變，諸如密碼子13處(突變為例如D或C)或密碼子61處之突變的KRAS蛋白。

【0412】 在前述態樣中之任一者之一些實施例中，相對於在P環之位置12處具有其他殘基，諸如半胱胺酸(C)、甘胺酸(G)、精胺酸(R)、纈

胺酸(V)、丙胺酸(A)及天冬胺酸(D)之KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物選擇性地結合至具有G12S突變之KRAS。舉例而言，在一些實施例中，相對於在P環之位置12處具有其他殘基，諸如半胱胺酸(C)、甘胺酸(G)、精胺酸(R)、纈胺酸(V)、丙胺酸(A)及天冬胺酸(D)之KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物對具有G12S突變之KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高選擇性。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，相對於野生型KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物選擇性地結合至具有G12S突變之KRAS。舉例而言，在一些實施例中，相對於野生型KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物對具有G12S突變之KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高結合選擇性。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，相對於其他形式之RAS (例如，HRAS及NRAS)，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物選擇性地結合至具有G12S突變之KRAS。舉例而言，在一些實施例中，相對於另一種形式之RAS (例如，HRAS或NRAS)，諸如具有G12S突變之HRAS或NRAS蛋白，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物對具有G12S突變之KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高結合選擇性。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物能夠結合至具有G12S突變及一或多個額外突變，諸如密

碼子13處(突變為例如D或C)或密碼子61處之突變的KRAS蛋白。

【0413】 在前述態樣中之任一者之一些實施例中，相對於在P環之位置12處具有其他殘基，諸如半胱胺酸(C)、甘胺酸(G)、精胺酸(R)、纈胺酸(V)、絲胺酸(S)及天冬胺酸(D)之KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物選擇性地結合至具有G12A突變之KRAS。舉例而言，在一些實施例中，相對於在P環之位置12處具有其他殘基，諸如半胱胺酸(C)、甘胺酸(G)、精胺酸(R)、纈胺酸(V)、絲胺酸(S)及天冬胺酸(D)之KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物對具有G12A突變之KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高選擇性。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，相對於野生型KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物選擇性地結合至具有G12A突變之KRAS。舉例而言，在一些實施例中，相對於野生型KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物對具有G12A突變之KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高結合選擇性。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，相對於其他形式之RAS (例如，HRAS及NRAS)，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物選擇性地結合至具有G12A突變之KRAS。舉例而言，在一些實施例中，相對於另一種形式之RAS (例如，HRAS或NRAS)，諸如具有G12A突變之HRAS或NRAS蛋白，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物對具有G12A突變之KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、

50、60、70、80、90、100倍或更高結合選擇性。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物能夠結合至具有G12A突變及一或多個額外突變，諸如密碼子13處(突變為例如D或C)或密碼子61處之突變的KRAS蛋白。

【0414】在前述態樣中之任一者之一些實施例中，相對於在P環之位置12處具有其他殘基，諸如半胱胺酸(C)、甘胺酸(G)、精胺酸(R)、纈胺酸(V)、絲胺酸(S)及丙胺酸(A)之KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物選擇性地結合至具有G12D突變之KRAS。舉例而言，在一些實施例中，相對於在P環之位置12處具有其他殘基，諸如半胱胺酸(C)、甘胺酸(G)、精胺酸(R)、纈胺酸(V)、絲胺酸(S)及丙胺酸(A)之KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物對具有G12D突變之KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高選擇性。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，相對於野生型KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物選擇性地結合至具有G12D突變之KRAS。舉例而言，在一些實施例中，相對於野生型KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物對具有G12D突變之KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高結合選擇性。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，相對於其他形式之RAS (例如，HRAS及NRAS)，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物選擇性地結合至具有G12D突變之KRAS。舉例而言，在一些實施例中，相對於另一種形式之RAS (例如，

HRAS或NRAS)，諸如具有G12D突變之HRAS或NRAS蛋白，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物對具有G12D突變之KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高結合選擇性。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物能夠結合至具有G12D突變及一或多個額外突變，諸如密碼子13處(突變為例如D或C)或密碼子61處之突變的KRAS蛋白。

【0415】 在前述態樣中之任一者之一些實施例中，相對於在P環之位置13處具有其他殘基，諸如半胱胺酸(C)、甘胺酸(G)、精胺酸(R)、纈胺酸(V)、絲胺酸(S)及丙胺酸(A)之KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物選擇性地結合至具有G13D突變之KRAS。舉例而言，在一些實施例中，相對於在P環之位置13處具有其他殘基，諸如半胱胺酸(C)、甘胺酸(G)、精胺酸(R)、纈胺酸(V)、絲胺酸(S)及丙胺酸(A)之KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物對具有G13D突變之KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高選擇性。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，相對於野生型KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物選擇性地結合至具有G13D突變之KRAS。舉例而言，在一些實施例中，相對於野生型KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物對具有G13D突變之KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高結合選擇性。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，相對於其他形式

之RAS (例如，HRAS及NRAS)，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物選擇性地結合至具有G13D突變之KRAS。舉例而言，在一些實施例中，相對於另一種形式之RAS (例如，HRAS或NRAS)，諸如具有G13D突變之HRAS或NRAS蛋白，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物對具有G13D突變之KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高結合選擇性。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物能夠結合至具有G13D突變及一或多個額外突變，諸如密碼子12處(突變為例如D、C、A、S、V或R)或密碼子61處之突變的KRAS蛋白。

【0416】 在前述態樣中之任一者之一些實施例中，相對於在P環之位置61處具有其他殘基，諸如麩醯胺(Q)之KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物選擇性地結合至具有Q61H突變之KRAS。舉例而言，在一些實施例中，相對於在P環之位置61處具有其他殘基，諸如麩醯胺(Q)之KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物對具有Q61H突變之KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高選擇性。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，相對於野生型KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物選擇性地結合至具有Q61H突變之KRAS。舉例而言，在一些實施例中，相對於野生型KRAS，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物對具有Q61H突變之

KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高結合選擇性。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，相對於其他形式之RAS (例如，HRAS及NRAS)，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物選擇性地結合至具有Q61H突變之KRAS。舉例而言，在一些實施例中，相對於另一種形式之RAS (例如，HRAS或NRAS)，諸如具有Q61H突變之HRAS或NRAS蛋白，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物對具有Q61H突變之KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高結合選擇性。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物能夠結合至具有Q61H突變及一或多個額外突變，諸如密碼子12處(突變為例如D、C、A、S、V或R)或密碼子13處(突變為例如D)之突變的KRAS蛋白。

【0417】 在前述態樣中之任一者之一些實施例中，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物能夠選擇性地結合呈活性(GTP結合)構形之KRAS蛋白。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物能夠選擇性地結合呈非活性(GDP結合)構形之KRAS蛋白。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物能夠選擇性地結合呈活性(GTP結合)及非活性(GDP結合)構形之KRAS蛋白。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物對呈活性(GTP結合)構形之KRAS蛋白的選擇性高

於非活性(GDP結合)構形。在前述態樣中之任一者之一些實施例中，本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物對呈非活性(GDP結合)構形之KRAS蛋白的選擇性高於活性(GTP結合)構形。

組合物

【0418】 本揭示案亦提供一種組合物(例如，醫藥組合物)，該組合物包含本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物。在一些實施例中，所提供之組合物包含本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。舉例而言，本揭示案提供一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、

IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物，以及醫藥學上可接受之載劑。在一些實施例中，所提供之醫藥組合物包含本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之載劑。

【0419】 在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於經口投與。在一些實施例中，經口醫藥調配物係選自錠劑及膠囊。

【0420】 在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於非經腸投與。在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於靜脈內投與。在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於皮下投與。

【0421】 儘管有可能本文所提供之某些化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、

IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物作為化學原料投與，但化合物可另外或替代地在醫藥調配物中提供。因此，本文提供醫藥調配物，該等醫藥調配物包含一或多種本文所揭示之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其一或多種醫藥學上可接受之鹽、酯、前藥、醯胺或溶劑合物，以及其一或多種醫藥學上可接受之載劑及視情況存在之一或多種其他治療成分。載劑在與調配物之其他成分相容且對其接受者無害之意義上必須為「可接受的」。適當調配物視所選投藥途徑而定。所熟知之技術、載劑及賦形劑中之任一者可在適合時且如此項技術中所理解而使用。本文所揭示之醫藥組合物可依已知之任何適合方式製造，例如，藉助於習用之混合、溶解、造粒、糖衣錠製作、研磨、乳化、囊封、包埋或壓縮製程。

【0422】 本文所提供之醫藥調配物可適合於經口、非經腸(包括皮下、皮內、肌內、靜脈內、關節內及髓內)、腹膜內、經黏膜、經皮、直

腸及局部(包括皮膚、經頰、舌下及眼內)投與。最適合之途徑可視例如將投與醫藥調配物之個體之疾患及病症而定。醫藥調配物可呈單位劑型提供。醫藥調配物可藉由任何適合之方法製備。製備醫藥調配物之方法可包括使本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其醫藥學上可接受之鹽、酯、醯胺、前藥或溶劑合物(「活性成分」)與一或多種醫藥學上可接受之載劑(例如，輔助成分)接觸。一般而言，調配物係藉由使活性成分與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密締合，接著必要時使產物成形為所需調配物來製備。

【0423】 本文所提供之化合物(例如，呈任何可用形式(例如，鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式、立體異構物等)之式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、

IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)之醫藥調配物可作為離散單位提供。舉例而言，適合於經口投與之調配物可作為以下各物提供：含有預定量之呈任何適合形式之化合物(例如，活性成分)的膠囊、扁囊劑及/或錠劑；於溶劑(例如，水性或非水性溶劑)中之溶液或懸浮液；乳液(例如，水中油液體乳液或油中水液體乳液)；或粉末或顆粒。活性成分可另外或替代地作為大丸劑、舐劑或糊劑提供。

【0424】 適合於經口投與之醫藥製劑包括錠劑、由明膠製成之推入-配合型膠囊，以及由明膠及增塑劑，諸如甘油或山梨糖醇製成之軟密封膠囊。可藉由例如視情況與一或多種輔助成分，諸如一或多種醫藥學上可接受之賦形劑一起壓縮或模製來製成錠劑。可藉由例如在適合之機器中壓縮呈自由流動形式(諸如粉末或顆粒)且視情況與黏合劑、惰性稀釋劑或潤滑劑、表面活性劑或分散劑混合之活性成分來製備壓縮錠劑。可藉由例如在適合之機器中模製經惰性液體稀釋劑潤濕之粉末狀化合物之混合物來製成模製錠劑。錠劑可視情況經包衣或刻痕且可經調配以提供其中活性成分之緩慢或控制釋放。用於經口投與之所有調配物皆應呈適合於此種投藥之劑量。推入-配合型膠囊可含有與例如一或多種填充劑(諸如乳糖)、一或多種黏合劑(諸如一或多種澱粉)及/或一或多種潤滑劑(諸如滑石或硬脂酸鎂)及視情況存在之一或多種穩定劑混合的活性成分。在軟膠囊中，活性化合

物可溶解或懸浮於適合之液體，諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇中。亦可添加穩定劑及其他要素。糖衣錠核心帶有適合之包衣。出於此目的，可使用濃縮糖溶液，該糖溶液可視情況含有膠、膠凝劑、聚合物、溶劑或其組合。可將染料或顏料添加至錠劑或糖衣錠包衣中以用於鑑別或表徵活性化合物劑量之不同組合。

【0425】包含本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其形式(例如，鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式、立體異構物等)之醫藥組合物可經調配用於藉由注射，諸如藉由彈丸注射或連續輸注進行非經腸投與。用於注射之調配物可呈單位劑型存在於例如安瓿、小瓶中或多劑量容器中，其中添加有防腐劑。組合物可採用諸如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液形式，且可含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。調配物可存在於單位劑量或多劑量容器中，例如密封安瓿及小瓶中，且可呈粉末形式或以冷凍乾燥(凍乾)狀態儲存，僅需要在使用前(例如，臨用前)添加無菌液體載劑，例如，鹽水或

無菌無熱原水。即時注射溶液及懸浮液可由先前所述種類之無菌粉末、顆粒及錠劑製備。

【0426】包含本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其形式(例如，鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式、立體異構物等)之醫藥組合物可調配為用於注射之溶液，該溶液可為水性或非水性(油性)無菌溶液且可包含一或多種抗氧化劑、增稠劑、懸浮劑、緩衝劑、溶質及/或抑菌劑。添加一或多種此類添加劑可促使調配物與預期接受者(例如，個體或患者)之血液等張。適合之親脂性溶劑或媒劑包括脂肪油(諸如芝麻油)，或合成脂肪酸酯(諸如油酸乙酯或三酸甘油酯)，或脂質體。水性注射懸浮液可含有增加懸浮液黏度之物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或聚葡糖。視情況，懸浮液亦可含有適合之穩定劑或增加化合物溶解度以允許製備高濃度溶液之劑。

【0427】除本文別處所述之調配物之外，本文所提供之化合物(例如，呈任何適合形式(例如，鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形

式、立體異構物等)之式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)亦可調配為積存製劑。此類長效調配物可藉由植入(例如，皮下或肌內)或藉由肌內注射來投與。因此，舉例而言，化合物可與適合之聚合材料或疏水性材料(例如，呈於可接受之油中之乳液形式)或離子交換樹脂一起調配，或調配為微溶性衍生物，例如，調配為微溶性鹽。

【0428】 包含本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、

IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其形式(例如，鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式、立體異構物等)且適合於經頰或舌下投與之醫藥組合物可採用錠劑、口含錠、軟錠或凝膠之形式。此類組合物可包含於諸如蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍膠之調味基料中之活性成分。包含本文所提供之化合物或其形式(例如，鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式、立體異構物等)且適合於直腸投與之醫藥組合物可調配為栓劑或保留灌腸劑且可包含諸如可可脂、聚乙二醇或其他甘油酯之介質。

【0429】本文所提供之某些化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其形式(例如，鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式、立體異構物等)可經調配用於非全身投與，諸如局部投與。此包括將本文所揭示之化合物或其形式外部施加至表皮或頰腔，及將此種化合物或其形式滴入耳、眼及鼻中，使得該化合物或其形式並不顯著進入血流。相比之下，全身投與係指經口、靜脈內、腹膜內及肌內投與。

【0430】 適合於局部投與之調配物包括適合於通過皮膚穿透至發炎部位之液體或半液體製劑，諸如凝膠、擦劑、洗劑、乳膏、軟膏或糊劑，及適合於向眼、耳或鼻投與之滴劑。用於局部投與之活性成分可例如佔調配物之0.001%至10% w/w (按重量計)。在某些實施例中，活性成分可佔多達10% w/w。在其他實施例中，其可佔小於5% w/w。在某些實施例中，活性成分可佔2% w/w至5% w/w。在其他實施例中，其可佔調配物之0.1%至1% w/w。

【0431】 對於藉由吸入投與，化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其形式(例如，鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式、立體異構物等)可方便地自吹入器、噴霧器加壓包或遞送氣霧劑噴霧之其他便利工具遞送。加壓包可包含適合之推進劑，諸如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合之氣體。在加壓氣霧劑之情況下，劑量單位可藉由提供閥門以遞送計量之量來確定。或者，對於藉由吸入或吹入投與，本文所提供之化合物可採用乾粉組合物之形

式，例如，化合物與適合之粉末基質(諸如乳糖或澱粉)之粉末混合物。粉末組合物可呈單位劑型存在於例如膠囊、藥筒、明膠或泡鼓包裝中，粉末可藉助於吸入器或吹入器自其中投與。

【0432】 較佳單位劑量調配物為含有如本文所述之有效劑量或其適當分數之活性成分(例如，本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物)之彼等調配物。

【0433】 應理解，除本文別處特別描述之成分之外，本文所述之調配物可包含關於所討論之調配物類型之其他有用之劑，例如，適合於經口投與之彼等調配物可包括調味劑。

【0434】 化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、

IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其形式(例如，鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式、立體異構物等)可經口或經由注射以每天0.1至500 mg/kg之劑量投與。成年人類之劑量範圍一般為5 mg至2 g/天。以離散單位提供之錠劑或其他呈現形式可方便地含有一定量之一或多種化合物，該量在此種劑量或倍數劑量下有效，例如，含有5 mg至500 mg，通常約10 mg至200 mg之單位。

【0435】 可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分之量將視所治療之宿主及特定投藥模式而變化。

方法

【0436】 本揭示案亦提供一種調節KRAS (例如，具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突變之KRAS或野生型KRAS)之方法，該方法包括使KRAS與本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、

IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物接觸。舉例而言，本揭示案可提供一種改變細胞表型、細胞增殖、KRAS活性、由活性或非活性KRAS產生之生物化學輸出、KRAS之表現及/或KRAS與天然結合搭配物之結合的方法。可監測任何此類特徵且可在KRAS與本文所提供之化合物或其形式接觸後改變。調節KRAS（例如，具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突變之KRAS或野生型KRAS)之方法可為治療疾病、病症或疾患(例如，癌症)之模式、生物檢定、細胞檢定、生物化學檢定等。在一些實施例中，調節KRAS（例如，具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突變之KRAS或野生型KRAS)之方法包括使KRAS蛋白與本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物接觸，其中該KRAS蛋白呈活性(GTP結合)構形。在一些實施例中，調節KRAS（例如，具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突變之KRAS或野生型KRAS)之方法包括使KRAS蛋白與本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物接觸，其中該KRAS蛋白呈非活性(GDP結合)構形。在一些實施例中，使KRAS蛋白與本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物接觸包括將KRAS蛋白與化合物或其形式一起培育。在一些實施例中，使KRAS蛋白與本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物接

觸包括使含有KRAS蛋白之細胞與化合物或其形式接觸。在一些實施例中，細胞在個體體內。在一些實施例中，個體為人類。在一些實施例中，個體為患有疾病、病症或疾患，諸如癌症，諸如以具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突變之KRAS蛋白或野生型KRAS為特徵之癌症的人類。

【0437】本揭示案亦提供使用本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物治療有需要之個體之疾病、病症或疾患的方法。舉例而言，本揭示案提供一種包括向有需要之個體(例如，患者)提供(例如，投與)有效量之本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、

IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物的方法。本揭示案亦提供使用包含本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物之醫藥組合物治療有需要之個體之疾病、病症或疾患的方法。舉例而言，本揭示案提供一種包括向有需要之個體(例如，患者)提供(例如，投與)包含有效量之本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、

IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物之醫藥組合物的方法。在一些實施例中，已知個體患有(例如，先前已診斷患有)疾病、病症或疾患，諸如癌症。疾病、病症或疾患可為KRAS介導之疾病，諸如以具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突變之KRAS蛋白或野生型KRAS為特徵之癌症。在一些實施例中，根據本文所述之方法向有需要之個體投與之化合物為本文之實施例、實例、圖式或表格中所述之化合物或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽。

【0438】 本揭示案亦提供如本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、

IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物或包含前述化合物中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥組合物，其係用作藥劑，諸如用於治療疾病、病症或疾患(例如，癌症)之藥劑。本揭示案亦提供如本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物或包含前述化合物中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥組合物，其係用於製造用以治療有需要之個體之疾病、病症或疾患(例如，癌症)之藥劑。

【0439】本揭示案亦提供本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、

IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物或包含前述化合物中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥組合物的用途，其係用於治療有需要之個體之疾病、病症或疾患(例如，如本文所述之癌症，諸如以具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突變之KRAS蛋白或野生型KRAS為特徵之癌症)。

【0440】本揭示案亦提供本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物或包含前述化合物中之任一者及醫藥學上可接受

之賦形劑之醫藥組合物的用途，其係用於製造用以治療有需要之個體之疾病、病症或疾患(例如，如本文所述之癌症，諸如以具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突變之KRAS蛋白或野生型KRAS為特徵之癌症)的藥劑。

【0441】本揭示案亦提供一種抑制KRAS (例如，具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突變之KRAS蛋白或野生型KRAS) (例如，在有需要之個體中)之方法，該方法包括使KRAS與如本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物或包含前述化合物中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥組合物接觸。在一些實施例中，抑制KRAS (例如，具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突變之KRAS蛋白或野生型KRAS)之方法包括使KRAS蛋白與本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物接觸，其中該KRAS蛋白呈活性(GTP結合)構形。在一些

實施例中，抑制KRAS (例如，具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突變之KRAS蛋白或野生型KRAS)之方法包括使KRAS蛋白與本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物接觸，其中該KRAS蛋白呈非活性(GDP結合)構形。在一些實施例中，使KRAS蛋白與本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物接觸包括將KRAS蛋白與化合物或其形式一起培育。在一些實施例中，使KRAS蛋白與本文所提供之化合物或其鹽、酯、互變異構物、兩性離子形式或立體異構物包括使含有KRAS蛋白之細胞與化合物或其形式接觸。在一些實施例中，細胞在個體體內。在一些實施例中，個體為人類。在一些實施例中，個體為患有疾病、病症或疾患，諸如癌症，諸如以具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突變之KRAS蛋白或野生型KRAS為特徵之癌症的人類。

【0442】 本揭示案亦提供如本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、

VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物或包含前述化合物中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥組合物，其係用於抑制KRAS (例如，具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突變之KRAS蛋白或野生型KRAS) (例如，在有需要之個體中)。本揭示案亦提供如本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物或包含前述化合物中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥組合物，其係用於製造用以抑制有需要之個體中之KRAS (例如，具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突變之KRAS蛋白或野生型KRAS)的藥劑。

【0443】 本揭示案亦提供本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、

IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物或包含前述化合物中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥組合物的用途，其係用於抑制有需要之個體中之KRAS(例如，具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突變之KRAS蛋白或野生型KRAS)。

【0444】本揭示案亦提供本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物或包含前述化合物中之任一者及醫藥學上可接受

之賦形劑之醫藥組合物的用途，其係用於製造用以抑制有需要之個體中之KRAS (例如，具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突變之KRAS蛋白或野生型KRAS)的藥劑。

【0445】 本揭示案亦提供一種包括向個體(例如，患者) (例如，有需要之個體)投與治療有效量之本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物的方法，從而減輕、減少、消除、停止、延遲進展或改善個體之一或多種症狀，諸如疾病、病症或疾患(例如，癌症)之一或多種症狀。在一些實施例中，個體患有以突變型KRAS (例如，具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突變之KRAS蛋白或野生型KRAS)為特徵之癌症。

【0446】 在一些實施例中，投與治療有效量之本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、

IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物減緩或防止腫瘤生長。在一些實施例中，投與治療有效量之本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物引起腫瘤收縮(例如，腫瘤消退)。在一些實施例中，投與治療有效量之本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、

IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物引起至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%之腫瘤消退，諸如持續一或多週之時段(例如，至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12週或更長時間)、一或多個月之時段(例如，至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月或更長時間)或一或多年之時段(例如，至少約1、2、3年或更長時間)。在一些實施例中，投與治療有效量之本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、

IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物使腫瘤穩定。在一些實施例中，投與治療有效量之本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式或立體異構物使腫瘤穩定一或多週之時段(例如，至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12週或更長時間)、一或多個月之時段(例如，至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月或更長時間)或一或多年之時段(例如，至少約1、2、3年或更長時間)。在一些實施例中，個體患有以突變型KRAS (例如，具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突變之KRAS蛋白或野生型KRAS)為特徵之癌症。

【0447】 在本文所提供之方法、用途及藥劑中之任一者之一些實施例中，疾病、病症或疾患為癌症。在本文所提供之方法、用途及藥劑中之

任一者之一些實施例中，癌症為胰臟癌(例如，胰管腺癌)、肺癌(例如，非小細胞肺癌)、結腸直腸癌(CRC)、子宮內膜癌、子宮癌肉瘤、尤文肉瘤(Ewing sarcoma)、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、腎上腺皮質癌、神經母細胞瘤、維爾姆腫瘤(Wilm tumor)、視網膜母細胞瘤、皮膚癌、乳癌、前列腺癌、頭頸癌或卵巢癌。在一些實施例中，癌症為胰臟癌(例如，胰管腺癌)、肺癌(例如，非小細胞肺癌腺癌)或結腸直腸癌(CRC)。在一些實施例中，癌症為胰臟癌(例如，胰管腺癌)。在一些實施例中，癌症為肺癌(例如，非小細胞肺癌腺癌)。在一些實施例中，癌症為結腸直腸癌(CRC)。在一些實施例中，癌症為或包含實體腫瘤。

【0448】 在本文所提供之方法、用途及藥劑中之任一者之一些實施例中，疾病、病症或疾患與KRAS有關，諸如與KRAS突變或KRAS調控異常相關之病症。在一些實施例中，疾病、病症或疾患與*KRAS*基因有關，諸如與*KRAS*基因突變或*KRAS*基因調控異常相關之疾病、病症或疾患。KRAS或*KRAS*突變或調控異常可包括人類K-Ras4a及/或人類K-Ras4b突變或調控異常。在一些實施例中，疾病、病症或疾患與KRAS (例如，人類K-Ras4a或K-Ras4b)信號傳導路徑活性有關，諸如與異常KRAS信號傳導路徑活性有關之疾病、病症或疾患。在一些實施例中，疾病、病症或疾患與人類K-Ras4b突變或調控異常有關。在一些實施例中，疾病、病症或疾患與異常K-Ras4b信號傳導路徑活性有關。在一些實施例中，疾病、病症或疾患與人類K-Ras4a突變或調控異常有關。在一些實施例中，疾病、病症或疾患與異常K-Ras4a信號傳導路徑活性有關。

投藥及組合療法

【0449】 本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、

IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)及其形式(例如，鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式、立體異構物等)或包含上述物質之組合物(例如，醫藥組合物)可依各種模式(例如，經口、局部或藉由注射)投與。向個體(例如，患者)投與之活性成分(例如，本文所提供之呈任何適合形式之化合物)的量將由護理醫療提供者負責。給定個體(例如，患者)之特定劑量水準將視多種因素而定，包括例如所投與之活性成分之活性；個體之身體素質(例如，年齡、體重、身高、身體質量指數、一般健康狀況、共存病、性別等)；個體之其他特徵(例如，飲食、運動水準、國籍、種族等)；投藥時間；投藥途徑；排泄率；藥物組合；正治療之疾病、病症或疾患；及正治療之疾病、病症或疾患之嚴重程度。

【0450】 在一些實施例中，本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、

IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其形式(例如，鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式、立體異構物等)與額外劑，諸如額外治療劑組合投與。舉例而言，若個體在接受本文所提供之化合物或其形式後經歷諸如高血壓之副作用，則投與有效管控副作用之額外劑，諸如抗高血壓劑可為適當的。在另一個實例中，本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其形式之治療有效性可藉由投與佐劑來增強，該佐劑本身可能僅具有最小治療效益，但與另一治療劑組合可向個體提供增強之總體治療效益。在又一個實例中，本文所提供之化合物

(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其形式之治療效益可藉由投與該化合物或其形式及亦提供治療效益之額外劑(其可包括額外治療方案)來增強。舉例而言，本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其形式可與額外劑組合投與，該額外劑可有效治療疾病、病症或疾患，諸如癌症。一般而言，本文所提供之

化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其形式與一或多種額外劑(例如，治療劑)之組合可增強個體在個別地接受任一組分後所經歷之總體效益。在一些實施例中，作用可為累加的。在一些實施例中，作用可為協同的。

【0451】 在一些實施例中，本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、

VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其形式(例如，鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式、立體異構物等)與抗癌劑(例如，化學治療劑)組合投與。抗癌劑可為例如烷基化劑、抗有絲分裂劑、檢查點抑制劑、抗代謝物、植物生物鹼、類萜、細胞毒性劑、抗生素、拓撲異構酶抑制劑、芳香酶抑制劑、血管生成抑制劑、抗類固醇、抗雄激素、mTOR抑制劑、單株抗體或酪胺酸激酶抑制劑。烷基化劑可為例如阿莫司汀(armustine)、氮芥苯丁酸(chlorambucil，LEUKERAN)、順鉑(cisplatin，PLATIN)、卡鉑(carboplatin，PARAPLATIN)、奧沙利鉑(oxaliplatin，ELOXATIN)、鏈佐星(streptozocin，ZANOSAR)、硫酸布他卡因(busulfan，MYLERAN)、達卡巴嗪(dacarbazine)、依弗醯胺(ifosfamide)、洛莫司汀(lomustine，CCNU)、黴法蘭(melphalan，ALKERAN)、丙卡巴肼(procarbazine，MATULAN)、替莫唑胺(temozolomide，TEMODAR)、噻替哌(thiotepa)或環磷醯胺(cyclophosphamide，ENDOXAN)。抗代謝物可為例如克拉屈濱(cladribine，LEUSTATIN)、巰基嘌呤(mercaptopurine，PURINETHOL)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、噴司他丁(pentostatin，NIPENT)、胞嘧啶阿拉伯醣(cytosine arabinoside)(阿糖胞苷(cytarabine)，ARA-C)、吉西他濱(gemcitabine，GEMZAR)、氟脲嘧啶(fluorouracil，5-FU，CARAC)、卡培他濱(capecitabine，XELODA)、甲醯四氫葉酸(leucovorin，FUSILEY)、胺甲喋呤(methotrexate，RHEUMATREX)或雷替曲塞(raltitrexed)。抗有絲分裂劑可為例如紫杉烷(taxane)，諸如多烯紫杉醇(docetaxel，TAXITERE)或太平洋紫杉醇(paclitaxel，ABRAXANE，TAXOL)，或長春花生物鹼(vinca

alkaloid)，諸如長春新鹼(vincristine，ONCOVIN)、長春鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)或長春瑞濱(vinorelbine，NAVELBINE)。檢查點抑制劑可為抗PD-1或抗PD-L1抗體，諸如派姆單抗(pembrolizumab，KEYTRUDA)、納武單抗(nivolumab，OPDIVO)、MEDI4736或MPDL3280A；抗CTLA-4抗體伊匹單抗(ipilimumab，YERVOY)；或靶向LAG3(淋巴球活化基因3蛋白)、KIR(殺傷細胞免疫球蛋白樣受體)、4-1BB(腫瘤壞死因子受體超家族成員9)、TIM3(含T細胞免疫球蛋白及黏蛋白結構域3)或0X40(腫瘤壞死因子受體超家族成員4)之劑。拓撲異構酶抑制劑可為例如喜樹鹼(camptothecin，CTP)、伊立替康(irinotecan，CAMPTOSAR)、拓撲替康(topotecan，HYCAMTIN)、替尼泊苷(teniposide，VUMON)或依托泊苷(etoposide，EPOSIN)。細胞毒性抗生素可為例如放線菌素D(actinomycin D，dactinomycin，COSMEGEN)、博萊黴素(bleomycin，BLENOXANE)、多柔比星(doxorubicin，ADRIAMYCIN)、道諾黴素(daunorubicin，CERUBIDINE)、表柔比星(epirubicin，ELLENCE)、氟達拉濱(fludarabine，FLUDARA)、伊達比星(idarubicin)、絲裂黴素(mitomycin，MITOSOL)、米托蒽醌(mitoxantrone，NOYANTRONE)或普卡黴素(plicamycin)。芳香酶抑制劑可為例如胺麩精(aminoglutethimide)、阿那曲唑(anastrozole，ARIMIDEX)、來曲唑(letrozole，FEMARA)、伏羅唑(vorozole，RIYIZOR)或依西美坦(exemestane，AROMASIN)。血管生成抑制劑可為例如金雀異黃酮(genistein)、舒尼替尼(sunitinib，SUTENT)或貝伐珠單抗(bevacizumab，AYASTIN)。抗類固醇或抗雄激素可為例如胺麩精

(CYTADREN)、比卡魯胺(bicalutamide，CASODEX)、環丙孕酮(cyproterone)、氟他胺(flutamide，EULEXIN)或尼魯米特(nilutamide，NILANDRON)。酪胺酸激酶抑制劑可為例如伊馬替尼(imatinib，GLEEVEC)、厄洛替尼(erlotinib，TARCEVA)、阿法替尼(afatinib，GILOTRIF)、拉帕替尼(lapatinib，TYKERB)、索拉非尼(sorafenib，NEXAVAR)或阿西替尼(axitinib，INLYTA)。mTOR抑制劑可為例如依維莫司(everolimus)、替西羅莫司(temsirolimus，TORISEL)或西羅莫司(sirolimus)。單株抗體可為例如曲妥珠單抗(trastuzumab，HERCEPTIN)或利妥昔單抗(rituximab，RITUXAN)。可用於與本文所提供之化合物或其替代形式組合之劑的額外實例包括但不限於安吖啶(amsacrine)；卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin，B-C-G)疫苗；布舍瑞林(buserelin，ETILAMIDE)；氯喹(chloroquine，ARALEN)；氯曲膦酸鹽(clodronate)、帕米膦酸鹽(pamidronate)及其他雙膦酸鹽；秋水仙鹼(colchicine)；去甲氧綠黴素(demethoxyviridin)；二氯乙酸鹽；雌莫司汀(estramustine)；非格司亭(filgrastim，NEUPOGEN)；氟可體松(fludrocortisone，FLORINEF)；戈舍瑞林(goserelin，ZOLADEX)；干擾素(interferon)；甲醯四氫葉酸；亮丙瑞林(leuprolide，LUPRON)；左旋咪唑(levamisole)；氯尼達明(lonidamine)；美司鈉(mesna)；二甲雙胍(metformin)；米托坦(mitotane，o,r'-DDD，LYSODREN)；諾考達唑(nocodazole)；奧曲肽(octreotide，SANDOSTATIN)；哌立福新(perifosine)；卟吩姆(porfimer)(特別與光療法及放射療法組合)；蘇拉明(suramin)；他莫昔芬(tamoxifen)；二氯化二茂鈦(titanocene dichloride)；視網酸(tretinoin)；同化類固醇，諸如氟羥甲基睪酮

(fluoxymesterone，HALOTESTIN)；雌激素，諸如雌二醇(estradiol)、己烯雌酚(diethylstilbestrol，DES)及雙烯雌素(dienestrol)；黃體素，諸如醋酸甲羥助孕酮(medroxyprogesterone acetate，MPA)及甲地孕酮(megestrol)；以及睪固酮(testosterone)。

【0452】 兩種或更多種治療劑，其中一者為本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其形式，可按任何次序投與或可同時投與。若同時投與，則多種治療劑可呈單一、統一形式或呈多種形式(諸如作為單一丸劑或作為兩個獨立丸劑)提供。治療劑中之一者可按多個劑量給與，或兩者均可按多個劑量給與。若不同時投與，則多個劑量之間的時序可為數分鐘至四週範圍內之任何持續時間。

【0453】 因此，在另一個態樣中，本揭示案提供一種用於治療有治療需要之個體(例如，人類或動物個體)之疾病、病症或疾患(例如，癌症)的方法，該方法包括向該個體投與一定量之本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、

ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其形式(例如，鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式、立體異構物等)與至少一種用於治療疾病、病症或疾患之額外劑之組合。在相關態樣中，本揭示案提供一種組合物(例如，醫藥組合物)，該組合物包含本文所提供之化合物(例如，式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物)或其形式(例如，鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式、立體異構物等)及至少一種用於

治療疾病、病症或疾患(例如，癌症)之額外劑。

【0454】在一些實施例中，本文所提供之方法用於治療疾病、病症或疾患(例如，癌症)，該方法包括向有需要之個體投與治療有效量之式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該疾病、病症或疾患為已對一或多種化學治療藥物及/或電離輻射產生抗性之癌症。在一些實施例中，本文所提供之方法用於治療疾病、病症或疾患(例如，癌症)，該方法包括向有需要之個體投與治療有效量之式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、

IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI及VI-a中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與額外劑之組合，其中該疾病、病症或疾患為已對一或多種化學治療藥物及/或電離輻射產生抗性之癌症。

【0455】 本文所揭示之化合物、組合物及方法可用於治療疾病、病症或疾患，諸如癌症。在某些實施例中，疾病為一種調控異常之細胞增殖，包括癌症。癌症可為激素依賴性或激素抗性的，諸如在乳癌之情況下。在某些實施例中，癌症為或包含實體腫瘤。在其他實施例中，癌症為淋巴瘤或白血病。在某些實施例中，癌症為本文所揭示或以其他方式已知之癌症的抗藥性表型。亦可使用本文所揭示之組合物及方法治療腫瘤侵入、腫瘤生長、腫瘤轉移及血管生成。在一些實施例中，本文所提供之化合物、組合物及方法亦可用於治療癌前贅瘤。

【0456】 可藉由本文所揭示之方法治療之癌症包括但不限於胰臟癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、乳癌、卵巢癌、子宮內膜癌、肺癌及前列腺癌；口腔及咽(唇、舌、口、喉、咽)、食道、胃、小腸、大腸、結腸、直腸、肝臟及膽道之癌症；胰臟、骨骼、結締組織、皮膚、子宮頸、子宮、子宮內膜、睪丸、膀胱、腎臟及其他泌尿組織之癌症，包括腎細胞癌(RCC)；眼、腦、脊髓以及中樞及周邊神經系統之其他組成部分以及諸如腦膜之相關結構的癌症；以及甲狀腺及其他內分泌腺之癌症。術語「癌症」亦涵蓋未必形成實體腫瘤之癌症，包括霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、多發性骨髓瘤及造血系統惡性病，包括白血病(慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性淋巴球

性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性骨髓性白血病(AML))及淋巴瘤，包括淋巴球性、顆粒球性及單核球性淋巴瘤。可使用本文所提供之化合物及方法治療之額外類型之癌症包括但不限於腺癌、血管肉瘤、星狀細胞瘤、聽神經瘤、退行性星狀細胞瘤、基底細胞癌、神經膠質母細胞瘤、軟骨肉瘤、絨毛膜癌、脊索瘤、顱咽管瘤、皮膚黑色素瘤、囊腺癌、內皮肉瘤、胚胎性癌、室管膜瘤、尤文氏腫瘤(Ewing's tumor)、上皮癌、纖維肉瘤、胃癌、生殖泌尿道癌、多形性神經膠質母細胞瘤、頭頸癌、血管母細胞瘤、肝細胞癌、肝瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、大細胞癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肪肉瘤、淋巴系統癌、淋巴瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管內皮肉瘤、甲狀腺髓質癌、髓母細胞瘤、腦膜瘤間皮瘤、骨髓瘤、黏液肉瘤神經母細胞瘤、神經纖維肉瘤、寡樹突神經膠質瘤、骨原性肉瘤、上皮性卵巢癌、乳頭狀癌、乳頭狀腺癌、副神經節瘤、副甲狀腺腫瘤、嗜鉻性細胞瘤、松果體瘤、漿細胞瘤、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、皮脂腺癌、精原細胞瘤、皮膚癌、黑色素瘤、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞癌、汗腺癌、滑膜瘤、甲狀腺癌、葡萄膜黑色素瘤及維爾姆氏腫瘤。可藉由本文所揭示之方法治療之額外疾病及病症包括但不限於與KRAS有關之疾病或病症，諸如與KRAS (例如，具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突變之KRAS蛋白或野生型KRAS)突變或KRAS調控異常相關之疾病或病症，及與*KRAS*基因有關之疾病或病症，諸如與*KRAS*基因突變或*KRAS*基因調控異常相關之疾病或病症。

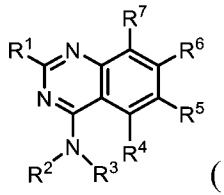
【0457】 在一些實施例中，本文所提供之化合物、組合物及方法可用於預防及/或減少腫瘤侵入、生長及/或轉移。

【0458】 本文所提供之化合物、組合物及方法可用於人類治療以及非人類動物(包括伴侶動物、外來動物及農場動物(例如，如本文所述)，包括哺乳動物、嚙齒動物及類似動物)之獸醫治療。舉例而言，本文所提供之化合物、組合物及方法可用於治療馬、狗或貓。

例示性實施例

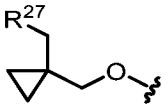
【0459】 以下編號實施例儘管為非限制性的，但作為本揭示案之某些態樣之範例：

A1.一種由式I表示之化合物：



(I)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^2係選自H及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之3-11員碳環；

R^4為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、-OR^{12}、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{10}係獨立地選自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、-$N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

A2.如實施例A1之化合物，其中R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之3-6員碳環。

A3.如實施例A2之化合物，其中R^3為經1-4個R^{10}取代之3-6員碳環。

A4.如實施例A2之化合物，其中R^3為經0-4個R^{10}取代之環丙烷。

A5.如實施例A2之化合物，其中R^3為經0-4個R^{10}取代之環丁烷。

A6.如實施例A2之化合物，其中R^3為經0-4個R^{10}取代之環戊烷。

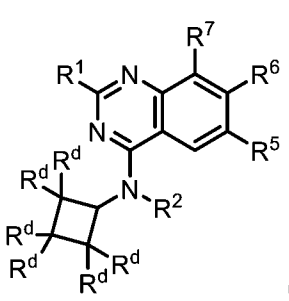
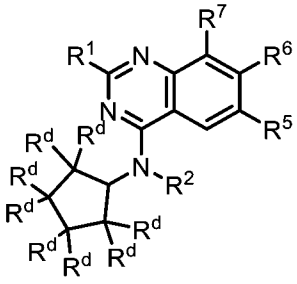
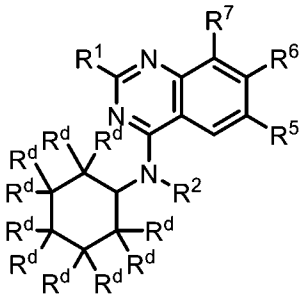
A7.如實施例A2之化合物，其中R^3為經0-4個R^{10}取代之環己烷。

A8.如實施例A1至A3中任一項之化合物，其中R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之螺環。

A9.如實施例A1至A8中任一項之化合物，其中R^3經一或多個R^{10}取代，其中至少一個R^{10}係選自-OR^{12}及經-OH取代之C_{1-6}烷基。

A10. 如實施例A1至A9中任一項之化合物，其中R^3經一或多個R^{10}取代，其中至少一個R^{10}為未經取代之C_{1-6}烷基。

A11. 如實施例A1至A10中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IA、式IB或式IC之化合物：


(IA)、

(IB)或

(IC)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^d係獨立地選自H、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

A12. 如實施例A11之化合物，其中該化合物為根據式IA之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A13. 如實施例A11之化合物，其中該化合物為根據式IB之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

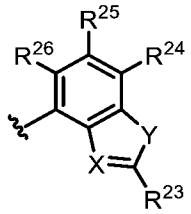
A14. 如實施例A11之化合物，其中該化合物為根據式IC之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A15. 如實施例A11至A14中任一項之化合物，其中至少一個R^d係選自-

OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

A16. 如實施例A15之化合物，其中至少一個R^d係選自-OR^{12}及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

A17. 如實施例A1至A16中任一項之化合物，其中R^6係選自：



，其中：

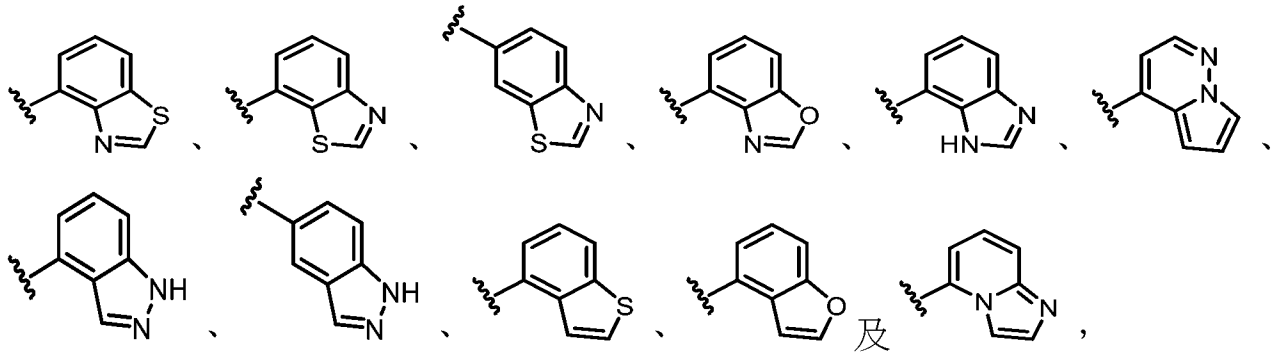
X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

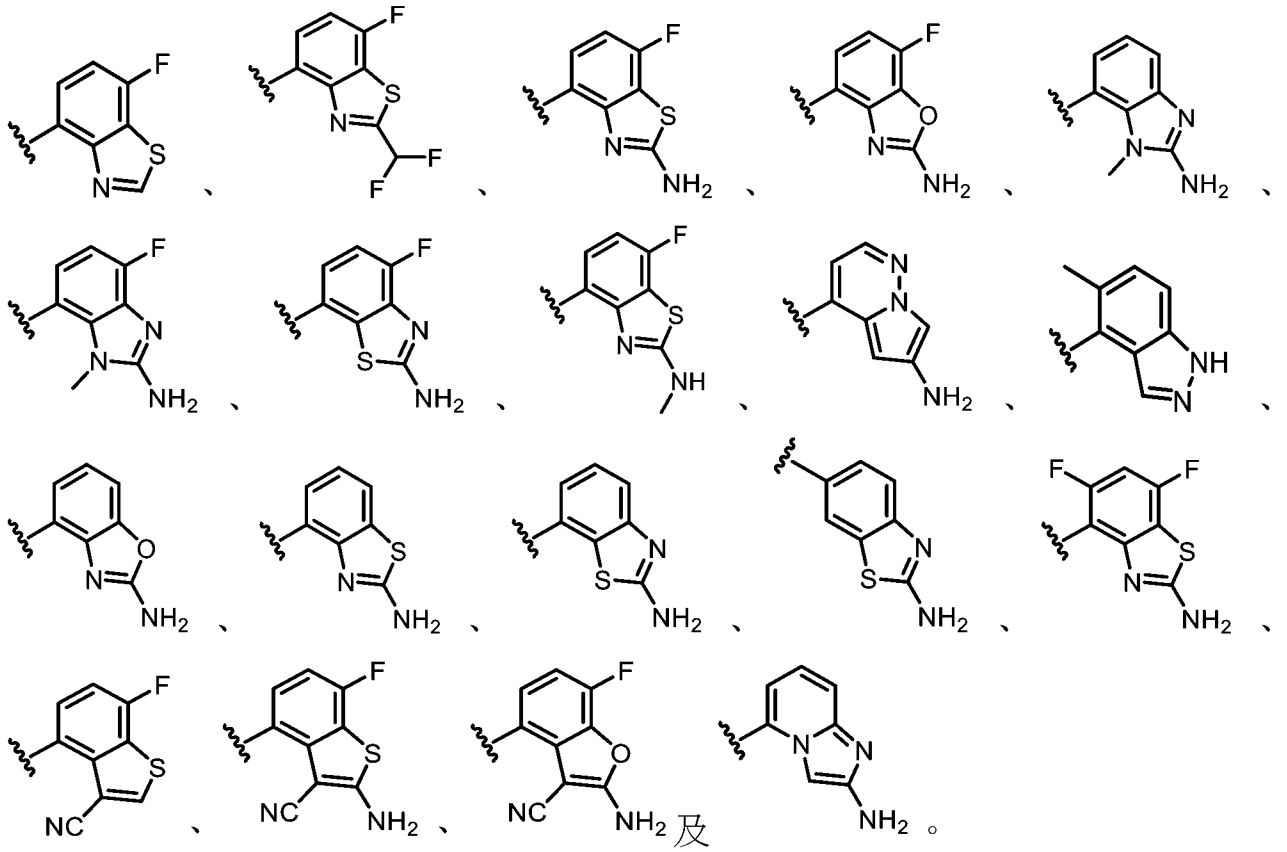
R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

A18. 如實施例A1至A17中任一項之化合物，其中R^6係選自：

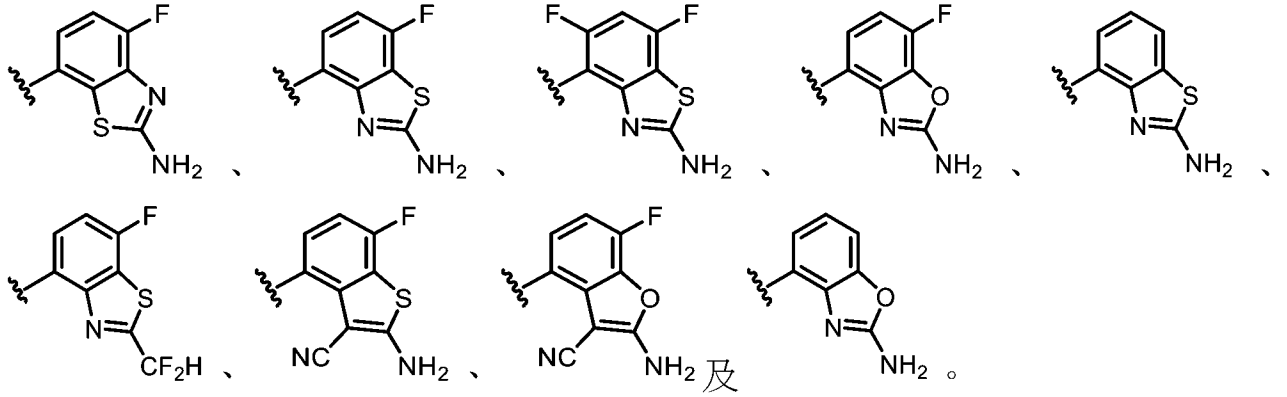


其中任一者經一或多個R^{15}取代。

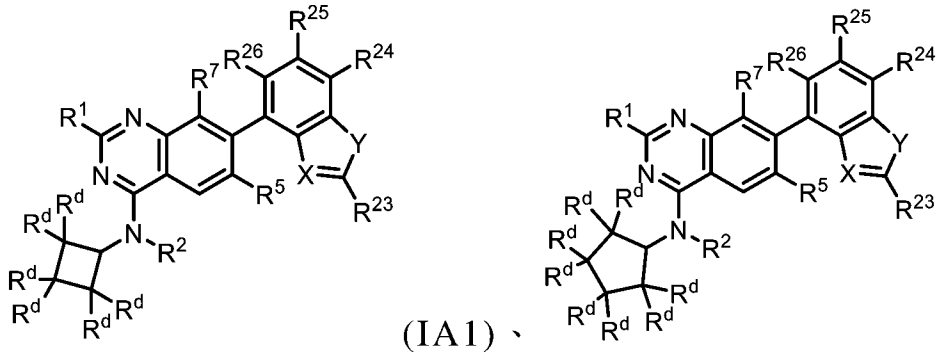
A19. 如實施例A1至A18中任一項之化合物，其中R^6係選自：



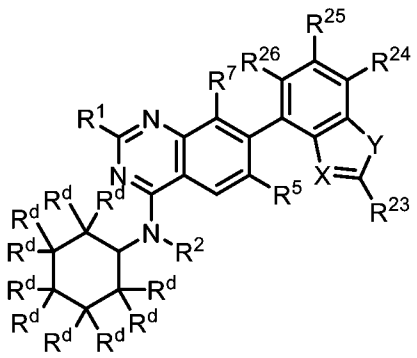
A20. 如實施例A1至A19中任一項之化合物，其中R^6係選自：



A21. 如實施例A1至A20中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IA1、IB1或IC1之化合物：



(IA1)、 (IB1)或



(IC1)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^d係獨立地選自H、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

A22. 如實施例A21之化合物，其中該化合物為根據式IA1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A23. 如實施例A21之化合物，其中該化合物為根據式IB1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

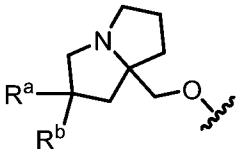
A24. 如實施例A21之化合物，其中該化合物為根據式IC1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

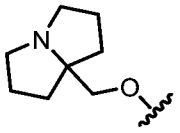
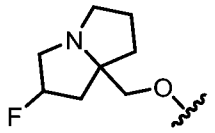
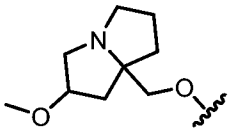
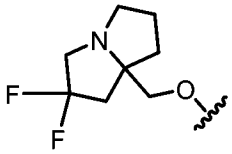
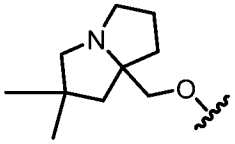
A25. 如實施例A21至A24中任一項之化合物，其中X為C-CN，Y為S，且R^{23}為-$N(R^{12})_2$。

A26. 如實施例A21至A25中任一項之化合物，其中R^{24}、R^{25}及R^{26}中之一

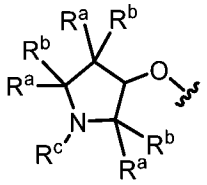
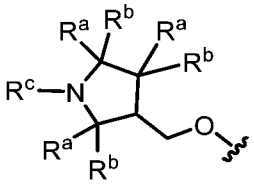
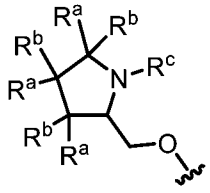
或多者為鹵素(例如，F)。

A27. 如實施例A1至A26中任一項之化合物，其中R^1係選自-OR^8。

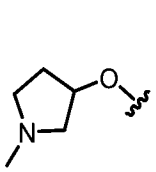
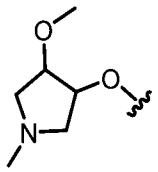
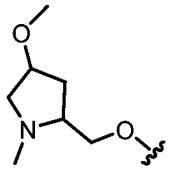
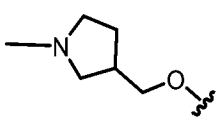
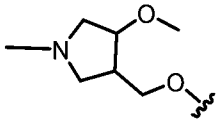
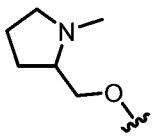
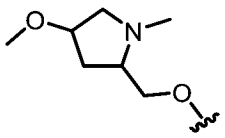
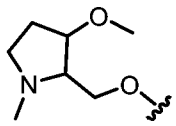
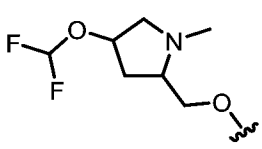
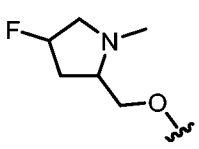
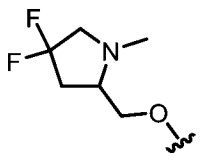
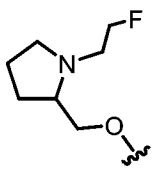
A28. 如實施例A27之化合物，其中R^1係選自：，其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

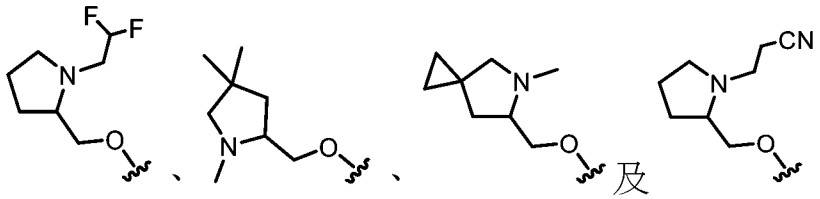
A29. 如實施例A28之化合物，其中R^1係選自：、、、及。

A30. 如實施例A27之化合物，其中R^1係選自：

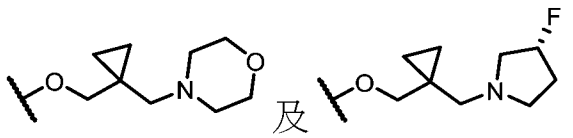
、及，

其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

A31. 如實施例A27之化合物，其中R^1係選自：、、、、、、、、、、、、

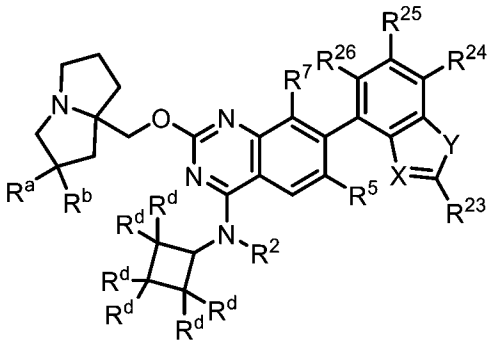


A32. 如實施例A1至A26中任一項之化合物，其中R^1係選自

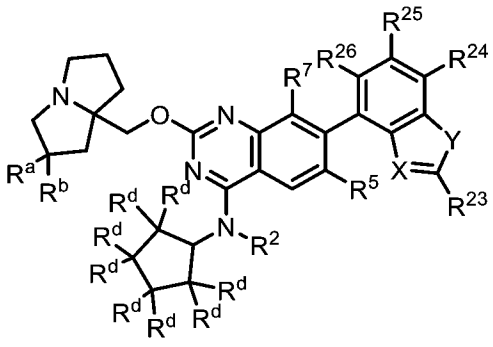


。

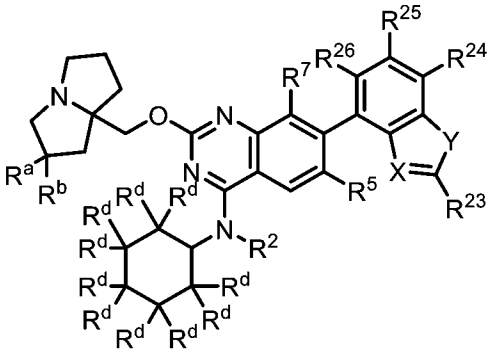
A33. 如實施例A1至A32中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IA2、IB2或IC2之化合物：



(IA2)、



(IB2)或



(IC2)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^d係獨立地選自H、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經

取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

A34. 如實施例A33之化合物，其中該化合物為根據式IA2之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A35. 如實施例A33之化合物，其中該化合物為根據式IB2之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A36. 如實施例A33之化合物，其中該化合物為根據式IC2之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A37. 如實施例A33至A36中任一項之化合物，其中R^a為鹵素(例如，F)。

A38. 如實施例A33至A37中任一項之化合物，其中R^b為H。

A39. 如實施例A21至A38中任一項之化合物，其中X為C-CN，Y為S，且R^{23}為-$N(R^{12})_2$。

A40. 如實施例A21至A39中任一項之化合物，其中R^{24}、R^{25}及R^{26}中之一或多者為鹵素(例如，F)。

A41. 如實施例A1至A40中任一項之化合物，其中R^2為H。

A42. 如實施例A1至A40中任一項之化合物，其中R^2係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

A43. 如實施例A42之化合物，其中R^2係選自C_{1-2}烷基。

A44. 如實施例A1至A43中任一項之化合物，其中R^5為H。

A45. 如實施例A1至A43中任一項之化合物，其中R^5為鹵素(例如，F或Cl)。

A46. 如實施例A1至A43中任一項之化合物，其中R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

A47. 如實施例A46之化合物，其中R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基。

A48. 如實施例A47之化合物，其中R^5係選自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$及$-CH_2CH_3$。

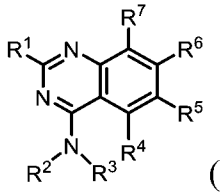
A49. 如實施例A48之化合物，其中R^5為$-CF_3$。

A50. 如實施例A1至A49中任一項之化合物，其中R^7為H。

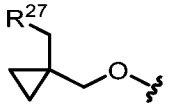
A51. 如實施例A1至A49中任一項之化合物，其中R^7為鹵素(例如，F或Cl)。

A52. 如實施例A1至A49中任一項之化合物，其中R^7為-CN。

A53. 一種由式II'表示之化合物：


(II')

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自$-OR^8$及；

R^2係選自H及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之4-6員雜環；

R^4為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、$-OR^{12}$、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{10}係獨立地選自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、-N(R^{12})$_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

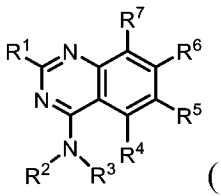
各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、=O、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

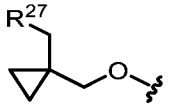
R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

A54. 一種由式II表示之化合物：



(II)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^2係選自H及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之4-6員雜環，前提條件為當該雜環含有氮原子時，該氮原子經R^{10}取代；

R^4為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、-OR^{12}、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{10}係獨立地選自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、-N(R^{12})$_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、=O、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及

鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

A55. 如實施例A53或A54之化合物，其中R^3為包括1個選自O、S及N之雜原子的4-6員雜環。

A56. 如實施例A55之化合物，其中R^3為包括1個選自O、S及N之雜原子的4-6員雜環，其中該雜環經1-4個R^{10}取代，前提條件為當該雜環含有氮原子時，該氮原子經R^{10}取代。

A57. 如實施例A53至A56中任一項之化合物，其中R^3為經0-4個R^{10}取代之吡咯啶，前提條件為該氮原子經R^{10}取代。

A58. 如實施例A53至A56中任一項之化合物，其中R^3為經0-4個R^{10}取代之氧雜環丁烷或硫雜環丁烷。

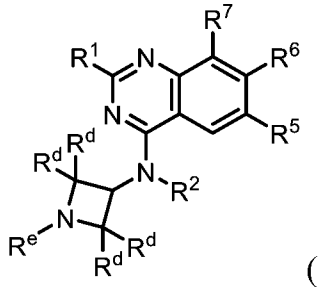
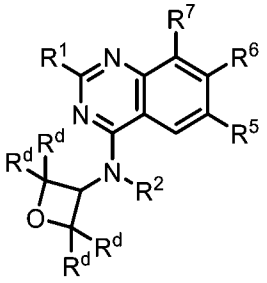
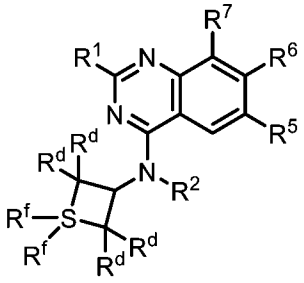
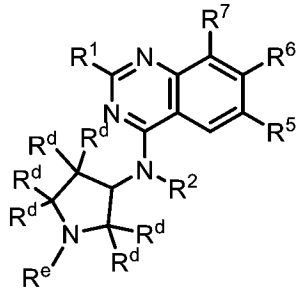
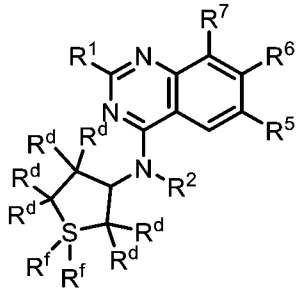
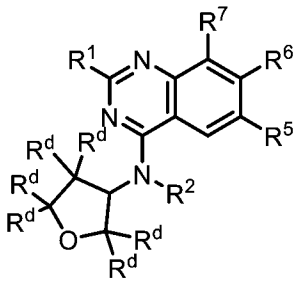
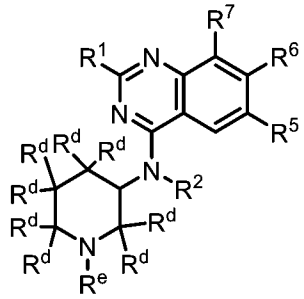
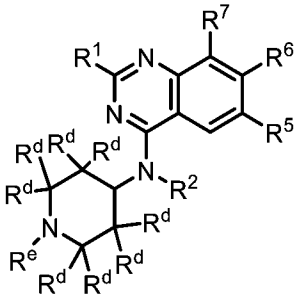
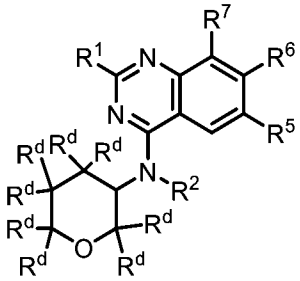
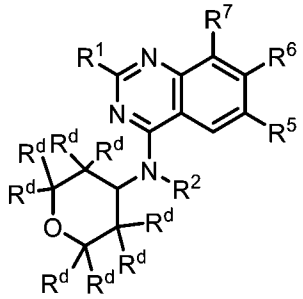
A59. 如實施例A53至A56中任一項之化合物，其中R^3為經0-4個R^{10}取代之四氫呋喃或四氫噻吩。

A60. 如實施例A53至A59中任一項之化合物，其中R^3為經一或多個R^{10}取代之4-6員雜環，其中至少一個R^{10}係選自-OR^{12}及經-OH取代之C_{1-6}烷基。

A61. 如實施例A53至A60中任一項之化合物，其中R^3為經一或多個R^{10}取代之4-6員雜環，其中至少一個R^{10}為未經取代之C_{1-6}烷基。

A62. 如實施例A53至A61中任一項之化合物，其中該化合物為根據式

IIA、IIB、IIC、IID、IIE、IIF、IIG、IIH、IIJ或IIK之化合物：


(IIA)、

(IIB)、

(IIC)、

(IID)、

(IIE)、

(IIF)、

(IIG)、

(IIH)、

(IIJ)、

(IIK)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^d係獨立地選自H、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

R^e若存在，則係選自-C(O)(C_{1-6}烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；且

各R^f視情況不存在且若存在，則係選自=O、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及-$N(C_{1-6}$烷基$)_2$。

A63. 如實施例A62之化合物，其中該化合物為根據式IIA之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A64. 如實施例A62之化合物，其中該化合物為根據式IIB之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A65. 如實施例A62之化合物，其中該化合物為根據式IIC之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A66. 如實施例A62之化合物，其中該化合物為根據式IID之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A67. 如實施例A62之化合物，其中該化合物為根據式IIE之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A68. 如實施例A62之化合物，其中該化合物為根據式IIF之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A69. 如實施例A62之化合物，其中該化合物為根據式IIG之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A70. 如實施例A62之化合物，其中該化合物為根據式IIH之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A71. 如實施例A62之化合物，其中該化合物為根據式IIJ之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

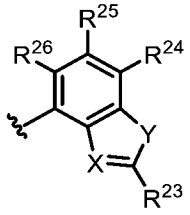
A72. 如實施例A62之化合物，其中該化合物為根據式IIK之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A73. 如實施例A62、A65及A67中任一項之化合物，其中該化合物為根

據式IIC或IIE之化合物，其中各R^f為=O。

A74. 如實施例A62、A63、A66、A69及A70中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIA、IID、IIG或IIH之化合物，其中R^e為未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

A75. 如實施例A53至A74中任一項之化合物，其中R^6係選自：



，其中：

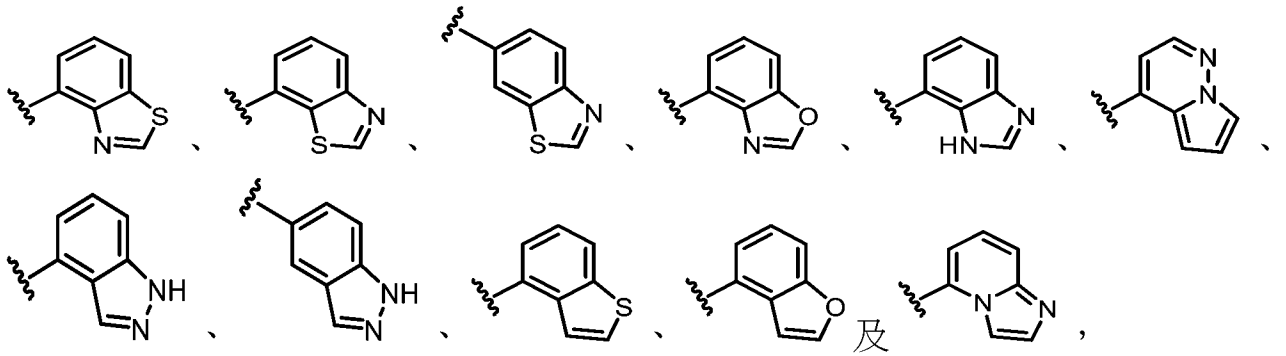
X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

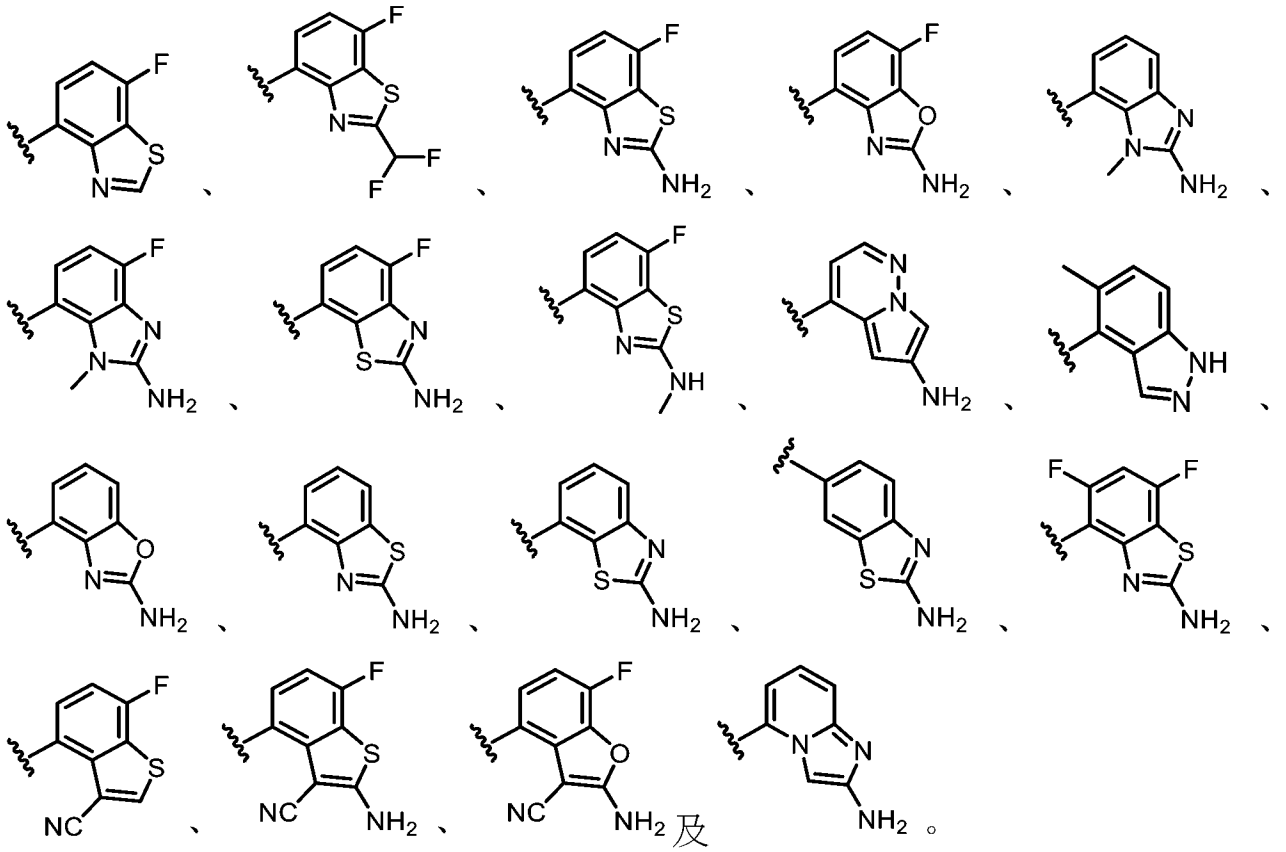
R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

A76. 如實施例A53至A75中任一項之化合物，其中R^6係選自：

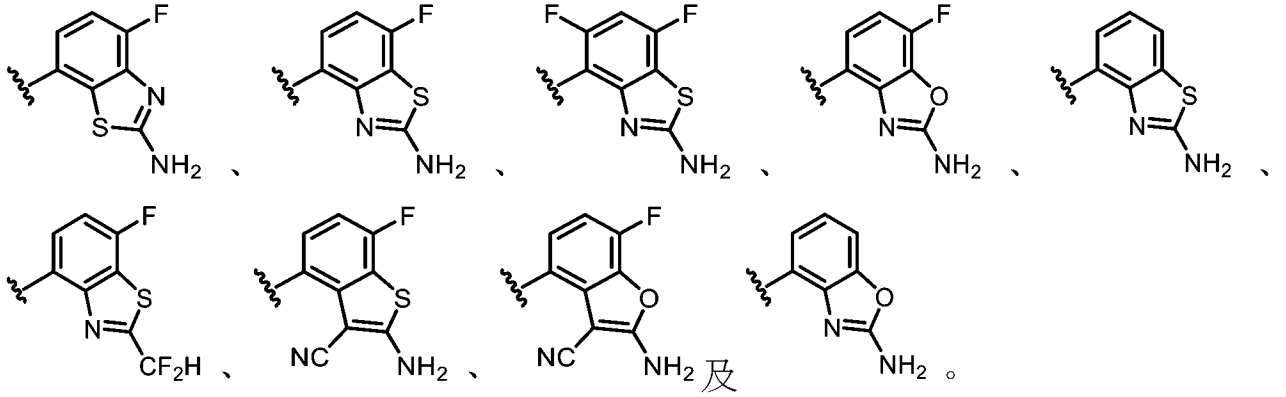


其中任一者經一或多個R^{15}取代。

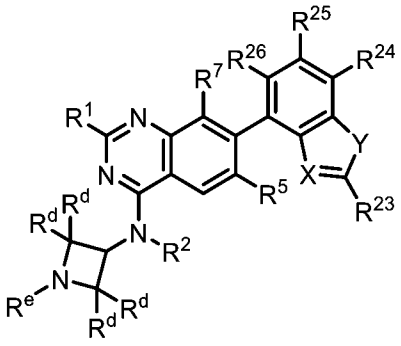
A77. 如實施例A53至A75中任一項之化合物，其中R^6係選自：



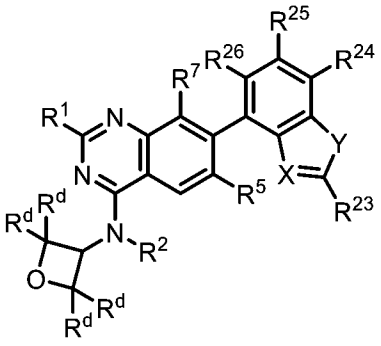
A78. 如實施例A53至A75中任一項之化合物，其中R^6係選自：



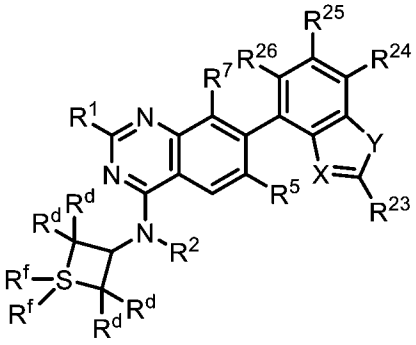
A79. 如實施例A53至A78中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIA1、IIB1、IIC1、IID1、IIE1、IIF1、IIG1、IIH1、IIJ1或IIK1之化合物：



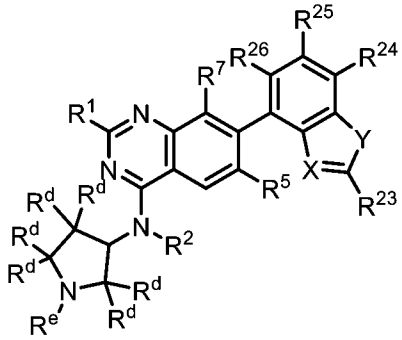
(IIA1)、



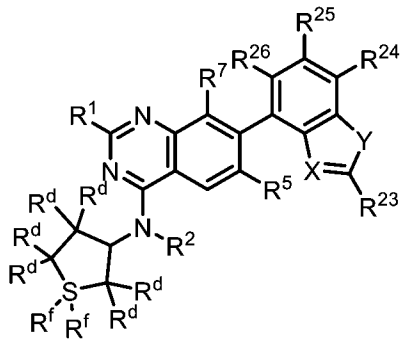
(IIB1)、



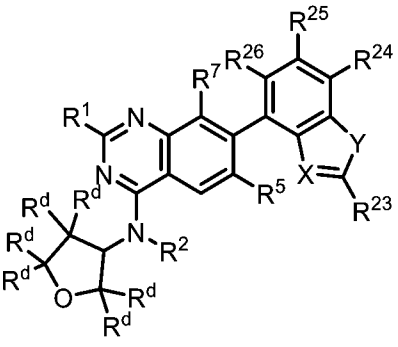
(IIC1)、



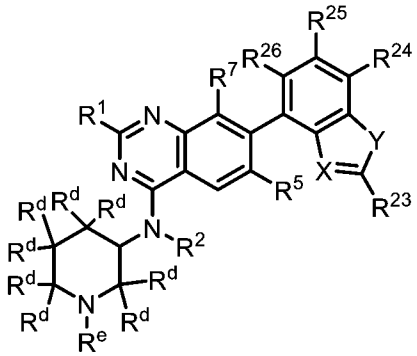
(IID1)、



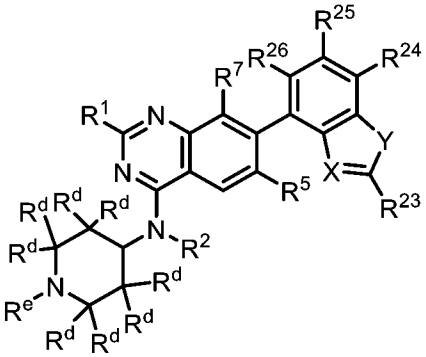
(IIE1)、



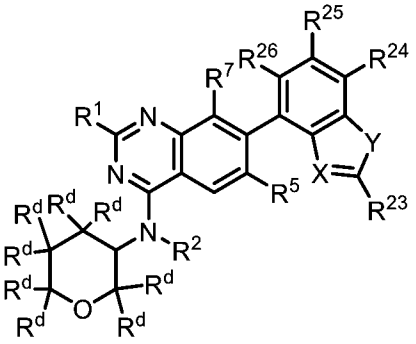
(IIF1)、



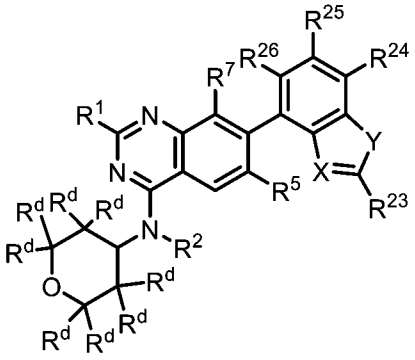
(IIG1)、



(IIH1)、



(IIJ1)或



(IIK1)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^d係獨立地選自H、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

R^e若存在，則係選自-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^f視情況不存在且若存在，則係選自=O、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及-N(C_{1-6}烷基)$_2$；

X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

A80. 如實施例A79之化合物，其中該化合物為根據式IIA1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A81. 如實施例A79之化合物，其中該化合物為根據式IIB1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A82. 如實施例A79之化合物，其中該化合物為根據式IIC1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A83. 如實施例A79之化合物，其中該化合物為根據式IID1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A84. 如實施例A79之化合物，其中該化合物為根據式IIE1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A85. 如實施例A79之化合物，其中該化合物為根據式IIF1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A86. 如實施例A79之化合物，其中該化合物為根據式IIG1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A87. 如實施例A79之化合物，其中該化合物為根據式IIH1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A88. 如實施例A79之化合物，其中該化合物為根據式IIJ1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A89. 如實施例A79之化合物，其中該化合物為根據式IIK1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A90. 如實施例A79至A89中任一項之化合物，其中X為C-CN，Y為S，且R^{23}為-$N(R^{12})_2$。

A91. 如實施例A79至A90中任一項之化合物，其中R^{24}、R^{25}及R^{26}中之一或多者為鹵素(例如，F)。

A92. 如實施例A79、A82、A84、A90及A91中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIC1或IIE1之化合物，其中各R^f為=O。

A93. 如實施例A79、A80、A83、A86、A87、A90及A91中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIA1、IID1、IIG1或IIH1之化合物，其中R^e為未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

A94. 如實施例A62至A93中任一項之化合物，其中各R^d為H。

A95. 如實施例A62至A93中任一項之化合物，其中至少一個R^d係選自-

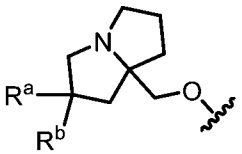
OR^{12}及經-OH取代之C_{1-6}烷基。

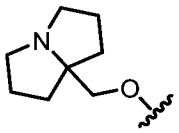
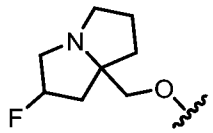
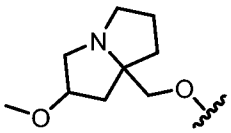
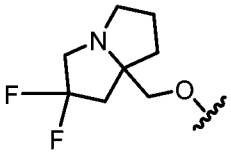
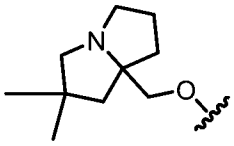
A96. 如實施例A53至A95中任一項之化合物，其中R^2為H。

A97. 如實施例A53至A95中任一項之化合物，其中R^2係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

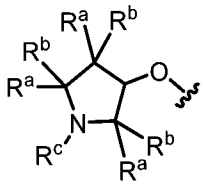
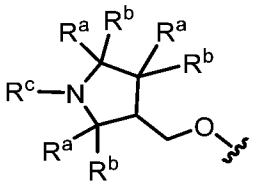
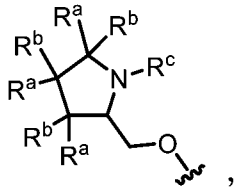
A98. 如實施例A97之化合物，其中R^2係選自C_{1-2}烷基。

A99. 如實施例A53至A98中任一項之化合物，其中R^1係選自-OR^8。

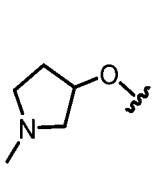
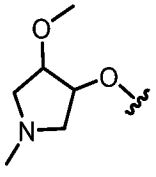
A100. 如實施例A99之化合物，其中R^1係選自：，其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

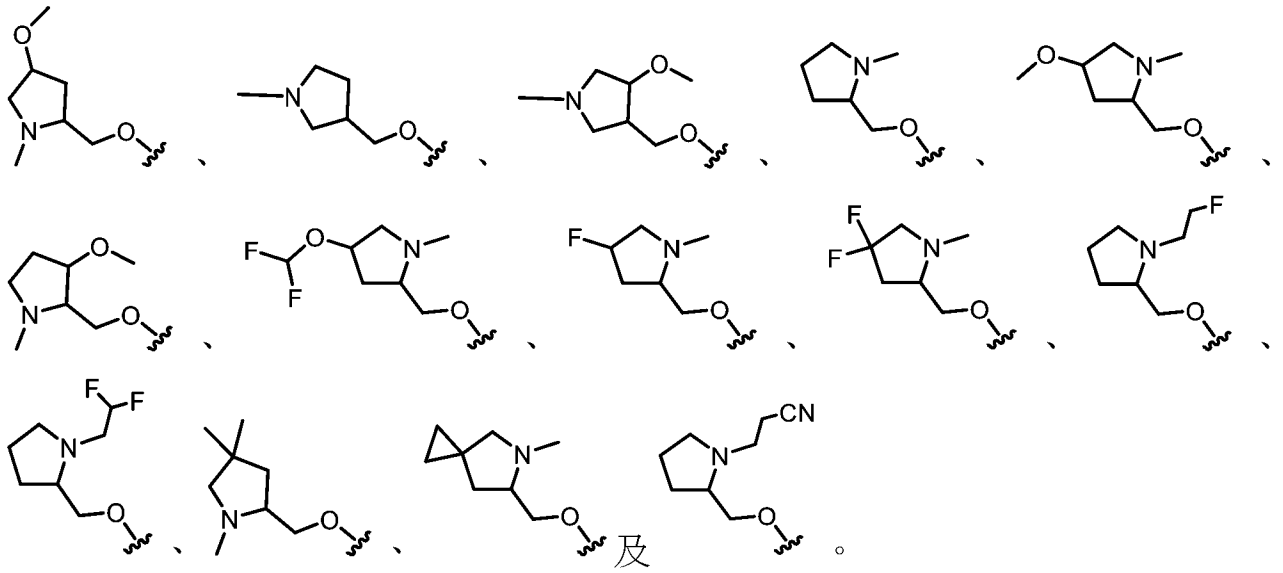
A101. 如實施例A100之化合物，其中R^1係選自：、、、及。

A102. 如實施例A99之化合物，其中R^1係選自：

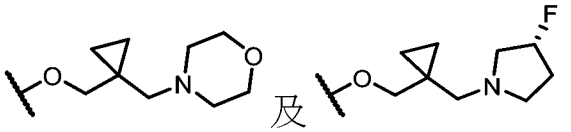
、及，

其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

A103. 如實施例A102之化合物，其中R^1係選自：、、



A104. 如實施例A53至A98中任一項之化合物，其中R^1係選自



。

A105. 如實施例A53至A104中任一項之化合物，其中R^5為H。

A106. 如實施例A53至A104中任一項之化合物，其中R^5為鹵素(例如，F或Cl)。

A107. 如實施例A53至A104中任一項之化合物，其中R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

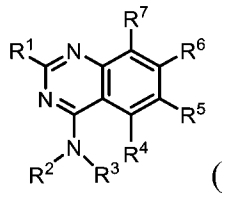
A108. 如實施例A107之化合物，其中R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基。

A109. 如實施例A108之化合物，其中R^5係選自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$及$-CH_2CH_3$。

A110. 如實施例A109之化合物，其中R^5為$-CF_3$。

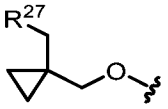
A111. 如實施例A53至A110中任一項之化合物，其中該化合物不為表1中所包括之化合物。

A112. 一種由式III'表示之化合物：



(III')

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-9員雜環；

R^4為H；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{11}係獨立地選自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、-N(R^{12})$_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基

未經取代或經一或多個R^{13}取代；

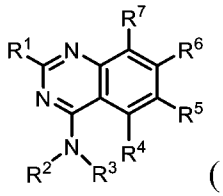
各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

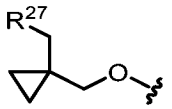
R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

A113. 一種由式III表示之化合物：



(III)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-9員雜環，前提條件為當該雜環含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}取代；

R^4為H；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經

一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{11}係獨立地選自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、-N(R^{12})$_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

A114. 如實施例A112或A113之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成4-6員雜環。

A115. 如實施例A114之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括1或2個選自O、S及N之雜原子的4-6員雜環。

A116. 如實施例A115之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形

成包括1或2個選自O、S及N之雜原子的4-6員雜環，其中該雜環經1-4個R^{11}取代。

A117. 如實施例A112至A116中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之吡咯啶。

A118. 如實施例A112至A116中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之氮雜環丁烷。

A119. 如實施例A112至A116中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之哌啶。

A120. 如實施例A112至A116中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之哌嗪。

A121. 如實施例A112至A116中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之吗啉或硫代嗎啉。

A122. 如實施例A112至A121中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經一或多個R^{11}取代之4-6員雜環，其中至少一個R^{11}係選自-OR^{12}及經-OH取代之C_{1-6}烷基。

A123. 如實施例A112至A121中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經一或多個R^{11}取代之4-6員雜環，其中至少一個R^{11}為未經取代之C_{1-6}烷基。

A124. 如實施例A112或A113之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成橋聯雜環。

A125. 如實施例A124之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括1或2個選自O、S及N之雜原子的7-9員橋聯雜環。

A126. 如實施例A125之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形

成包括1或2個選自O、S及N之雜原子的7-9員橋聯雜環，其中該橋聯雜環經1-4個R^{11}取代。

A127. 如實施例A124至A126中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之橋聯哌啶。

A128. 如實施例A124至A126中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之橋聯哌嗪。

A129. 如實施例A124至A126中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之橋聯吗啉或硫代嗎啉。

A130. 如實施例A124至A129中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經一或多個R^{11}取代之橋聯雜環，其中至少一個R^{11}係選自-OR^{12}及經-OH取代之C_{1-6}烷基。

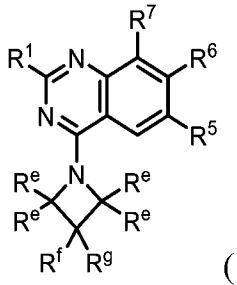
A131. 如實施例A124至A130中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經一或多個R^{11}取代之橋聯雜環，其中至少一個R^{11}為未經取代之C_{1-6}烷基。

A132. 如實施例A112或A113之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成螺環。

A133. 如實施例A132之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-9員雜環，其中該一或多個R^{11}係獨立地選自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

A134. 如實施例A112至A133中任一項之化合物，其中該化合物為根據式

IIIA之化合物：



(IIIA)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^e係獨立地選自氫、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；且

R^f及R^g各自獨立地選自氫、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，或

R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

A135. 如實施例A134之化合物，其中各R^e、R^f及R^g係獨立地選自氫、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

A136. 如實施例A134之化合物，其中各R^e、R^f及R^g係獨立地選自氫、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

A137. 如實施例A134之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

A138. 如實施例A137之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代之3-6員碳環或雜環。

A139. 如實施例A137之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

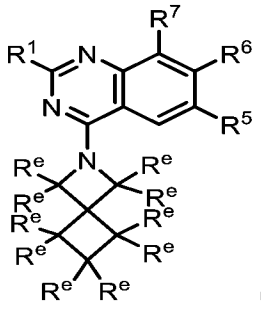
A140. 如實施例A137至A139中任一項之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

A141. 如實施例A140之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之環丙烷：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

A142. 如實施例A137至A139中任一項之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員雜環：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

A143. 如實施例A142之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之氧雜環丁烷：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

A144. 如實施例A112至A133中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIIB之化合物：



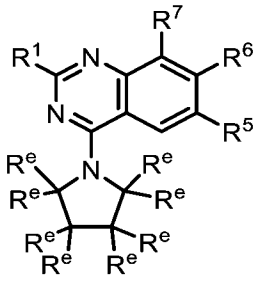
(IIIB)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^e係獨立地選自氫、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

A145. 如實施例A144之化合物，其中各R^e為氫。

A146. 如實施例A112至A133中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIIC之化合物：



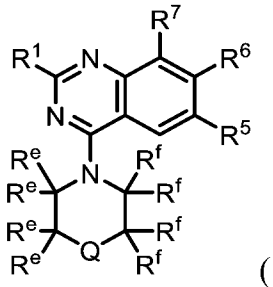
(IIIC)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^e係獨立地選自氫、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

A147. 如實施例A146之化合物，其中各R^e為氫。

A148. 如實施例A112至A133中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIID之化合物：



(IIID)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

Q係選自CR^hR^j、NR^g、O、S及SO_2；

各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫，其中R^e及R^f可視情況連接在一起以形成4-6員環，或連接至相鄰原子之第一個R^f及第二個R^f可視情況連接在一起以形成3-5員環，或連接至相鄰原子之第一個R^e及第二個R^e可視情況連接在一起以形成3-5員環；

R^g當存在時為R^{11}；且

R^h及R^j當存在時係獨立地選自R^{11}及氫，或可視情況連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-4員碳環或雜環：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

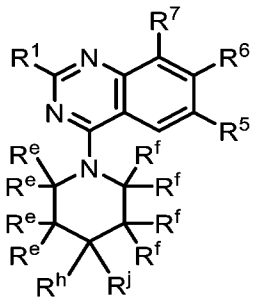
A149. 如實施例A148之化合物，其中Q為O、S或SO_2。

A150. 如實施例A149之化合物，其中Q為O。

A151. 如實施例A148之化合物，其中Q為NR^g。

A152. 如實施例A148之化合物，其中Q為CR^hR^j。

A153. 如實施例A148之化合物，其中該化合物為根據式IIIE之化合物：



(IIIE)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A154. 如實施例A153之化合物，其中R^h及R^j係獨立地選自R^{11}及氫。

A155. 如實施例A153之化合物，其中R^h及R^j連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-4員碳環或雜環：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

A156. 如實施例A155之化合物，其中R^h及R^j連接在一起以形成未經取代之3-4員碳環或雜環。

A157. 如實施例A153之化合物，其中R^h及R^j連接在一起以形成經一或多個選自以下之取代基取代之3-4員碳環或雜環：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

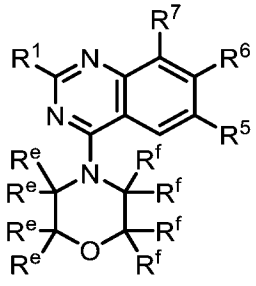
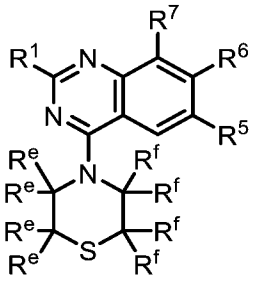
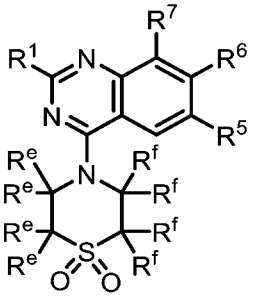
A158. 如實施例A153之化合物，其中R^h及R^j連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-4員碳環：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

A159. 如實施例A158之化合物，其中R^h及R^j連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之環丁烷：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷

基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

A160. 如實施例A153之化合物，其中R^h及R^j連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-4員雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

A161. 如實施例A148之化合物，其中該化合物為根據式IIIF、IIIG或IIIH之化合物：


(IIIF)、

(IIIG)或

(IIIH)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A162. 如實施例A161之化合物，其中該化合物為式IIIF化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

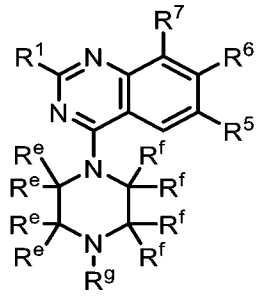
A163. 如實施例A161之化合物，其中該化合物為式IIIG化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A164. 如實施例A161之化合物，其中該化合物為式IIIH化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A165. 如實施例A161至A164中任一項之化合物，其中各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫。

A166. 如實施例A161至A164中任一項之化合物，其中R^e及R^f連接在一起以形成4-6員環。

A167. 如實施例A148之化合物，其中該化合物為根據式IIIJ之化合物：



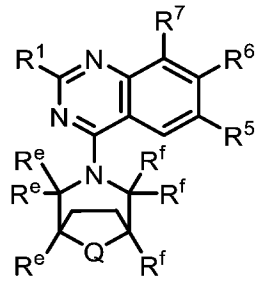
(IIIJ)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

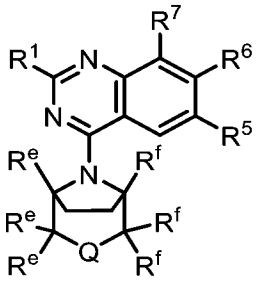
A168. 如實施例A167之化合物，其中各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫。

A169. 如實施例A167之化合物，其中R^e及R^f連接在一起以形成4-6員環。

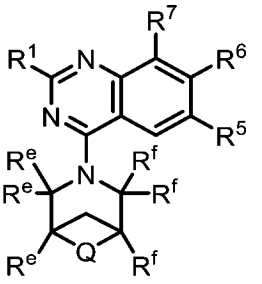
A170. 如實施例A148至A169中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIIK、式IIIL、式IIIM、式IIIN、式IIIP、式IIIQ或式IIIR之化合物：



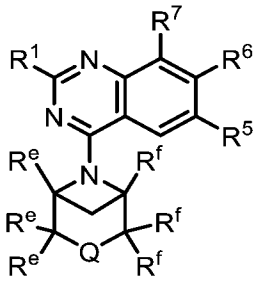
(IIIK)、



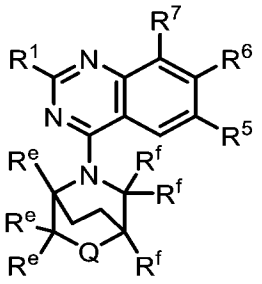
(IIIL)、



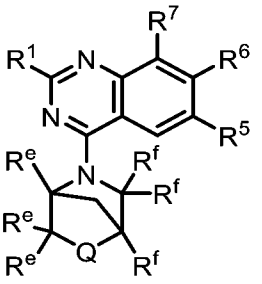
(IIIM)、



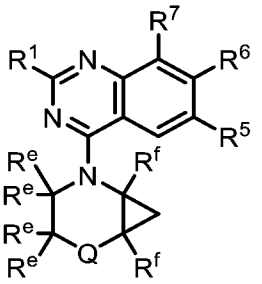
(IIIN)、



(IIIP)、



(IIIQ)或



(IIIR)，

或鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫；

R^g當存在時為R^{11}；且

R^h及R^j當存在時係獨立地選自R^{11}及氫。

A171. 如實施例A170之化合物，其中該化合物為式IIIK化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A172. 如實施例A170之化合物，其中該化合物為式IIIL化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A173. 如實施例A170之化合物，其中該化合物為式IIIM化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A174. 如實施例A170之化合物，其中該化合物為式IIIN化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A175. 如實施例A170之化合物，其中該化合物為式IIIP化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A176. 如實施例A170之化合物，其中該化合物為式IIIQ化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A177. 如實施例A170之化合物，其中該化合物為式IIIR化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A178. 如實施例A170至A177中任一項之化合物，其中Q係選自CR^hR^j、NR^g及O。

A179. 如實施例A178之化合物，其中Q為CR^hR^j。

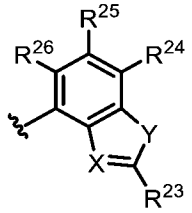
A180. 如實施例A179之化合物，其中R^h及R^j係獨立地選自R^{11}及氫。

A181. 如實施例A178之化合物，其中Q為NR^g。

A182. 如實施例A178之化合物，其中Q為O。

A183. 如實施例A170至A177中任一項之化合物，其中Q為S或SO_2。

A184. 如實施例A112至A183中任一項之化合物，其中R^6係選自：



，其中：

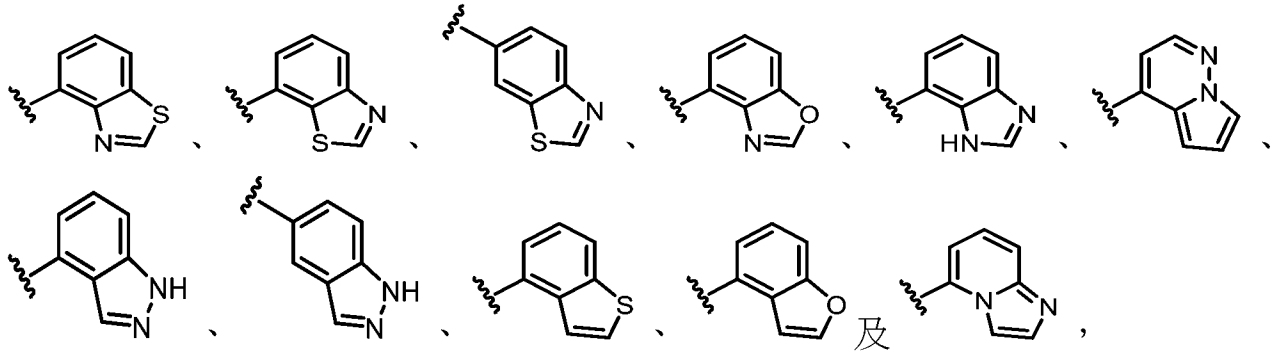
X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

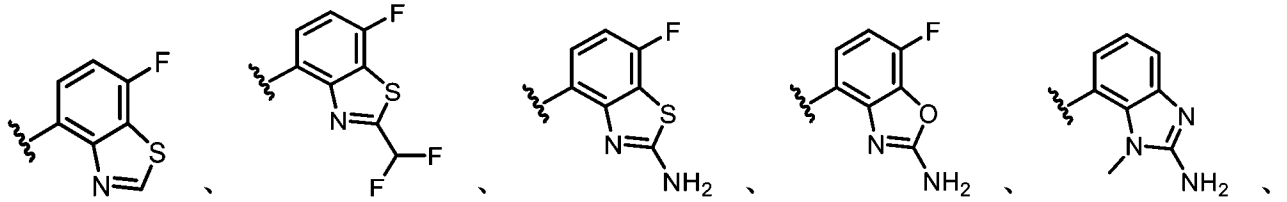
R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

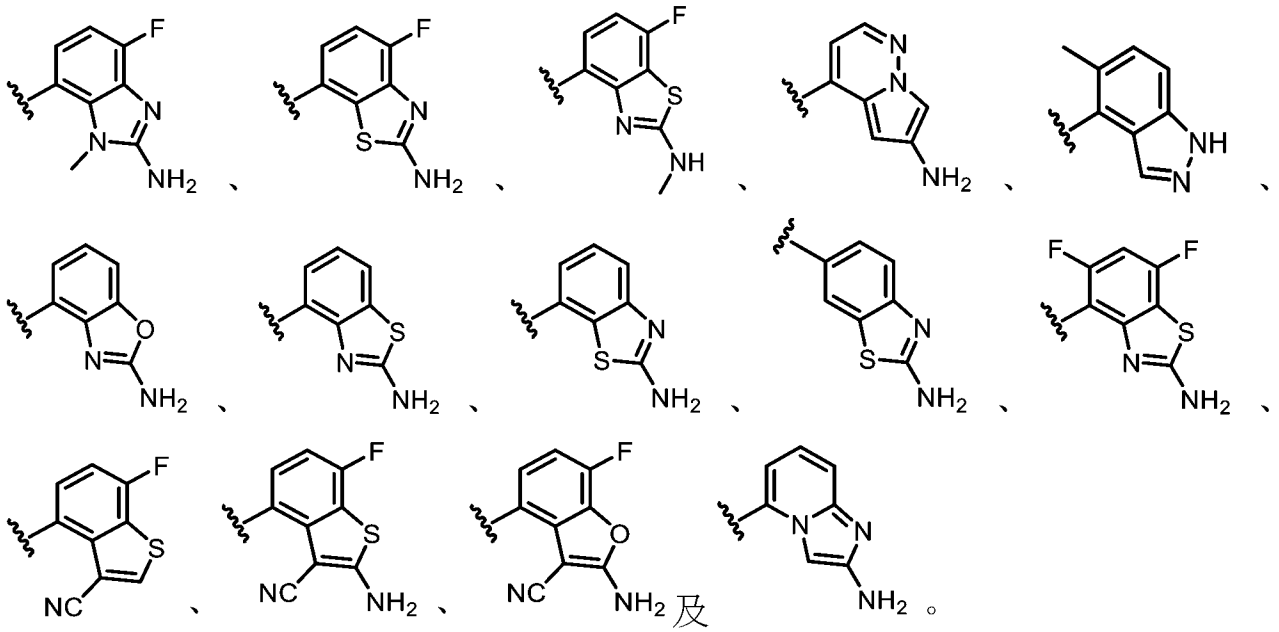
A185. 如實施例A112至A183中任一項之化合物，其中R^6係選自：



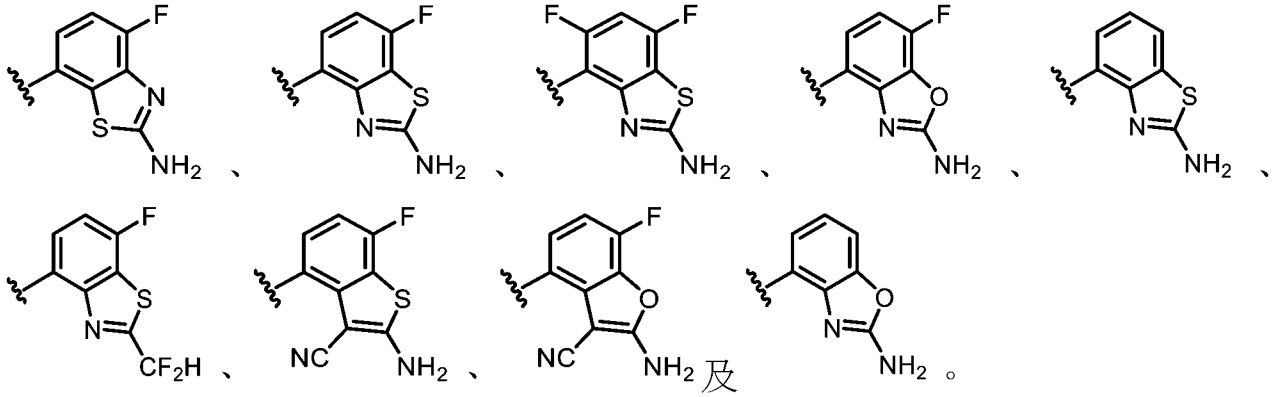
其中任一者經一或多個R^{15}取代。

A186. 如實施例A112至A183中任一項之化合物，其中R^6係選自：

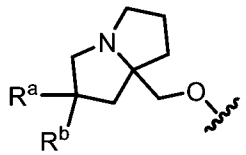


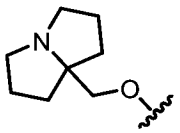


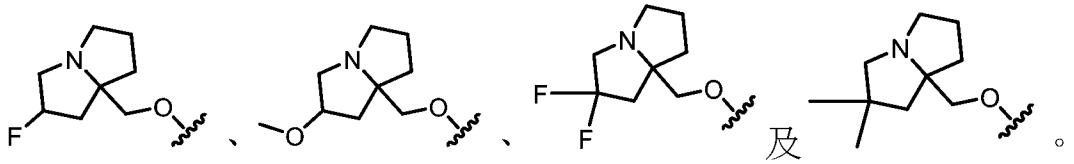
A187. 如實施例A112至A183中任一項之化合物，其中R^6係選自：



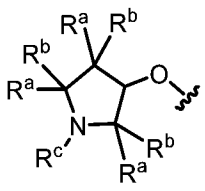
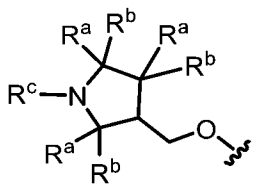
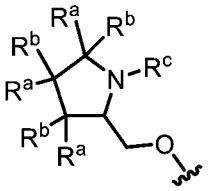
A188. 如實施例A112至A187中任一項之化合物，其中R^1係選自-OR^8。

A189. 如實施例A188之化合物，其中R^1係選自：，其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

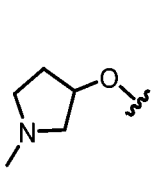
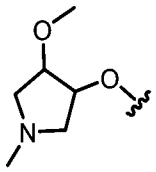
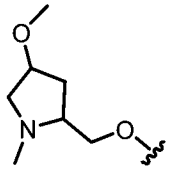
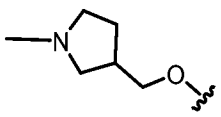
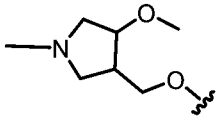
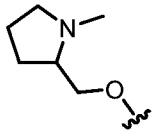
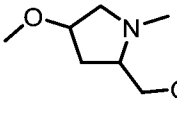
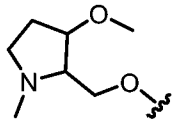
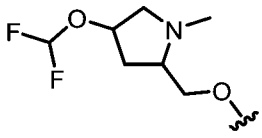
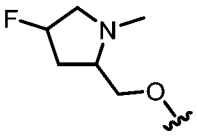
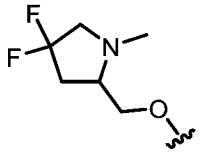
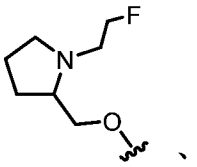
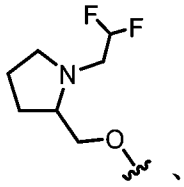
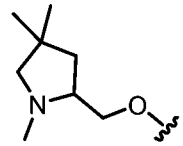
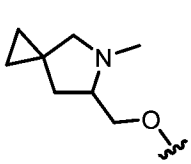
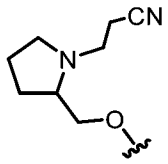
A190. 如實施例A189之化合物，其中R^1係選自：、

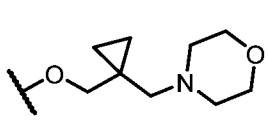
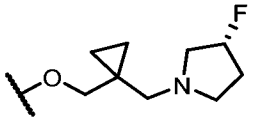


A191. 如實施例A188之化合物，其中R^1係選自：


、

及

，

其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

A192. 如實施例A191之化合物，其中R^1係選自：

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

及

。

A193. 如實施例A112至A187中任一項之化合物，其中R^1係選自

及

。

A194. 如實施例A112至A193中任一項之化合物，其中各R^{11}係獨立地選自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

A195. 如實施例A112至A194中任一項之化合物，其中R^5為鹵素(例如，F

或Cl)。

A196. 如實施例A112至A194中任一項之化合物，其中R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

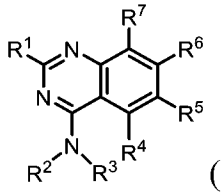
A197. 如實施例A196之化合物，其中R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基。

A198. 如實施例A197之化合物，其中R^5係選自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$及$-CH_2CH_3$。

A199. 如實施例A198之化合物，其中R^5為$-CF_3$。

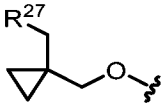
A200. 如實施例A112至A199中任一項之化合物，其中該化合物不為表2中所包括之化合物。

A201. 一種由式IV表示之化合物：



(IV)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自$-OR^8$及；

R^2係選自H及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之C_{1-6}烷基；

R^4為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、$-OR^{12}$、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{10}係獨立地選自$-OR^{14}$、=O、-CN、$-N(R^{14})_2$、3-6員碳環、C_{1-6}烷基及鹵素，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，且其中任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{14}$、-CN、$-N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自鹵素、$-N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

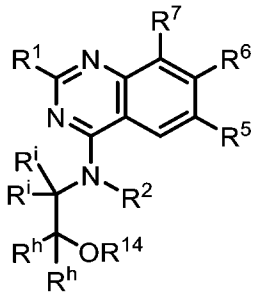
各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

A202. 如實施例A201之化合物，其中該化合物為根據式IVA之化合物：



(IVA)，

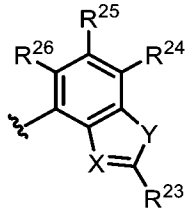
或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^i及R^h係獨立地選自H及R^{10}。

A203. 如實施例A202之化合物，其中各R^i及R^h係獨立地選自H及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

A204. 如實施例A202或A203之化合物，其中R^{14}為H。

A205. 如實施例A201至A204中任一項之化合物，其中R^6係選自：



，其中：

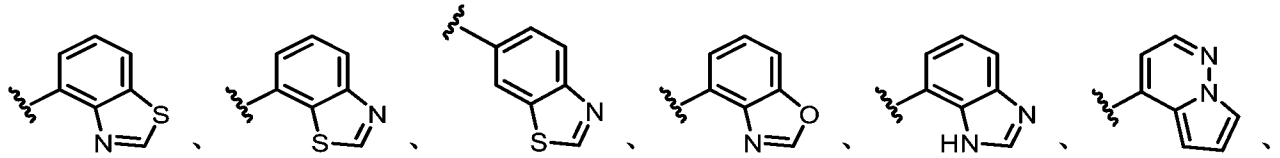
X係選自N及C-CN；

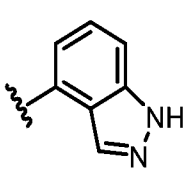
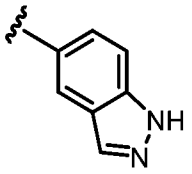
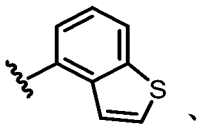
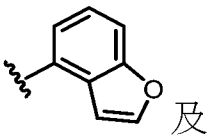
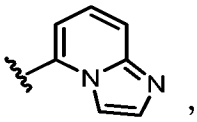
Y係選自O及S；

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

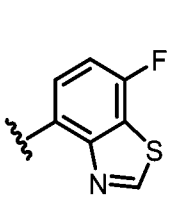
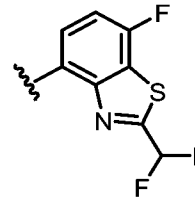
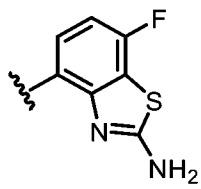
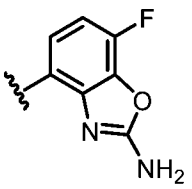
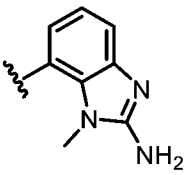
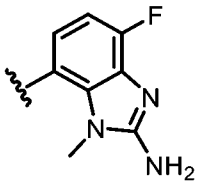
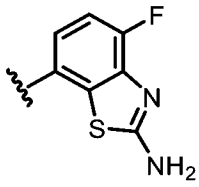
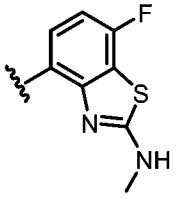
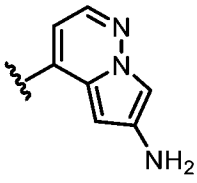
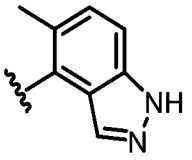
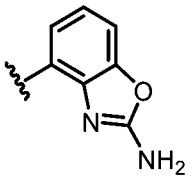
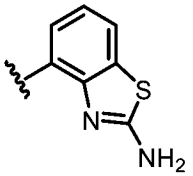
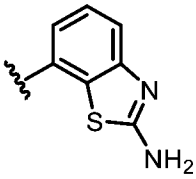
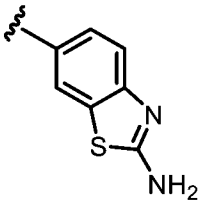
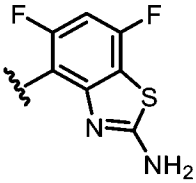
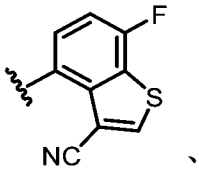
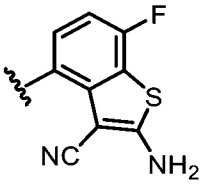
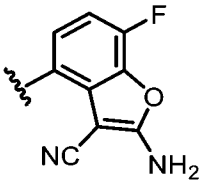
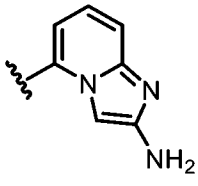
A206. 如實施例A201至A205中任一項之化合物，其中R^6係選自：



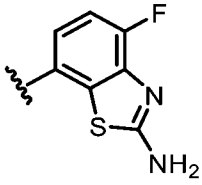
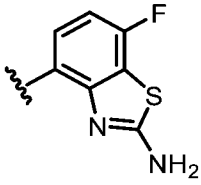
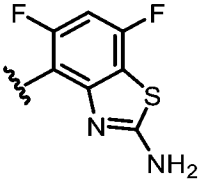
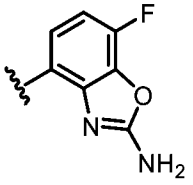
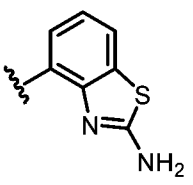
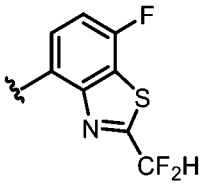
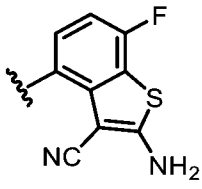
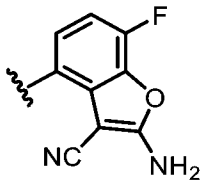
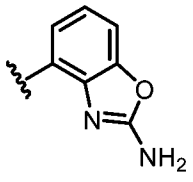

、
、
、
及
，

其中任一者經一或多個R^{15}取代。

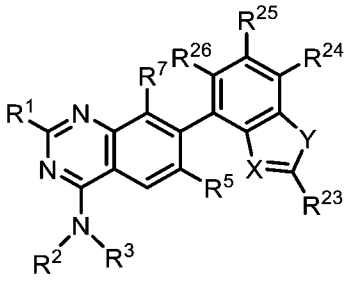
A207. 如實施例A201至A206中任一項之化合物，其中R^6係選自：


、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
及
。

A208. 如實施例A201至A207中任一項之化合物，其中R^6係選自：


、
、
、
、
、
、
、
及
。

A209. 如實施例A201至A208中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IVB之化合物：



(IVB)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

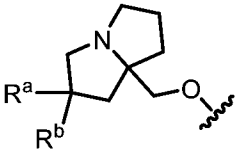
X係選自N及C-CN；

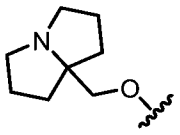
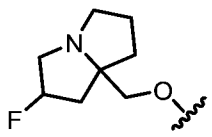
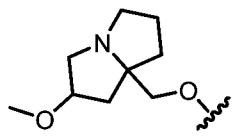
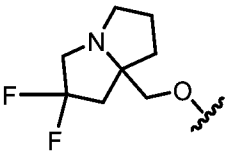
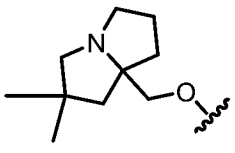
Y係選自O及S；

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

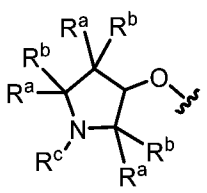
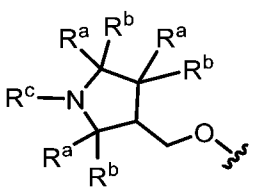
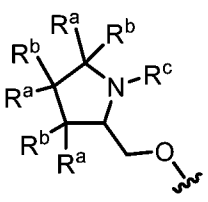
R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、鹵素、-OR^{12}及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

A210. 如實施例A201至A209中任一項之化合物，其中R^1係選自-OR^8。

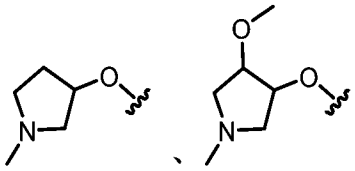
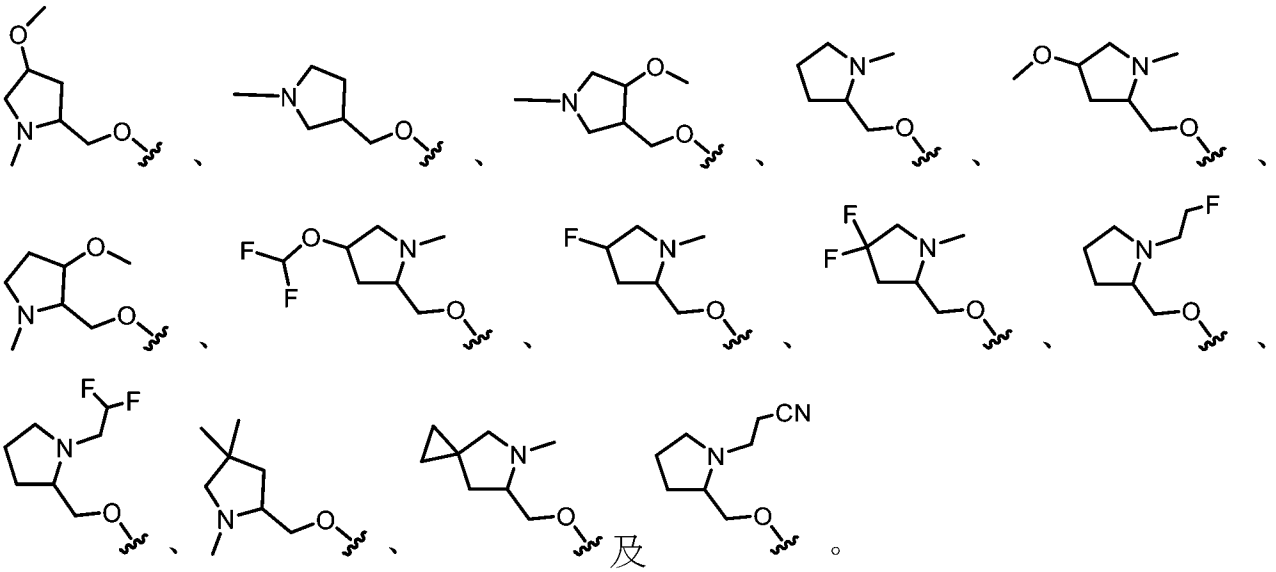
A211. 如實施例A210之化合物，其中R^1係選自：，其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

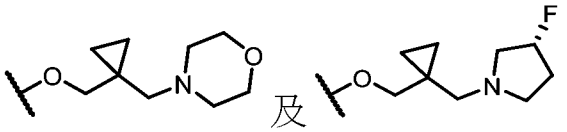
A212. 如實施例A211之化合物，其中R^1係選自：、、、及。

A213. 如實施例A210之化合物，其中R^1係選自：

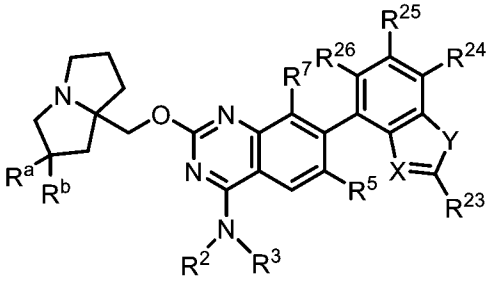
、及，

其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

A214. 如實施例A213之化合物，其中R^1係選自：、、、及。

A215. 如實施例A201至A209中任一項之化合物，其中R^1係選自及。

A216. 如實施例A201至A215中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IVC之化合物：

(IVC)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、鹵素、-OR^{12}及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

A217. 如實施例A216之化合物，其中R^a為鹵素(例如，F)。

A218. 如實施例A216或A217之化合物，其中R^b為H。

A219. 如實施例A209至A218中任一項之化合物，其中X為C-CN，Y為S，且R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$。

A220. 如實施例A209至A219中任一項之化合物，其中R^{24}、R^{25}及R^{26}中之至少一者為鹵素(例如，F)。

A221. 如實施例A201及A209至A221中任一項之化合物，其中R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之C_{1-3}烷基。

A222. 如實施例A221之化合物，其中R^3係選自經一或多個R^{10}取代之C_{1-6}烷基，其中各R^{10}係獨立地選自-OR^{14}、=O、-CN、-NH(R^{16})、-N(R^{16})$_2$、3-6員碳環、C_{1-6}烷基及鹵素，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，其中任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}取代，且其中各R^{16}係獨立地選自C_{1-6}烷基及C_{2-6}烯基。

A223. 如實施例A221之化合物，其中R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之C_{2-3}烷基。

A224. 如實施例A223之化合物，其中R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之C_{2-3}烷基，其中各R^{10}係獨立地選自-OR^{14}、=O、-CN、-NH(R^{16})、-N(R^{16})$_2$、3-6員碳環、C_{1-6}烷基及鹵素，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，其中任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}取代，且

其中各R^{16}係獨立地選自C_{1-6}烷基及C_{2-6}烯基。

A225. 如實施例A224之化合物，其中R^3為未經取代之C_{2-3}烷基。

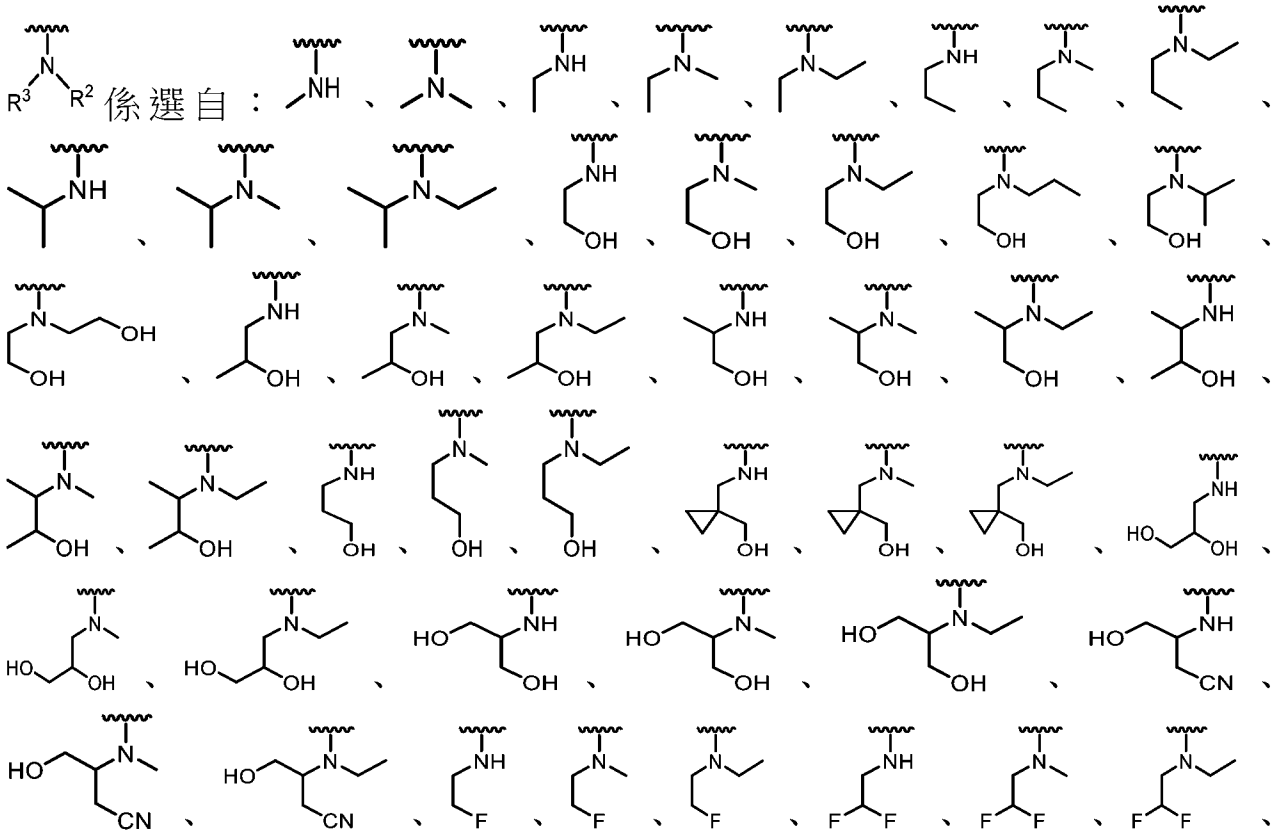
A226. 如實施例A224之化合物，其中R^3為經一或多個R^{10}取代之C_{2-3}烷基，其中該一或多個R^{10}係選自-OR^{14}、-CN、C_{1-6}烷基及鹵素，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

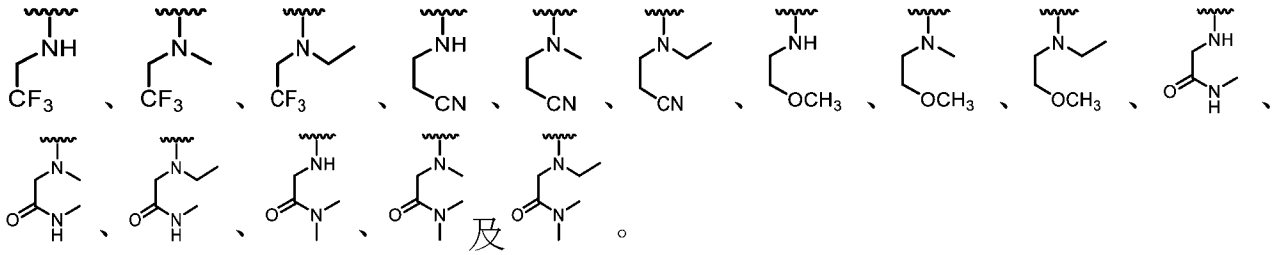
A227. 如實施例A226之化合物，其中R^3為經一或多個R^{10}取代之C_{2-3}烷基，其中該一或多個R^{10}係選自-OR^{14}及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

A228. 如實施例A223、A226及A227中任一項之化合物，其中R^3為經一或多個R^{10}取代之C_{2-3}烷基，其中該一或多個R^{10}為鹵素。

A229. 如實施例A228之化合物，其中R^3為經一或多個F取代之C_{2-3}烷基。

A230. 如實施例A201及A209至A221中任一項之化合物，其中該部分





A231. 如實施例A201至A230中任一項之化合物，其中R^2係選自H及未經取代之C_{1-6}烷基。

A232. 如實施例A231之化合物，其中R^2為H。

A233. 如實施例A201至A230中任一項之化合物，其中R^2係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

A234. 如實施例A233之化合物，其中R^2係選自未經取代之C_{1-2}烷基。

A235. 如實施例A201至A234中任一項之化合物，其中R^5為H。

A236. 如實施例A201至A234中任一項之化合物，其中R^5為鹵素(例如，F或Cl)。

A237. 如實施例A201至A234中任一項之化合物，其中R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

A238. 如實施例A237之化合物，其中R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基。

A239. 如實施例A238之化合物，其中R^5係選自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$及$-CH_2CH_3$。

A240. 如實施例A239之化合物，其中R^5為$-CF_3$。

A241. 如實施例A201至A240中任一項之化合物，其中R^7為H。

A242. 如實施例A201至A240中任一項之化合物，其中R^7為鹵素(例如，F或Cl)。

A243. 如實施例A201至A240中任一項之化合物，其中R^7為-CN。

A244. 如實施例A201至A243中任一項之化合物，其中該化合物不為表3中所包括之化合物。

A245. 一種表5中所示之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A246. 一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含如實施例A1至A245中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，及醫藥學上可接受之賦形劑。

A247. 如實施例A1至A245中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其係用作藥劑。

A248. 如實施例A247之化合物，其中該藥劑可用於預防或治療藉由抑制具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變之KRAS或野生型KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

A249. 如實施例A248之化合物，其中該藥劑可用於預防或治療藉由抑制野生型KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

A250. 如實施例A248之化合物，其中該藥劑可用於預防或治療藉由抑制具有G12D、G12R或G12V突變之KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

A251. 如實施例A247至A250中任一項之化合物，其中該藥劑可用於預防或治療癌症。

A252. 如實施例A251之化合物，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

A253. 如實施例A1至A245中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其係用於治療疾病、病症或疾患。

A254. 如實施例A253之化合物，其中該疾病、病症或疾患為癌症。

A255. 如實施例A254之化合物，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸

癌及肺癌組成之群。

A256. 如實施例A245至A255中任一項之化合物，其中該化合物用於治療有需要之個體之疾病、病症或疾患。

A257. 如實施例A1至A245中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其係用於製造藥劑。

A258. 如實施例A257之化合物，其中該藥劑可用於預防或治療藉由抑制具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變之KRAS或野生型KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

A259 如實施例A258之化合物，其中該藥劑可用於預防或治療藉由抑制野生型KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

A260 如實施例A258之化合物，其中該藥劑可用於預防或治療藉由抑制具有G12D、G12R或G12V突變之KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

A261. 如實施例A257至A260中任一項之化合物，其中該藥劑可用於治療癌症。

A262. 如實施例A261之化合物，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

A263. 一種方法，該方法包括向有需要之個體投與治療有效量之如實施例A1至A245中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

A264. 如實施例A263之方法，其中該個體患有藉由抑制具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變之KRAS或野生型KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

A265. 如實施例A264之方法，其中該疾病、病症或疾患係藉由抑制野生型KRAS而得以改善。

A266. 如實施例A264之化合物，其中該疾病、病症或疾患係藉由抑制具有G12D、G12R或G12V突變之KRAS而得以改善。

A267. 如實施例A263至A266中任一項之方法，其中該個體患有癌症。

A268. 如實施例A267之方法，其中該個體先前經診斷患有該癌症。

A269. 如實施例A267之方法，其中該個體先前已經歷針對該癌症之治療方案。

A270. 如實施例A268之方法，其中該個體先前已進入該癌症之緩解期。

A271. 如實施例A259至A270中任一項之方法，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

A272. 如實施例A263至A271中任一項之方法，其中該化合物或其鹽與額外治療劑組合投與。

A273. 一種如實施例A1至A245中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)的用途，其係用於製造用以治療癌症之藥劑。

A274. 如實施例A273之用途，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

A275. 一種方法，該方法包括使KRAS蛋白與如實施例A1至A245中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)接觸。

A276. 如實施例A277之方法，其中使該KRAS蛋白與該化合物接觸會調節KRAS。

A277. 如實施例A275或A276之方法，其中該KRAS蛋白具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變。

A278. 如實施例A275或A276之方法，其中該KRAS蛋白為野生型KRAS蛋白。

A279. 如實施例A275至A278中任一項之方法，其中該KRAS蛋白處於活性(GTP結合)狀態。

A280. 如實施例A275至A278中任一項之方法，其中該KRAS蛋白處於非活性(GDP結合)狀態。

A281. 如實施例A275至A280中任一項之方法，其中該KRAS蛋白位於細胞內。

A282. 如實施例A281之方法，其中該細胞位於個體內。

A283. 如實施例A282之方法，其中該個體為人類。

A284. 如實施例A282或A283之方法，其中該個體患有癌症。

A285. 如實施例A284之方法，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

A286. 一種抑制野生型KRAS蛋白或具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變之KRAS蛋白之功能的方法，該方法包括使該KRAS蛋白與如實施例A1至A245中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)接觸。

A287. 如實施例A286之方法，其中該KRAS蛋白為野生型KRAS蛋白。

A288. 如實施例A286之方法，其中該KRAS蛋白具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變。

A289. 如實施例A288之方法，其中該KRAS蛋白具有G12D、G12V或G12R突變。

A290. 如實施例A286至A289中任一項之方法，其中該KRAS蛋白處於活性(GTP結合)狀態。

A291. 如實施例A286至A289中任一項之方法，其中該KRAS蛋白處於非

活性(GDP結合)狀態。

A292. 如實施例A286至A291中任一項之方法，其中該KRAS蛋白位於細胞內。

A293. 如實施例A292之方法，其中該細胞位於個體內。

A294. 如實施例A293之方法，其中該個體為人類。

A295. 如實施例A293或A294之方法，其中該個體患有癌症。

A296. 如實施例A295之方法，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

A297. 一種能夠抑制處於活性(GTP結合)及非活性(GDP結合)狀態之野生型KRAS蛋白或具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變之KRAS蛋白的化合物。

A298. 如實施例A297之化合物，其中該化合物：

(i) 在生物實例1之檢定(例如，50 nM Avi-KRAS G12D (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；50 nM Avi-KRAS G12R (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；50 nM Avi-KRAS G12V (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；50 nM Avi-KRAS WT (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；及/或75 nM Avi-RAF1 RBD-3xFLAG之蛋白質:蛋白質相互作用(PPI)均相時間分辨螢光(HTRF)分析)中，IC_{50} ≤0.1 μM、0.1 μM< IC_{50} ≤1 μM、1 μM< IC_{50} ≤10 μM或10 μM< IC_{50}；及/或

(ii) 在生物實例2之檢定(例如，GP2d (G12D)及SW620 (G12V)細胞中之基於細胞之pERK HTRF檢定)中，IC_{50} ≤0.1 μM、0.1 μM< IC_{50} ≤1 μM或IC_{50}>1 μM。

A299. 如實施例A298之化合物，其中該化合物：

(i) 在生物實例1之檢定(例如，50 nM Avi-KRAS G12D (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；50 nM Avi-KRAS G12R (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；50 nM Avi-KRAS G12V (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；50 nM Avi-KRAS WT (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；及/或75 nM Avi-RAF1 RBD-3xFLAG之蛋白質:蛋白質相互作用(PPI)均相時間分辨螢光(HTRF)分析)中，IC_{50} ≤0.1 μM或0.1 μM< IC_{50} ≤1 μM；及/或

(ii) 在生物實例2之檢定(例如，GP2d (G12D)及SW620 (G12V)細胞中之基於細胞之pERK HTRF檢定)中，IC_{50} ≤0.1 μM或0.1 μM< IC_{50} ≤1 μM。

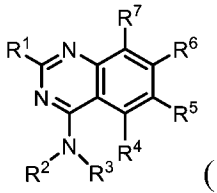
A300. 如實施例A297至A299中任一項之化合物，其中該化合物能夠不可逆地結合該KRAS蛋白。

A301. 如實施例A297至A299中任一項之化合物，其中該化合物能夠可逆地結合該KRAS蛋白。

A302. 如實施例A297至A301中任一項之化合物，其中該化合物為如實施例A1至A245中任一項之化合物。

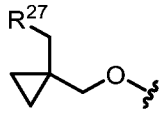
【0460】 以下編號實施例儘管為非限制性的，但作為本揭示案之某些態樣之範例：

B1.一種由式II'表示之化合物：



(II')

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^2係選自H及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之4-6員雜環；

R^4為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、-OR^{12}、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{10}係獨立地選自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)OR^{14}、-C(O)(3-6員碳環)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，其中任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代，且其中兩個R^{10}視情況連接在一起以與其所連接之原子一起形成3-6員碳環或雜環；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-N(R^{12})$_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

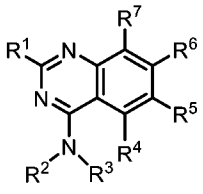
各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、=O、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、3-6員碳環及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

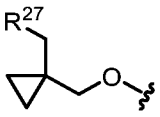
R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、-OR^{12}及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

B2.一種由式II表示之化合物：



(II)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^2係選自H及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之4-6員雜環，前提條件為當該雜環含有氮原子時，該氮原子經R^{10}取代；

R^4為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、-OR^{12}、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{10}係獨立地選自$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OH$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-C(O)OR^{14}$、$-C(O)$(3-6員碳環)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，其中任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代，且其中兩個R^{10}視情況連接在一起以與其所連接之原子一起形成3-6員碳環或雜環；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{14}$、-CN、$-N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、$-N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、=O、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基、3-6員碳環及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、$-OR^{12}$及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

B3.如實施例B1或B2之化合物，其中R^3為包括1個選自O、S及N之雜原子

的4-6員雜環。

B4.如實施例B3之化合物，其中R^3為包括1個選自O、S及N之雜原子的4-6員雜環，其中該雜環經1-4個R^{10}取代，前提條件為當該雜環含有氮原子時，該氮原子經R^{10}取代。

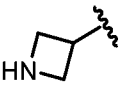
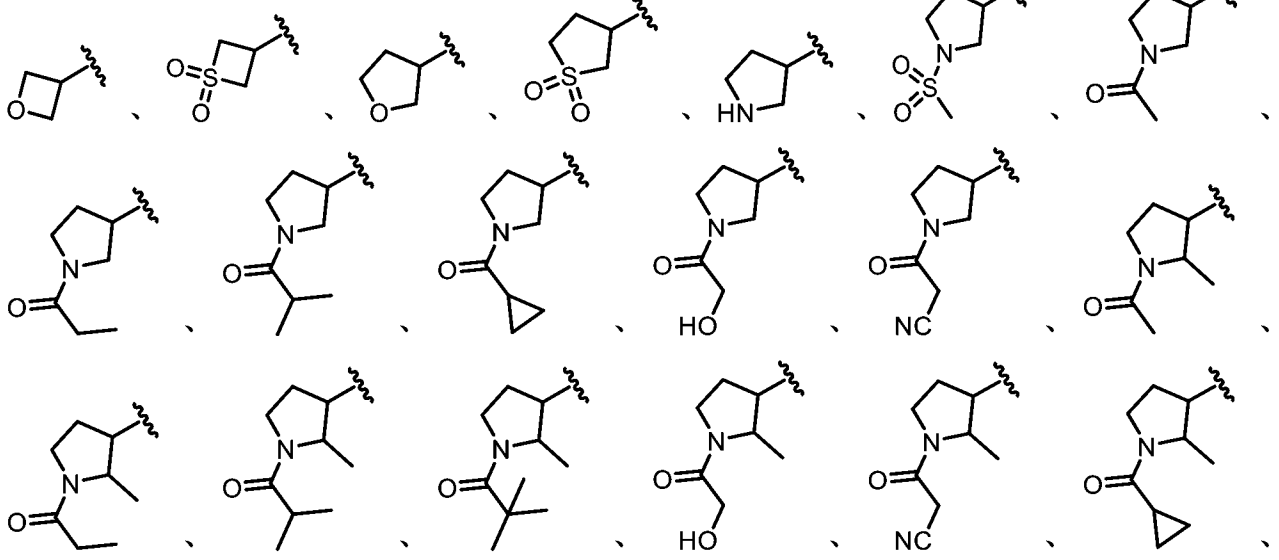
B5.如實施例B1至B4中任一項之化合物，其中R^3為經0-4個R^{10}取代之吡咯啶，前提條件為該氮原子經R^{10}取代。

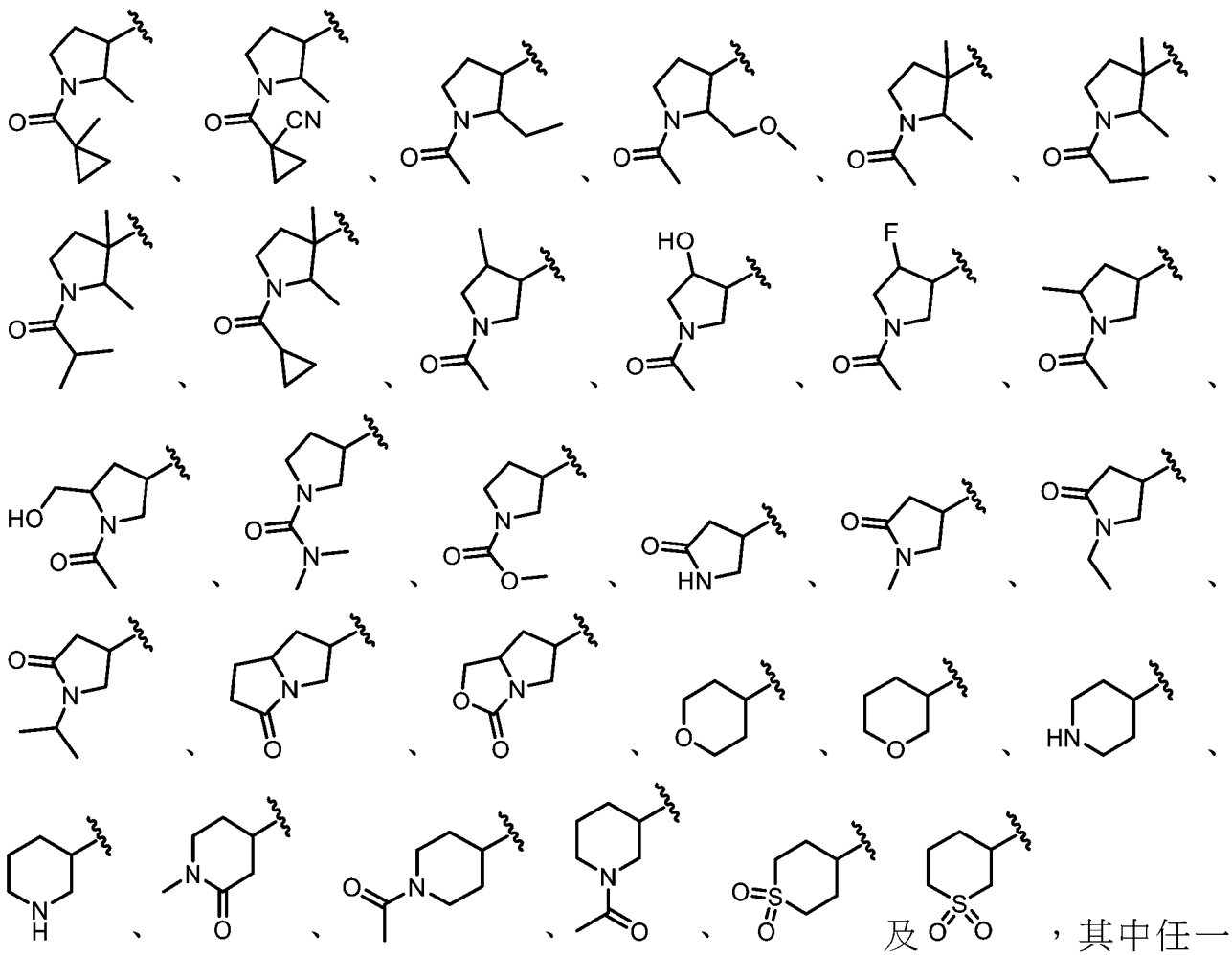
B6.如實施例B1至B4中任一項之化合物，其中R^3為經0-4個R^{10}取代之氧雜環丁烷或硫雜環丁烷。

B7.如實施例B1至B4中任一項之化合物，其中R^3為經0-4個R^{10}取代之四氫呋喃或四氫噻吩。

B8.如實施例B1至B4中任一項之化合物，其中R^3為經一或多個R^{10}取代之4-6員雜環，其中至少一個R^{10}係選自-OR^{12}及經-OH取代之C_{1-6}烷基。

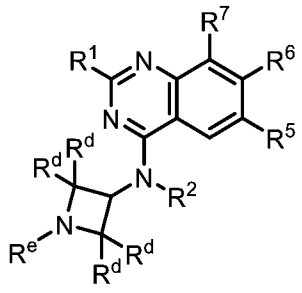
B9.如實施例B1至B8中任一項之化合物，其中R^3為經一或多個R^{10}取代之4-6員雜環，其中至少一個R^{10}為未經取代之C_{1-6}烷基。

B10. 如實施例B1至B9中任一項之化合物，其中R^3係選自：、

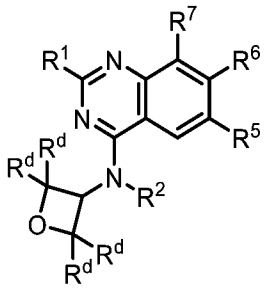


及 ，其中任一者視情況進一步經一或多個R^{10}取代。

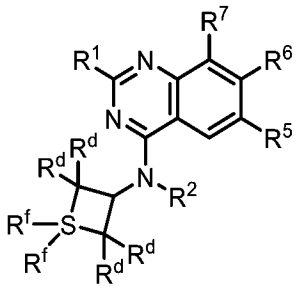
B11. 如實施例B1至B10中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIA、IIB、IIC、IID、IIE、IIF、IIG、IIH、IIJ、IIK、IIL、IIM、IIN、IIP、IIQ、IIR、IIS、IIT、IIU、IIV、IIW、IIX、IIY或IIZ之化合物：

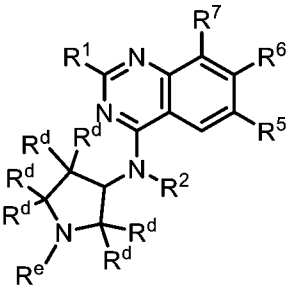


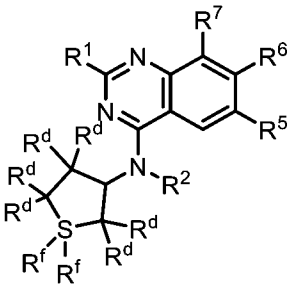
(IIA)、



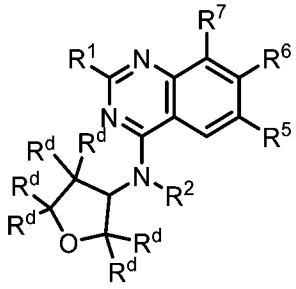
(IIB)、

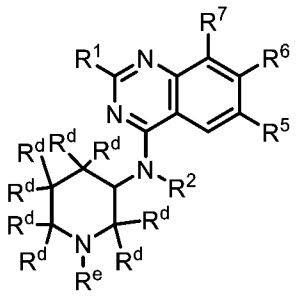


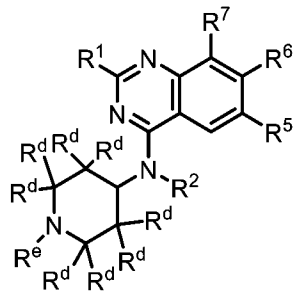
(IIC)、

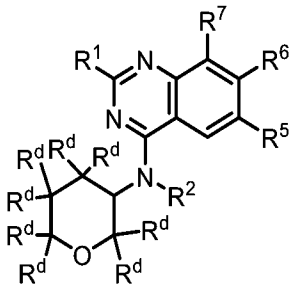
(IID)、

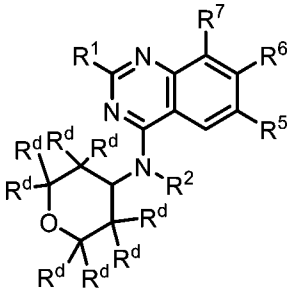
(IIE)、



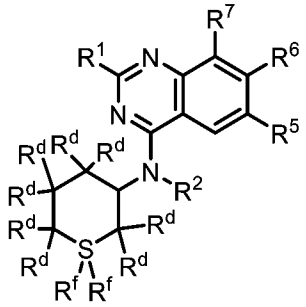
(IIF)、

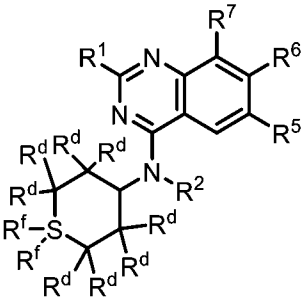
(IIG)、

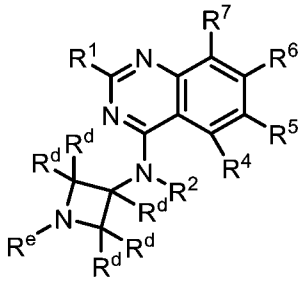
(IIH)、

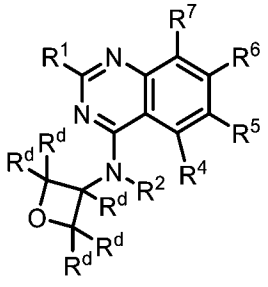
(IIJ)、

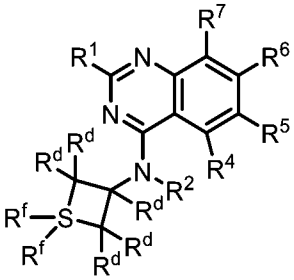
(IIK)、

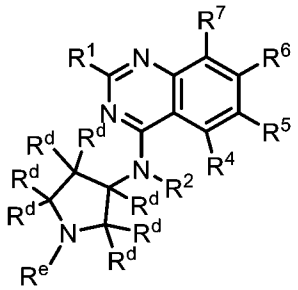


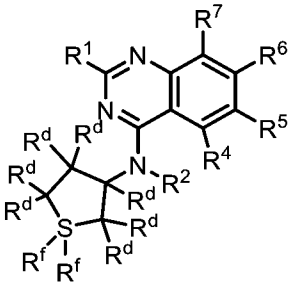
(IIL)、

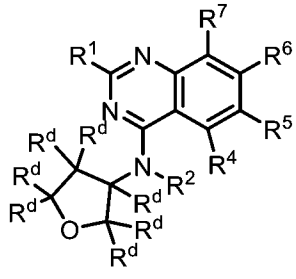
(IIM)、

(IIN)、

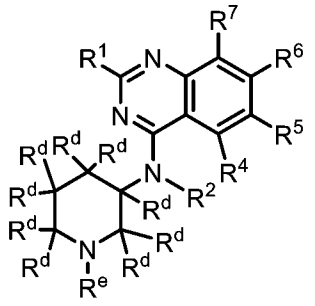
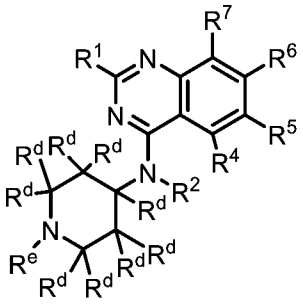
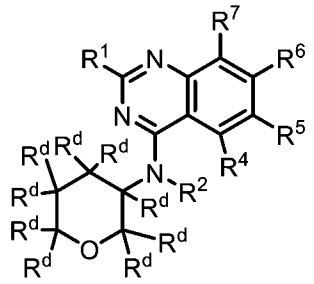
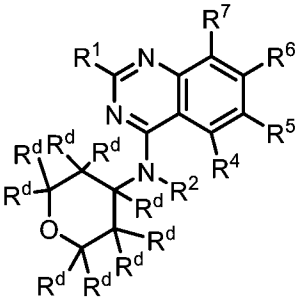
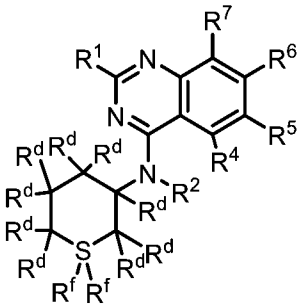
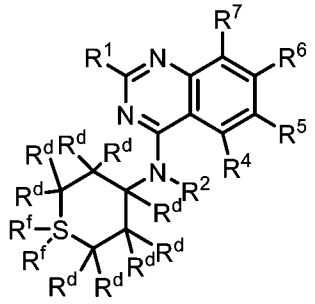
(IIP)、

(IIQ)、

(IIR)、

(IIS)、

(IIT)、


(IIU)、
(IIV)、
(IIW)、
(IIX)、
(IIY)、
(IIZ)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^d係獨立地選自H、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-C(O)(3-6員碳環)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

R^e若存在，則係選自-C(O)(C_{1-6}烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-C(O)OR^{14}、-C(O)(3-6員碳環)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，且其中任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代；且

各R^f視情況不存在且若存在，則係選自=O、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及-N(C_{1-6}烷基)$_2$。

B12. 如實施例B11之化合物，其中該化合物為根據式IIA之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B13. 如實施例B11之化合物，其中該化合物為根據式IIB之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B14. 如實施例B11之化合物，其中該化合物為根據式IIC之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B15. 如實施例B11之化合物，其中該化合物為根據式IID之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B16. 如實施例B11之化合物，其中該化合物為根據式IIE之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B17. 如實施例B11之化合物，其中該化合物為根據式IIF之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B18. 如實施例B11之化合物，其中該化合物為根據式IIG之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B19. 如實施例B11之化合物，其中該化合物為根據式IIH之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B20. 如實施例B11之化合物，其中該化合物為根據式IIJ之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B21. 如實施例B11之化合物，其中該化合物為根據式IIK之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B22. 如實施例B11之化合物，其中該化合物為根據式IIL之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B23. 如實施例B11之化合物，其中該化合物為根據式IIM之化合物或其

鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B24. 如實施例B11之化合物，其中該化合物為根據式IIN之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B25. 如實施例B11之化合物，其中該化合物為根據式IIP之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B26. 如實施例B11之化合物，其中該化合物為根據式IIQ之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B27. 如實施例B11之化合物，其中該化合物為根據式IIR之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B28. 如實施例B11之化合物，其中該化合物為根據式IIS之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B29. 如實施例B11之化合物，其中該化合物為根據式IIT之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B30. 如實施例B11之化合物，其中該化合物為根據式IIU之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B31. 如實施例B11之化合物，其中該化合物為根據式IIV之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B32. 如實施例B11之化合物，其中該化合物為根據式IIW之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

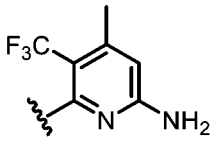
B33. 如實施例B11之化合物，其中該化合物為根據式IIX之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B34. 如實施例B11之化合物，其中該化合物為根據式IIY之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

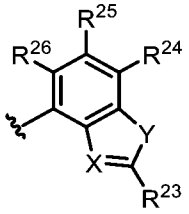
B35. 如實施例B11之化合物，其中該化合物為根據式IIZ之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B36. 如實施例B1至B35中任一項之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之單環雜芳基。

B37. 如實施例B36之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之吡啶。

B38. 如實施例B37之化合物，其中R^6具有結構。

B39. 如實施例B1至B35中任一項之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基。

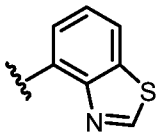
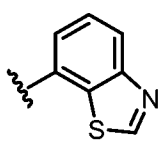
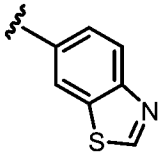
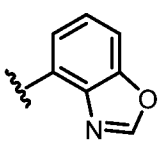
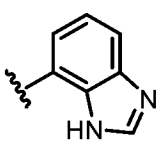
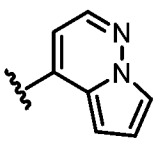
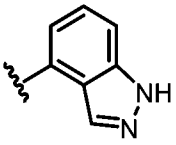
B40. 如實施例B39之化合物，其中R^6係選自：，其中：

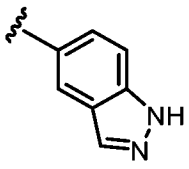
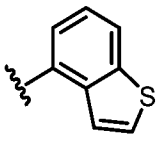
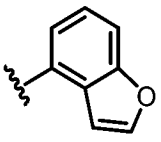
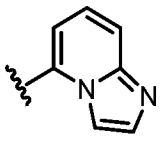
X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

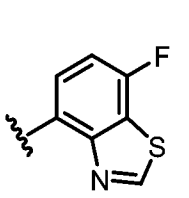
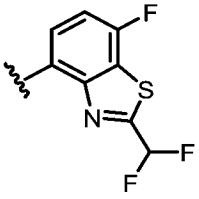
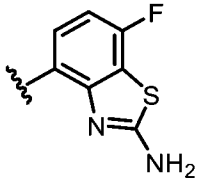
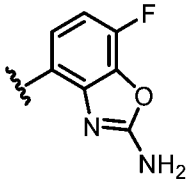
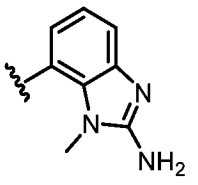
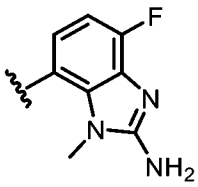
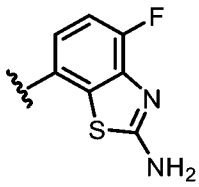
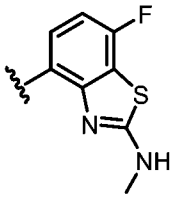
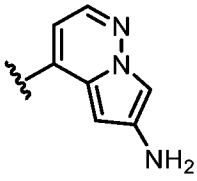
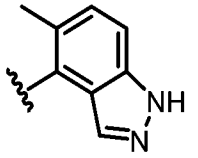
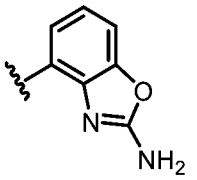
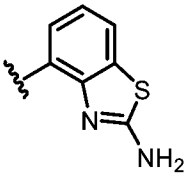
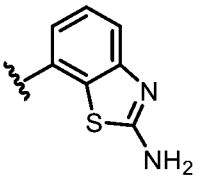
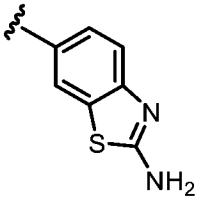
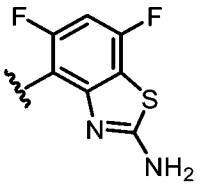
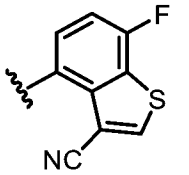
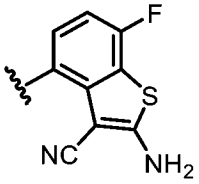
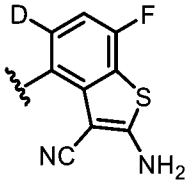
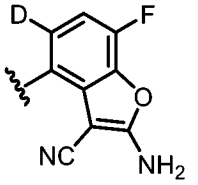
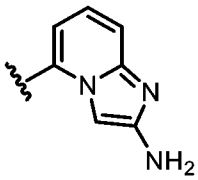
R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

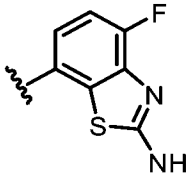
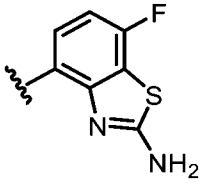
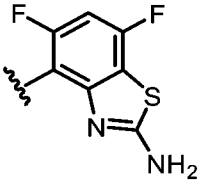
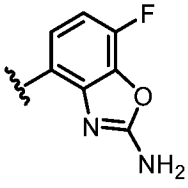
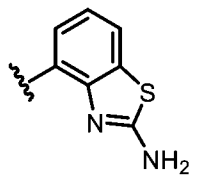
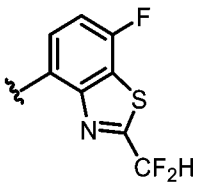
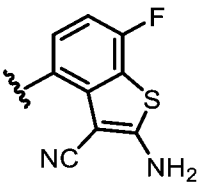
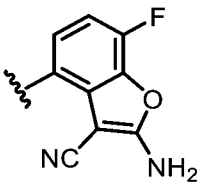
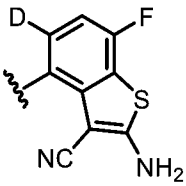
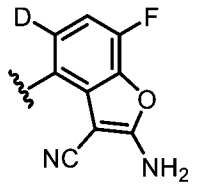
B41. 如實施例B39或B40之化合物，其中R^6係選自：、、、、、、、

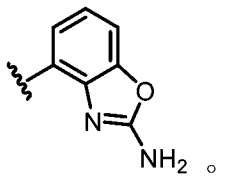
、、及，其中任一者經一或多個R^{15}取代。

B42. 如實施例B39至B41中任一項之化合物，其中R^6係選自：

、、、、、、、、、、、、、、、、、、及。

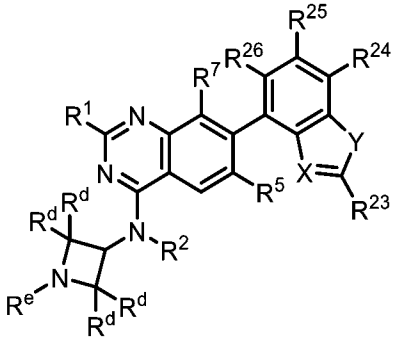
B43. 如實施例B39至B42中任一項之化合物，其中R^6係選自：

、、、、、、、、、及

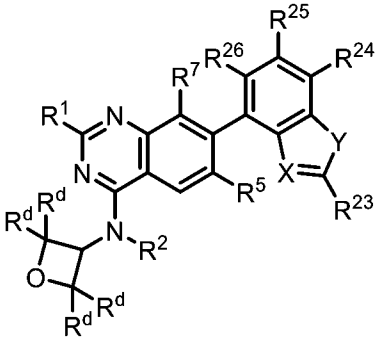


。

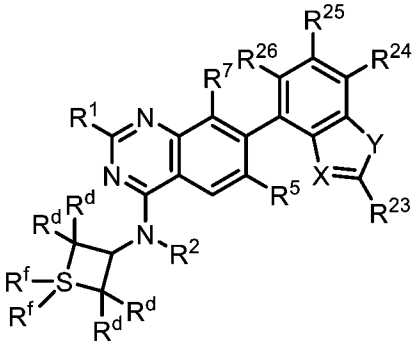
B44. 如實施例B1至B43中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIA1、IIB1、IIC1、IID1、IIE1、IIF1、IIG1、IIH1、IIJ1、IIK1、IIL1、IIM1、IIN1、IIP1、IIQ1、IIR1、IIS1、IIT1、IIU1、IIV1、IIW1、IIX1、IIY1或IIZ1之化合物：



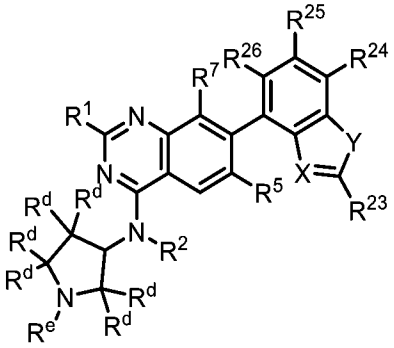
(IIA1)、



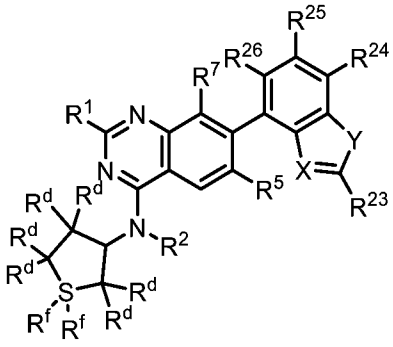
(IIB1)、



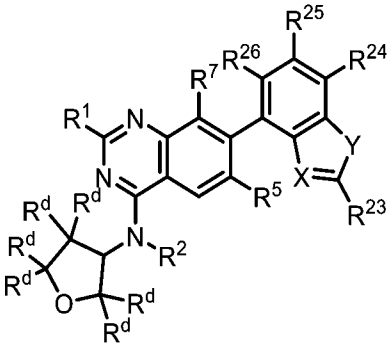
(IIC1)、



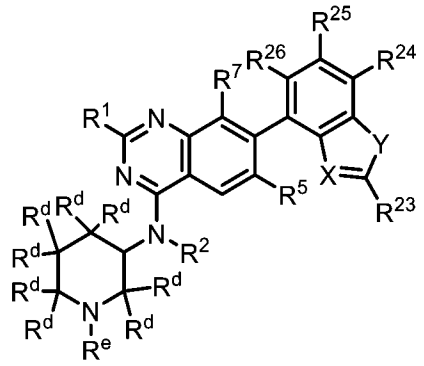
(IID1)、



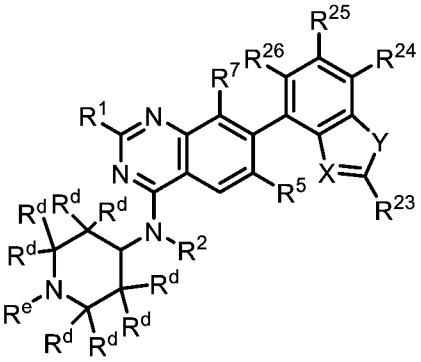
(IIE1)、



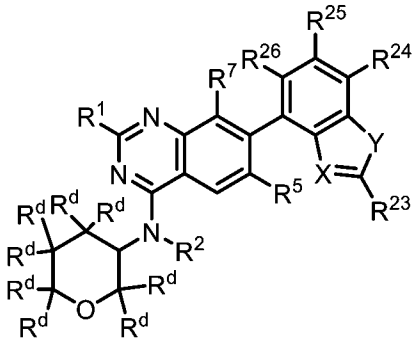
(IIF1)、



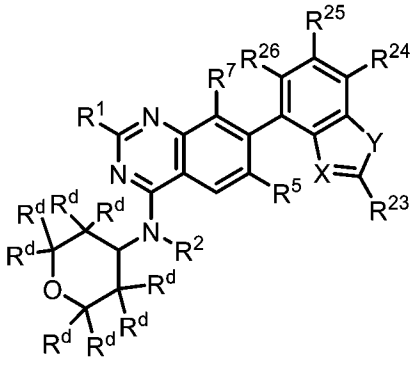
(IIG1)、



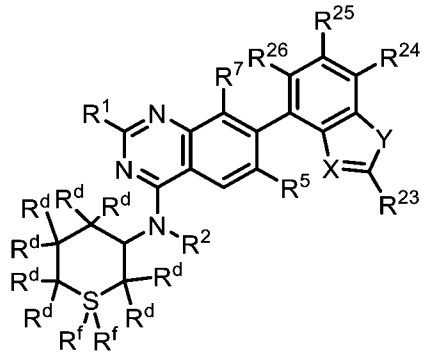
(IIH1)、



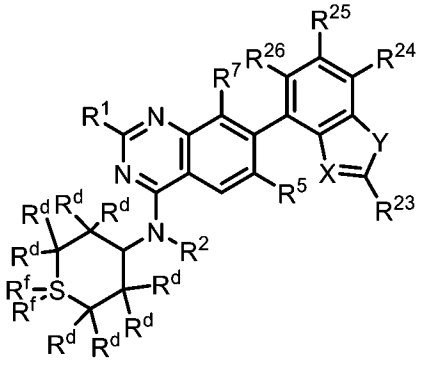
(IIJ1)、



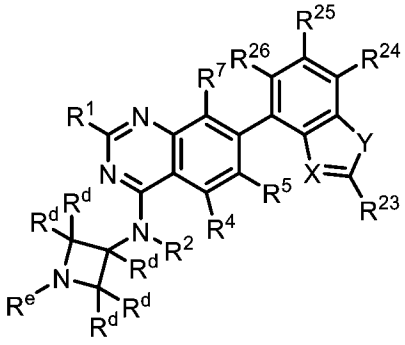
(IIK1)、



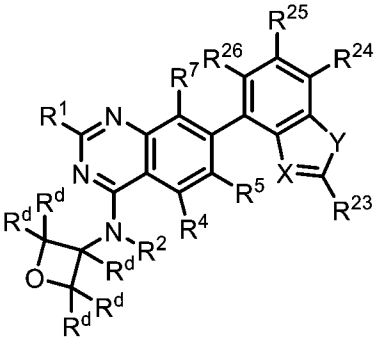
(IIL1)、



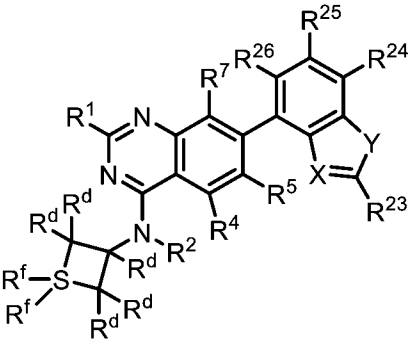
(IIM1)、



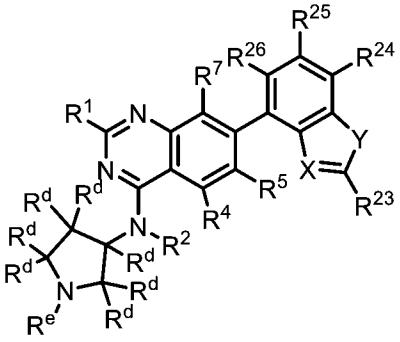
(IIN1)、



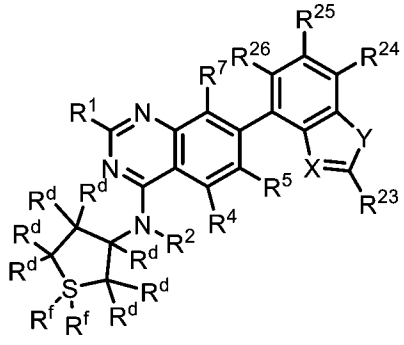
(IIP1)、



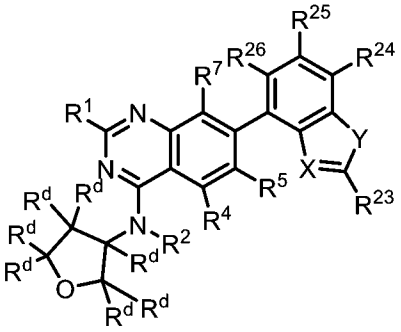
(IIQ1)、



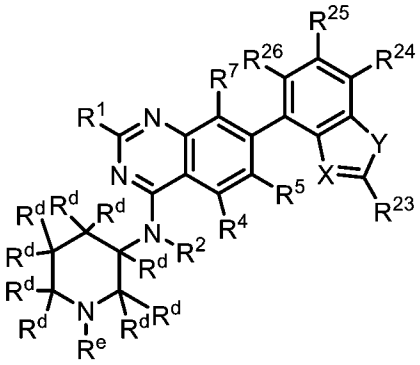
(IIR1)、



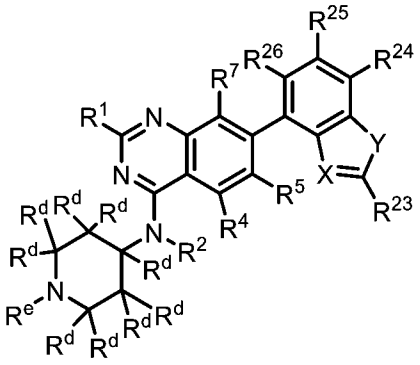
(IIS1)、



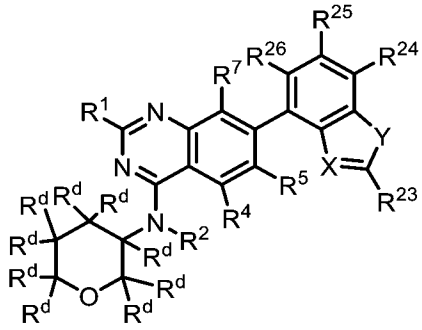
(IIT1)、



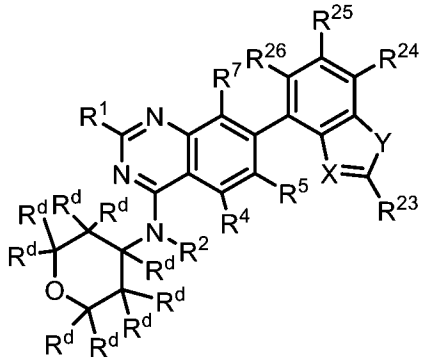
(IIU1)、



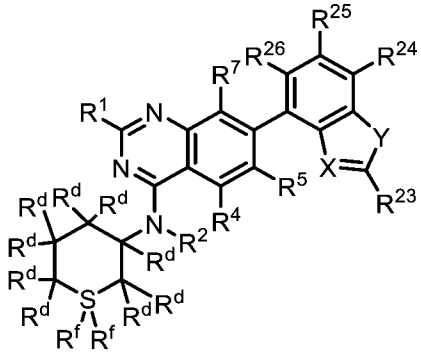
(IIV1)、



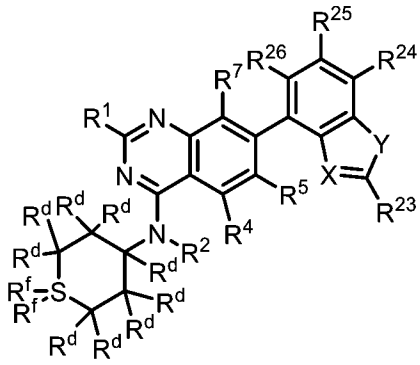
(IIW1)、



(IIX1)、



(IIY1)、



(IIZ1)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^d係獨立地選自H、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-C(O)(3-6員碳環)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或

多個R^{20}取代；

R^e若存在，則係選自-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)OR^{14}、-C(O)(3-6員碳環)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，且其中任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代；

各R^f視情況不存在且若存在，則係選自=O、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及-N(C_{1-6}烷基)$_2$；

X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

B45. 如實施例B44之化合物，其中該化合物為根據式IIA1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B46. 如實施例B44之化合物，其中該化合物為根據式IIB1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B47. 如實施例B44之化合物，其中該化合物為根據式IIC1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B48. 如實施例B44之化合物，其中該化合物為根據式IID1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B49. 如實施例B44之化合物，其中該化合物為根據式IIE1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B50. 如實施例B44之化合物，其中該化合物為根據式IIF1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B51. 如實施例B44之化合物，其中該化合物為根據式IIG1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B52. 如實施例B44之化合物，其中該化合物為根據式IIH1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B53. 如實施例B44之化合物，其中該化合物為根據式IIJ1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B54. 如實施例B44之化合物，其中該化合物為根據式IIK1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B55. 如實施例B44之化合物，其中該化合物為根據式IIL1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B56. 如實施例B44之化合物，其中該化合物為根據式IIM1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B57. 如實施例B44之化合物，其中該化合物為根據式IIN1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B58. 如實施例B44之化合物，其中該化合物為根據式IIP1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B59. 如實施例B44之化合物，其中該化合物為根據式IIQ1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B60. 如實施例B44之化合物，其中該化合物為根據式IIR1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B61. 如實施例B44之化合物，其中該化合物為根據式IIS1之化合物或其

鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B62. 如實施例B44之化合物，其中該化合物為根據式IIT1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B63. 如實施例B44之化合物，其中該化合物為根據式IIU1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B64. 如實施例B44之化合物，其中該化合物為根據式IIV1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B65. 如實施例B44之化合物，其中該化合物為根據式IIW1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B66. 如實施例B44之化合物，其中該化合物為根據式IIX1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B67. 如實施例B44之化合物，其中該化合物為根據式IIY1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B68. 如實施例B44之化合物，其中該化合物為根據式IIZ1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B69. 如實施例B44至B68中任一項之化合物，其中X為C-CN，Y為S，且R^{23}為$-N(R^{12})_2$。

B70. 如實施例B44至B69中任一項之化合物，其中R^{24}、R^{25}及R^{26}中之一或多者為鹵素(例如，F)。

B71. 如實施例B14、B16、B22、B23、B26、B28、B34、B35、B47、B49、B55、B56、B59、B61、B67及B68中任一項之化合物，其中各R^f為=O。

B72. 如實施例B14、B16、B22、B23、B26、B28、B34、B35、B47、

B49、B55、B56、B59、B61、B67及B68中任一項之化合物，其中各R^f不存在。

B73. 如實施例B12、B15、B18、B19、B24、B27、B30、B31、B45、B48、B51、B52、B57、B60、B63及B64中任一項之化合物，其中R^e為未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

B74. 如實施例B12、B15、B18、B19、B24、B27、B30、B31、B45、B48、B51、B52、B57、B60、B63及B64中任一項之化合物，其中R^e為-C(O)(3-6員碳環)。

B75. 如實施例B12至B74中任一項之化合物，其中各R^d為H。

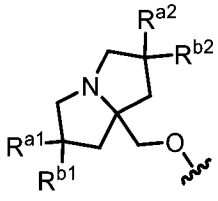
B76. 如實施例B12至B74中任一項之化合物，其中至少一個R^d係選自-OR^{12}及經-OH取代之C_{1-6}烷基。

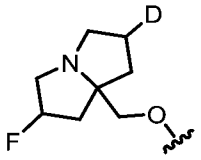
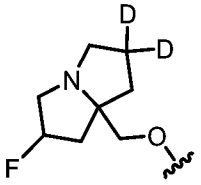
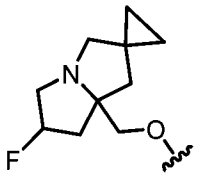
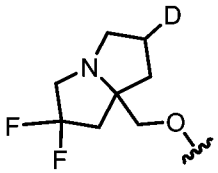
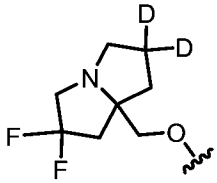
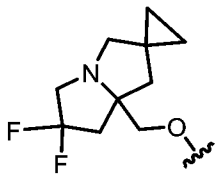
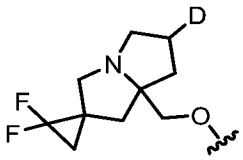
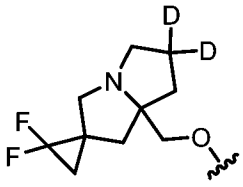
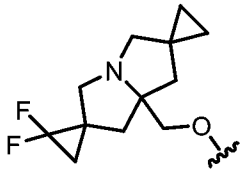
B77. 如實施例B1至B76中任一項之化合物，其中R^2為H。

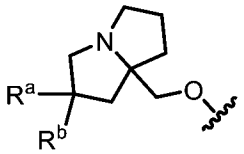
B78. 如實施例B1至B76中任一項之化合物，其中R^2係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

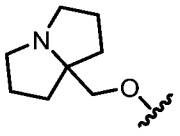
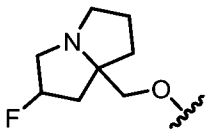
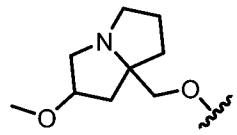
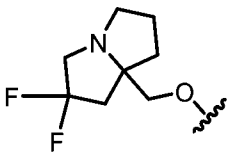
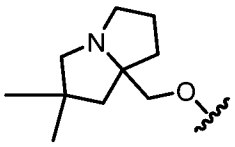
B79. 如實施例B78之化合物，其中R^2係選自C_{1-2}烷基。

B80. 如實施例B1至B79中任一項之化合物，其中R^1係選自-OR^8。

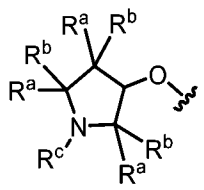
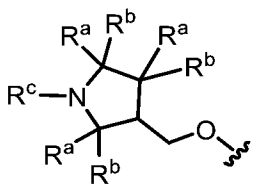
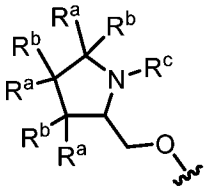
B81. 如實施例B80之化合物，其中R^1係選自：，其中R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}及R^{b2}各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中R^{a2}及R^{b2}可視情況連接在一起以形成3-6員碳環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

B82. 如實施例B81之化合物，其中R^1係選自：、、、、、、、及。

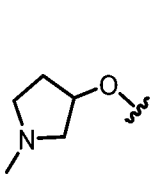
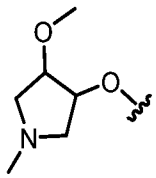
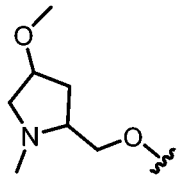
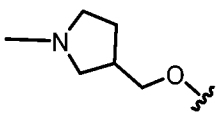
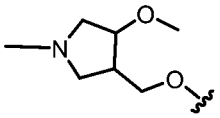
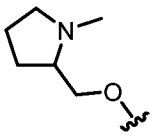
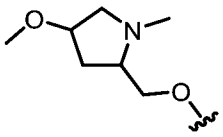
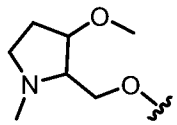
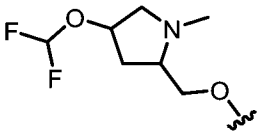
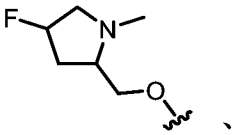
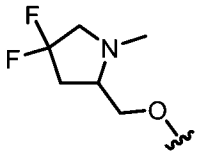
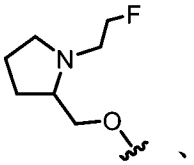
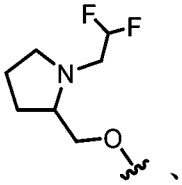
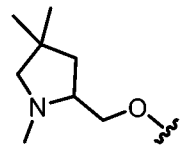
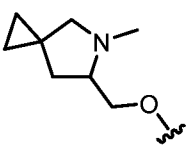
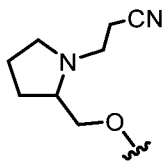
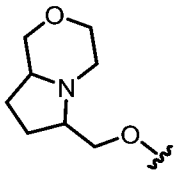
B83. 如實施例B80之化合物，其中R^1係選自：，其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

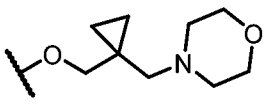
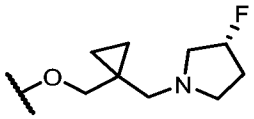
B84. 如實施例B83之化合物，其中R^1係選自：、、、及。

B85. 如實施例B80之化合物，其中R^1係選自：

、及，

其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中R^a及R^b或R^c視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

B86. 如實施例B85之化合物，其中R^1係選自：、、、、、、、、、、、、、、、及。

B87. 如實施例B1至B79中任一項之化合物，其中R^1係選自及。

B88. 如實施例B1至B87中任一項之化合物，其中R^5為H。

B89. 如實施例B1至B87中任一項之化合物，其中R^5為鹵素(例如，F或Cl)。

B90. 如實施例B1至B87中任一項之化合物，其中R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

B91. 如實施例B90之化合物，其中R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基。

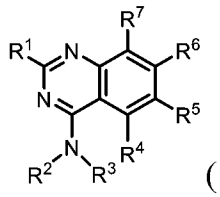
B92. 如實施例B91之化合物，其中R^5係選自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$及$-CH_2CH_3$。

B93. 如實施例B92之化合物，其中R^5為$-CF_3$。

B94. 如實施例B1至B93中任一項之化合物，其中該化合物不為表1中所

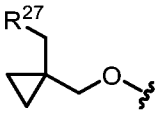
包括之化合物。

B95. 一種由式III'表示之化合物：



(III')

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-10員雜環；

R^4為H；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6員碳環或雜環)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素、-CN、3-6員碳環或雜環及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基、碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-$N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

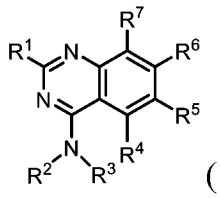
各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

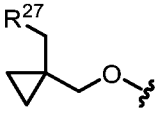
R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、-OR^{12}及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

B96. 一種由式III表示之化合物：



(III)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自-OR^8及

；

R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-10員雜環，前提條件為當該雜環含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}取代；

R^4為H；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取

代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6員碳環或雜環)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素、-CN、3-6員碳環或雜環及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基、碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-N(R^{12})$_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、-OR^{12}及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷

基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

B97. 如實施例B95或B96之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成4-7員雜環。

B98. 如實施例B97之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括1或2個選自O、S及N之雜原子的4-7員雜環。

B99. 如實施例B98之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括1或2個選自O、S及N之雜原子的4-7員雜環，其中該雜環經1-4個R^{11}取代。

B100. 如實施例B95至B99中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之吡咯啶。

B101. 如實施例B95至B99中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之氮雜環丁烷。

B102. 如實施例B95至B99中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之哌啶。

B103. 如實施例B95至B99中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之哌嗪。

B104. 如實施例B95至B99中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之吗啉或硫代嗎啉。

B105. 如實施例B95至B99中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括1-3個選自O、S及N之雜原子的7員雜環。

B106. 如實施例B95至B105中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經一或多個R^{11}取代之4-7員雜環，其中至少一個R^{11}係選自-OR^{12}及經-OH取代之C_{1-6}烷基。

B107. 如實施例B95至B106中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經一或多個R^{11}取代之4-7員雜環，其中至少一個R^{11}為未經取代之C_{1-6}烷基。

B108. 如實施例B95至B105中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代之4-7員雜環。

B109. 如實施例B95或B96之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成橋聯雜環。

B110. 如實施例B109之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括1或2個選自O、S及N之雜原子的7-9員橋聯雜環。

B111. 如實施例B110之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括1或2個選自O、S及N之雜原子的7-9員橋聯雜環，其中該橋聯雜環經1-4個R^{11}取代。

B112. 如實施例B109至B111中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之橋聯哌啶。

B113. 如實施例B109至B111中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之橋聯哌嗪。

B114. 如實施例B109至B111中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之橋聯吗啉或硫代嗎啉。

B115. 如實施例B109至B114中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經一或多個R^{11}取代之橋聯雜環，其中至少一個R^{11}係選自-OR^{12}及經-OH取代之C_{1-6}烷基。

B116. 如實施例B109至B115中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經一或多個R^{11}取代之橋聯雜環，其中至少一個R^{11}為未

經取代之C_{1-6}烷基。

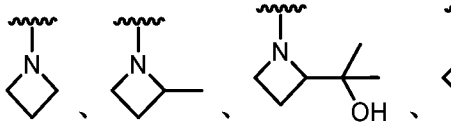
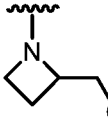
B117. 如實施例B109至B114中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代之橋聯雜環。

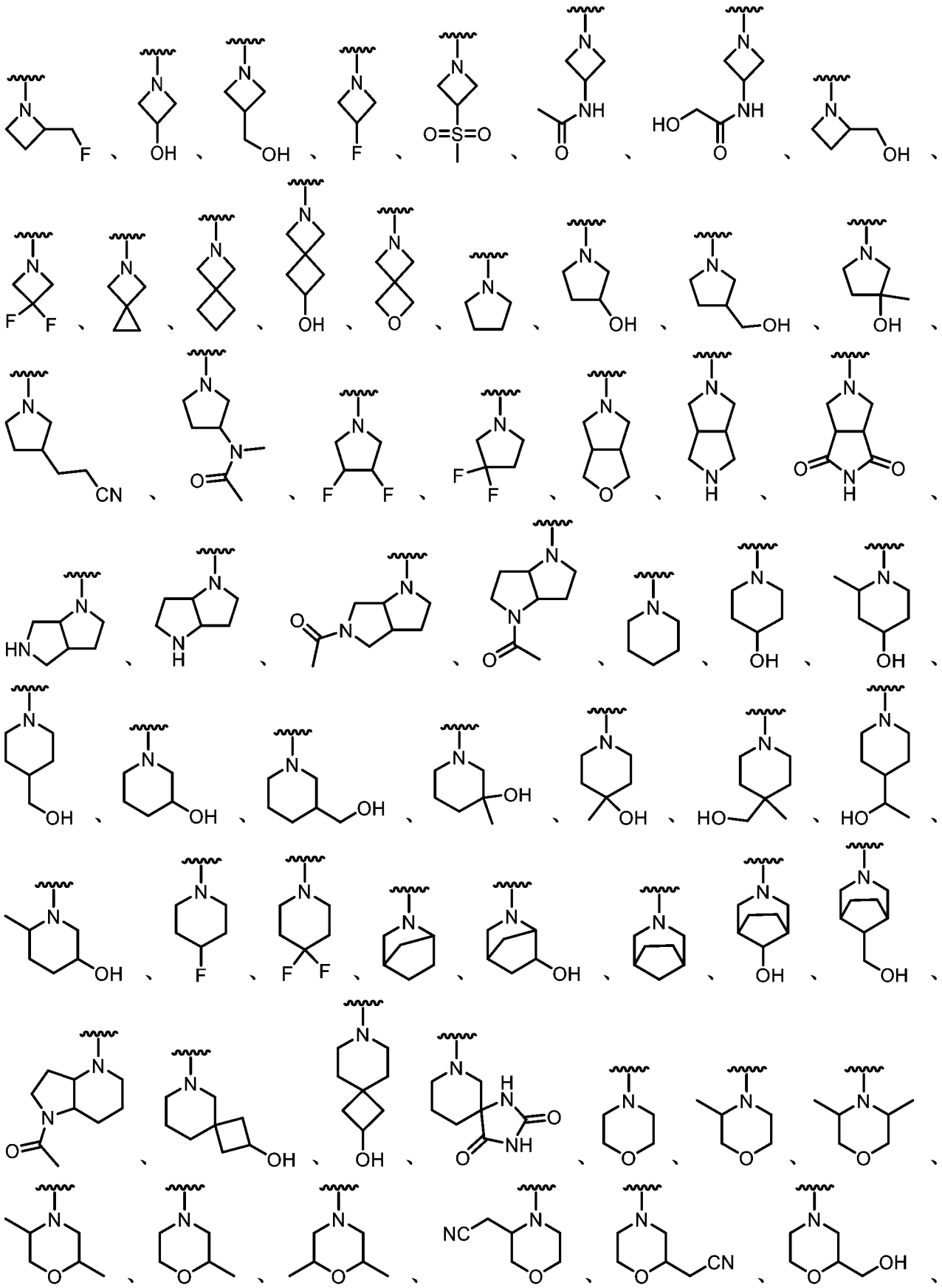
B118. 如實施例B95或B96之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成螺環。

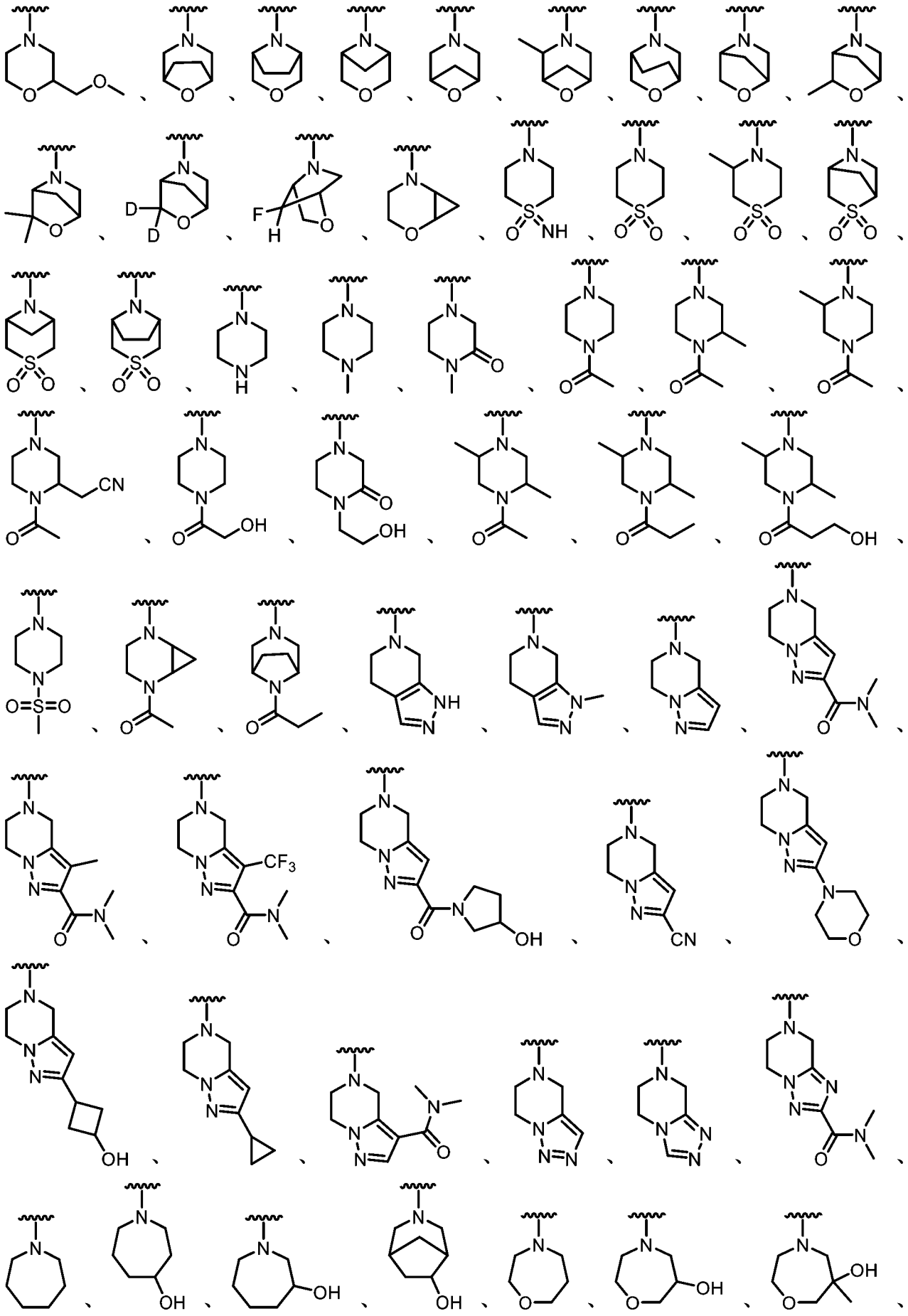
B119. 如實施例B95或B96之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括至少兩個環之稠環系統。

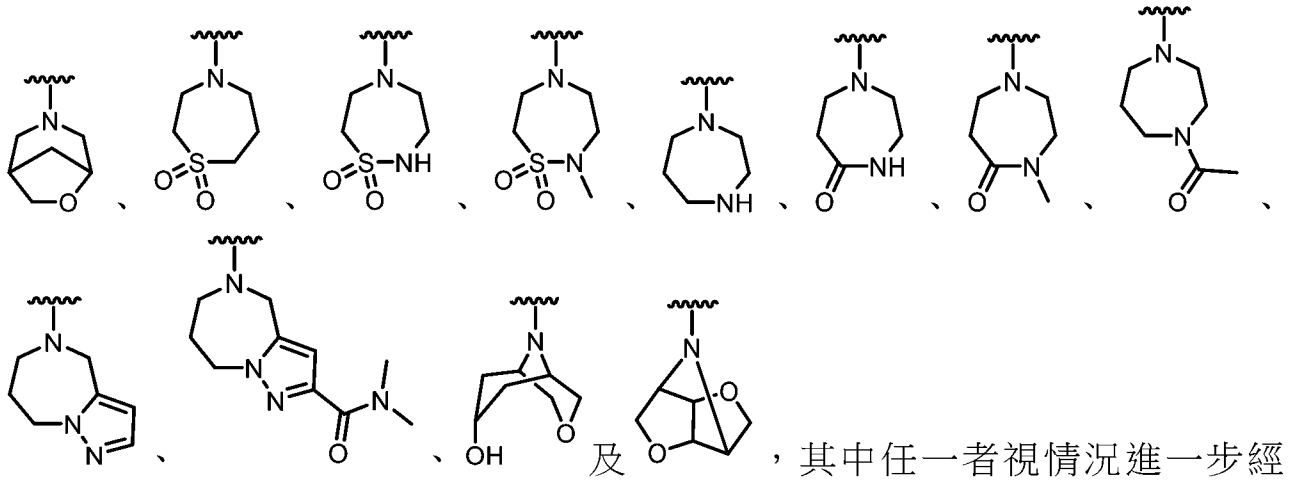
120. 如實施例B95至B107、B109至B116、B118及B119中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經一或多個R^{11}取代之4-10員雜環，其中該一或多個R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

B121. 如實施例B120之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經一或多個R^{11}取代之4-10員雜環，其中該一或多個R^{11}係獨立地選自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

B122. 如實施例B95至B121中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成選自以下之結構：、、、、

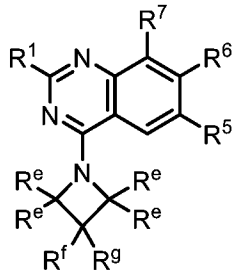






，其中任一者視情況進一步經一或多個R^{11}取代。

B123. 如實施例B95至B122中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIIA之化合物：



(IIIA)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^e係獨立地選自氘、氫、$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；且

R^f及R^g各自獨立地選自氫、氘、$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，或

R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之

3-6員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B124. 如實施例B123之化合物，其中各R^e、R^f及R^g係獨立地選自氫、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B125. 如實施例B123之化合物，其中各R^e、R^f及R^g係獨立地選自氫、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

B126. 如實施例B123至B125中任一項之化合物，其中各R^e為氫。

B127. 如實施例B123至B126中任一項之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B128. 如實施例B127之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代之3-6員碳環或雜環。

B129. 如實施例B127之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸

烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B130. 如實施例B127之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

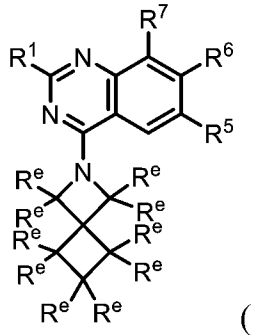
B131. 如實施例B130之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之環丙烷：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B132. 如實施例B127之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B133. 如實施例B132之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之氧雜環丁烷：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-

$S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B134. 如實施例B95至B122中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIIB之化合物：



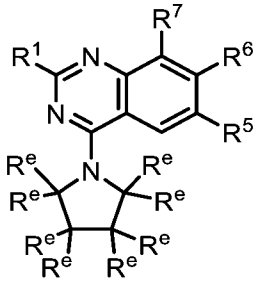
(IIIB)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^e係獨立地選自氫、氘、$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B135. 如實施例B134之化合物，其中各R^e為氫。

B136. 如實施例B95至B122中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIIC之化合物：



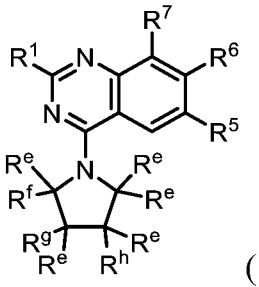
(IIIC)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^e係獨立地選自氫、氘、$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B137. 如實施例B136之化合物，其中各R^e為氫。

B138. 如實施例B95至B122中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIIC1之化合物：



(IIIC1)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^e係獨立地選自氫、氘、$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；且

R^f、R^g及R^h各自獨立地選自氫、氘、$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，視情況其中

(i) R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$

伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；或

(ii) R^g及R^h連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B139. 如實施例B138之化合物，其中各R^e為氫。

B140. 如實施例B138或B139之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B141. 如實施例B140之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B142. 如實施例B140之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員雜環：-OR^{12}、=O、-

C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

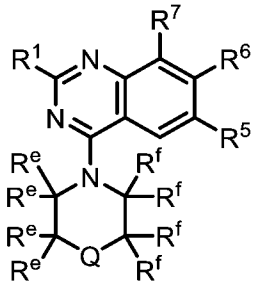
B143. 如實施例B138或B139之化合物，其中R^g及R^h連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B144. 如實施例B143之化合物，其中R^g及R^h連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B145. 如實施例B143之化合物，其中R^g及R^h連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B146. 如實施例B95至B122中任一項之化合物，其中該化合物為根據式

IIID之化合物：



(IIID)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

Q係選自CR^hR^j、NR^g、O、S及SO_2；

各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫，其中：

(i) R^e及R^f可視情況連接在一起以形成4-6員環；

(ii) 連接至相鄰原子之第一個R^f及第二個R^f可視情況連接在一起以形成3-5員環；

(iii) 連接至相鄰原子之第一個R^e及第二個R^e可視情況連接在一起以形成3-5員環；或

(iv) 連接至同一原子之第一個R^f及第二個R^f可視情況連接在一起以形成3-5員環，

其中由一或多個R^e及/或一或多個R^f形成之任何環未經取代或經一或多個R^{11}取代；

R^g當存在時為R^{11}；且

R^h及R^j當存在時係獨立地選自R^{11}及氫，或可視情況連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-4員碳環或雜環：$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B147. 如實施例B146之化合物，其中Q為NR^g。

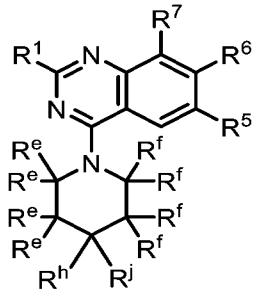
B148. 如實施例B147之化合物，其中R^g係選自-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B149. 如實施例B146之化合物，其中Q為O、S或SO_2。

B150. 如實施例B149之化合物，其中Q為O。

B151. 如實施例B146之化合物，其中Q為CR^hR^j。

B152. 如實施例B151之化合物，其中該化合物為根據式IIIE之化合物：



(IIIE)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B153. 如實施例B152之化合物，其中R^e及R^f連接在一起以形成4-6員環。

B154. 如實施例B152或B153之化合物，其中R^h及R^j係獨立地選自R^{11}及氫。

B155. 如實施例B152至B154中任一項之化合物，其中R^h及/或R^j係選自氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B156. 如實施例B152至B154中任一項之化合物，其中R^h及R^j各自為氫。

B157. 如實施例B152之化合物，其中R^h及R^j連接在一起以形成3-4員碳環

或雜環。

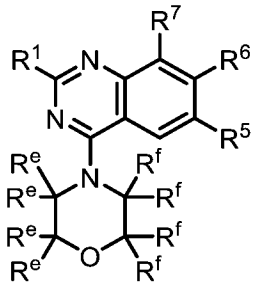
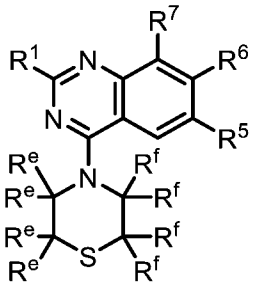
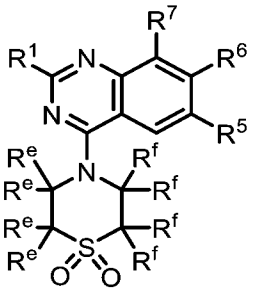
B158. 如實施例B157之化合物，其中R^h及R^j連接在一起以形成未經取代之3-4員碳環或雜環。

B159. 如實施例B157之化合物，其中R^h及R^j連接在一起以形成經一或多個選自以下之取代基取代之3-4員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

B160. 如實施例B157至B159中任一項之化合物，其中並無一或多個R^e及/或一或多個R^f之組合連接在一起以形成環。

B161. 如實施例B157至B160中任一項之化合物，其中各R^e及R^f為氫。

B162. 如實施例B146之化合物，其中該化合物為根據式IIIF、IIIG或IIIH之化合物：


(IIIF)、

(IIIG)或

(IIIH)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B163. 如實施例B162之化合物，其中該化合物為式IIIF化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B164. 如實施例B162之化合物，其中該化合物為式IIIG化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

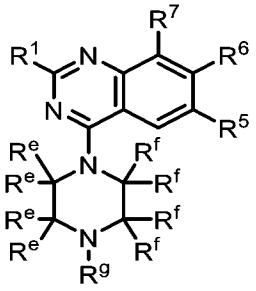
B165. 如實施例B162之化合物，其中該化合物為式IIIH化合物或其鹽(例

如，醫藥學上可接受之鹽)。

B166. 如實施例B162至B165中任一項之化合物，其中各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫。

B167. 如實施例B162至B165中任一項之化合物，其中R^e及R^f連接在一起以形成4-6員環。

B168. 如實施例B146之化合物，其中該化合物為根據式IIIJ之化合物：



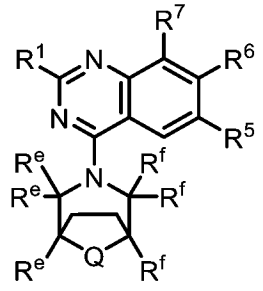
(IIIJ)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

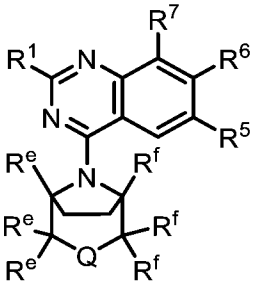
B169. 如實施例B168之化合物，其中各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫。

B170. 如實施例B168之化合物，其中R^e及R^f連接在一起以形成4-6員環。

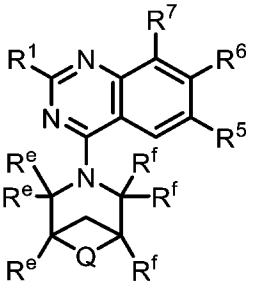
B171. 如實施例B146至B170中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ或IIIR之化合物：



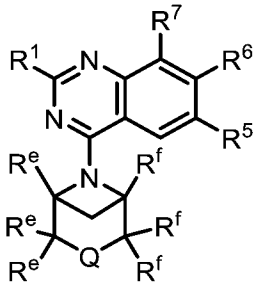
(IIIK)、



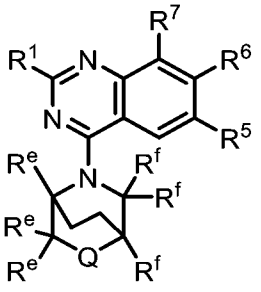
(IIIL)、



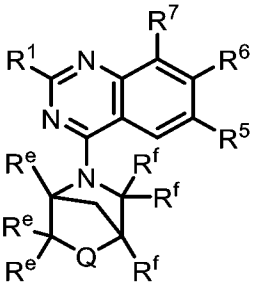
(IIIM)、



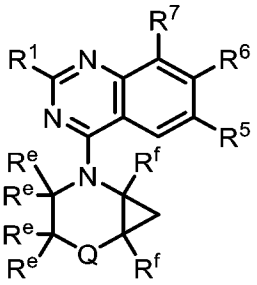
(IIIN)、



(IIIP)、



(IIIQ)或



(IIIR)，

或鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫；

R^g當存在時為R^{11}；且

R^h及R^j當存在時係獨立地選自R^{11}及氫。

B172. 如實施例B171之化合物，其中該化合物為式IIIK化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B173. 如實施例B171之化合物，其中該化合物為式IIIL化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B174. 如實施例B171之化合物，其中該化合物為式IIIM化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B175. 如實施例B171之化合物，其中該化合物為式IIIN化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B176. 如實施例B171之化合物，其中該化合物為式IIIP化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B177. 如實施例B171之化合物，其中該化合物為式IIIQ化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B178. 如實施例B171之化合物，其中該化合物為式IIIR化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B179. 如實施例B171至B178中任一項之化合物，其中Q係選自CR^hR^j、NR^g及O。

B180. 如實施例B179之化合物，其中Q為CR^hR^j。

B181. 如實施例B180之化合物，其中R^h及R^j係獨立地選自R^{11}及氫。

B182. 如實施例B181之化合物，其中R^h及/或R^j係選自-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B183. 如實施例B181之化合物，其中R^h及R^j各自為氫。

B184. 如實施例B179之化合物，其中Q為NR^g。

B185. 如實施例B184之化合物，其中R^g係選自-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B186. 如實施例B179之化合物，其中Q為O。

B187. 如實施例B171至B178中任一項之化合物，其中Q為S或SO_2。

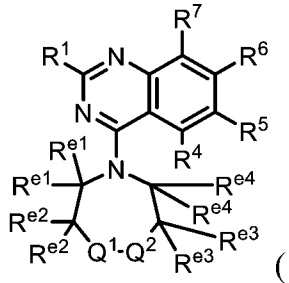
B188. 如實施例B171至B187中任一項之化合物，其中各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫。

B189. 如實施例B188之化合物，其中R^e及/或R^f係選自氘、-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

B190. 如實施例B188之化合物，其中各R^e及R^f為氫。

B191. 如實施例B146至B170中任一項之化合物，其中該化合物為根據式

IIIS之化合物：



(IIIS)

或鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

Q^1係選自NR^{g1}、O、$SR^h{}_2$及CR^iR^j；

Q^2係選自NR^{g2}、O、$SR^h{}_2$及CR^iR^j；

R^{g1}及R^{g2}當存在時係獨立地選自氫、-C(O)(C_{1-6}烷基)及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^h不存在或當存在時係獨立地選自=O、=N(R^{14})及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^i及R^j當存在時係獨立地選自氫、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；且

各R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}及R^{e4}係獨立地選自氫、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，

其中

(i) R^{e2}及R^{e3}視情況連接在一起以形成5-6員環；或

(ii) 當Q^2為NR^{g2}時，R^{g2}及R^{e3}與其所連接之原子視情況連接在一起以形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之5員雜環或雜芳基，其中各R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-$C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、-$C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、-$C(O)N(R^{14})_2$、-$S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、-$N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、-$N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B192. 如實施例B191之化合物，其中Q^1及Q^2各自為CR^iR^j。

B193. 如實施例B192之化合物，其中至少一個R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}或R^{e4}係選自-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-$C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、-$C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、-$C(O)N(R^{14})_2$、-$S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、-$N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、-$N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B194. 如實施例B193之化合物，其中各R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}及R^{e4}為氫。

B195. 如實施例B192之化合物，其中R^{e2}及R^{e3}連接在一起以形成5-6員環。

B196. 如實施例B191之化合物，其中Q^1為CR^iR^j且Q^2為NR^{g2}。

B197. 如實施例B196之化合物，其中R^{g2}及R^{e3}與其所連接之原子連接在一起以形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之5員雜環或雜芳基。

B198. 如實施例B196之化合物，其中R^{g2}係選自氫、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B199. 如實施例B191之化合物，其中Q^2為CR^iR^j且Q^1為NR^{g1}。

B200. 如實施例B199之化合物，其中R^{g1}係選自氫、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B201. 如實施例B199或B200之化合物，其中各R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}及R^{e4}為氫。

B202. 如實施例B191之化合物，其中(i) Q^1為CR^iR^j且Q^2為O，或(ii) Q^2為CR^iR^j且Q^1為O。

B203. 如實施例B202之化合物，其中各R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}及R^{e4}為氫。

B204. 如實施例B202之化合物，其中R^{e2}及R^{e3}連接在一起以形成5-6員環。

B205. 如實施例B191之化合物，其中(i) Q^1為CR^iR^j且Q^2為SR^h_2，或(ii) Q^2為CR^iR^j且Q^1為SR^h_2。

B206. 如實施例B205之化合物，其中各R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}及R^{e4}為氫。

B207. 如實施例B205之化合物，其中R^{e2}及R^{e3}連接在一起以形成5-6員環。

B208. 如實施例B205至B207中任一項之化合物，其中各R^h為=O。

B209. 如實施例B192至B208中任一項之化合物，其中各R^i及R^j係獨立地選自氫、氘、-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-$C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、-$C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、-$C(O)N(R^{14})_2$、-$S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、-$N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、-$N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B210. 如實施例B209之化合物，其中各R^i及R^j為氫。

B211. 如實施例B191之化合物，其中(i) NR^{g1}及Q^2為SR^h_2，或(ii) NR^{g2}及Q^1為SR^h_2。

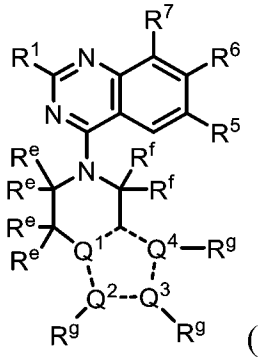
B212. 如實施例B211之化合物，其中各R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}及R^{e4}為氫。

B213. 如實施例B211之化合物，其中R^{e2}及R^{e3}連接在一起以形成5-6員

環。

B214. 如實施例B211至B213中任一項之化合物，其中各R^h為=O。

B215. 如實施例B146至B170中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIIT之化合物：



(IIIT)，

或鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

虛線表示單鍵或雙鍵，使得含有Q^1、Q^2、Q^3及Q^4之環為芳族；

Q^1、Q^2、Q^3及Q^4係獨立地選自C及N，其中Q^1、Q^2、Q^3及Q^4中之至少一者為N；

各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫；且

各R^g不存在或係獨立地選自R^{11}及氫。

B216. 如實施例B215之化合物，其中Q^1為C。

B217. 如實施例B216之化合物，其中Q^2為C，Q^3為N，且Q^4為N。

B218. 如實施例B215之化合物，其中Q^1為N。

B219. 如實施例B218之化合物，其中Q^2為N，且Q^3及Q^4為C。

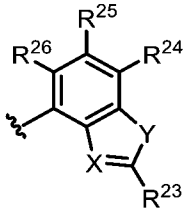
B220. 如實施例B218之化合物，其中Q^2及Q^3為N，且Q^4為C。

B221. 如實施例B218之化合物，其中Q^3及Q^4為N，且Q^2為C。

B222. 如實施例B218之化合物，其中Q^2及Q^4為N，且Q^3為C。

B223. 如實施例B215至B222中任一項之化合物，其中各R^g為氫或不存在。

B224. 如實施例B95至B223中任一項之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基。

B225. 如實施例B224之化合物，其中R^6係選自：，其中：

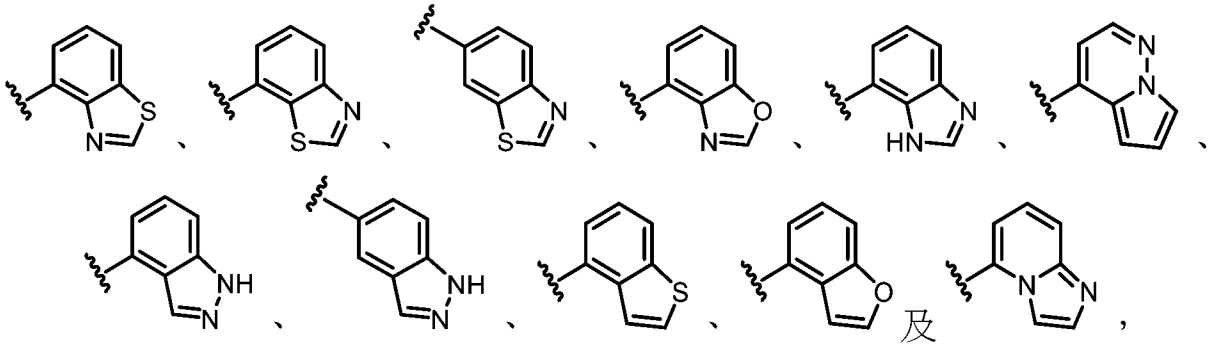
X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

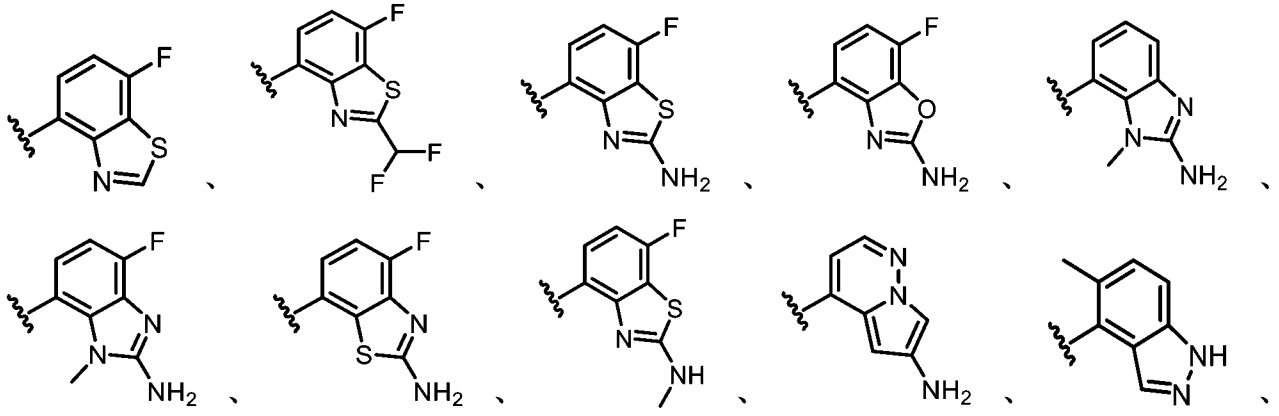
R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

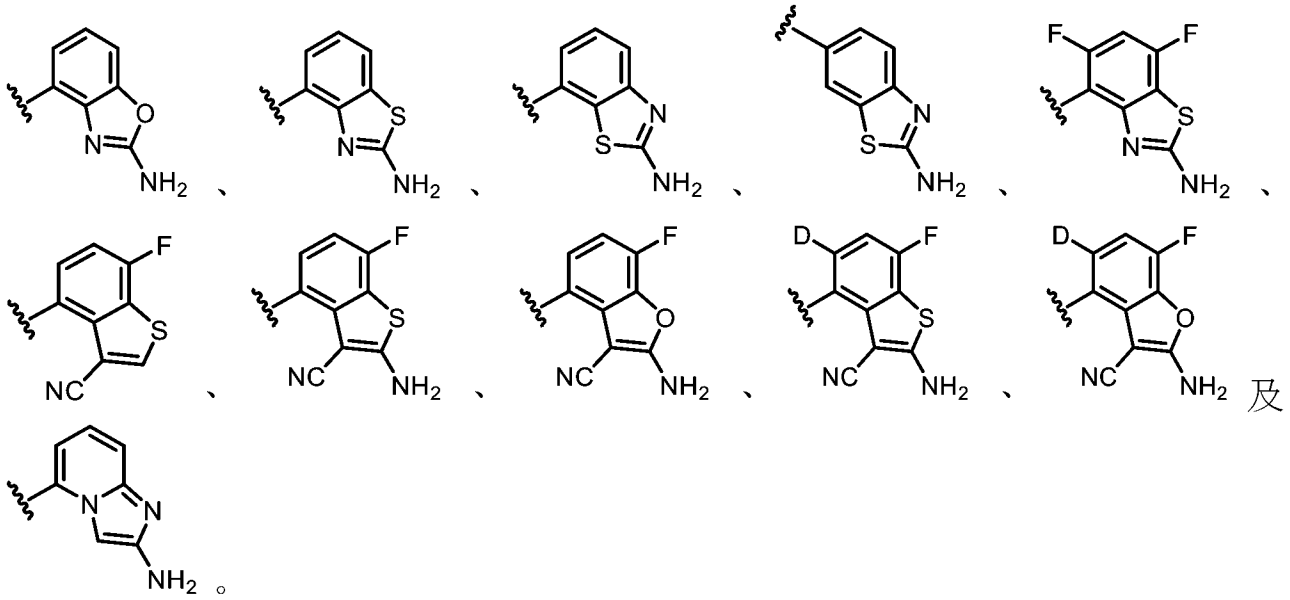
B226. 如實施例B224或B225之化合物，其中R^6係選自：



其中任一者經一或多個R^{15}取代。

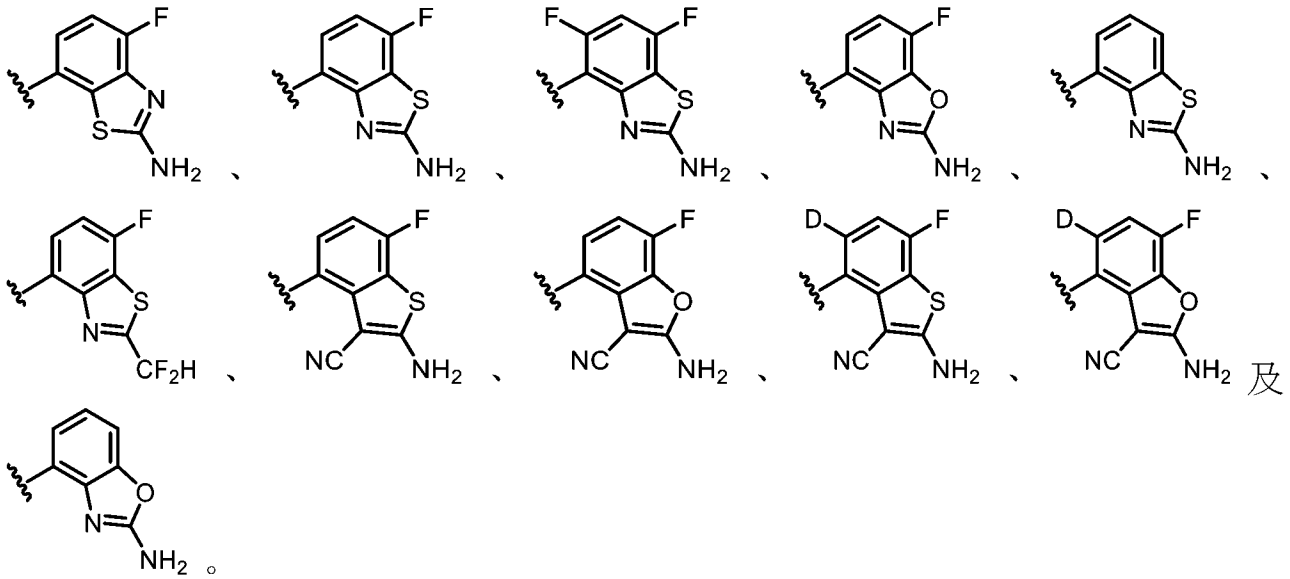
B227. 如實施例B224至B226中任一項之化合物，其中R^6係選自：





及。

B228. 如實施例B224至B227中任一項之化合物，其中R^6係選自：

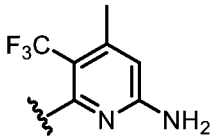


及

。

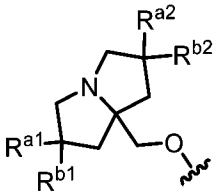
B229. 如實施例B95至B223中任一項之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之單環雜芳基。

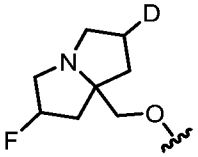
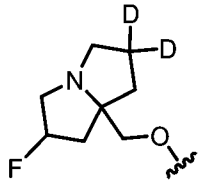
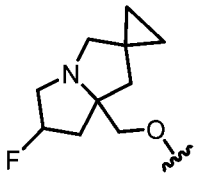
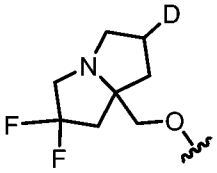
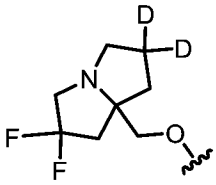
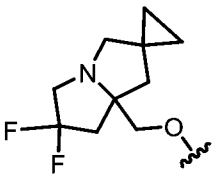
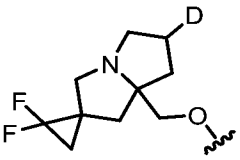
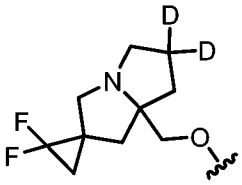
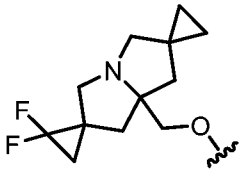
B230. 如實施例B229之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之吡啶。

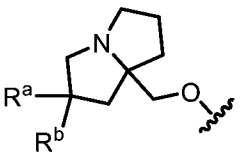
B231. 如實施例B230之化合物，其中R^6具有結構 

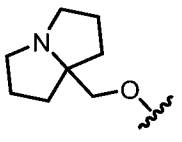
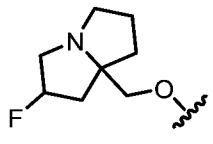
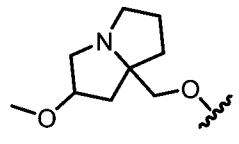
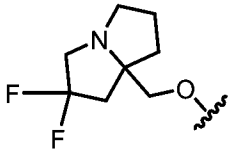
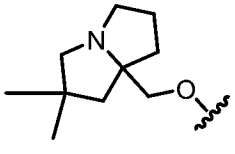
。

B232. 如實施例B95至B231中任一項之化合物，其中R^1係選自-OR^8。

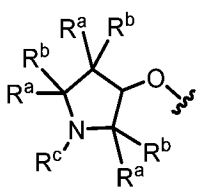
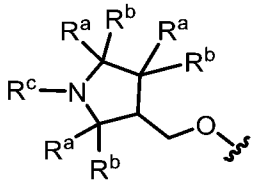
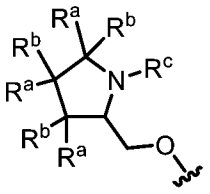
B233. 如實施例B232之化合物，其中R^1係選自：，其中R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}及R^{b2}各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中R^{a2}及R^{b2}可視情況連接在一起以形成3-6員碳環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

B234. 如實施例B233之化合物，其中R^1係選自：、、、、、、、及。

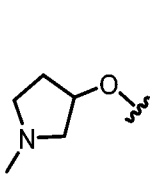
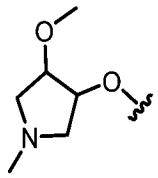
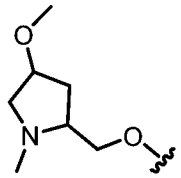
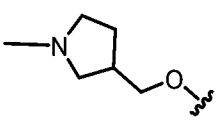
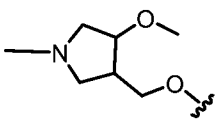
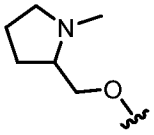
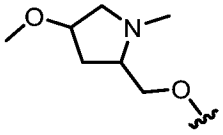
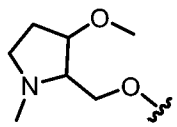
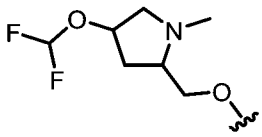
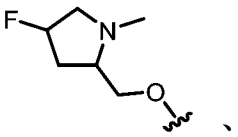
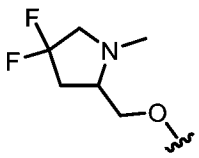
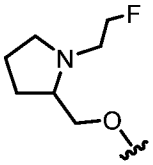
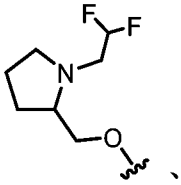
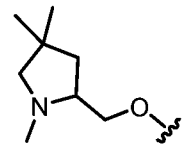
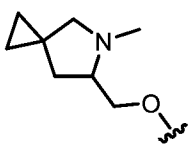
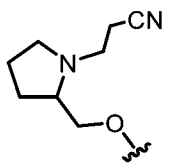
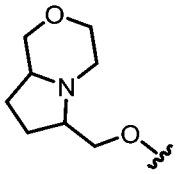
B235. 如實施例B232之化合物，其中R^1係選自：，其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

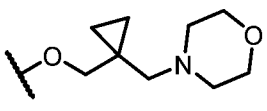
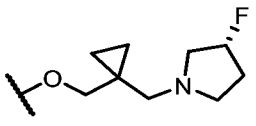
B236. 如實施例B235之化合物，其中R^1係選自：、、、及。

B237. 如實施例B232之化合物，其中R^1係選自：


、

及

，

其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中R^a及R^b或R^c視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

B238. 如實施例B237之化合物，其中R^1係選自：
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
及
。

B239. 如實施例B95至B231中任一項之化合物，其中R^1係選自
及
。

B240. 如實施例B95至B239中任一項之化合物，其中各R^{11}係獨立地選自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

B241. 如實施例B95至B240中任一項之化合物，其中R^5為鹵素(例如，F

或Cl)。

B242. 如實施例B95至B240中任一項之化合物，其中R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

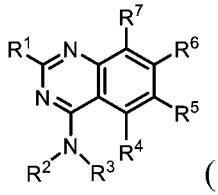
B243. 如實施例B242之化合物，其中R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基。

B244. 如實施例B243之化合物，其中R^5係選自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$及$-CH_2CH_3$。

B245. 如實施例B244之化合物，其中R^5為$-CF_3$。

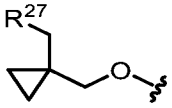
B246. 如實施例B95至B245中任一項之化合物，其中該化合物不為表2中所包括之化合物。

B247. 一種由式I表示之化合物：



(I)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自$-OR^8$及；

R^2係選自H及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之3-11員碳環；

R^4為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、$-OR^{12}$、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{10}係獨立地選自$-OR^{12}$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OH$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{14}$、-CN、$-N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、$-N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環。

B248. 如實施例B247之化合物，其中R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之3-6員碳環。

B249. 如實施例B248之化合物，其中R^3為經1-4個R^{10}取代之3-6員碳環。

B250. 如實施例B248之化合物，其中R^3為經0-4個R^{10}取代之環丙烷。

B251. 如實施例B248之化合物，其中R^3為經0-4個R^{10}取代之環丁烷。

B252. 如實施例B248之化合物，其中R^3為經0-4個R^{10}取代之環戊烷。

B253. 如實施例B248之化合物，其中R^3為經0-4個R^{10}取代之環己烷。

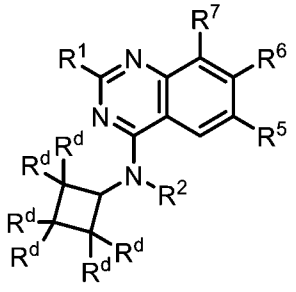
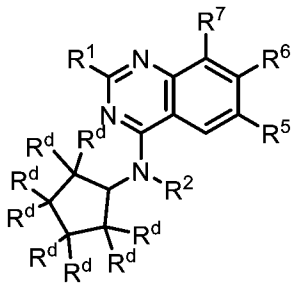
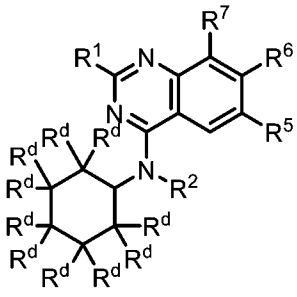
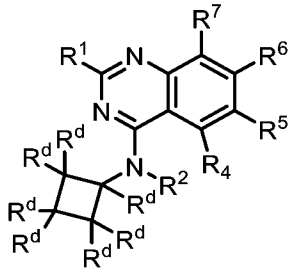
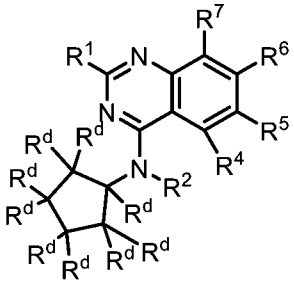
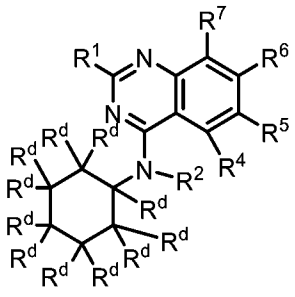
B254. 如實施例B247至B249中任一項之化合物，其中R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之螺環。

B255. 如實施例B247至B249中任一項之化合物，其中R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之橋聯碳環。

B256. 如實施例B247至B255中任一項之化合物，其中R^3經一或多個R^{10}取代，其中至少一個R^{10}係選自-OR^{12}及經-OH取代之C_{1-6}烷基。

B257. 如實施例B247至B256中任一項之化合物，其中R^3經一或多個R^{10}取代，其中至少一個R^{10}為未經取代之C_{1-6}烷基。

B258. 如實施例B247至B257中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IA、IB、IC、ID、IE或IF之化合物：


(IA)、

(IB)、

(IC)、

(ID)、

(IE)、

(IF)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^d係獨立地選自H、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷

基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B259. 如實施例B258之化合物，其中該化合物為根據式IA之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B260. 如實施例B258之化合物，其中該化合物為根據式IB之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B261. 如實施例B258之化合物，其中該化合物為根據式IC之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B262. 如實施例B258之化合物，其中該化合物為根據式ID之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

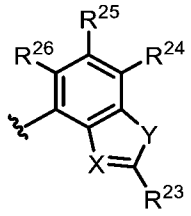
B263. 如實施例B258之化合物，其中該化合物為根據式IE之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B264. 如實施例B258之化合物，其中該化合物為根據式IF之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B265. 如實施例B258至B264中任一項之化合物，其中至少一個R^d係選自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B266. 如實施例B265之化合物，其中至少一個R^d係選自-OR^{12}及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B267. 如實施例B247至B266中任一項之化合物，其中R^6係選自：


，其中：

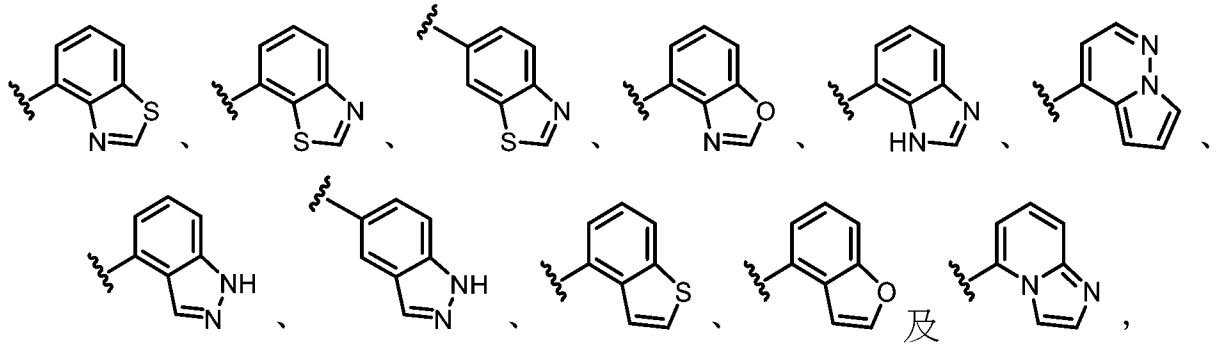
X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

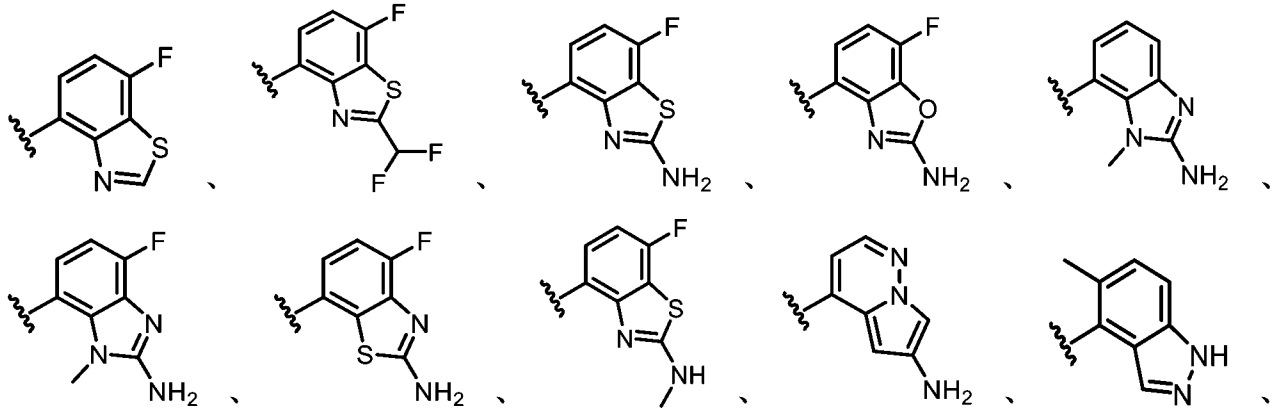
R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

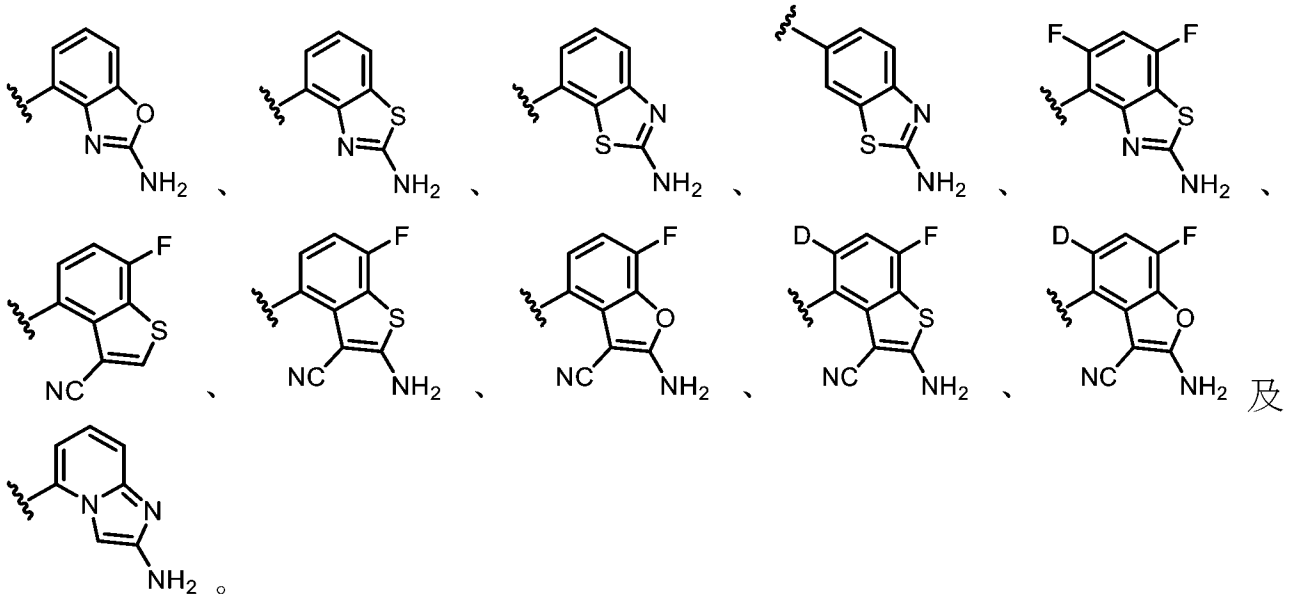
B268. 如實施例B247至B267中任一項之化合物，其中R^6係選自：


及

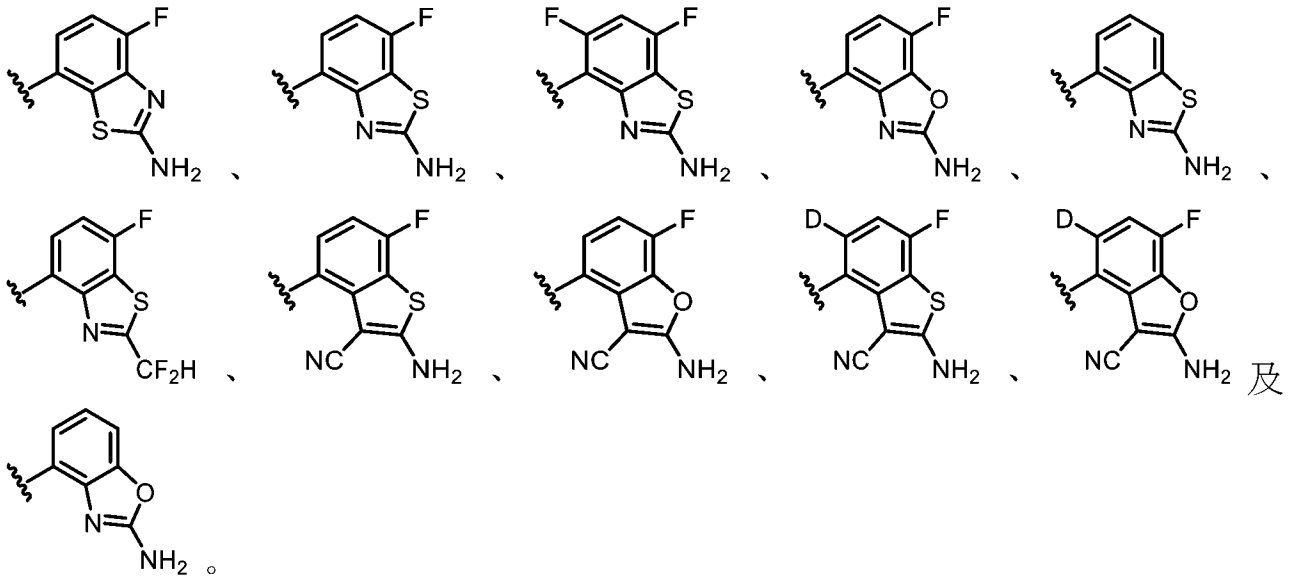
其中任一者經一或多個R^{15}取代。

B269. 如實施例B247至B268中任一項之化合物，其中R^6係選自：

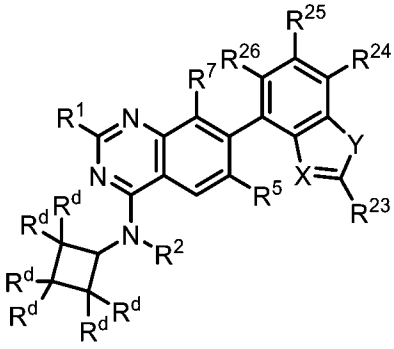




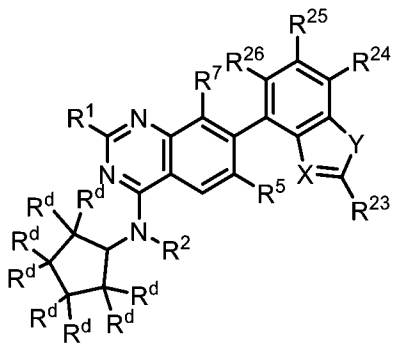
B270. 如實施例B247至B269中任一項之化合物，其中R^6係選自：



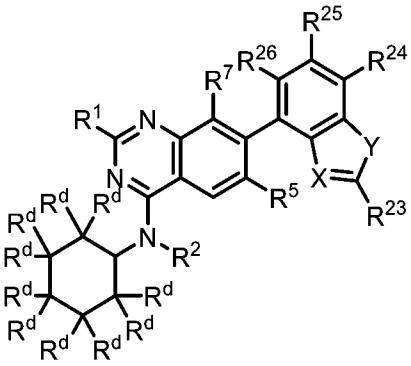
B271. 如實施例B247至B270中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IA1、IB1、IC1、ID1、IE1或IF1之化合物：



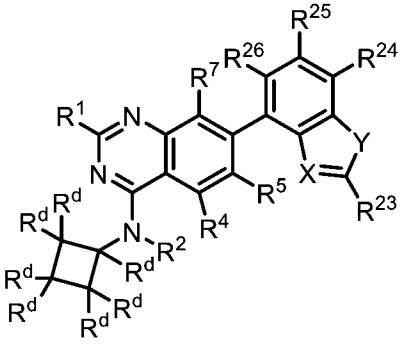
(IA1)、



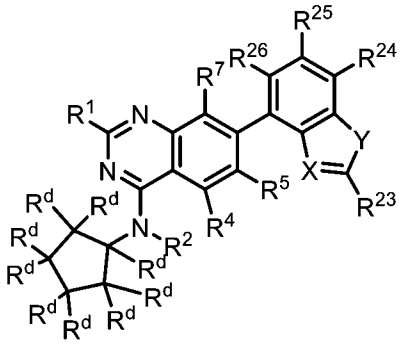
(IB1)、



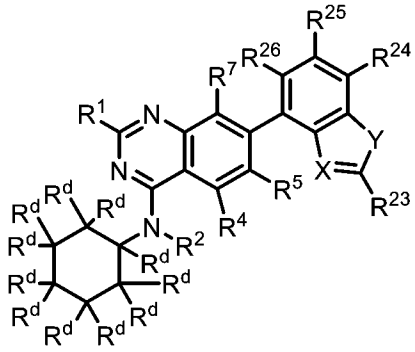
(IC1)、



(ID1)、



(IE1)、



(IF1)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^d係獨立地選自H、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

B272. 如實施例B271之化合物，其中該化合物為根據式IA1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B273. 如實施例B271之化合物，其中該化合物為根據式IB1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B274. 如實施例B271之化合物，其中該化合物為根據式IC1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B275. 如實施例B271之化合物，其中該化合物為根據式ID1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

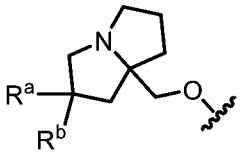
B276. 如實施例B271之化合物，其中該化合物為根據式IE1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

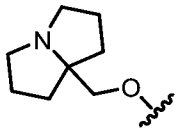
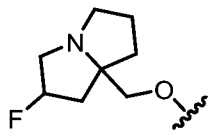
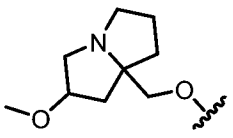
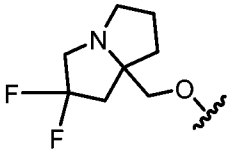
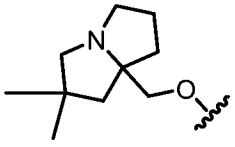
B277. 如實施例B271之化合物，其中該化合物為根據式IF1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B278. 如實施例B271至B277中任一項之化合物，其中X為C-CN，Y為S，且R^{23}為$-N(R^{12})_2$。

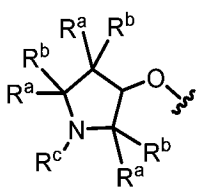
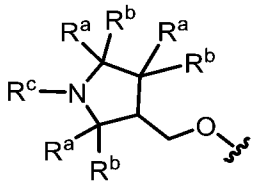
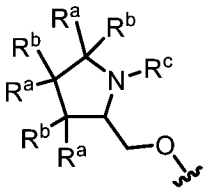
B279. 如實施例B271至B278中任一項之化合物，其中R^{24}、R^{25}及R^{26}中之一或多者為鹵素(例如，F)。

B280. 如實施例B247至B279中任一項之化合物，其中R^1係選自$-OR^8$。

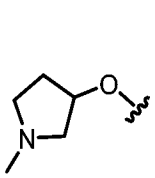
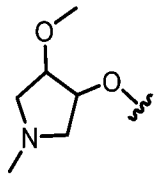
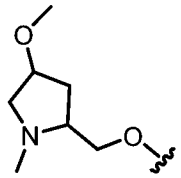
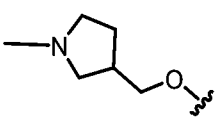
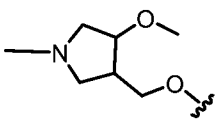
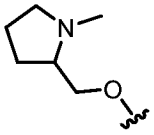
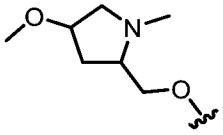
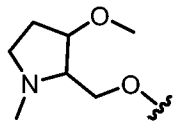
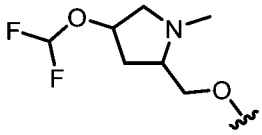
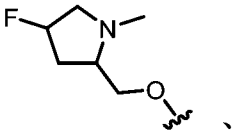
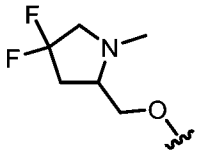
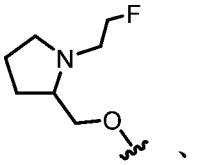
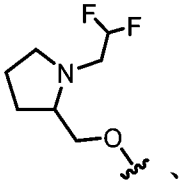
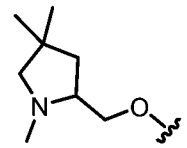
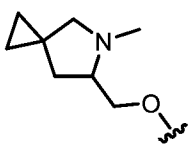
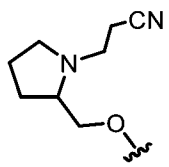
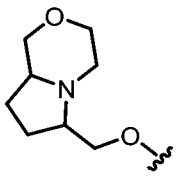
B281. 如實施例B280之化合物，其中R^1係選自：，其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

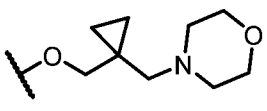
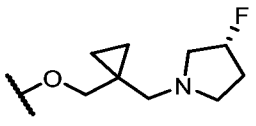
B282. 如實施例B281之化合物，其中R^1係選自：、、、及。

B283. 如實施例B280之化合物，其中R^1係選自：

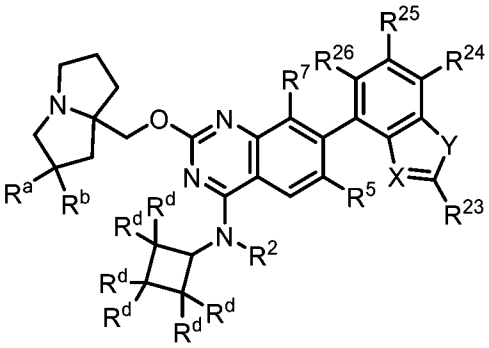

、

及

，

其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中R^a及R^b或R^c視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環。

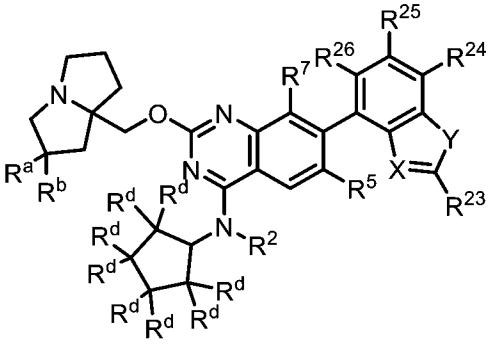
B284. 如實施例B283之化合物，其中R^1係選自：
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
及
。

B285. 如實施例B247至B279中任一項之化合物，其中R^1係選自
及
。

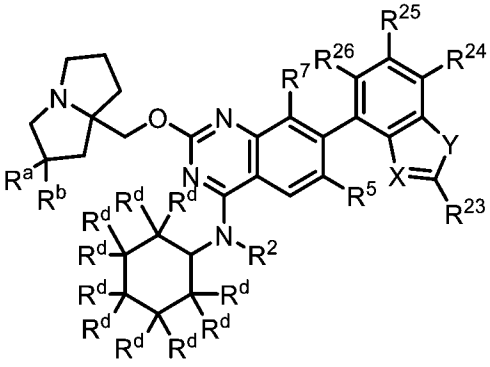
B286. 如實施例B247至B285中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IA2、IB2、IC2、ID2、IE2或IF2之化合物：



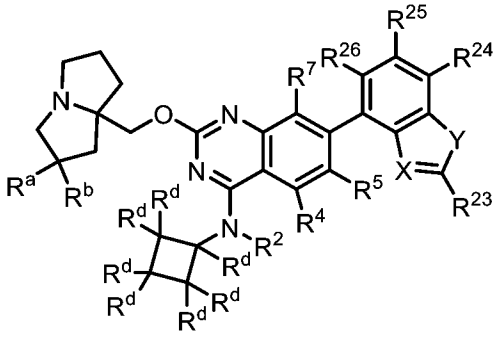
(IA2)、



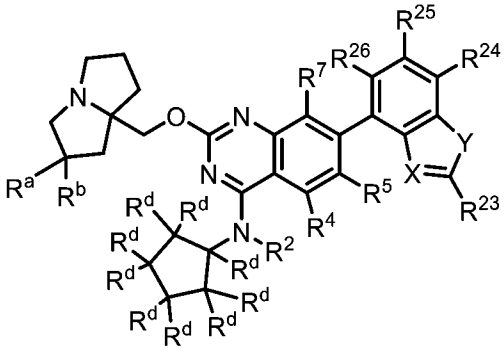
(IB2)、



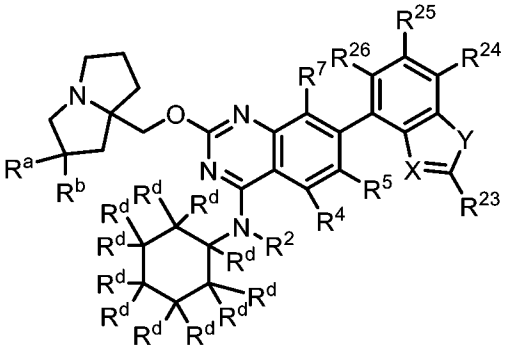
(IC2)、



(ID2)、



(IE2)、



(IF2)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^d係獨立地選自H、$-OR^{12}$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OH、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何

C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

B287. 如實施例B286之化合物，其中該化合物為根據式IA2之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B288. 如實施例B286之化合物，其中該化合物為根據式IB2之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B289. 如實施例B286之化合物，其中該化合物為根據式IC2之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B290. 如實施例B286之化合物，其中該化合物為根據式ID2之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B291. 如實施例B286之化合物，其中該化合物為根據式IE2之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B292. 如實施例B286之化合物，其中該化合物為根據式IF2之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B293. 如實施例B286至B292中任一項之化合物，其中R^a為鹵素(例如，F)。

B294. 如實施例B286至B293中任一項之化合物，其中R^b為H。

B295. 如實施例B286至B294中任一項之化合物，其中X為C-CN，Y為

S，且R^{23}為-$N(R^{12})_2$。

B296. 如實施例B286至B295中任一項之化合物，其中R^{24}、R^{25}及R^{26}中之一或多者為鹵素(例如，F)。

B297. 如實施例B247至B296中任一項之化合物，其中R^2為H。

B298. 如實施例B247至B296中任一項之化合物，其中R^2係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

B299. 如實施例B298之化合物，其中R^2係選自C_{1-2}烷基。

B300. 如實施例B247至B299中任一項之化合物，其中R^5為H。

B301. 如實施例B247至B299中任一項之化合物，其中R^5為鹵素(例如，F或Cl)。

B302. 如實施例B247至B299中任一項之化合物，其中R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

B303. 如實施例B302之化合物，其中R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基。

B304. 如實施例B303之化合物，其中R^5係選自-CF_2H、-CF_3、-CH_2CN及-CH_2CH_3。

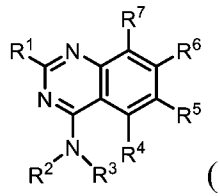
B305. 如實施例B304之化合物，其中R^5為-CF_3。

B306. 如實施例B247至B305中任一項之化合物，其中R^7為H。

B307. 如實施例B247至B305中任一項之化合物，其中R^7為鹵素(例如，F或Cl)。

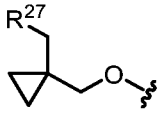
B308. 如實施例B247至B305中任一項之化合物，其中R^7為-CN。

B309. 一種由式IV表示之化合物：



(IV)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^2係選自H及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之C_{1-6}烷基；

R^4為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、-OR^{12}、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{10}係獨立地選自-OR^{14}、=O、-CN、-$N(R^{14})_2$、3-6員碳環、5-6員雜芳基、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})C(O)$(C_{1-6}烷基)、C_{1-6}烷基及鹵素，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}取代，且任何5-6員雜芳基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、$-N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

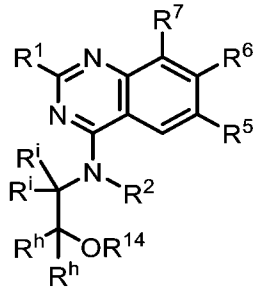
各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環。

B310. 如實施例B309之化合物，其中該化合物為根據式IVA之化合物：



(IVA)，

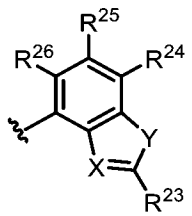
或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^i及R^h係獨立地選自H及R^{10}。

B311. 如實施例B310之化合物，其中各R^i及R^h係獨立地選自H及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B312. 如實施例B310或B311之化合物，其中R^{14}為H。

B313. 如實施例B309至B312中任一項之化合物，其中R^6係選自：



，其中：

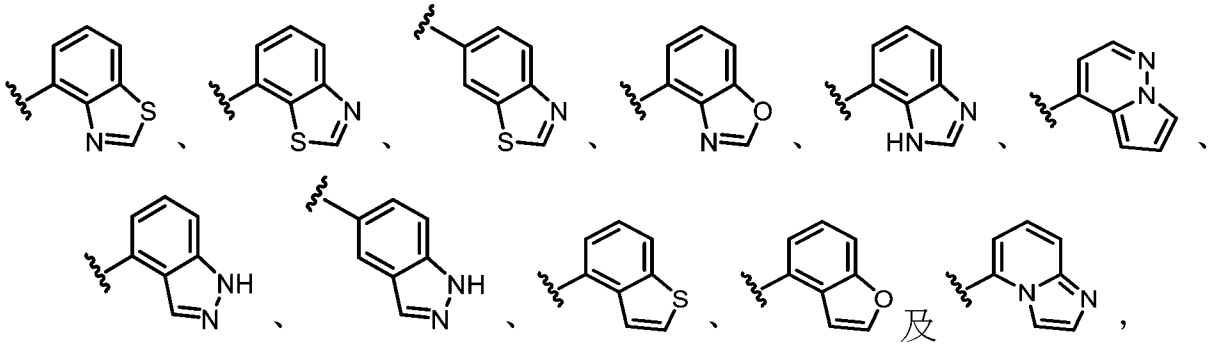
X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

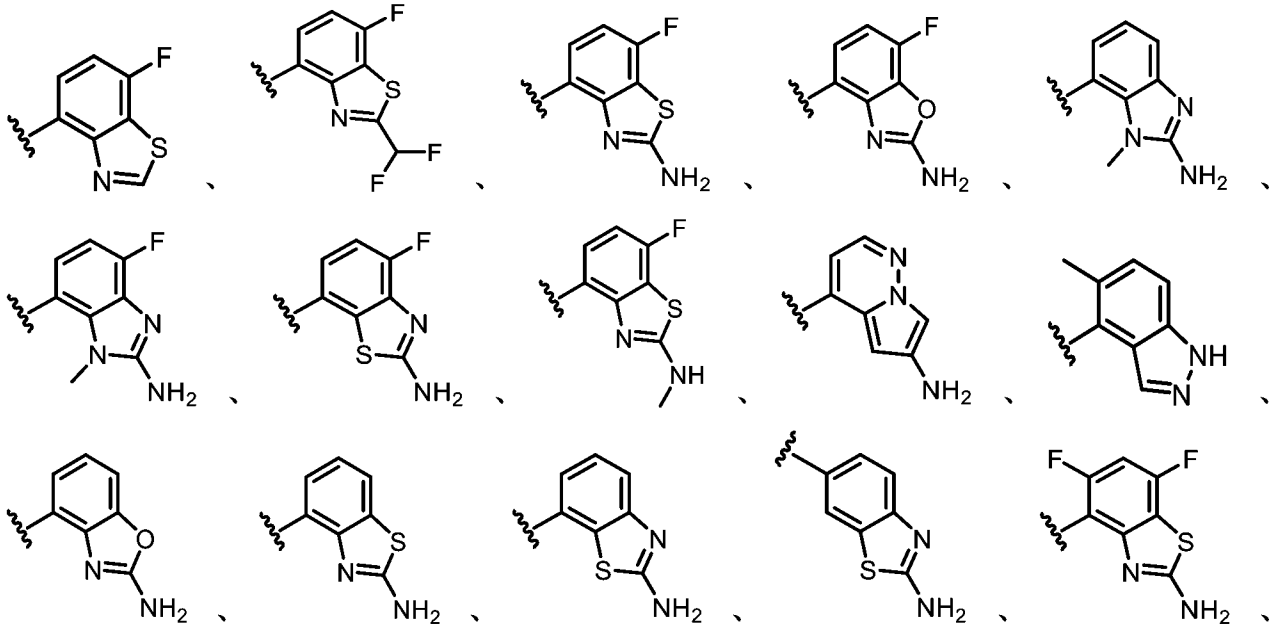
R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

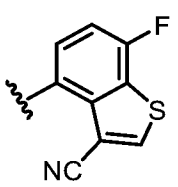
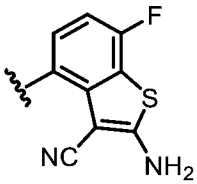
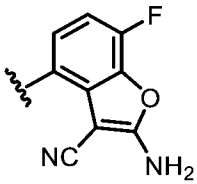
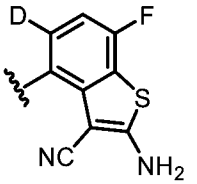
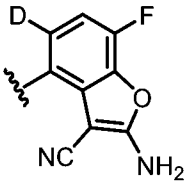
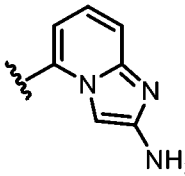
B314. 如實施例B309至B313中任一項之化合物，其中R^6係選自：



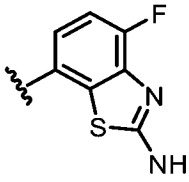
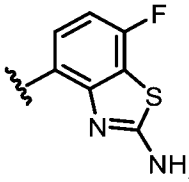
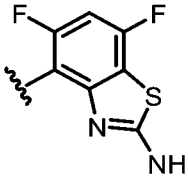
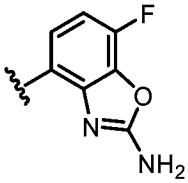
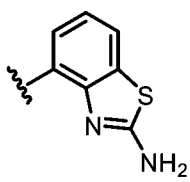
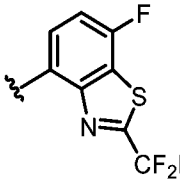
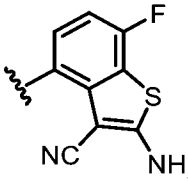
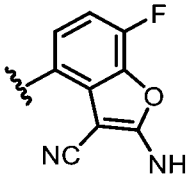
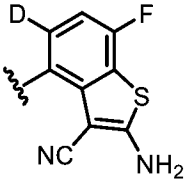
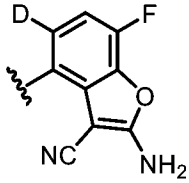
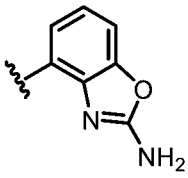
其中任一者經一或多個R^{15}取代。

B315. 如實施例B309至B314中任一項之化合物，其中R^6係選自：

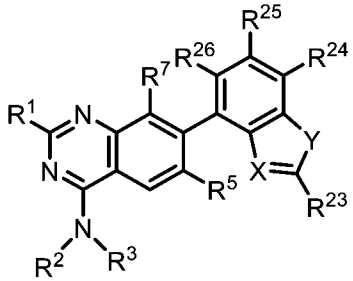



、
、
、
、
及
。

B316. 如實施例B309至B315中任一項之化合物，其中R^6係選自：


、
、
、
、
、
、
、
、
、
及
。

B317. 如實施例B309之化合物，其中該化合物為根據式IVB之化合物：


(IVB)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

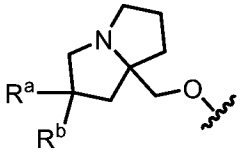
X係選自N及C-CN；

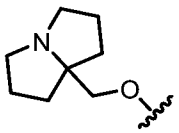
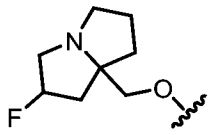
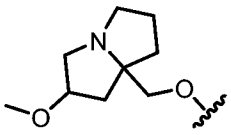
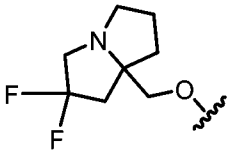
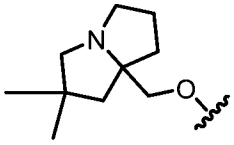
Y係選自O及S；

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

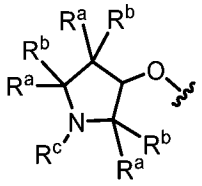
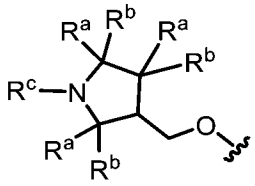
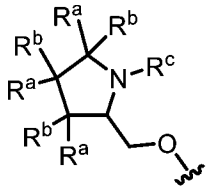
R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素、-OR^{12}及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

B318. 如實施例B309至B317中任一項之化合物，其中R^1係選自-OR^8。

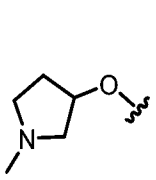
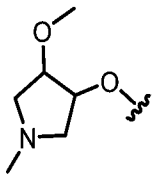
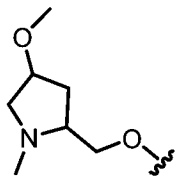
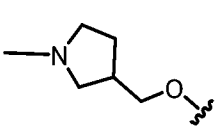
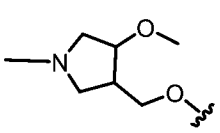
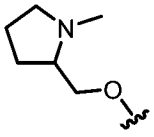
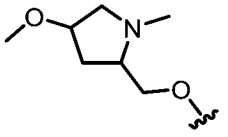
B319. 如實施例B318之化合物，其中R^1係選自：，其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

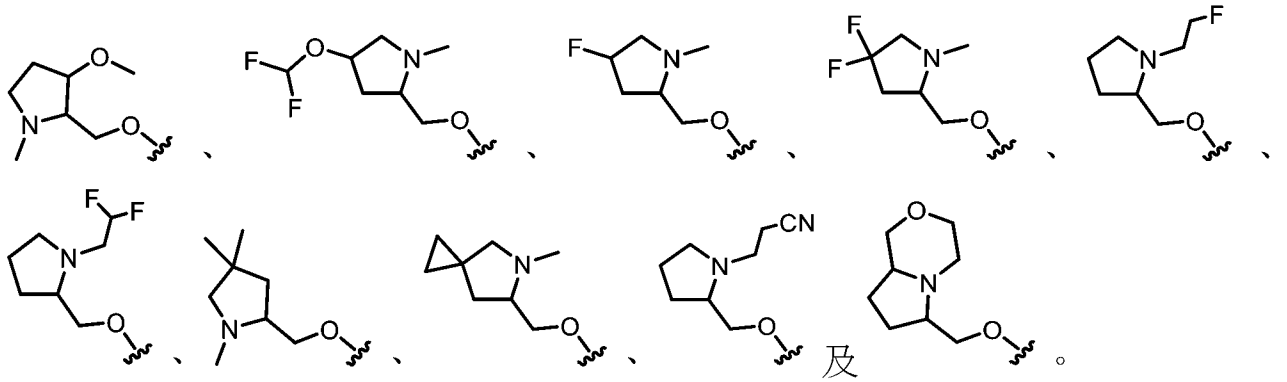
B320. 如實施例B321之化合物，其中R^1係選自：、、、及。

B321. 如實施例B318之化合物，其中R^1係選自：

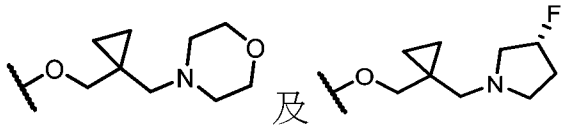
、及，

其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中R^a及R^b或R^c視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環。

B322. 如實施例B321之化合物，其中R^1係選自：、、、、、、、

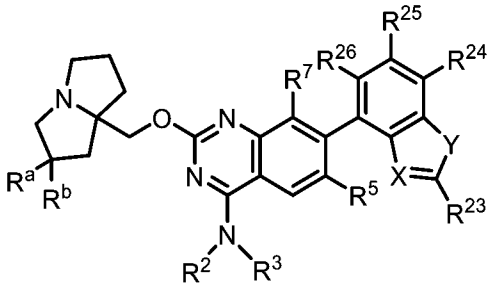


B323. 如實施例B309至B317中任一項之化合物，其中R^1係選自



。

B324. 如實施例B309至B323中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IVC之化合物：



(IVC)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自$-N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基$-N(R^{14})_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素、$-OR^{12}$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

B325. 如實施例B324之化合物，其中R^a為鹵素(例如，F)。

B326. 如實施例B324或B325之化合物，其中R^b為H。

B327. 如實施例B317至B326中任一項之化合物，其中X為C-CN，Y為S，且R^{23}係選自-$N(R^{12})_2$。

B328. 如實施例B317至B327中任一項之化合物，其中R^{24}、R^{25}及R^{26}中之至少一者為鹵素(例如，F)。

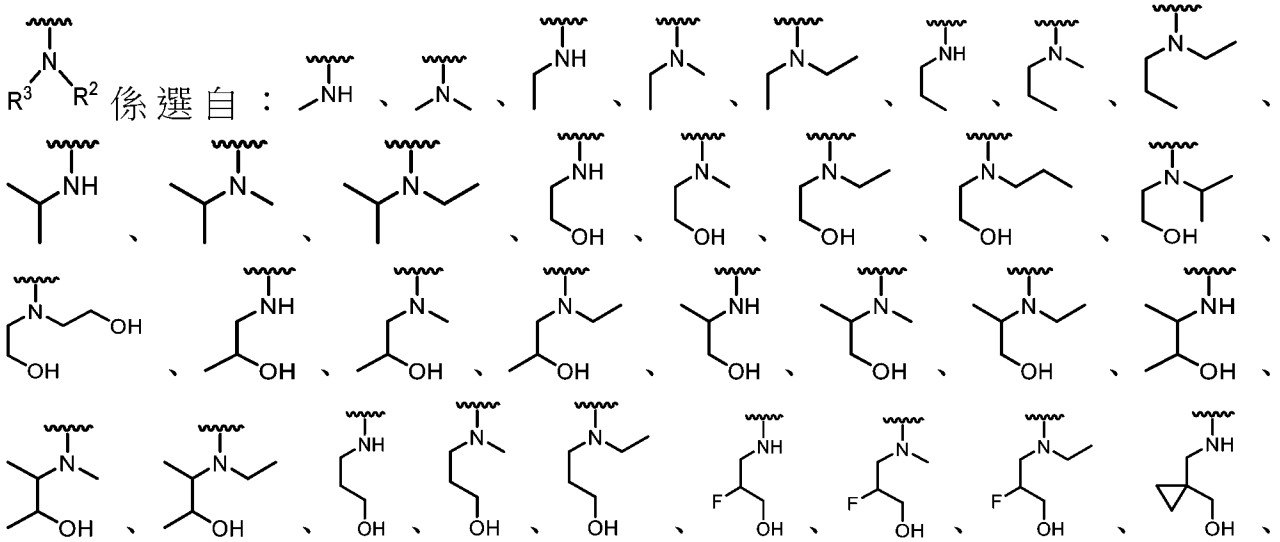
B329. 如實施例B309及B317至B328中任一項之化合物，其中R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之C_{1-3}烷基。

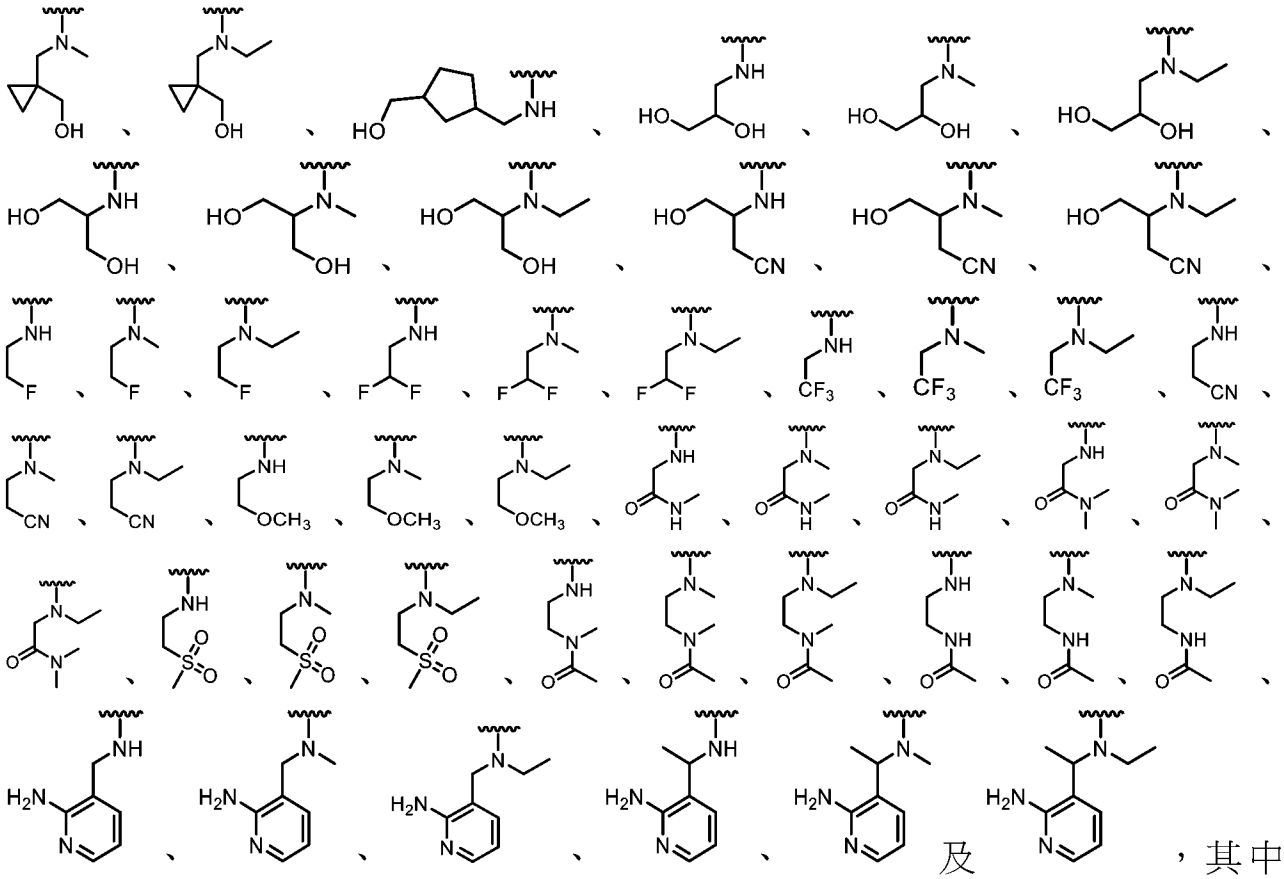
B330. 如實施例B329之化合物，其中各R^{10}係獨立地選自-OR^{14}、=O、-CN、-$NH(R^{16})$、-$N(R^{16})_2$、3-6員碳環、C_{1-6}烷基及鹵素，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，其中任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}取代，且其中各R^{16}係獨立地選自C_{1-6}烷基及C_{2-6}烯基。

B331. 如實施例B330之化合物，其中各R^{10}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、C_{1-6}烷基及鹵素，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

B332. 如實施例B331之化合物，其中各R^{10}係獨立地選自鹵素。

B333. 如實施例B329之化合物，其中R^3係選自未經取代之C_{1-3}烷基。

B334. 如實施例B309及B317至B333中任一項之化合物，其中該部分係選自：



任一者視情況進一步經一或多個R^{10}取代。

B335. 如實施例B309至B334中任一項之化合物，其中R^2為H。

B336. 如實施例B309至B334中任一項之化合物，其中R^2係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

B337. 如實施例B336之化合物，其中R^2係選自未經取代之C_{1-2}烷基。

B338. 如實施例B309至B337中任一項之化合物，其中R^5為H。

B339. 如實施例B309至B337中任一項之化合物，其中R^5為鹵素(例如，F或Cl)。

B340. 如實施例B309至B337中任一項之化合物，其中R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

B341. 如實施例B340之化合物，其中R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基。

B342. 如實施例B341之化合物，其中R^5係選自-CF_2H、-CF_3、-CH_2CN及-CH_2CH_3。

B343. 如實施例B342之化合物，其中R^5為-CF_3。

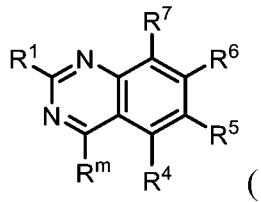
B344. 如實施例B309至B343中任一項之化合物，其中R^7為H。

B345. 如實施例B309至B343中任一項之化合物，其中R^7為鹵素(例如，F或Cl)。

B346. 如實施例B309至B343中任一項之化合物，其中R^7為-CN。

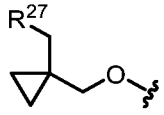
B347. 如實施例B309至B346中任一項之化合物，其中該化合物不為表3中所包括之化合物。

B348. 一種由式V表示之化合物：



(V)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自-OR^8及

；

R^m係選自氫及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^4為H；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經

一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{14}$、-CN、$-N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、$-N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

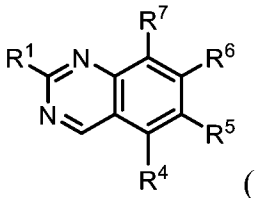
R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、$-OR^{12}$及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

B349. 如實施例B348之化合物，其中R^m為氫。

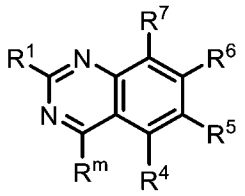
B350. 如實施例B348或B349之化合物，其中該化合物為根據式VA之化合物：



(VA)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B351. 如實施例B348之化合物，其中該化合物為根據式VB之化合物：



(VB)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

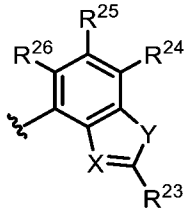
R^m為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

B352. 如實施例B348或B351之化合物，其中R^m為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

B353. 如實施例B352之化合物，其中R^m為未經取代之C_{1-6}烷基。

B354. 如實施例B348至B353中任一項之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基。

B355. 如實施例B354之化合物，其中R^6係選自：



，

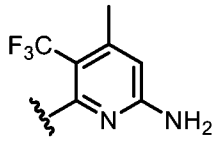
其中X係選自N及C-CN；Y係選自O及S；R^{23}係選自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

B356. 如實施例B355之化合物，其中X為C-CN；Y為S；且R^{23}為-$N(R^{12})_2$。

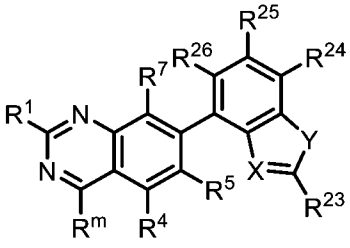
B357. 如實施例B355或B356之化合物，其中R^{24}、R^{25}及R^{26}中之至少一者為鹵素。

B358. 如實施例B348至B353中任一項之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之單環雜芳基。

B359. 如實施例B358之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之吡啶。

B360. 如實施例B359之化合物，其中R^6具有結構  。

B361. 如實施例B348至B360中任一項之化合物，其中該化合物為根據式VC之化合物：



(VC)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

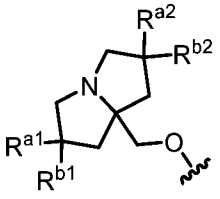
R^{23}係選自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素、-OR^{12}及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

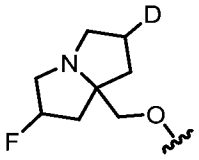
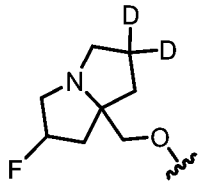
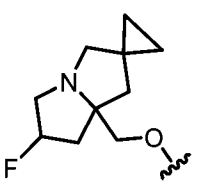
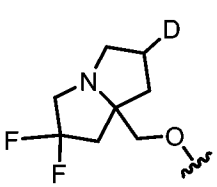
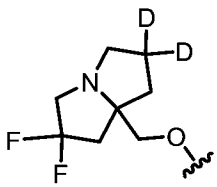
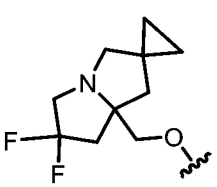
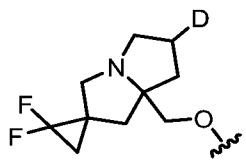
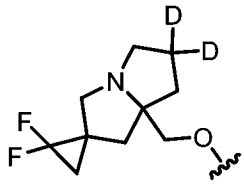
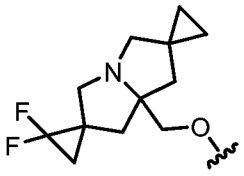
B362. 如實施例B361之化合物，其中X為C-CN，Y為S，且R^{23}係選自-$N(R^{12})_2$。

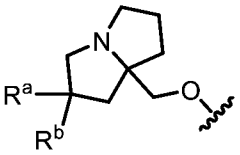
B363. 如實施例B361或B362之化合物，其中R^{24}、R^{25}及R^{26}中之至少一者為鹵素。

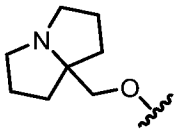
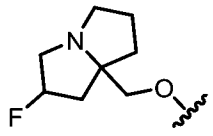
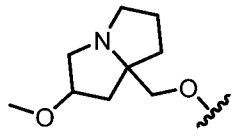
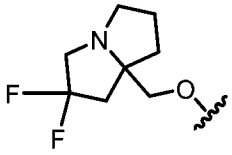
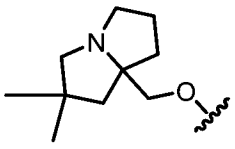
B364. 如實施例B348至B363中任一項之化合物，其中R^1係選自-OR^8。

B365. 如實施例B364之化合物，其中R^1係選自：，其中R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}及R^{b2}各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其

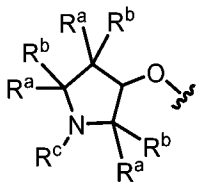
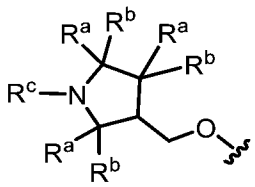
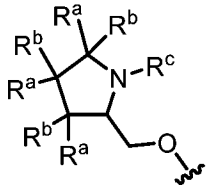
中R^{a2}及R^{b2}可視情況連接在一起以形成3-6員碳環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

B366. 如實施例B365之化合物，其中R^1係選自：、、、、、、、及。

B367. 如實施例B364之化合物，其中R^1係選自：，其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

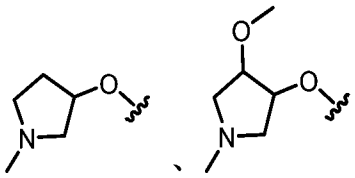
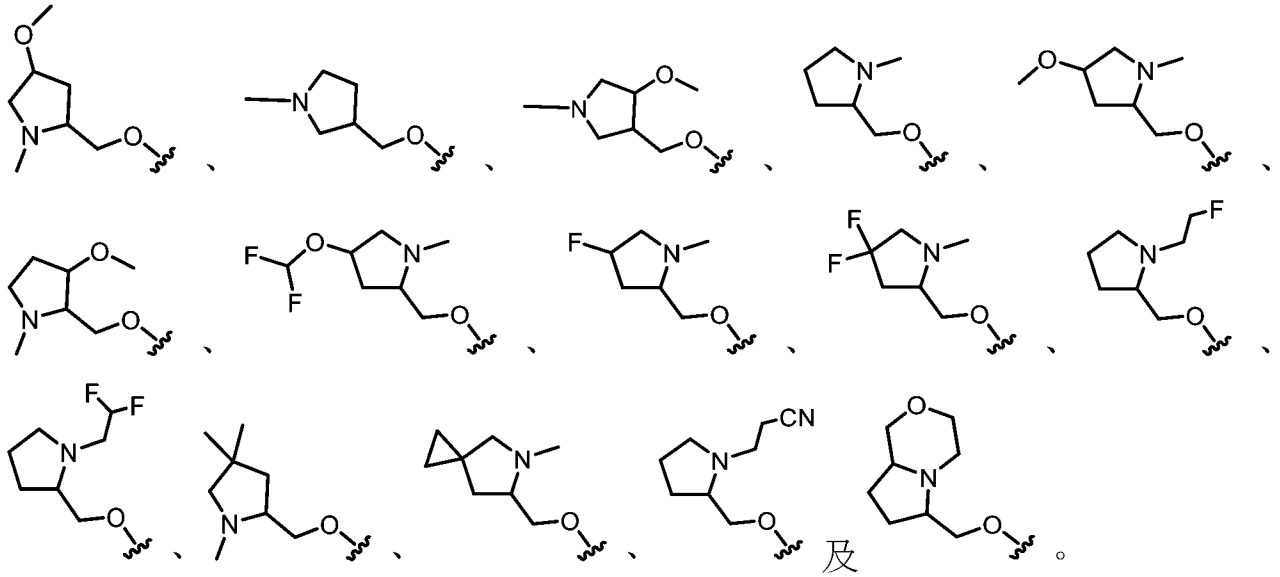
B368. 如實施例B367之化合物，其中R^1係選自：、、、及。

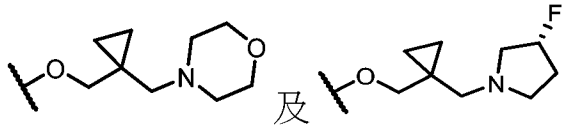
B369. 如實施例B364之化合物，其中R^1係選自：

、及，

其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中R^a及R^b或R^c視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其

中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

B370. 如實施例B369之化合物，其中R^1係選自：、及。

B371. 如實施例B348至B363中任一項之化合物，其中R^1係選自及。

B372. 如實施例B348至B371中任一項之化合物，其中R^5為鹵素(例如，F或Cl)。

B373. 如實施例B348至B371中任一項之化合物，其中R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

B374. 如實施例B373之化合物，其中R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基。

B375. 如實施例B374之化合物，其中R^5係選自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$及$-CH_2CH_3$。

B376. 如實施例B375之化合物，其中R^5為$-CF_3$。

B377. 一種表5中所示之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B378. 一種表6中所示之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B379. 一種表7中所示之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B380. 一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含如實施例B1至B379中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，及醫藥學上可接受之賦形劑。

B381. 如實施例B1至B379中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其係用作藥劑。

B382. 如實施例B381之化合物，其中該藥劑可用於預防或治療藉由抑制具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變之KRAS或野生型KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

B383. 如實施例B382之化合物，其中該藥劑可用於預防或治療藉由抑制野生型KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

B384. 如實施例B382之化合物，其中該藥劑可用於預防或治療藉由抑制具有G12D、G12R或G12V突變之KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

B385. 如實施例B381至B384中任一項之化合物，其中該藥劑可用於預防或治療癌症。

B386. 如實施例B385之化合物，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

B387. 如實施例B1至B379中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其係用於治療疾病、病症或疾患。

B388. 如實施例B387之化合物，其中該疾病、病症或疾患為癌症。

B389. 如實施例B388之化合物，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

B390. 如實施例B387至B389中任一項之化合物，其中該化合物用於治療有需要之個體之疾病、病症或疾患。

B391. 如實施例B1至B379中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其係用於製造藥劑。

B392. 如實施例B391之化合物，其中該藥劑可用於預防或治療藉由抑制具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變之KRAS或野生型KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

B393. 如實施例B392之化合物，其中該藥劑可用於預防或治療藉由抑制野生型KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

B394. 如實施例B392之化合物，其中該藥劑可用於預防或治療藉由抑制具有G12D、G12R或G12V突變之KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

B395. 如實施例B391至B394中任一項之化合物，其中該藥劑可用於治療癌症。

B396. 如實施例B395之化合物，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

B397. 一種方法，該方法包括向有需要之個體投與治療有效量之如實施例B1至B379中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

B398. 如實施例B397之方法，其中該個體患有藉由抑制具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變之KRAS或野生型KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

B399. 如實施例B398之方法，其中該疾病、病症或疾患係藉由抑制野生型KRAS而得以改善。

B400. 如實施例B398之方法，其中該疾病、病症或疾患係藉由抑制具有

G12D、G12R或G12V突變之KRAS而得以改善。

B401. 如實施例B397至B400中任一項之方法，其中該個體患有癌症。

B402. 如實施例B401之方法，其中該個體先前經診斷患有該癌症。

B403. 如實施例B401之方法，其中該個體先前已經歷針對該癌症之治療方案。

B404. 如實施例B402或B403之方法，其中該個體先前已進入該癌症之緩解期。

B405. 如實施例B401至B404中任一項之方法，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

B406. 如實施例B397至B405中任一項之方法，其中該化合物或其鹽與額外治療劑組合投與。

B407. 一種如實施例B1至B379中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)的用途，其係用於製造用以治療癌症之藥劑。

B408. 如實施例B407之用途，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

B409. 一種方法，該方法包括使KRAS蛋白與如實施例B1至B379中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)接觸。

B410. 如實施例B409之方法，其中使該KRAS蛋白與該化合物接觸會調節KRAS。

B411. 如實施例B409或B410之方法，其中該KRAS蛋白具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變。

B412. 如實施例B409或B410之方法，其中該KRAS蛋白為野生型KRAS蛋白。

B413. 如實施例B409至B412中任一項之方法，其中該KRAS蛋白處於活性(GTP結合)狀態。

B414. 如實施例B409至B412中任一項之方法，其中該KRAS蛋白處於非活性(GDP結合)狀態。

B415. 如實施例B409至B414中任一項之方法，其中該KRAS蛋白位於細胞內。

B416. 如實施例B415之方法，其中該細胞位於個體內。

B417. 如實施例B416之方法，其中該個體為人類。

B418. 如實施例B416或B417之方法，其中該個體患有癌症。

B419. 如實施例B418之方法，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

B420. 一種抑制野生型KRAS蛋白或具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變之KRAS蛋白之功能的方法，該方法包括使該KRAS蛋白與如實施例B1至B379中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)接觸。

B421. 如實施例B420之方法，其中該KRAS蛋白為野生型KRAS蛋白。

B422. 如實施例B420之方法，其中該KRAS蛋白具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變。

B423. 如實施例B422之方法，其中該KRAS蛋白具有G12D、G12V或G12R突變。

B424. 如實施例B420至B423中任一項之方法，其中該KRAS蛋白處於活性(GTP結合)狀態。

B425. 如實施例B420至B423中任一項之方法，其中該KRAS蛋白處於非

活性(GDP結合)狀態。

B426. 如實施例B420至B425中任一項之方法，其中該KRAS蛋白位於細胞內。

B427. 如實施例B426之方法，其中該細胞位於個體內。

B428. 如實施例B427之方法，其中該個體為人類。

B429. 如實施例B427或B428之方法，其中該個體患有癌症。

B430. 如實施例B429之方法，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

B431. 一種能夠抑制處於活性(GTP結合)及非活性(GDP結合)狀態之野生型KRAS蛋白或具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變之KRAS蛋白的化合物。

B432. 如實施例B431之化合物，其中該化合物：

(i) 在生物實例1之檢定(例如，50 nM Avi-KRAS G12D (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；50 nM Avi-KRAS G12R (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；50 nM Avi-KRAS G12V (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；50 nM Avi-KRAS WT (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；及/或75 nM Avi-RAF1 RBD-3xFLAG之蛋白質:蛋白質相互作用(PPI)均相時間分辨螢光(HTRF)分析)中，IC_{50} ≤0.1 μM、0.1 μM< IC_{50} ≤1 μM、1 μM< IC_{50} ≤10 μM或10 μM< IC_{50}；及/或

(ii) 在生物實例2之檢定(例如，GP2d (G12D)及SW620 (G12V)細胞中之基於細胞之pERK HTRF檢定)中，IC_{50} ≤0.1 μM、0.1 μM< IC_{50} ≤1 μM或IC_{50}>1 μM。

B433. 如實施例B432之化合物，其中該化合物：

(i) 在生物實例1之檢定(例如，50 nM Avi-KRAS G12D (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；50 nM Avi-KRAS G12R (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；50 nM Avi-KRAS G12V (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；50 nM Avi-KRAS WT (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；及/或75 nM Avi-RAF1 RBD-3xFLAG之蛋白質:蛋白質相互作用(PPI)均相時間分辨螢光(HTRF)分析)中，IC_{50} ≤0.1 μM或0.1 μM< IC_{50} ≤1 μM；及/或

(ii) 在生物實例2之檢定(例如，GP2d (G12D)及SW620 (G12V)細胞中之基於細胞之pERK HTRF檢定)中，IC_{50} ≤0.1 μM或0.1 μM< IC_{50} ≤1 μM。

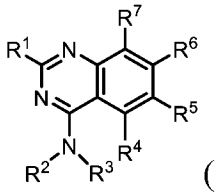
B434. 如實施例B431至B433中任一項之化合物，其中該化合物能夠不可逆地結合該KRAS蛋白。

B435. 如實施例B431至B433中任一項之化合物，其中該化合物能夠可逆地結合該KRAS蛋白。

B436. 如實施例B431至B435中任一項之化合物，其中該化合物為如實施例B1至B379中任一項之化合物。

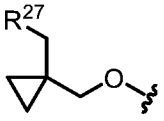
【0461】 以下編號實施例儘管為非限制性的，但作為本揭示案之某些態樣之範例：

C1.一種由式II'表示之化合物：



(II')

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^2係選自H、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之4-9員雜環；

R^4為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、-OR^{12}、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{10}係獨立地選自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)OR^{14}、-C(O)(3-6員碳環)、-C(O)(3-7員雜環)、-C(O)(5-6員雜芳基)、-C(O)O(3-6員雜環)、-C(O)O(C_{1-6}伸烷基)(3-6員雜環)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素、3-6員碳環及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，其中任何3-6員碳環、5-6員雜芳基或3-6員雜環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代，且其中兩個R^{10}視情況連接在一起以與其所連接之原子一起形成3-6員碳環或雜環；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自3-6員碳環、3-6員雜環、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其

中任何C_{1-6}烷基視情況經氘化；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、$-N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

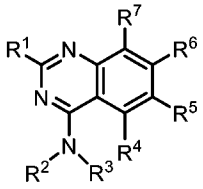
各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、=O、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、3-6員碳環、苯基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

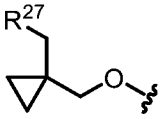
R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、$-OR^{12}$及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

C2.一種由式II表示之化合物：



(II)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自$-OR^8$及；

R^2係選自H、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之4-9員雜環，前提條件為(i)當該雜環含有氮原子時，該氮原子經R^{10}取代，或(ii)該雜環不包含-NH-部分；

R^4為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、$-OR^{12}$、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，

其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{10}係獨立地選自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)OR^{14}、-C(O)(3-6員碳環)、-C(O)(3-7員雜環)、-C(O)(5-6員雜芳基)、-C(O)O(3-6員雜環)、-C(O)O(C_{1-6}伸烷基)(3-6員雜環)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素、3-6員碳環及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，其中任何3-6員碳環、5-6員雜芳基或3-6員雜環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代，且其中兩個R^{10}視情況連接在一起以與其所連接之原子一起形成3-6員碳環或雜環；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自3-6員碳環、3-6員雜環、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基視情況經氘化；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-N(R^{12})$_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、=O、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-C(O)(C_{1-6}烷基)、3-6員碳環、苯基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經

取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、$-OR^{12}$及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

C3.如實施例C1或C2之化合物，其中R^3為包括1個選自O、S及N之雜原子的4-6員雜環。

C4.如實施例C3之化合物，其中R^3為包括1個選自O、S及N之雜原子的4-6員雜環，其中該雜環經1-4個R^{10}取代，前提條件為當該雜環含有氮原子時，該氮原子經R^{10}取代。

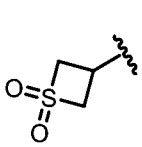
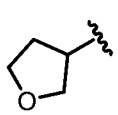
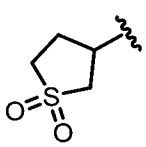
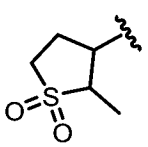
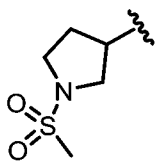
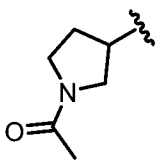
C5.如實施例C1至C4中任一項之化合物，其中R^3為經0-4個R^{10}取代之吡咯啶，前提條件為該氮原子經R^{10}取代。

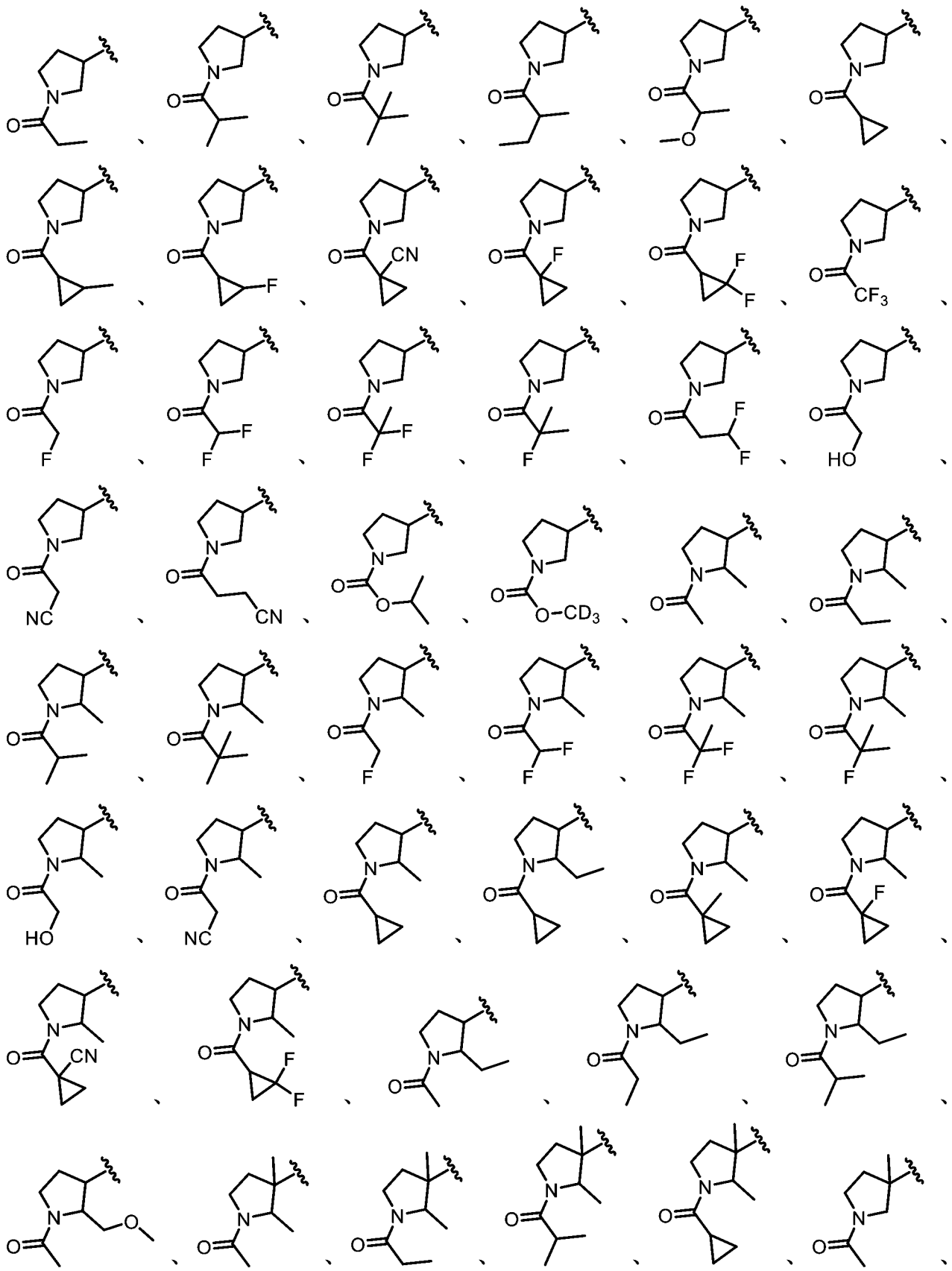
C6.如實施例C1至C4中任一項之化合物，其中R^3為經0-4個R^{10}取代之氧雜環丁烷或硫雜環丁烷。

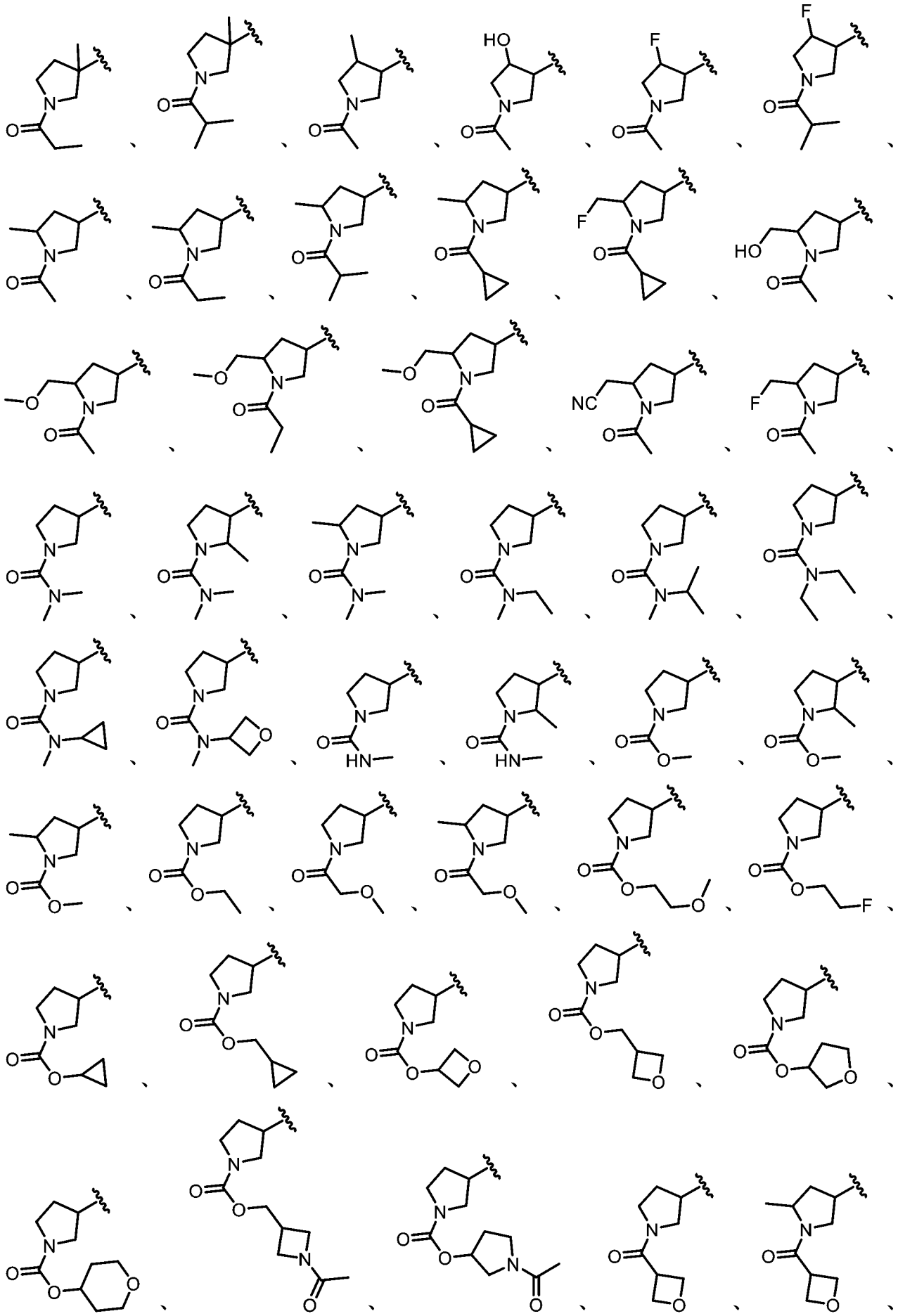
C7.如實施例C1至C4中任一項之化合物，其中R^3為經0-4個R^{10}取代之四氫呋喃或四氫噻吩。

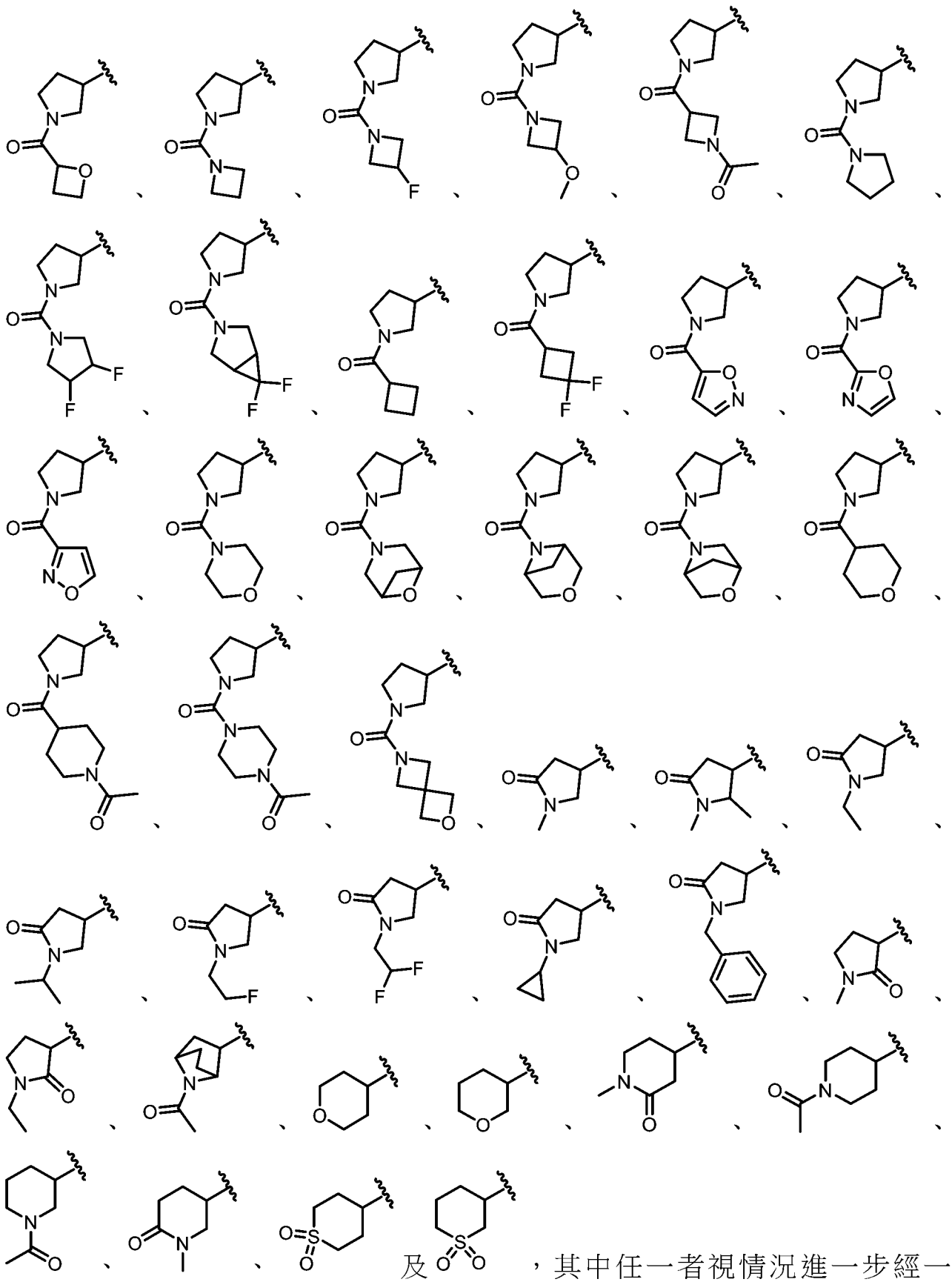
C8.如實施例C1至C4中任一項之化合物，其中R^3為經一或多個R^{10}取代之4-6員雜環，其中至少一個R^{10}係選自$-OR^{12}$及經-OH取代之C_{1-6}烷基。

C9.如實施例C1至C8中任一項之化合物，其中R^3為經一或多個R^{10}取代之4-6員雜環，其中至少一個R^{10}為未經取代之C_{1-6}烷基。

C10. 如實施例C1至C9中任一項之化合物，其中R^3係選自：、、、、、、、







或多個R^{10}取代。

C11. 如實施例C1或C2之化合物，其中R^3為包括一或多個選自O、S及N

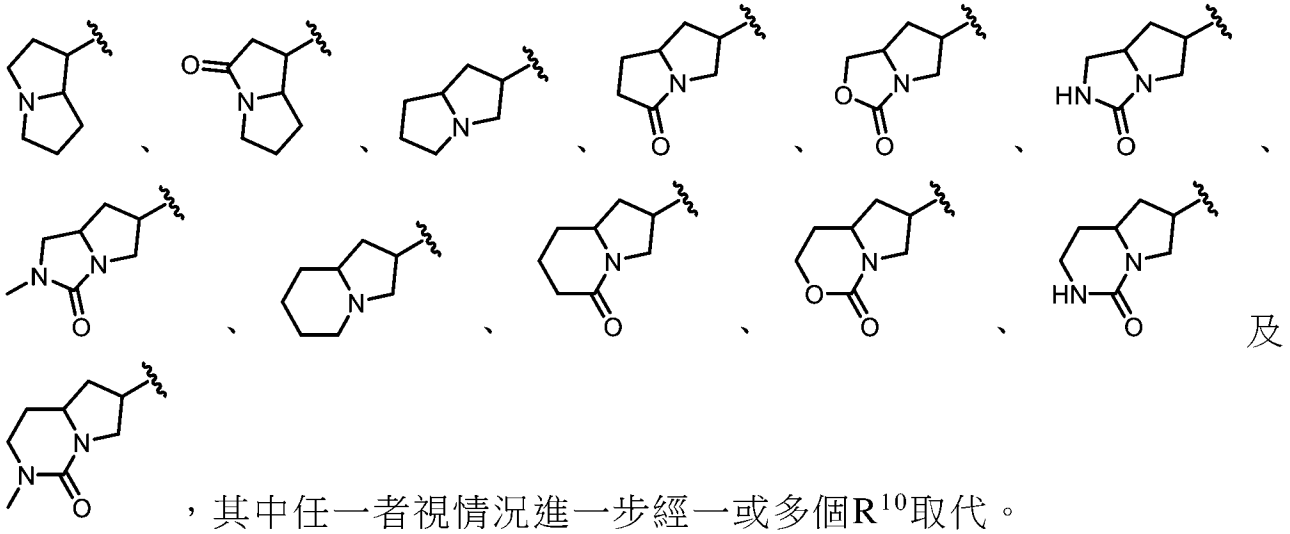
之雜原子的7-9員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。

C12. 如實施例C11之化合物，其中R^3為包括一或多個選自O、S及N之雜原子的7-9員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代，前提條件為(i)當該雜環含有氮原子時，該氮原子經R^{10}取代，或(ii)該雜環不包含-NH-部分。

C13. 如實施例C11或C12之化合物，其中R^3為包括一或多個選自O、S及N之雜原子的7-9員橋聯雜環，其中該橋聯雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。

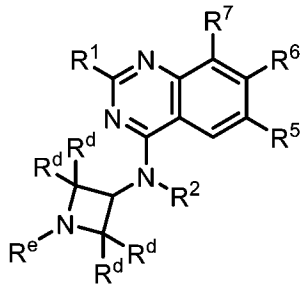
C14. 如實施例C11或C12之化合物，其中R^3為包含稠環系統且包括一或多個選自O、S及N之雜原子的7-9員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。

C15. 如實施例C1、C2或C11至C14中任一項之化合物，其中R^3係選自：

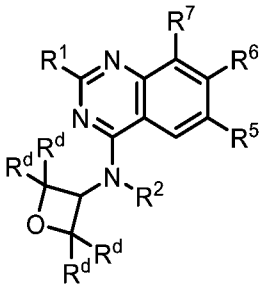


，其中任一者視情況進一步經一或多個R^{10}取代。

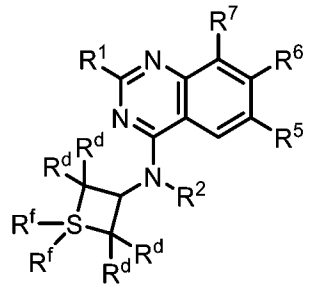
C16. 如實施例C1至C15中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIA、IIB、IIC、IID、IIE、IIF、IIG、IIH、IIJ、IIK、IIL、IIM、IIN、IIP、IIQ、IIR、IIS、IIT、IIU、IIV、IIW、IIX、IIY或IIZ之化合物：



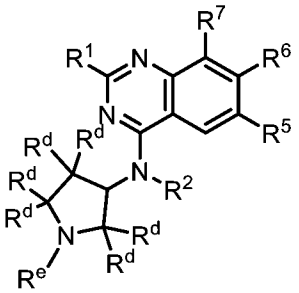
(IIA)、



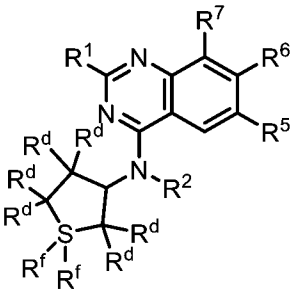
(IIB)、



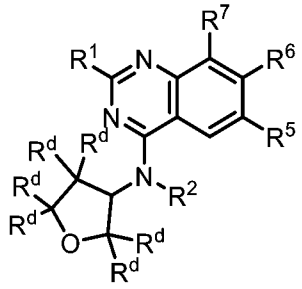
(IIC)、



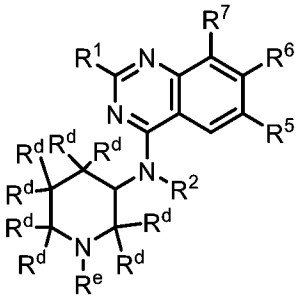
(IID)、



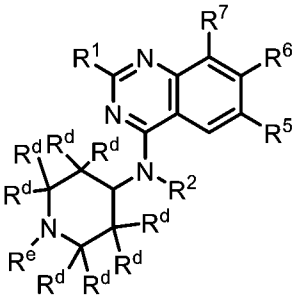
(IIE)、



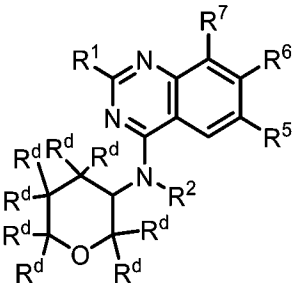
(IIF)、



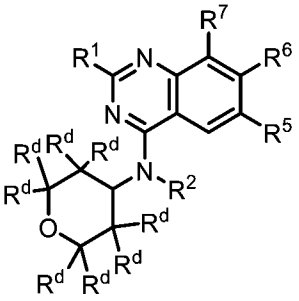
(IIG)、



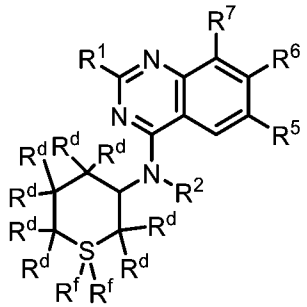
(IIH)、



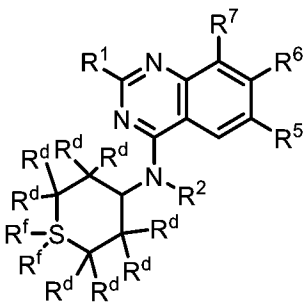
(IIJ)、



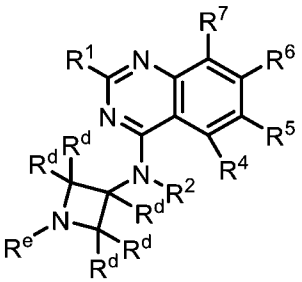
(IIK)、



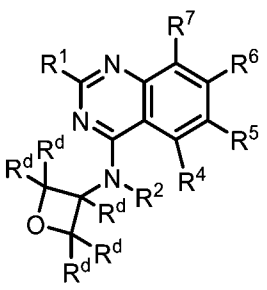
(IIL)、



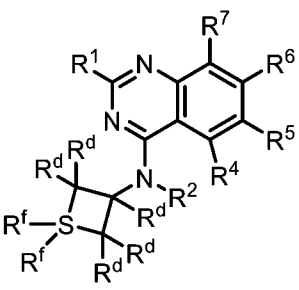
(IIM)、



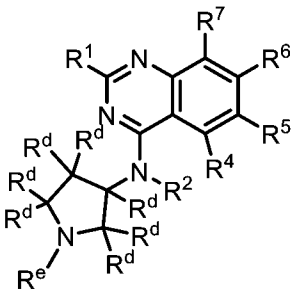
(IIN)、

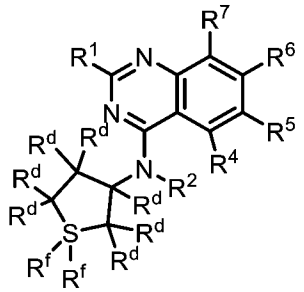


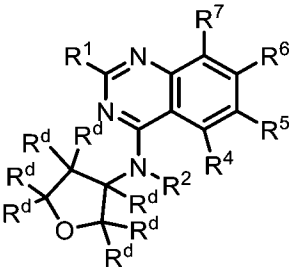
(IIP)、

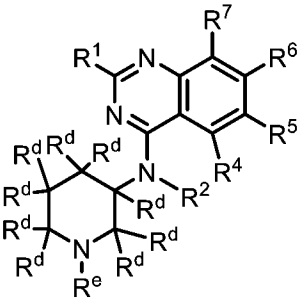


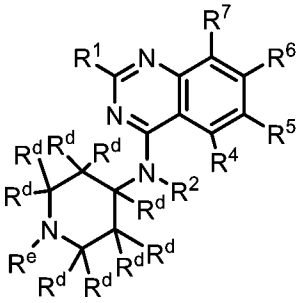
(IIQ)、

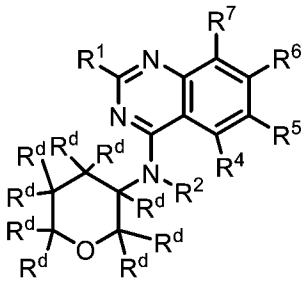


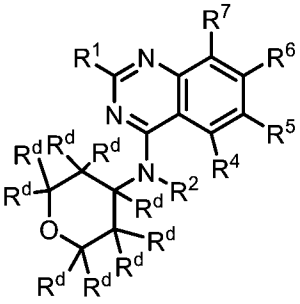


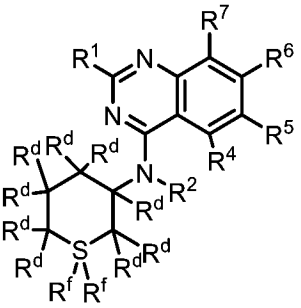
(IIR)、

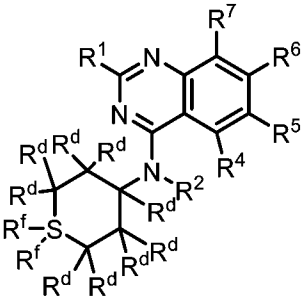
(IIS)、(IIT)、

(IIU)、

(IIV)、

(IIW)、

(IIX)、

(IIY)、

(IIZ)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^d係獨立地選自H、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-C(O)(3-6員碳環)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，且其中任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代；

R^e若存在，則係選自-C(O)(C_{1-6}烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}烷基)OH、-

C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)OR^{14}、-C(O)(3-6員碳環)、-C(O)(3-7員雜環)、-C(O)(5-6員雜芳基)、-C(O)O(3-6員雜環)、-C(O)O(C_{1-6}伸烷基)(3-6員雜環)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、3-6員碳環及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，且其中任何3-6員碳環、5-6員雜芳基或3-6員雜環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代；且

各R^f視情況不存在且若存在，則係選自=O、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及-N(C_{1-6}烷基)$_2$。

C17. 如實施例C16之化合物，其中該化合物為根據式IIA之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C18. 如實施例C16之化合物，其中該化合物為根據式IIB之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C19. 如實施例C16之化合物，其中該化合物為根據式IIC之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C20. 如實施例C16之化合物，其中該化合物為根據式IID之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C21. 如實施例C16之化合物，其中該化合物為根據式IIE之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C22. 如實施例C16之化合物，其中該化合物為根據式IIF之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C23. 如實施例C16之化合物，其中該化合物為根據式IIG之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C24. 如實施例C16之化合物，其中該化合物為根據式IIH之化合物或其

鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C25. 如實施例C16之化合物，其中該化合物為根據式IIJ之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C26. 如實施例C16之化合物，其中該化合物為根據式IIK之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C27. 如實施例C16之化合物，其中該化合物為根據式IIL之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C28. 如實施例C16之化合物，其中該化合物為根據式IIM之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C29. 如實施例C16之化合物，其中該化合物為根據式IIN之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C30. 如實施例C16之化合物，其中該化合物為根據式IIP之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C31. 如實施例C16之化合物，其中該化合物為根據式IIQ之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C32. 如實施例C16之化合物，其中該化合物為根據式IIR之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C33. 如實施例C16之化合物，其中該化合物為根據式IIS之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C34. 如實施例C16之化合物，其中該化合物為根據式IIT之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C35. 如實施例C16之化合物，其中該化合物為根據式IIU之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C36. 如實施例C16之化合物，其中該化合物為根據式IIV之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

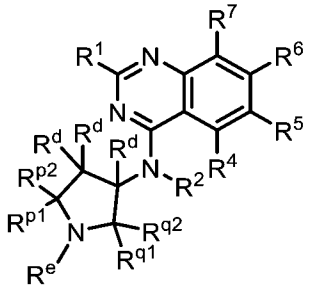
C37. 如實施例C16之化合物，其中該化合物為根據式IIW之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C38. 如實施例C16之化合物，其中該化合物為根據式IIX之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C39. 如實施例C16之化合物，其中該化合物為根據式IIY之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C40. 如實施例C16之化合物，其中該化合物為根據式IIZ之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C41. 如實施例C1至C15中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIAA之化合物：



(IIAA)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

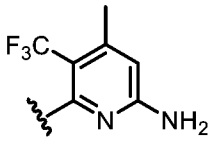
各R^d係獨立地選自H、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6員碳環)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，其中任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代；且

(i) R^{q1}、R^{q2}及R^{p2}各自獨立地選自R^d，且R^e及R^{p1}與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^d取代之5-6員雜環；或

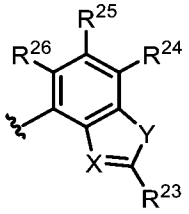
(ii) R^{p1}、R^{p2}及R^{q2}各自獨立地選自R^d，且R^e及R^{q1}與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^d取代之5-6員雜環。

C42. 如實施例C1至C41中任一項之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之單環雜芳基。

C43. 如實施例C42之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之吡啶。

C44. 如實施例C43之化合物，其中R^6具有結構  。

C45. 如實施例C1至C41中任一項之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基。

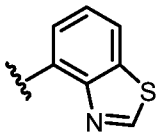
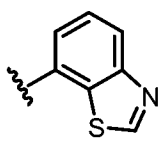
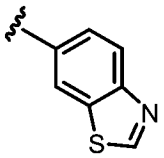
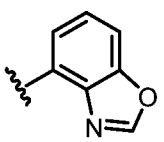
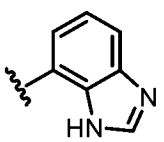
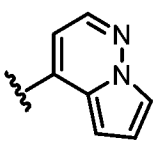
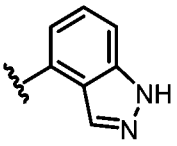
C46. 如實施例C45之化合物，其中R^6係選自：  ，其中：

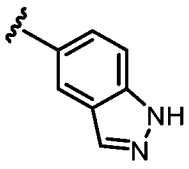
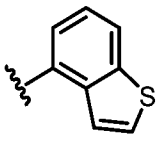
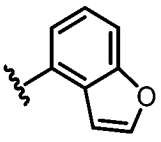
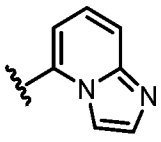
X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

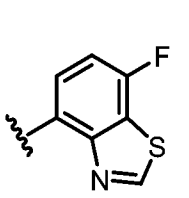
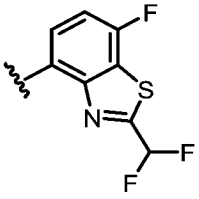
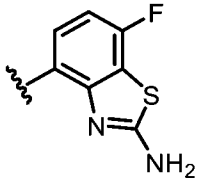
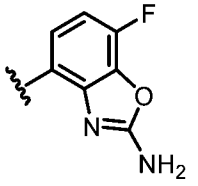
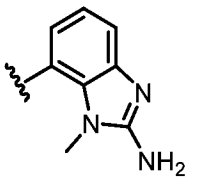
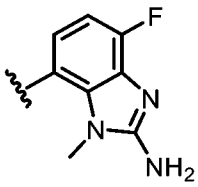
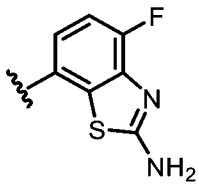
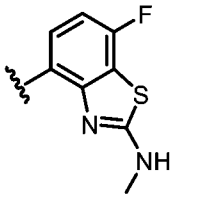
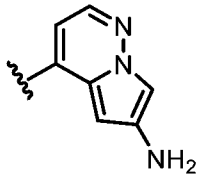
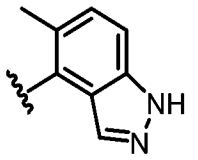
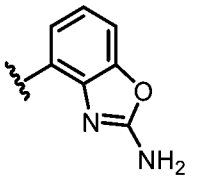
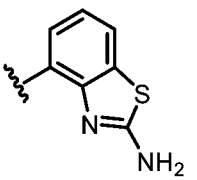
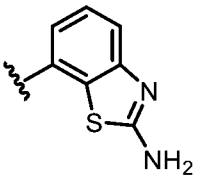
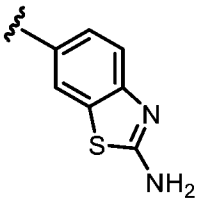
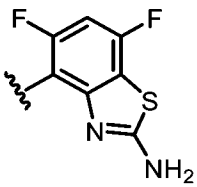
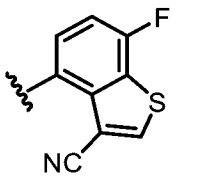
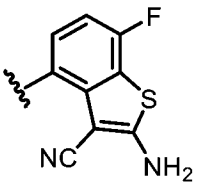
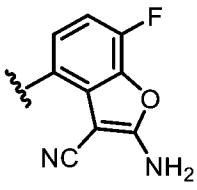
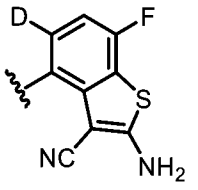
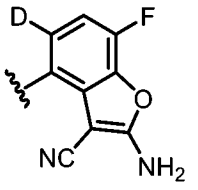
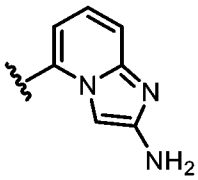
R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

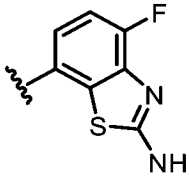
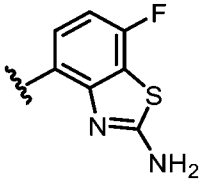
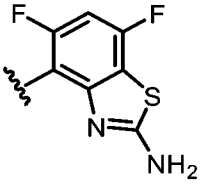
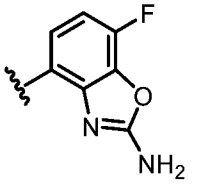
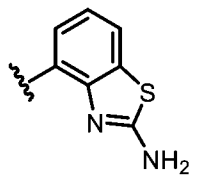
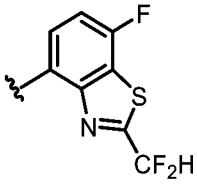
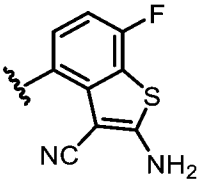
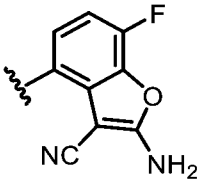
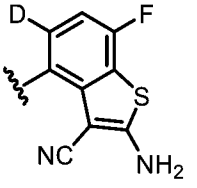
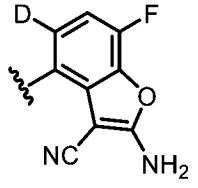
C47. 如實施例C45或C46之化合物，其中R^6係選自：  、  、  、  、  、  、  、

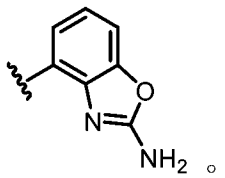
、、及，其中任一者經一或多個R^{15}取代。

C48. 如實施例C45至C47中任一項之化合物，其中R^6係選自：

、、、、、、、、、、、、、、、、、、、及。

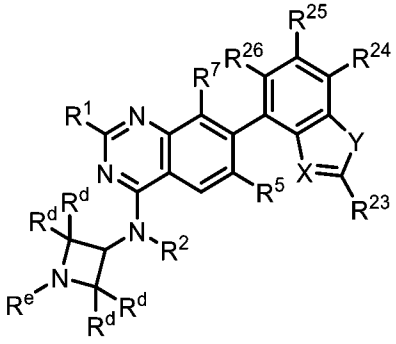
C49. 如實施例C45至C48中任一項之化合物，其中R^6係選自：

、、、、、、、、、及

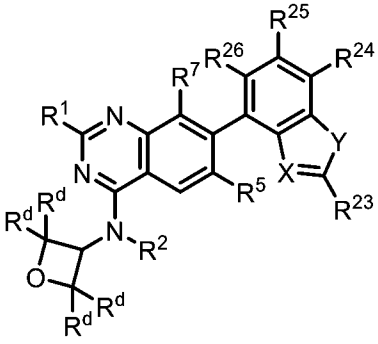


。

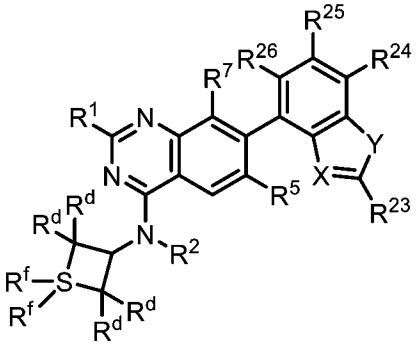
C50. 如實施例C1至C49中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIA1、IIB1、IIC1、IID1、IIE1、IIF1、IIG1、IIH1、IIJ1、IIK1、IIL1、IIM1、IIN1、IIP1、IIQ1、IIR1、IIS1、IIT1、IIU1、IIV1、IIW1、IIX1、IIY1或IIZ1之化合物：



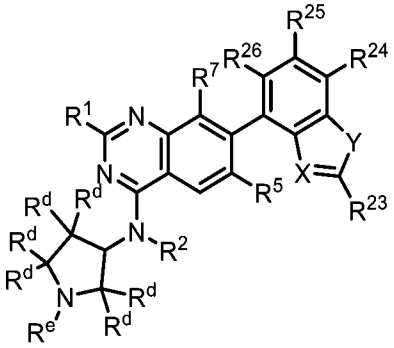
(IIA1)、



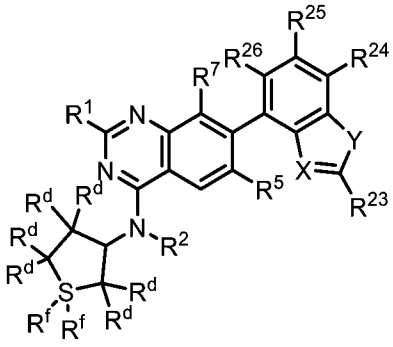
(IIB1)、



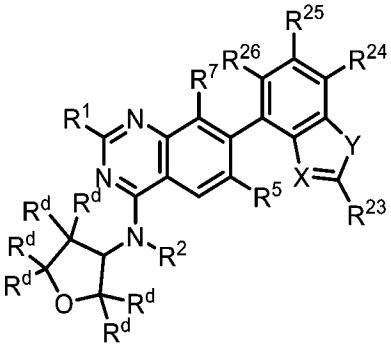
(IIC1)、



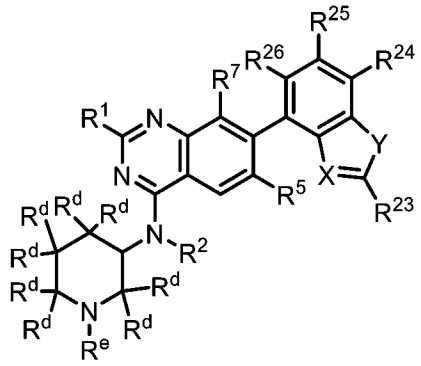
(IID1)、



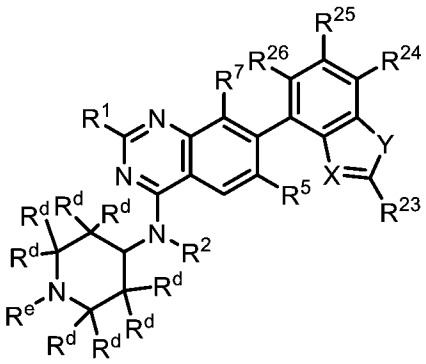
(IIE1)、



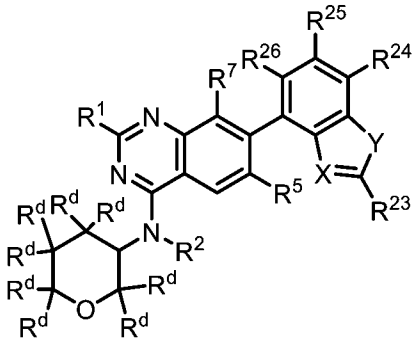
(IIF1)、



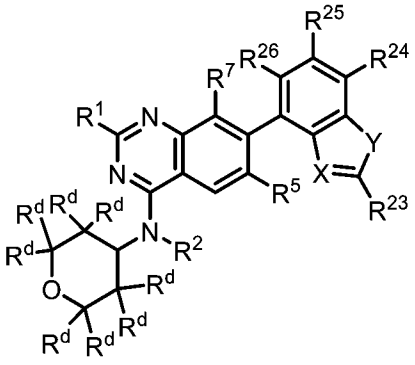
(IIG1)、



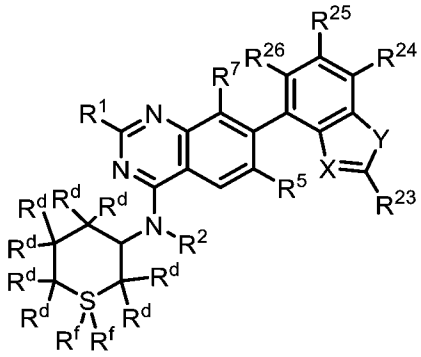
(IIH1)、



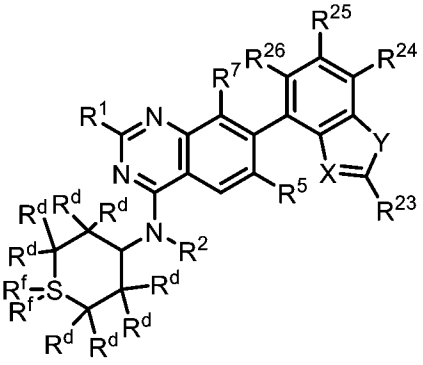
(IIJ1)、



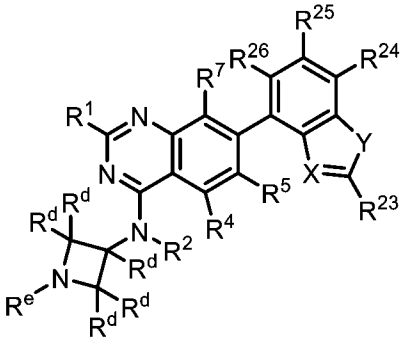
(IIK1)、



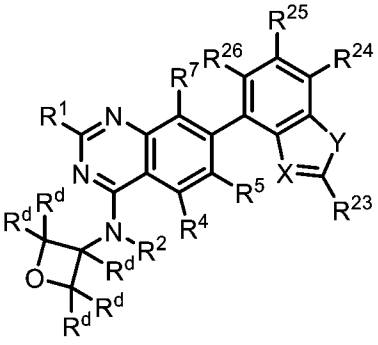
(IIL1)、



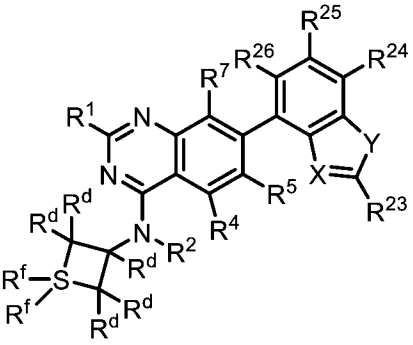
(IIM1)、



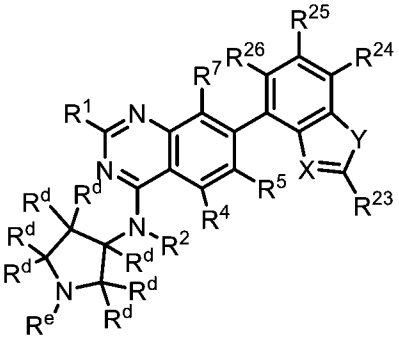
(IIN1)、



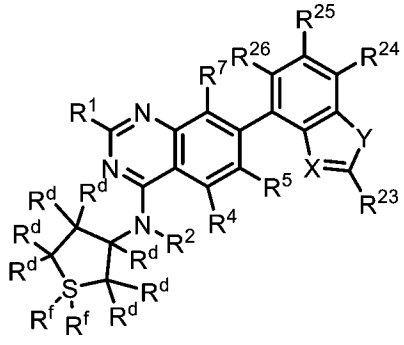
(IIP1)、



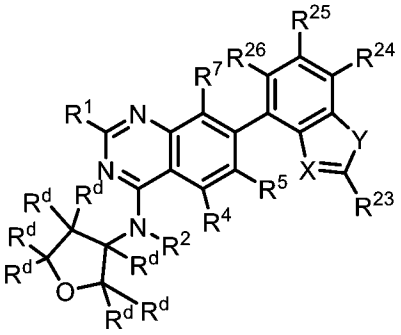
(IIQ1)、



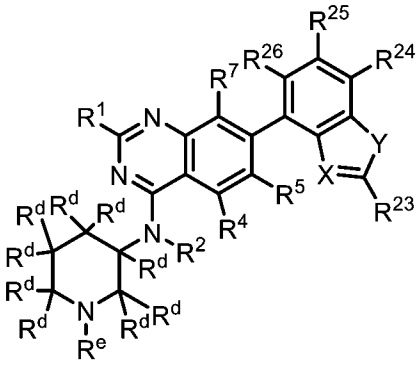
(IIR1)、



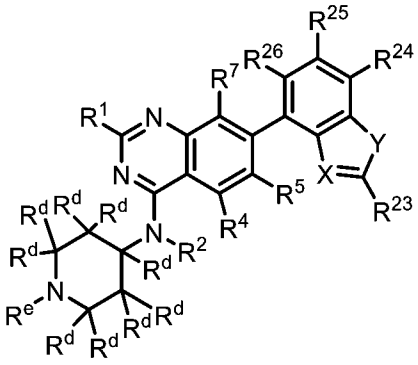
(IIS1)、



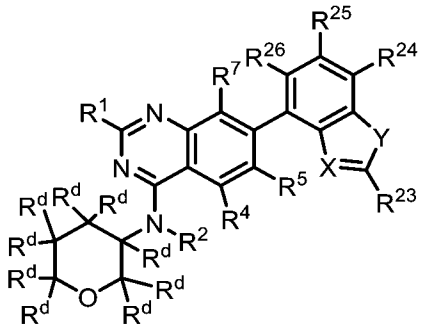
(IIT1)、



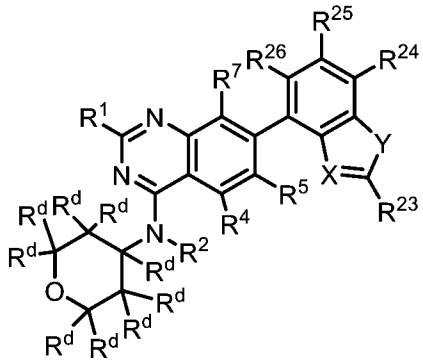
(IIU1)、



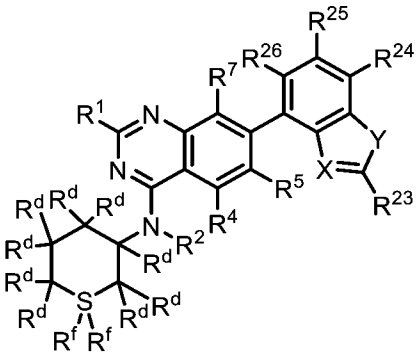
(IIV1)、



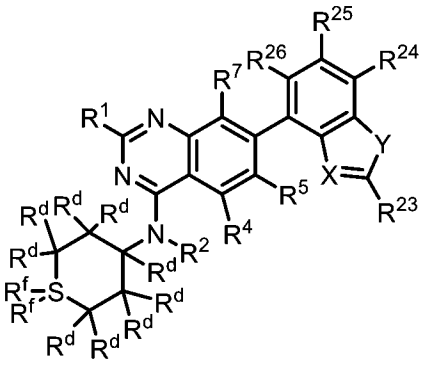
(IIW1)、



(IIX1)、



(IIY1)、



(IIZ1)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^d係獨立地選自H、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-C(O)(3-6員碳環)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或

多個R^{20}取代，且其中任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代；

R^e若存在，則係選自-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)OR^{14}、-C(O)(3-6員碳環)、-C(O)(3-7員雜環)、-C(O)(5-6員雜芳基)、-C(O)O(3-6員雜環)、-C(O)O(C_{1-6}伸烷基)(3-6員雜環)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、3-6員碳環及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，且其中任何3-6員碳環、5-6員雜芳基或3-6員雜環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代；

各R^f視情況不存在且若存在，則係選自=O、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及-N(C_{1-6}烷基)$_2$；

X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

C51. 如實施例C50之化合物，其中該化合物為根據式IIA1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C52. 如實施例C50之化合物，其中該化合物為根據式IIB1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C53. 如實施例C50之化合物，其中該化合物為根據式IIC1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C54. 如實施例C50之化合物，其中該化合物為根據式IID1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C55. 如實施例C50之化合物，其中該化合物為根據式IIE1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C56. 如實施例C50之化合物，其中該化合物為根據式IIF1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C57. 如實施例C50之化合物，其中該化合物為根據式IIG1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C58. 如實施例C50之化合物，其中該化合物為根據式IIH1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C59. 如實施例C50之化合物，其中該化合物為根據式IIJ1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C60. 如實施例C50之化合物，其中該化合物為根據式IIK1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C61. 如實施例C50之化合物，其中該化合物為根據式IIL1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C62. 如實施例C50之化合物，其中該化合物為根據式IIM1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C63. 如實施例C50之化合物，其中該化合物為根據式IIN1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C64. 如實施例C50之化合物，其中該化合物為根據式IIP1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C65. 如實施例C50之化合物，其中該化合物為根據式IIQ1之化合物或其

鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C66. 如實施例C50之化合物，其中該化合物為根據式IIR1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C67. 如實施例C50之化合物，其中該化合物為根據式IIS1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C68. 如實施例C50之化合物，其中該化合物為根據式IIT1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C69. 如實施例C50之化合物，其中該化合物為根據式IIU1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C70. 如實施例C50之化合物，其中該化合物為根據式IIV1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

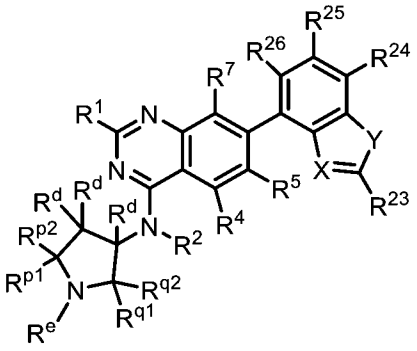
C71. 如實施例C50之化合物，其中該化合物為根據式IIW1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C72. 如實施例C50之化合物，其中該化合物為根據式IIX1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C73. 如實施例C50之化合物，其中該化合物為根據式IIY1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C74. 如實施例C50之化合物，其中該化合物為根據式IIZ1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C75. 如實施例C1至C49中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIAA1之化合物：



(IIAA1)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^d係獨立地選自H、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6員碳環)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，且其中任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代；

X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

(i) R^{q1}、R^{q2}及R^{p2}各自獨立地選自R^d，且R^e及R^{p1}與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^d取代之5-6員雜環；或

(ii) R^{p1}、R^{p2}及R^{q2}各自獨立地選自R^d，且R^e及R^{q1}與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^d取代之5-6員雜環。

C76. 如實施例C50至C75中任一項之化合物，其中X為C-CN，Y為S，且R^{23}為-N(R^{12})$_2$。

C77. 如實施例C50至C76中任一項之化合物，其中R^{24}、R^{25}及R^{26}中之一

或多者為鹵素(例如，F)。

C78. 如實施例C19、C21、C27、C28、C31、C33、C39、C40、C53、C55、C61、C62、C65、C67、C73及C74中任一項之化合物，其中各R^f為=O。

C79. 如實施例C19、C21、C27、C28、C31、C33、C39、C40、C53、C55、C61、C62、C65、C67、C73及C74中任一項之化合物，其中各R^f不存在。

C80. 如實施例C17、C20、C23、C24、C32、C35、C36、C41、C51、C54、C57、C58、C63、C66、C69、C70及C75中任一項之化合物，其中R^e為未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

C81. 如實施例C17、C20、C23、C24、C32、C35、C36、C41、C51、C54、C57、C58、C63、C66、C69、C70及C75中任一項之化合物，其中R^e為-C(O)(3-6員碳環)。

C82. 如實施例C17至C81中任一項之化合物，其中各R^d為H。

C83. 如實施例C17至C81中任一項之化合物，其中至少一個R^d係選自-OR^{12}及經-OH取代之C_{1-6}烷基。

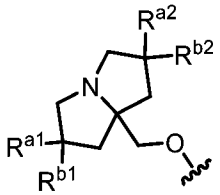
C84. 如實施例C1至C83中任一項之化合物，其中R^2為H。

C85. 如實施例C1至C83中任一項之化合物，其中R^2係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

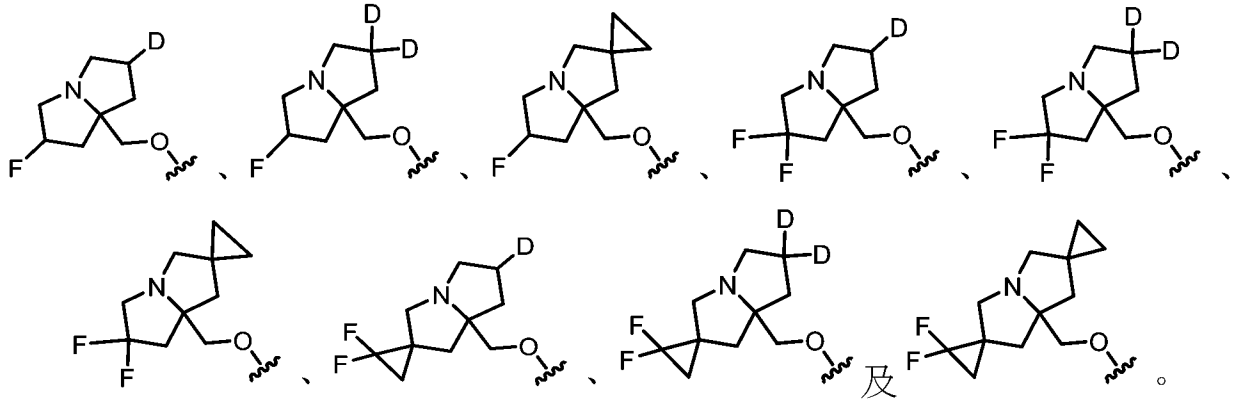
C86. 如實施例C85之化合物，其中R^2係選自C_{1-2}烷基。

C87. 如實施例C1至C83中任一項之化合物，其中R^2係選自3-6員碳環。

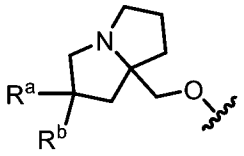
C88. 如實施例C1至C87中任一項之化合物，其中R^1係選自-OR^8。

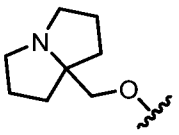
C89. 如實施例C88之化合物，其中R^1係選自：，其中R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}及R^{b2}各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中R^{a2}及R^{b2}可視情況連接在一起以形成3-6員碳環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

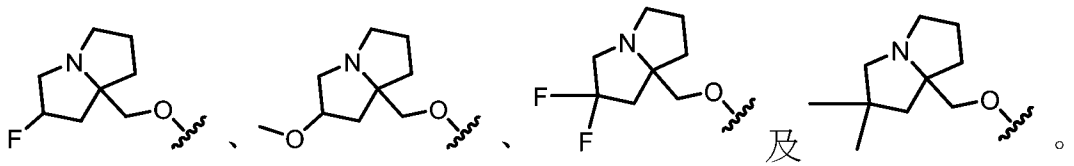
C90. 如實施例C89之化合物，其中R^1係選自：



及。

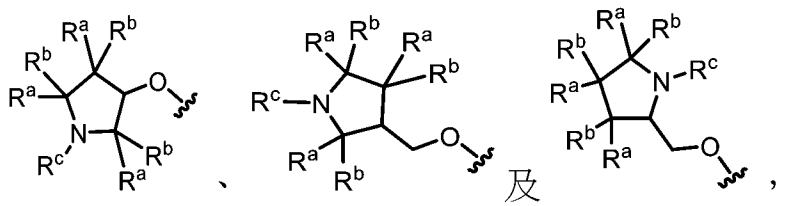
C91. 如實施例C88之化合物，其中R^1係選自：，其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

C92. 如實施例C91之化合物，其中R^1係選自：、



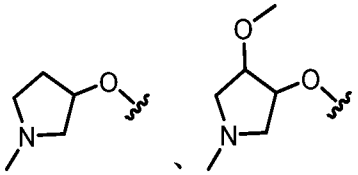
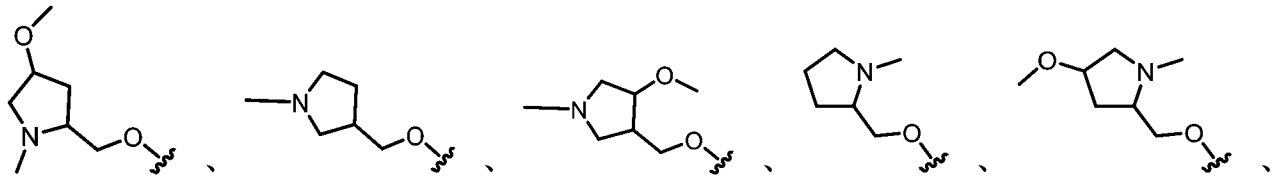
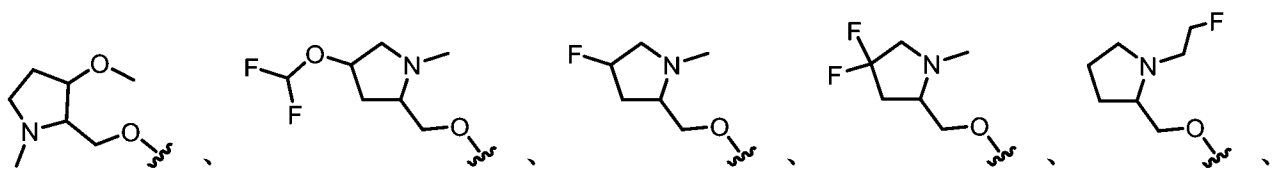
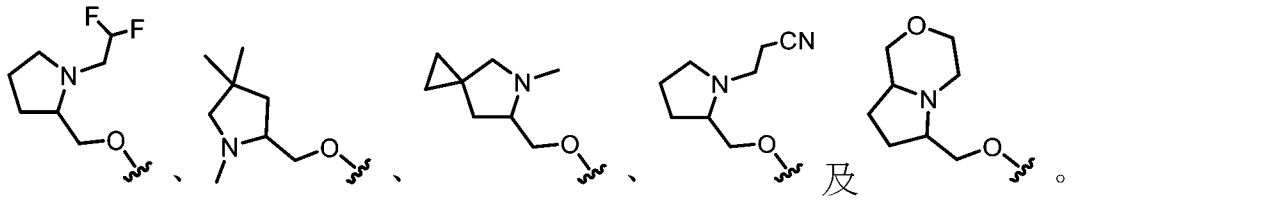
及。

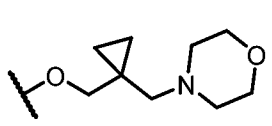
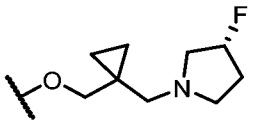
C93. 如實施例C88之化合物，其中R^1係選自：



及，

其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中R^a及R^b或R^c視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

C94. 如實施例C93之化合物，其中R^1係選自：、、、及。

C95. 如實施例C1至C87中任一項之化合物，其中R^1係選自及。

C96. 如實施例C1至C95中任一項之化合物，其中R^5為H。

C97. 如實施例C1至C95中任一項之化合物，其中R^5為鹵素(例如，F或Cl)。

C98. 如實施例C1至C95中任一項之化合物，其中R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

C99. 如實施例C98之化合物，其中R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基。

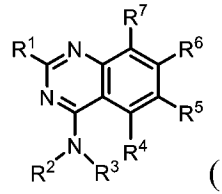
C100. 如實施例C99之化合物，其中R^5係選自-CF_2H、-CF_3、-CH_2CN及-

CH_2CH_3。

C101. 如實施例C100之化合物，其中R^5為$-CF_3$。

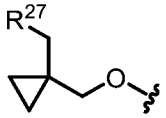
C102. 如實施例C1至C101中任一項之化合物，其中該化合物不為表1中所包括之化合物。

C103. 一種由式III'表示之化合物：



(III')

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自$-OR^8$及；

R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-10員雜環；

R^4為H；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{11}係獨立地選自氘、$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)N(R^{14})_2$、-C(O)(3-6員碳環或雜環)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素、-CN、3-6員碳環或雜環及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}

烷基、碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-$N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

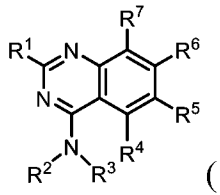
各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

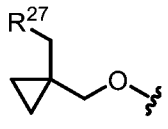
R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、-OR^{12}及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

C104. 一種由式III表示之化合物：



(III)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自-OR^8及

；

R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-10員雜環，前提條件為當該雜環含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}

取代；

R^4為H；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6員碳環或雜環)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素、-CN、3-6員碳環或雜環及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基、碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-N(R^{12})$_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、-OR^{12}及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

C105. 如實施例C103或C104之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成4-7員雜環。

C106. 如實施例C105之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括1或2個選自O、S及N之雜原子的4-7員雜環。

C107. 如實施例C106之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括1或2個選自O、S及N之雜原子的4-7員雜環，其中該雜環經1-4個R^{11}取代。

C108. 如實施例C103至C107中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之吡咯啶。

C109. 如實施例C103至C107中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之氮雜環丁烷。

C110. 如實施例C103至C107中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之哌啶。

C111. 如實施例C103至C107中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之哌嗪。

C112. 如實施例C103至C107中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之吗啉或硫代嗎啉。

C113. 如實施例C103至C107中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括1-3個選自O、S及N之雜原子的7員雜環。

C114. 如實施例C103至C113中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經一或多個R^{11}取代之4-7員雜環，其中至少一個R^{11}係選自-OR^{12}及經-OH取代之C_{1-6}烷基。

C115. 如實施例C103至C114中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經一或多個R^{11}取代之4-7員雜環，其中至少一個R^{11}為未經取代之C_{1-6}烷基。

C116. 如實施例C103至C113中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代之4-7員雜環。

C117. 如實施例C103或C104之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成橋聯雜環。

C118. 如實施例C117之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括1或2個選自O、S及N之雜原子的7-9員橋聯雜環。

C119. 如實施例C118之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括1或2個選自O、S及N之雜原子的7-9員橋聯雜環，其中該橋聯雜環經1-4個R^{11}取代。

C120. 如實施例C117至C119中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之橋聯哌啶。

C121. 如實施例C117至C119中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之橋聯哌嗪。

C122. 如實施例C117至C119中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之橋聯吗啉或硫代嗎啉。

C123. 如實施例C117至C122中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經一或多個R^{11}取代之橋聯雜環，其中至少一個R^{11}係選

自-OR^{12}及經-OH取代之C_{1-6}烷基。

C124. 如實施例C117至C123中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經一或多個R^{11}取代之橋聯雜環，其中至少一個R^{11}為未經取代之C_{1-6}烷基。

C125. 如實施例C117至C122中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代之橋聯雜環。

C126. 如實施例C103或C104之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成螺環。

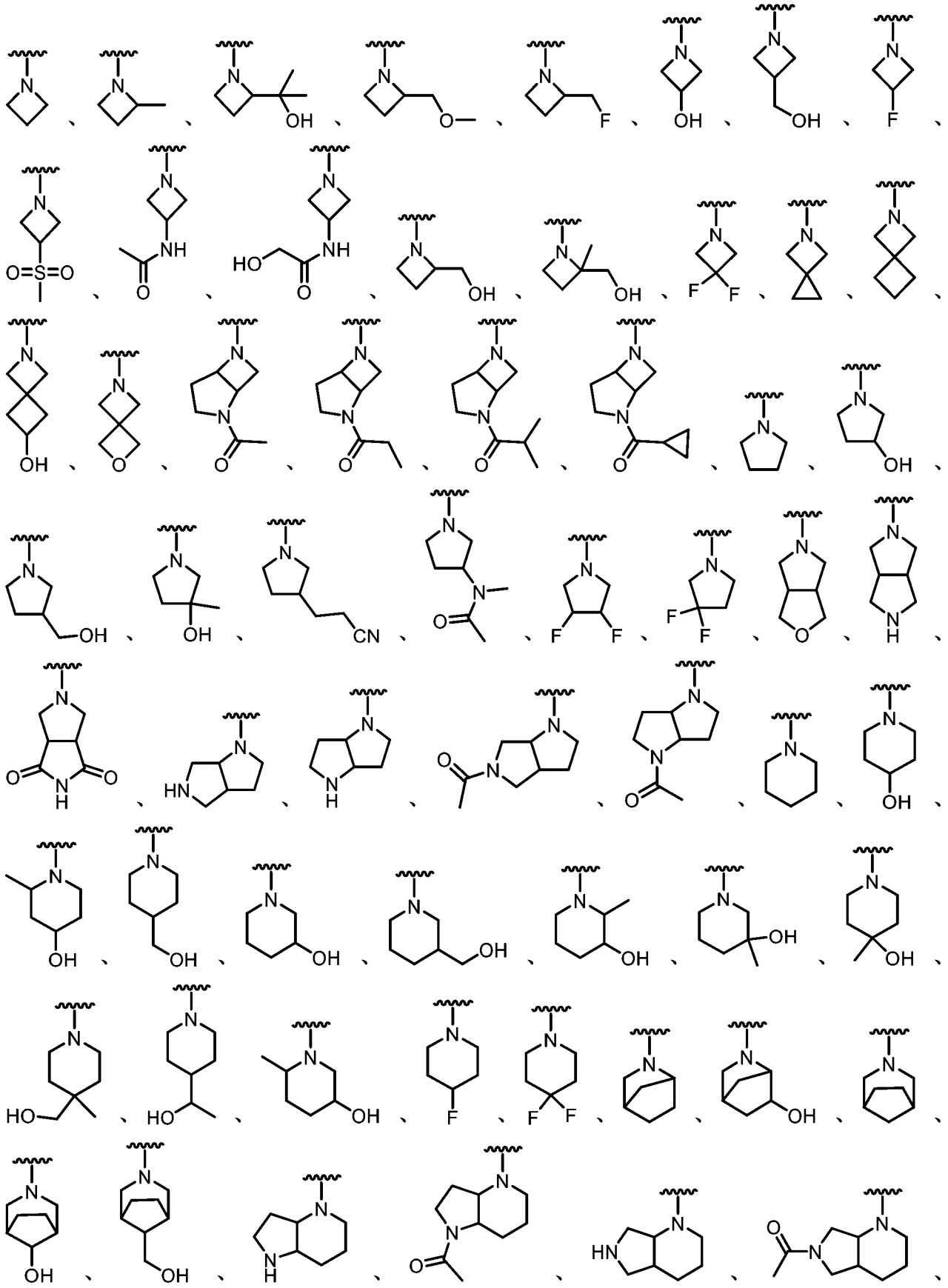
C127. 如實施例C103或C104之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括至少兩個環之稠環系統。

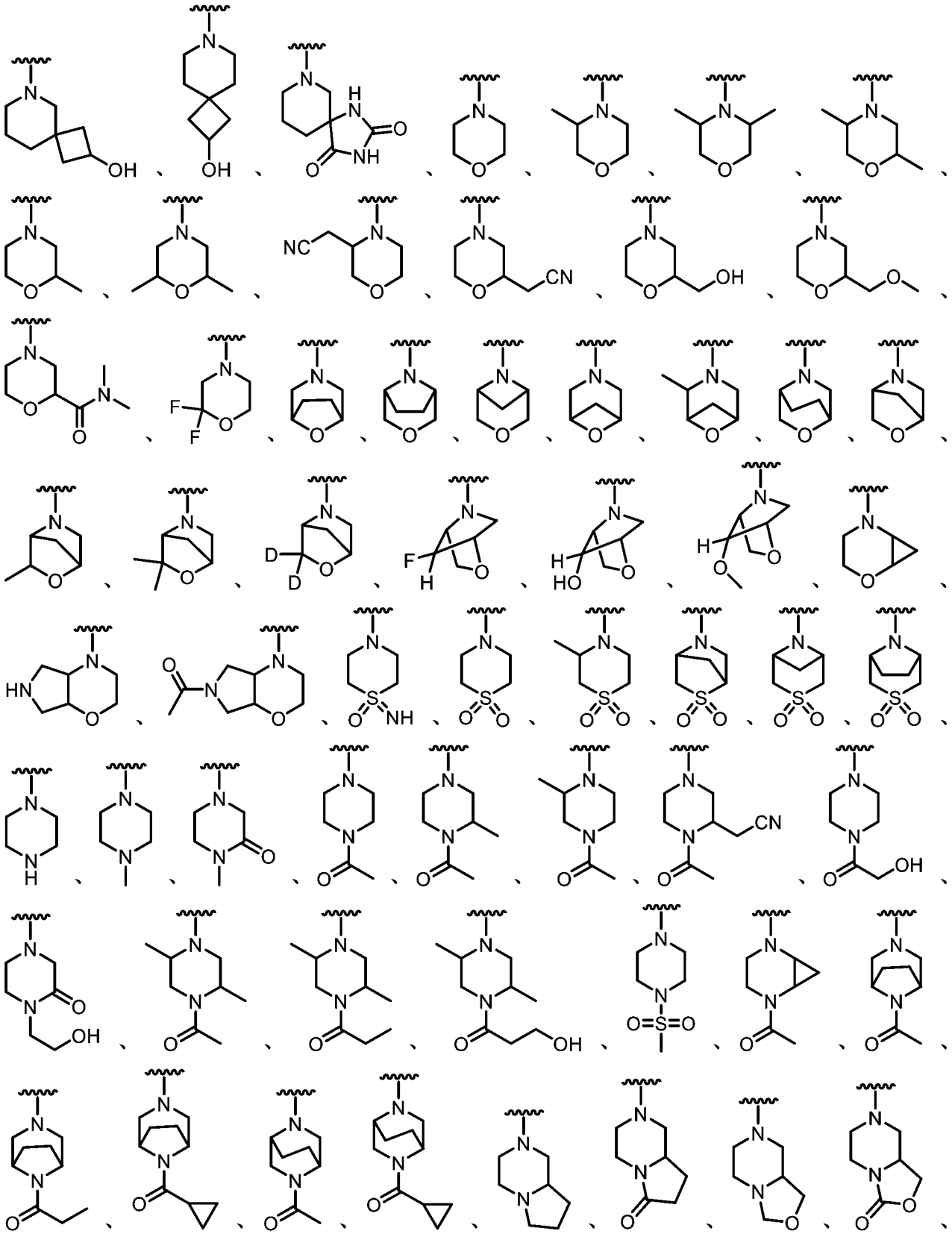
C128. 如實施例C103至C115、C117至C124、C126及C127中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經一或多個R^{11}取代之4-10員雜環，其中該一或多個R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$C(O)N(R^{14})_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

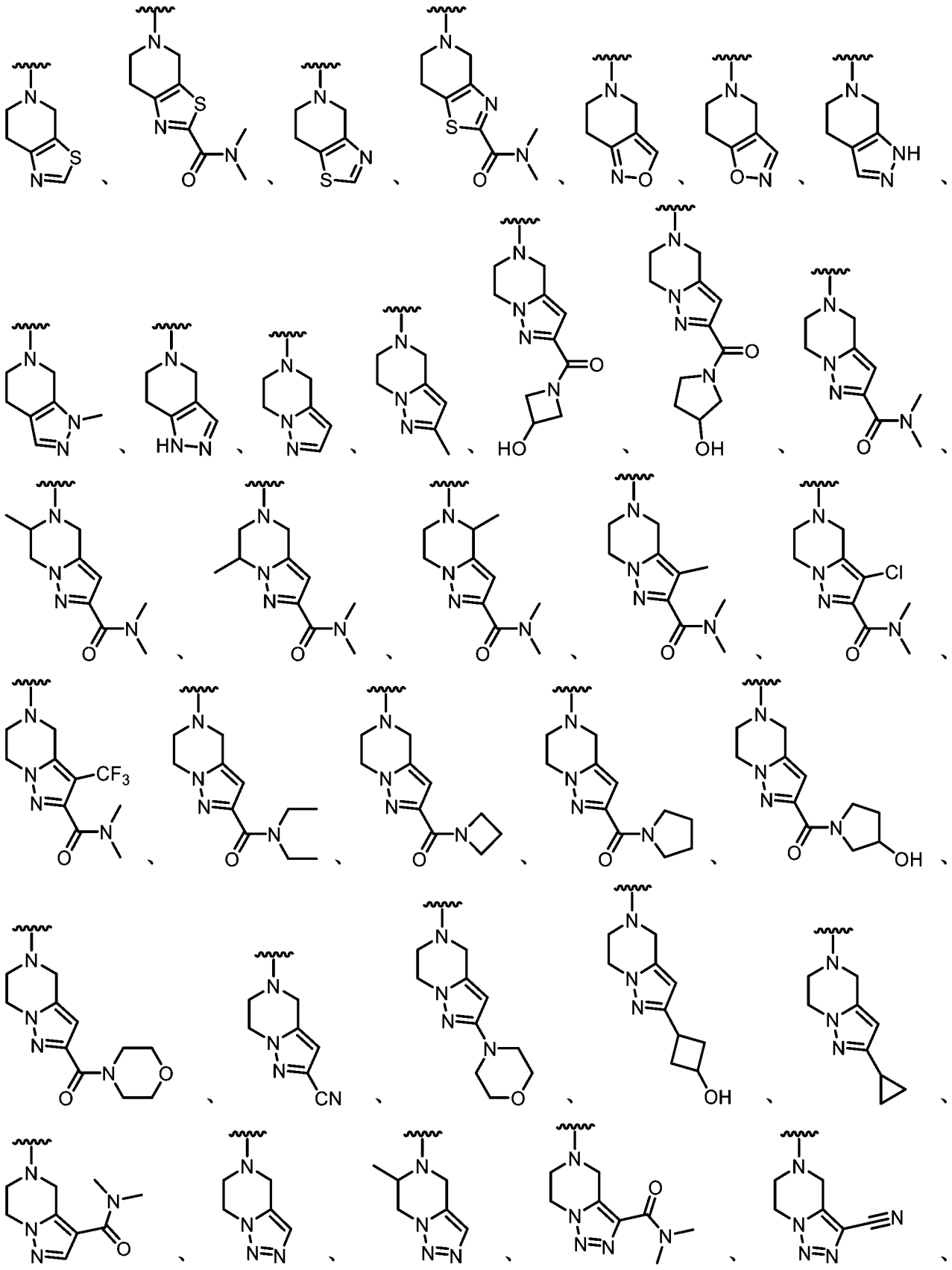
C129. 如實施例C128之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經一或多個R^{11}取代之4-10員雜環，其中該一或多個R^{11}係獨立地選自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$C(O)N(R^{14})_2$、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

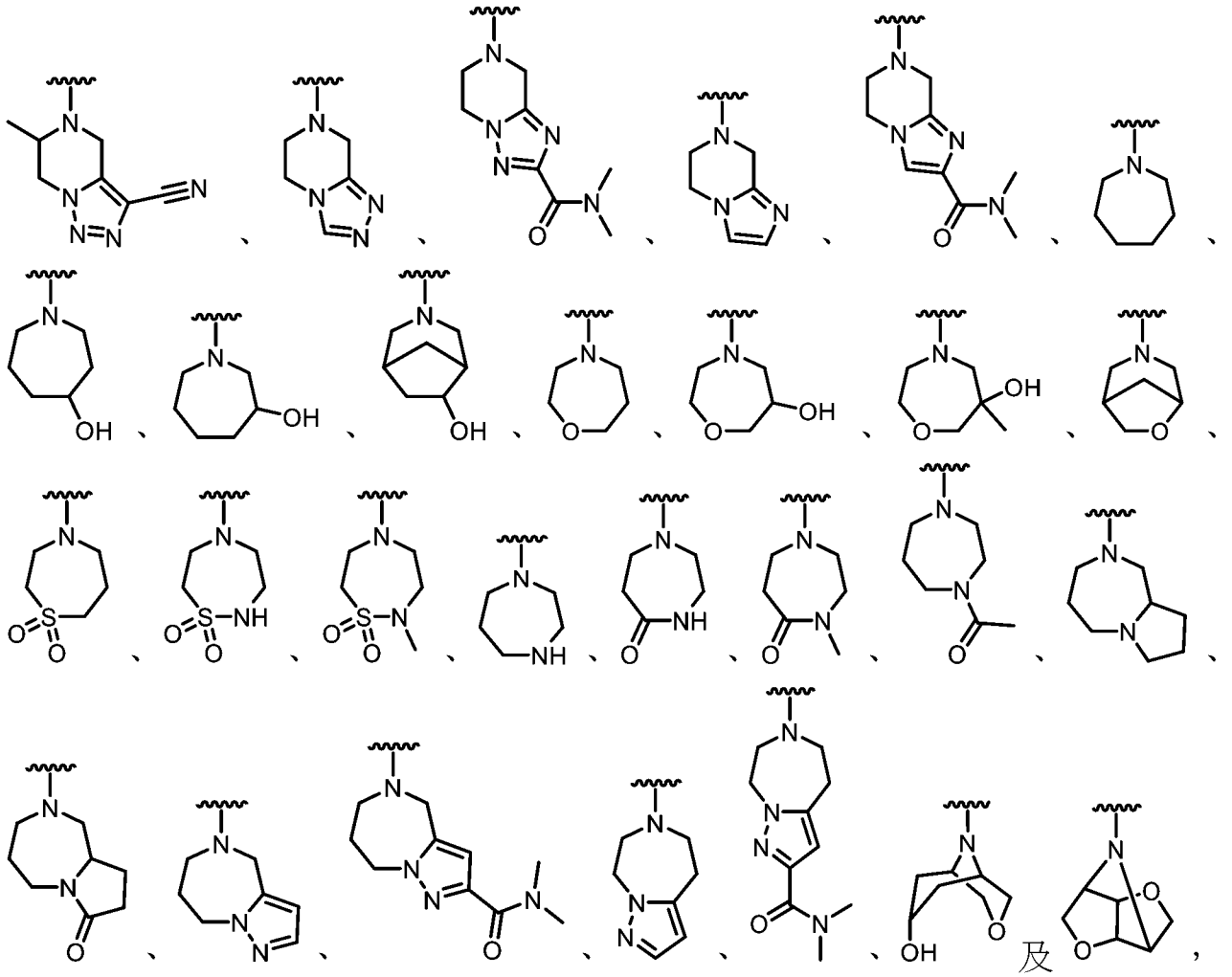
C130. 如實施例C103至C129中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接

之氮原子一起形成選自以下之結構：



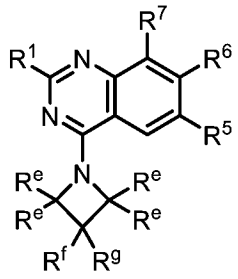






其中任一者視情況進一步經一或多個R^{11}取代。

C131. 如實施例C103至C130中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIIA之化合物：



(IIIA)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^e係獨立地選自氘、氫、$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷

基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；且

R^f及R^g各自獨立地選自氫、氘、$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，或

R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C132. 如實施例C131之化合物，其中各R^e、R^f及R^g係獨立地選自氫、$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C133. 如實施例C131之化合物，其中各R^e、R^f及R^g係獨立地選自氫、$-OR^{12}$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

C134. 如實施例C131至C133中任一項之化合物，其中各R^e為氫。

C135. 如實施例C131至C134中任一項之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、-

C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C136. 如實施例C135之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代之3-6員碳環或雜環。

C137. 如實施例C135之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C138. 如實施例C135之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

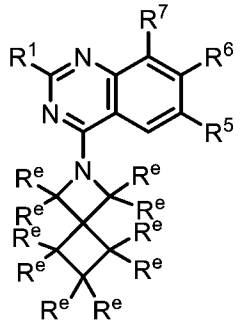
C139. 如實施例C138之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之環丙烷：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C140. 如實施例C135之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員雜環：-OR^{12}、=O、-

C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C141. 如實施例C140之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之氧雜環丁烷：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C142. 如實施例C103至C130中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIIB之化合物：



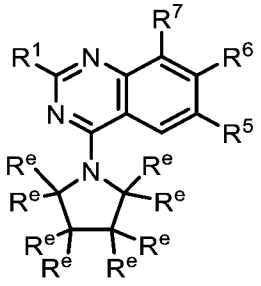
(IIIB)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^e係獨立地選自氫、氘、-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C143. 如實施例C142之化合物，其中各R^e為氫。

C144. 如實施例C103至C130中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIIC之化合物：



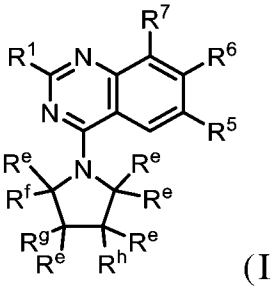
(IIIC)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^e係獨立地選自氫、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C145. 如實施例C144之化合物，其中各R^e為氫。

C146. 如實施例C103至C130中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIIC1之化合物：



(IIIC1)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^e係獨立地選自氫、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}

取代；且

R^f、R^g及R^h各自獨立地選自氫、氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，視情況其中

(i) R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；或

(ii) R^g及R^h連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C147. 如實施例C146之化合物，其中各R^e為氫。

C148. 如實施例C146或C147之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C149. 如實施例C148之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代

或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

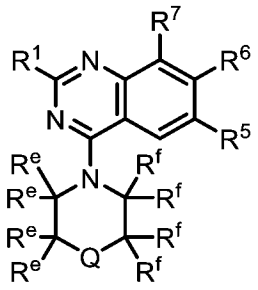
C150. 如實施例C148之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C151. 如實施例C146或C147之化合物，其中R^g及R^h連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C152. 如實施例C151之化合物，其中R^g及R^h連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C153. 如實施例C151之化合物，其中R^g及R^h連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C154. 如實施例C103至C130中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIID之化合物：



(IIID)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

Q係選自CR^hR^j、NR^g、O、S及SO_2；

各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫，其中：

(i) R^e及R^f可視情況連接在一起以形成4-6員環；

(ii) 連接至相鄰原子之第一個R^f及第二個R^f可視情況連接在一起以形成3-5員環；

(iii) 連接至相鄰原子之第一個R^e及第二個R^e可視情況連接在一起以形成3-5員環；或

(iv) 連接至同一原子之第一個R^f及第二個R^f可視情況連接在一起以形成3-5員環，

其中由一或多個R^e及/或一或多個R^f形成之任何環未經取代或經一或多個R^{11}取代；

R^g當存在時為R^{11}；且

R^h及R^j當存在時係獨立地選自R^{11}及氫，或可視情況連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-4員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C155. 如實施例C154之化合物，其中Q為NR^g。

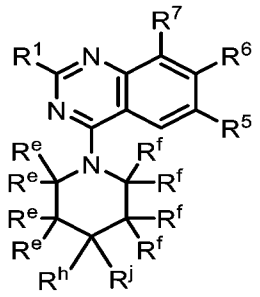
C156. 如實施例C155之化合物，其中R^g係選自-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C157. 如實施例C154之化合物，其中Q為O、S或SO_2。

C158. 如實施例C157之化合物，其中Q為O。

C159. 如實施例C154之化合物，其中Q為CR^hR^j。

C160. 如實施例C159之化合物，其中該化合物為根據式IIIE之化合物：



(IIIE)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C161. 如實施例C160之化合物，其中R^e及R^f連接在一起以形成4-6員環。

C162. 如實施例C160或C161之化合物，其中R^h及R^j係獨立地選自R^{11}及氫。

C163. 如實施例C160至C162中任一項之化合物，其中R^h及/或R^j係選自氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C164. 如實施例C160至C162中任一項之化合物，其中R^h及R^j各自為氫。

C165. 如實施例C160之化合物，其中R^h及R^j連接在一起以形成3-4員碳環或雜環。

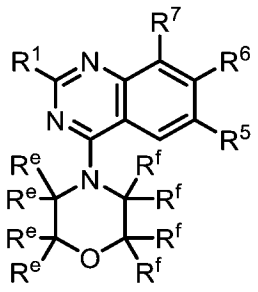
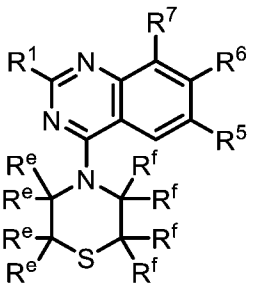
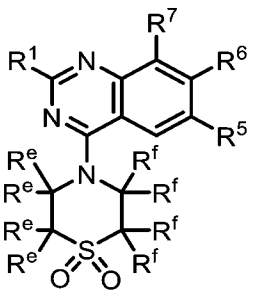
C166. 如實施例C165之化合物，其中R^h及R^j連接在一起以形成未經取代之3-4員碳環或雜環。

C167. 如實施例C165之化合物，其中R^h及R^j連接在一起以形成經一或多個選自以下之取代基取代之3-4員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

C168. 如實施例C165至C167中任一項之化合物，其中並無一或多個R^e及/或一或多個R^f之組合連接在一起以形成環。

C169. 如實施例C165至C168中任一項之化合物，其中各R^e及R^f為氫。

C170. 如實施例C154之化合物，其中該化合物為根據式IIIF、IIIG或IIIH之化合物：


(IIIF)、
(IIIG)或
(IIIH)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C171. 如實施例C170之化合物，其中該化合物為式IIIF化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

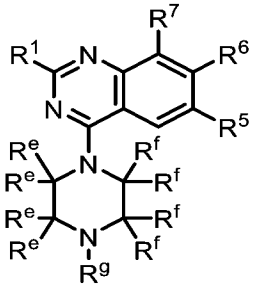
C172. 如實施例C170之化合物，其中該化合物為式IIIG化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C173. 如實施例C170之化合物，其中該化合物為式IIIH化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C174. 如實施例C170至C173中任一項之化合物，其中各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫。

C175. 如實施例C170至C173中任一項之化合物，其中R^e及R^f連接在一起以形成4-6員環。

C176. 如實施例C154之化合物，其中該化合物為根據式IIIJ之化合物：


(IIIJ)，

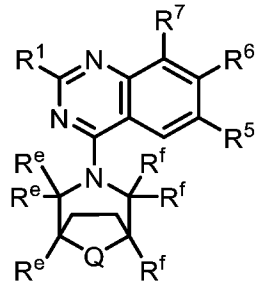
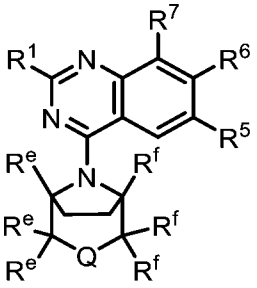
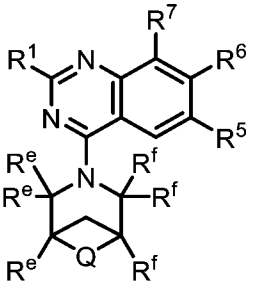
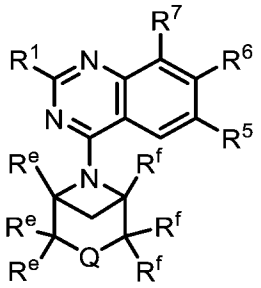
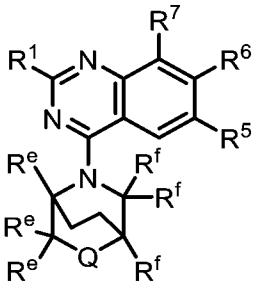
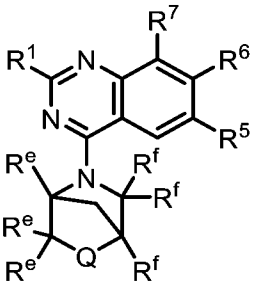
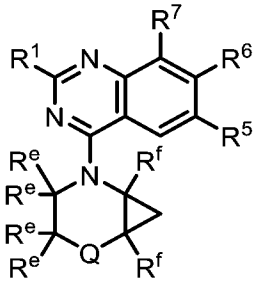
或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C177. 如實施例C176之化合物，其中各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫。

C178. 如實施例C176之化合物，其中R^e及R^f連接在一起以形成4-6員環。

C179. 如實施例C154至C178中任一項之化合物，其中該化合物為根據式

IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ或IIIR之化合物：


(IIIK)、

(IIIL)、

(IIIM)、

(IIIN)、

(IIIP)、

(IIIQ)或

(IIIR)，

或鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫；

R^g當存在時為R^{11}；且

R^h及R^j當存在時各自獨立地選自R^{11}及氫。

C180. 如實施例C179之化合物，其中該化合物為式IIIK化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C181. 如實施例C179之化合物，其中該化合物為式IIIL化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C182. 如實施例C179之化合物，其中該化合物為式IIIM化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C183. 如實施例C179之化合物，其中該化合物為式IIIN化合物或其鹽(例

如，醫藥學上可接受之鹽)。

C184. 如實施例C179之化合物，其中該化合物為式IIIP化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C185. 如實施例C179之化合物，其中該化合物為式IIIQ化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C186. 如實施例C179之化合物，其中該化合物為式IIIR化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C187. 如實施例C179至C186中任一項之化合物，其中Q係選自CR^hR^j、NR^g及O。

C188. 如實施例C187之化合物，其中Q為CR^hR^j。

C189. 如實施例C188之化合物，其中R^h及R^j當存在時各自獨立地選自R^{11}及氫。

C190. 如實施例C189之化合物，其中R^h及/或R^j當存在時各自獨立地選自$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C191. 如實施例C189之化合物，其中R^h及R^j各自為氫。

C192. 如實施例C187之化合物，其中Q為NR^g。

C193. 如實施例C192之化合物，其中R^g係選自$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)N(R^{14})_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C194. 如實施例C187之化合物，其中Q為O。

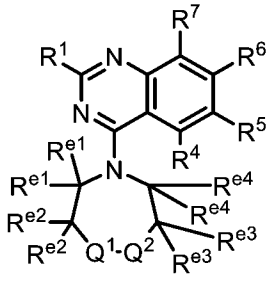
C195. 如實施例C179至C186中任一項之化合物，其中Q為S或SO_2。

C196. 如實施例C179至C195中任一項之化合物，其中各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫。

C197. 如實施例C196之化合物，其中R^e及/或R^f各自獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

C198. 如實施例C197之化合物，其中各R^e及R^f為氫。

C199. 如實施例C103至C130中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIIS之化合物：



(IIIS)

或鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

Q^1係選自NR^{g1}、O、SR^h_2及CR^iR^j；

Q^2係選自NR^{g2}、O、SR^h_2及CR^iR^j；

R^{g1}及R^{g2}當存在時係獨立地選自氫、-C(O)(C_{1-6}烷基)及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^h不存在或當存在時係獨立地選自=O、=N(R^{14})及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^i及R^j當存在時係獨立地選自氫、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-

$C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；且

各R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}及R^{e4}係獨立地選自氫、氘、$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，

其中

(i) R^{e2}及R^{e3}視情況連接在一起以形成5-6員環；或

(ii) 當Q^2為NR^{g2}時，R^{g2}及R^{e3}與其所連接之原子視情況連接在一起以形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之5員雜環或雜芳基，其中各R^{11}係獨立地選自氘、$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C200. 如實施例C199之化合物，其中Q^1及Q^2各自為CR^iR^j。

C201. 如實施例C200之化合物，其中至少一個R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}或R^{e4}係選自$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C202. 如實施例C201之化合物，其中各R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}及R^{e4}為氫。

C203. 如實施例C200之化合物，其中R^{e2}及R^{e3}連接在一起以形成5-6員環。

C204. 如實施例C199之化合物，其中Q^1為CR^iR^j且Q^2為NR^{g2}。

C205. 如實施例C204之化合物，其中R^{g2}及R^{e3}與其所連接之原子連接在一起以形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之5員雜環或雜芳基。

C206. 如實施例C204之化合物，其中R^{g2}係選自氫、-C(O)(C_{1-6}烷基)及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C207. 如實施例C199之化合物，其中Q^2為CR^iR^j且Q^1為NR^{g1}。

C208. 如實施例C207之化合物，其中R^{g1}係選自氫、-C(O)(C_{1-6}烷基)及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C209. 如實施例C207或C208之化合物，其中各R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}及R^{e4}為氫。

C210. 如實施例C199之化合物，其中(i) Q^1為CR^iR^j且Q^2為O，或(ii) Q^2為CR^iR^j且Q^1為O。

C211. 如實施例C210之化合物，其中各R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}及R^{e4}為氫。

C212. 如實施例C210之化合物，其中R^{e2}及R^{e3}連接在一起以形成5-6員環。

C213. 如實施例C199之化合物，其中(i) Q^1為CR^iR^j且Q^2為SR^h_2，或(ii) Q^2為CR^iR^j且Q^1為SR^h_2。

C214. 如實施例C213之化合物，其中各R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}及R^{e4}為氫。

C215. 如實施例C213之化合物，其中R^{e2}及R^{e3}連接在一起以形成5-6員環。

C216. 如實施例C213至C215中任一項之化合物，其中各R^h為=O。

C217. 如實施例C200至C216中任一項之化合物，其中各R^i及R^j係獨立地選自氫、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C218. 如實施例C217之化合物，其中各R^i及R^j為氫。

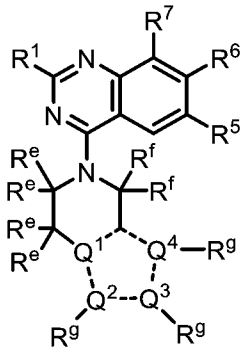
C219. 如實施例C199之化合物，其中(i) NR^{g1}及Q^2為SR^h_2，或(ii) NR^{g2}及Q^1為SR^h_2。

C220. 如實施例C219之化合物，其中各R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}及R^{e4}為氫。

C221. 如實施例C219之化合物，其中R^{e2}及R^{e3}連接在一起以形成5-6員環。

C222. 如實施例C219至C221中任一項之化合物，其中各R^h為=O。

C223. 如實施例C103至C130中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIIT之化合物：



(IIIT)，

或鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

虛線表示單鍵或雙鍵，使得含有Q^1、Q^2、Q^3及Q^4之環為芳族；

Q^1、Q^2、Q^3及Q^4係獨立地選自C、N、O及S，其中Q^1、Q^2、Q^3及Q^4中之至少一者為N；

各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫；且

各R^g不存在或係獨立地選自R^{11}及氫。

C224. 如實施例C223之化合物，其中Q^1為C。

C225. 如實施例C224之化合物，其中Q^2為C，Q^3為N，且Q^4為N。

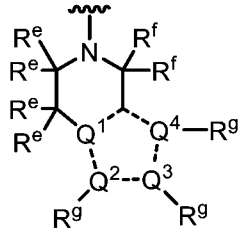
C226. 如實施例C223之化合物，其中Q^1為N。

C227. 如實施例C226之化合物，其中Q^2為N，且Q^3及Q^4為C。

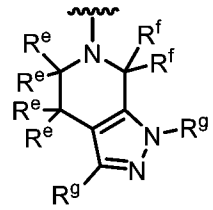
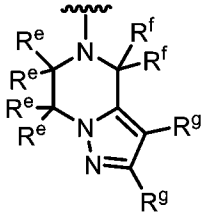
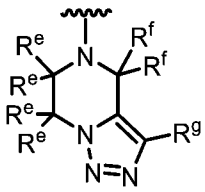
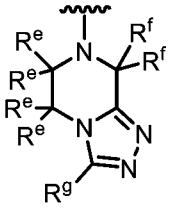
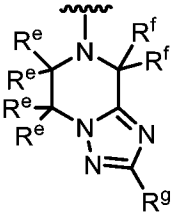
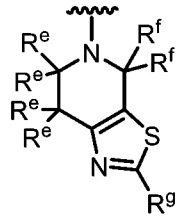
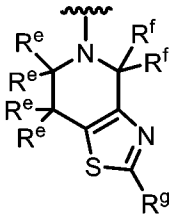
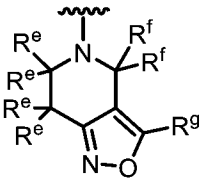
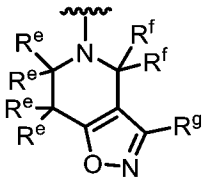
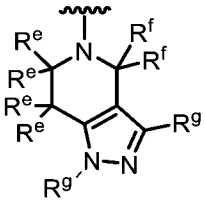
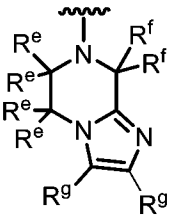
C228. 如實施例C226之化合物，其中Q^2及Q^3為N，且Q^4為C。

C229. 如實施例C226之化合物，其中Q^3及Q^4為N，且Q^2為C。

C230. 如實施例C226之化合物，其中Q^2及Q^4為N，且Q^3為C。

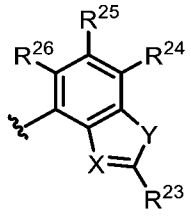


C231. 如實施例C223之化合物，其中 具有選自以下之結構：


、

、

、

、

、

、

、

、

、

及

。

C232. 如實施例C223至C231中任一項之化合物，其中各R^g為氫或不存在。

C233. 如實施例C103至C232中任一項之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基。

C234. 如實施例C233之化合物，其中R^6係選自：，其中：

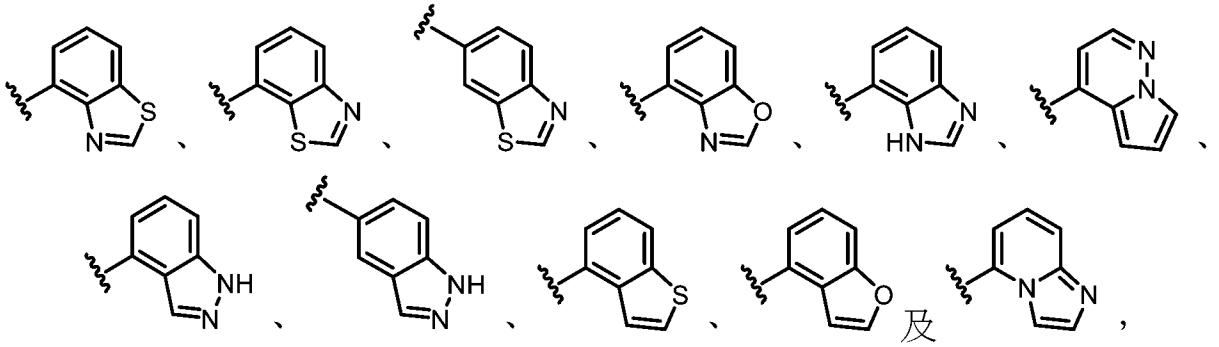
X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

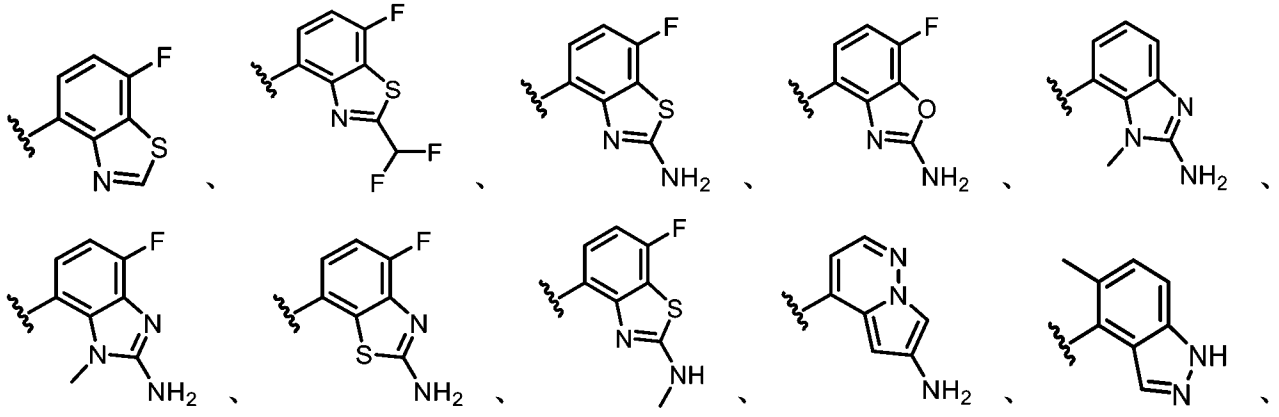
R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

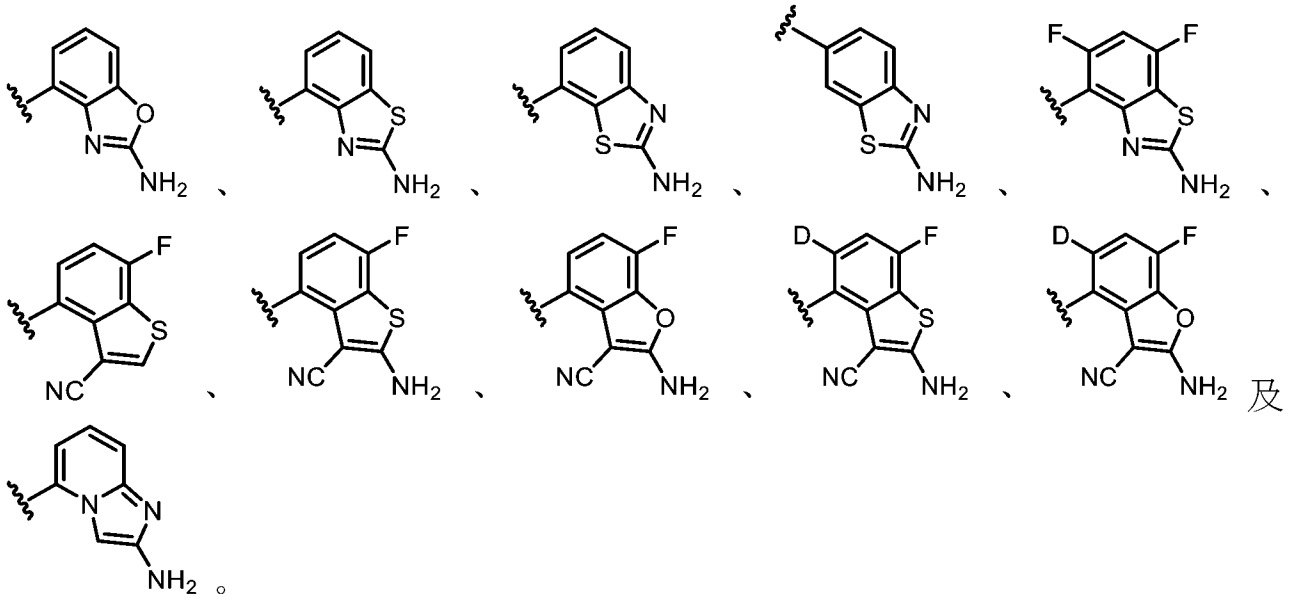
C235. 如實施例C233或C234之化合物，其中R^6係選自：



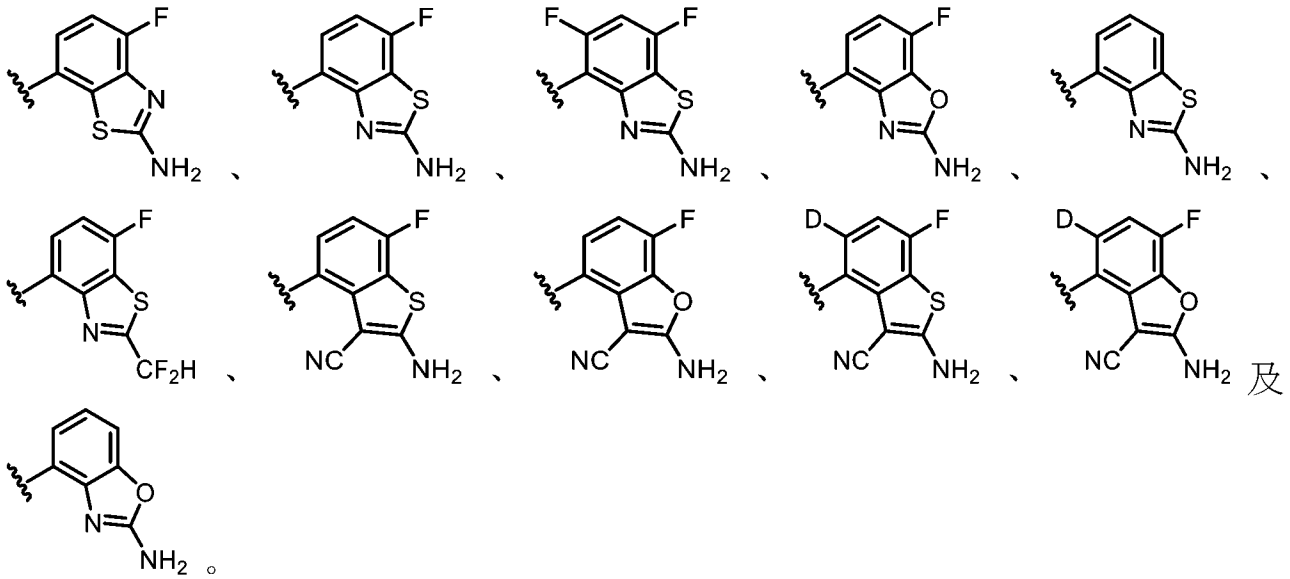
其中任一者經一或多個R^{15}取代。

C236. 如實施例C233至C235中任一項之化合物，其中R^6係選自：



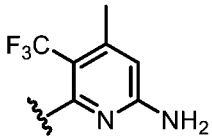


C237. 如實施例C233至C236中任一項之化合物，其中R^6係選自：

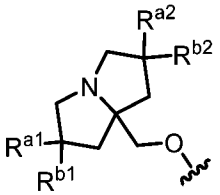


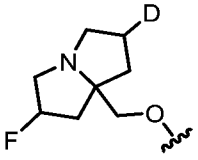
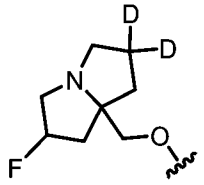
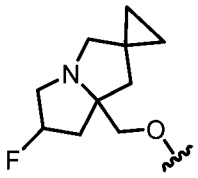
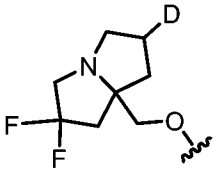
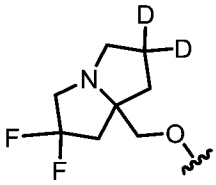
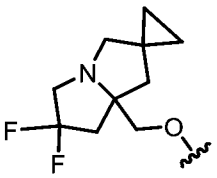
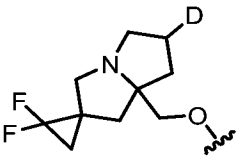
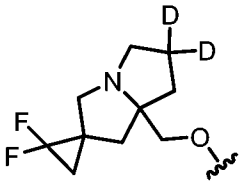
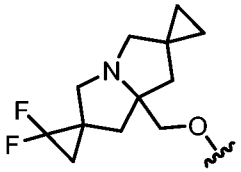
C238. 如實施例C103至C232中任一項之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之單環雜芳基。

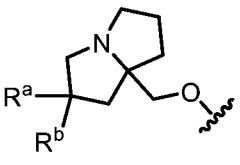
C239. 如實施例C238之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之吡啶。

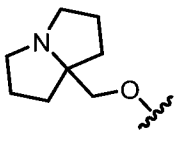
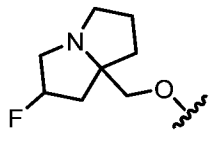
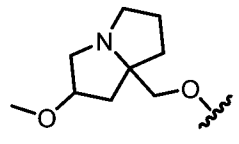
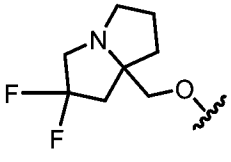
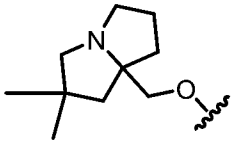
C240. 如實施例C239之化合物，其中R^6具有結構  。

C241. 如實施例C103至C240中任一項之化合物，其中R^1係選自-OR^8。

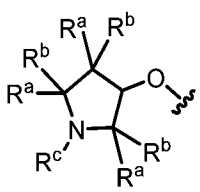
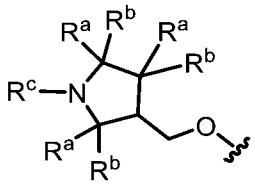
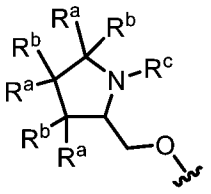
C242. 如實施例C241之化合物，其中R^1係選自：，其中R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}及R^{b2}各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中R^{a2}及R^{b2}可視情況連接在一起以形成3-6員碳環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

C243. 如實施例C242之化合物，其中R^1係選自：、、、、、、、及。

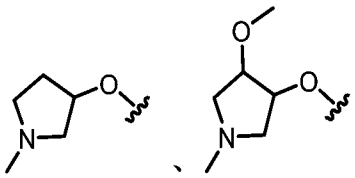
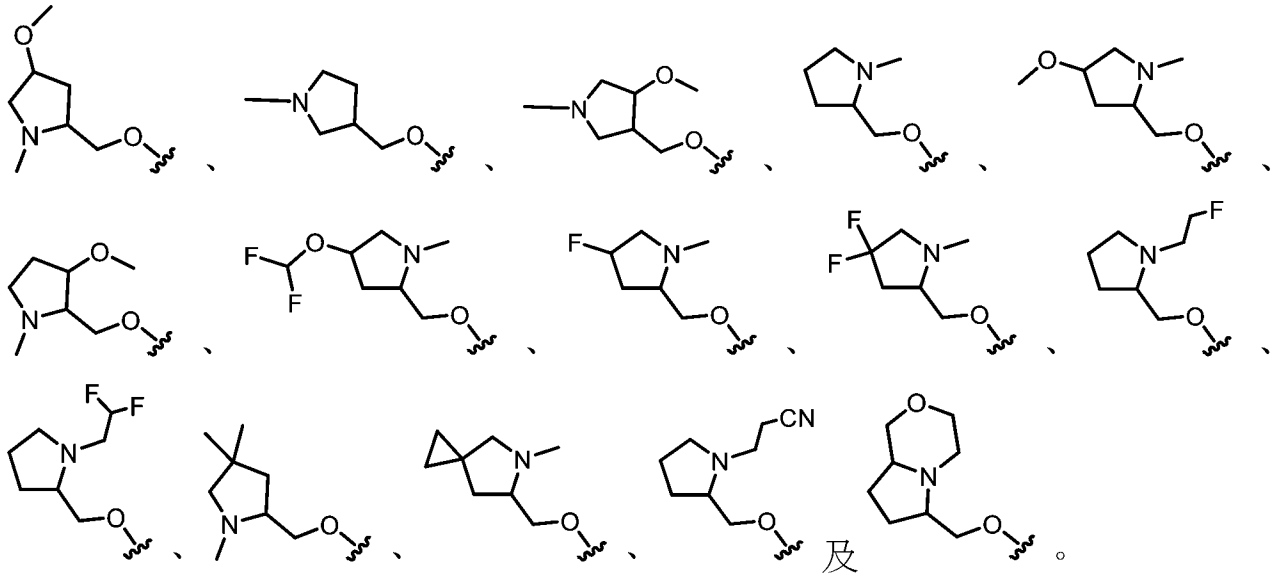
C244. 如實施例C241之化合物，其中R^1係選自：，其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

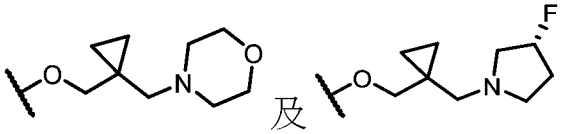
C245. 如實施例C244之化合物，其中R^1係選自：、、、及。

C246. 如實施例C241之化合物，其中R^1係選自：

、及，

其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中R^a及R^b或R^c視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

C247. 如實施例C246之化合物，其中R^1係選自：、及。

C248. 如實施例C103至C240中任一項之化合物，其中R^1係選自。

C249. 如實施例C103至C248中任一項之化合物，其中各R^{11}係獨立地選自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

C250. 如實施例C103至C249中任一項之化合物，其中R^5為鹵素(例如，F或Cl)。

C251. 如實施例C103至C249中任一項之化合物，其中R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

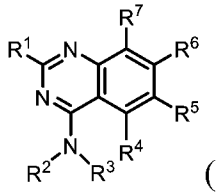
C252. 如實施例C251之化合物，其中R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基。

C253. 如實施例C252之化合物，其中R^5係選自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$及$-CH_2CH_3$。

C254. 如實施例C253之化合物，其中R^5為$-CF_3$。

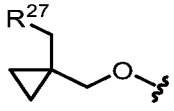
C255. 如實施例C103至C254中任一項之化合物，其中該化合物不為表2中所包括之化合物。

C256. 一種由式I表示之化合物：



(I)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自$-OR^8$及；

R^2係選自H及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之3-11員碳環；

R^4為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、$-OR^{12}$、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{10}係獨立地選自$-OR^{12}$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OH$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{14}$、-CN、$-N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、$-N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、$-OR^{12}$及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

C257. 如實施例C256之化合物，其中R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之3-6員碳環。

C258. 如實施例C257之化合物，其中R^3為經1-4個R^{10}取代之3-6員碳環。

C259. 如實施例C257之化合物，其中R^3為經0-4個R^{10}取代之環丙烷。

C260. 如實施例C257之化合物，其中R^3為經0-4個R^{10}取代之環丁烷。

C261. 如實施例C257之化合物，其中R^3為經0-4個R^{10}取代之環戊烷。

C262. 如實施例C257之化合物，其中R^3為經0-4個R^{10}取代之環己烷。

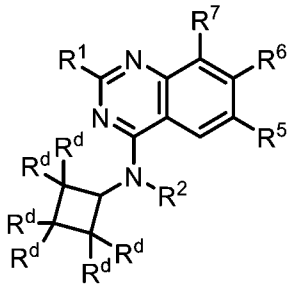
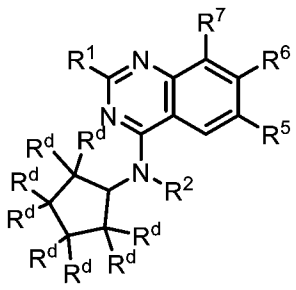
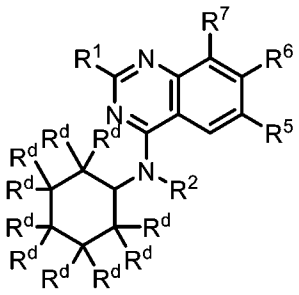
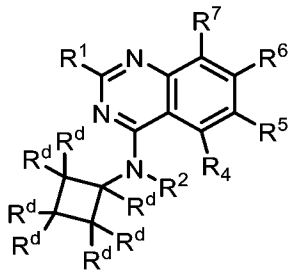
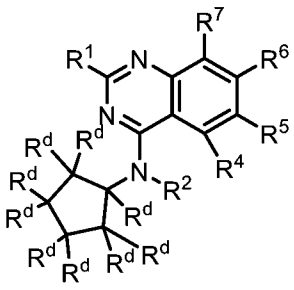
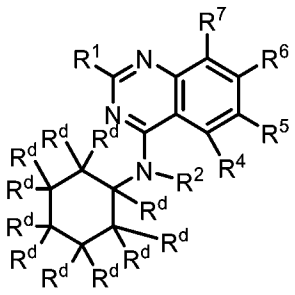
C263. 如實施例C256至C258中任一項之化合物，其中R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之螺環。

C264. 如實施例C256至C258中任一項之化合物，其中R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之橋聯碳環。

C265. 如實施例C256至C264中任一項之化合物，其中R^3經一或多個R^{10}取代，其中至少一個R^{10}係選自-OR^{12}及經-OH取代之C_{1-6}烷基。

C266. 如實施例C256至C265中任一項之化合物，其中R^3經一或多個R^{10}取代，其中至少一個R^{10}為未經取代之C_{1-6}烷基。

C267. 如實施例C256至C266中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IA、IB、IC、ID、IE或IF之化合物：


(IA)、

(IB)、

(IC)、

(ID)、

(IE)、

(IF)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^d係獨立地選自H、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C268. 如實施例C267之化合物，其中該化合物為根據式IA之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C269. 如實施例C267之化合物，其中該化合物為根據式IB之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C270. 如實施例C267之化合物，其中該化合物為根據式IC之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C271. 如實施例C267之化合物，其中該化合物為根據式ID之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

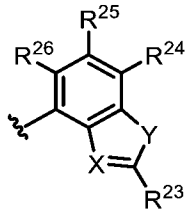
C272. 如實施例C267之化合物，其中該化合物為根據式IE之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C273. 如實施例C267之化合物，其中該化合物為根據式IF之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C274. 如實施例C267至C273中任一項之化合物，其中至少一個R^d係選自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C275. 如實施例C274之化合物，其中至少一個R^d係選自-OR^{12}及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C276. 如實施例C256至C275中任一項之化合物，其中R^6係選自：


，其中：

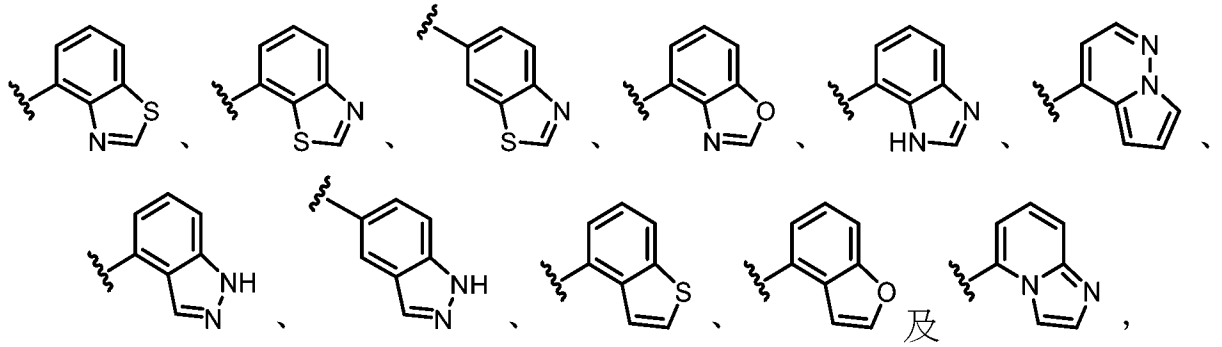
X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

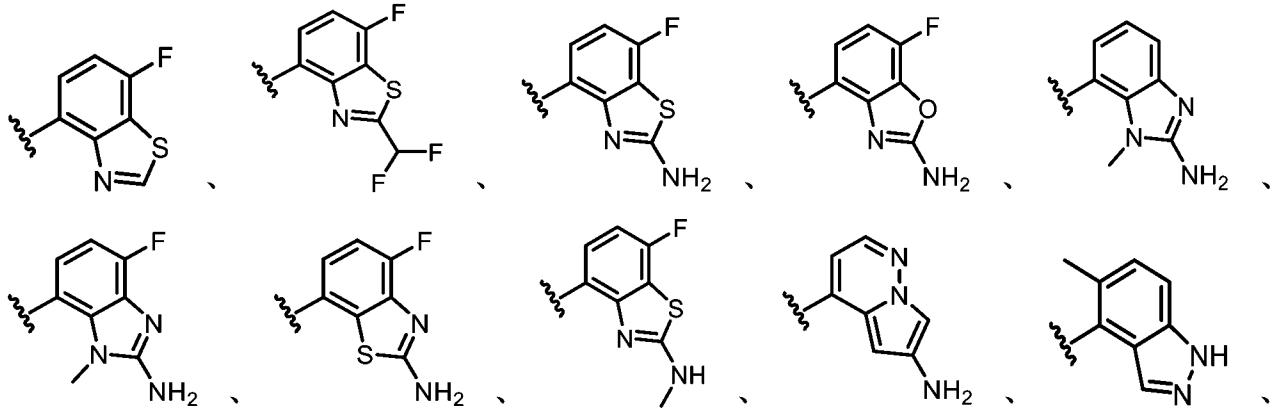
R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

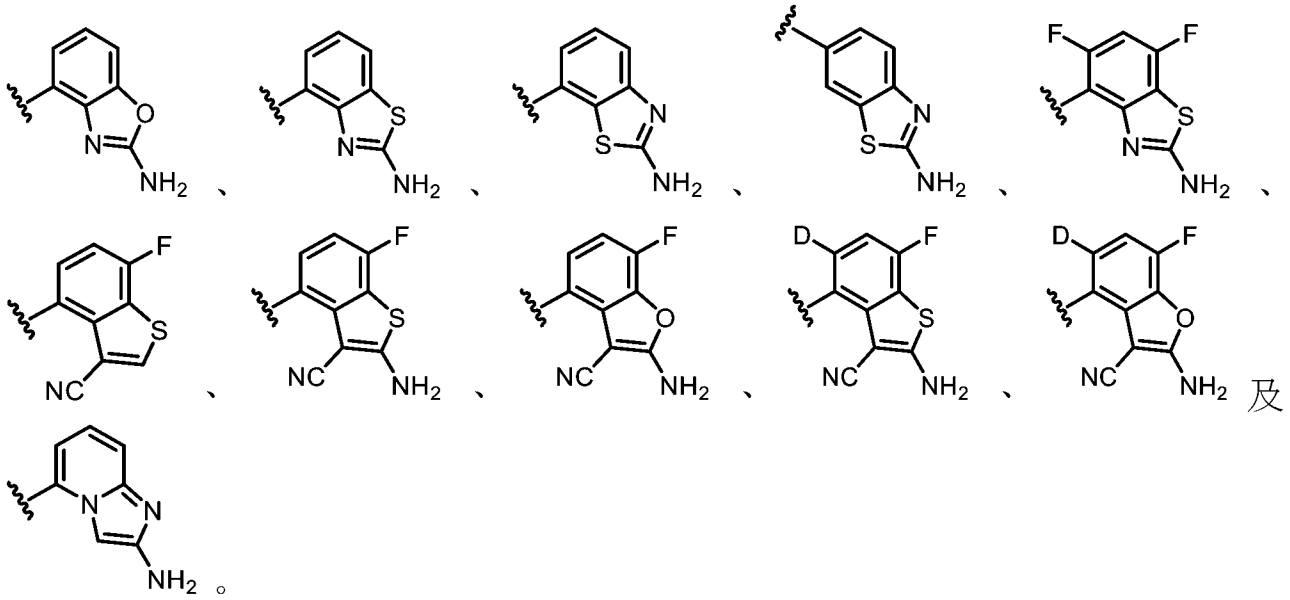
C277. 如實施例C256至C276中任一項之化合物，其中R^6係選自：


及

其中任一者經一或多個R^{15}取代。

C278. 如實施例C256至C277中任一項之化合物，其中R^6係選自：

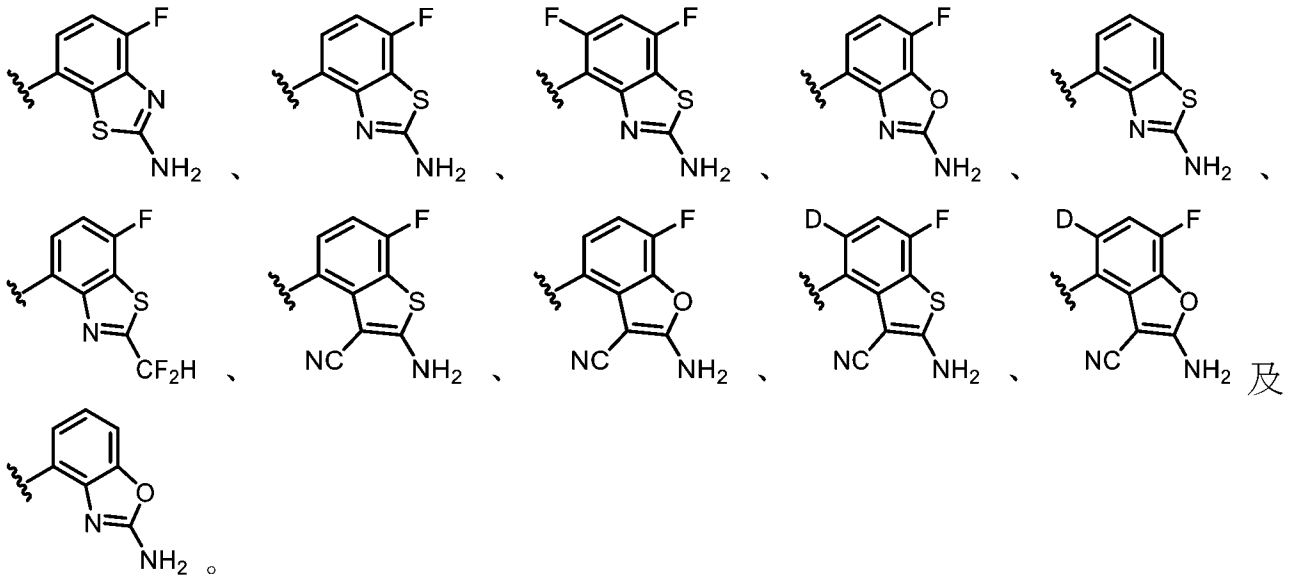




及

。

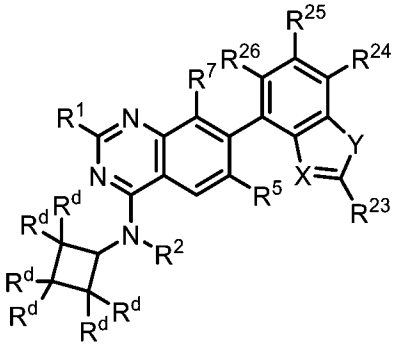
C279. 如實施例C256至C278中任一項之化合物，其中R^6係選自：



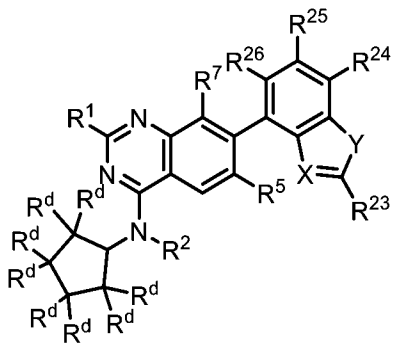
及

。

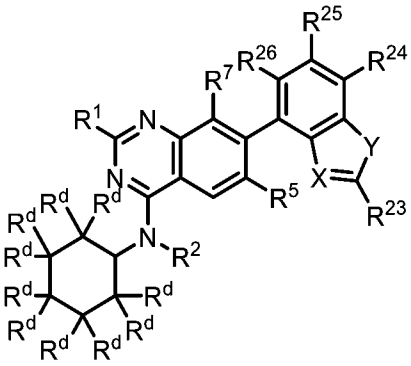
C280. 如實施例C256至C279中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IA1、IB1、IC1、ID1、IE1或IF1之化合物：



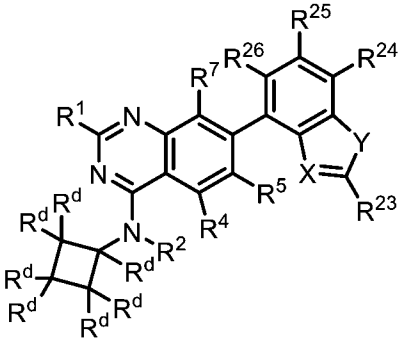
(IA1)、



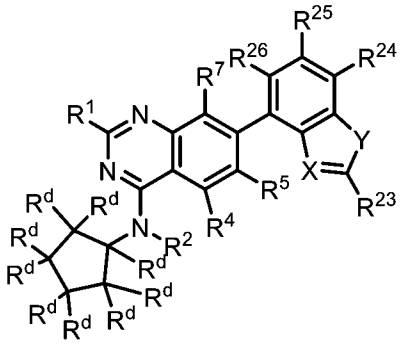
(IB1)、



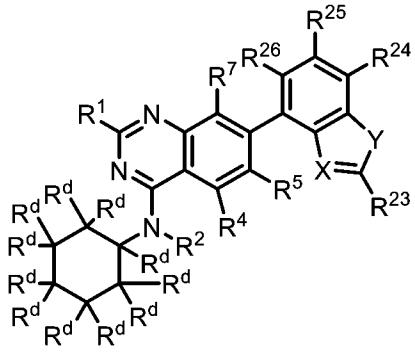
(IC1)、



(ID1)、



(IE1)、



(IF1)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^d係獨立地選自H、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

C281. 如實施例C280之化合物，其中該化合物為根據式IA1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C282. 如實施例C280之化合物，其中該化合物為根據式IB1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C283. 如實施例C280之化合物，其中該化合物為根據式IC1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C284. 如實施例C280之化合物，其中該化合物為根據式ID1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

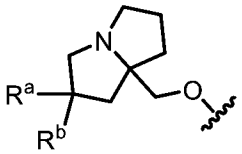
C285. 如實施例C280之化合物，其中該化合物為根據式IE1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

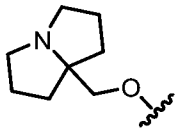
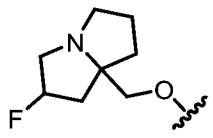
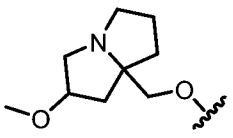
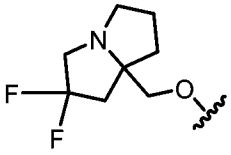
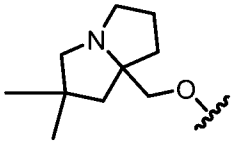
C286. 如實施例C280之化合物，其中該化合物為根據式IF1之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C287. 如實施例C280至C286中任一項之化合物，其中X為C-CN，Y為S，且R^{23}為$-N(R^{12})_2$。

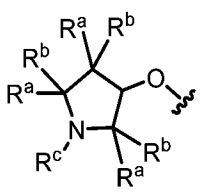
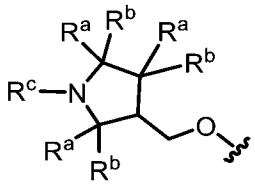
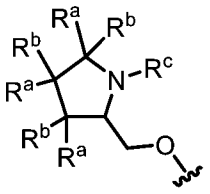
C288. 如實施例C280至C287中任一項之化合物，其中R^{24}、R^{25}及R^{26}中之一或多者為鹵素(例如，F)。

C289. 如實施例C256至C288中任一項之化合物，其中R^1係選自$-OR^8$。

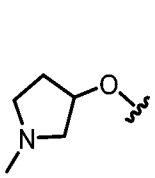
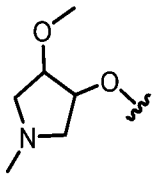
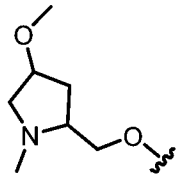
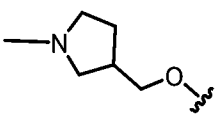
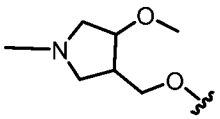
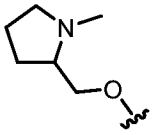
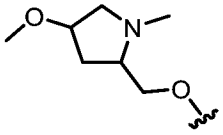
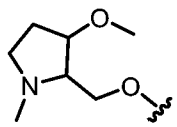
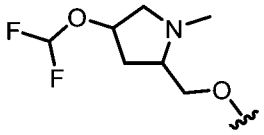
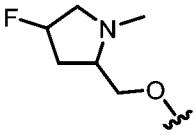
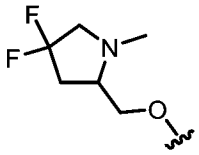
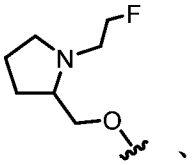
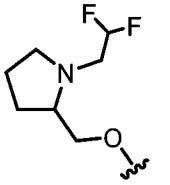
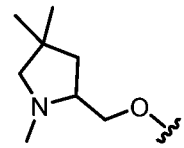
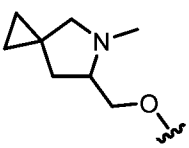
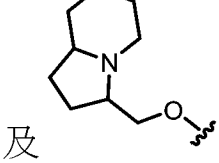
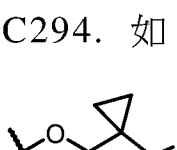
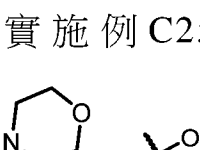
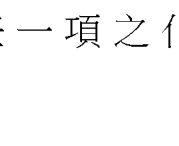
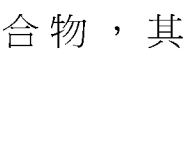
C290. 如實施例C289之化合物，其中R^1係選自：，其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

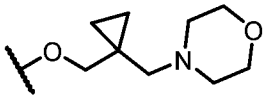
C291. 如實施例C290之化合物，其中R^1係選自：、、、及。

C292. 如實施例C289之化合物，其中R^1係選自：

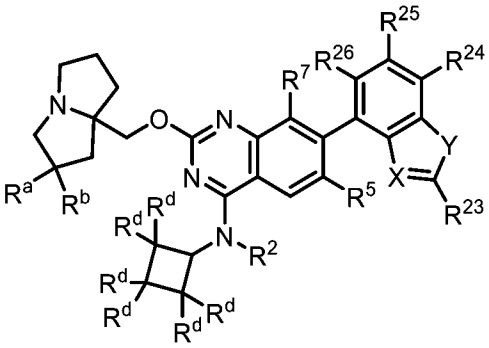
、及，

其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中R^a及R^b或R^c視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環。

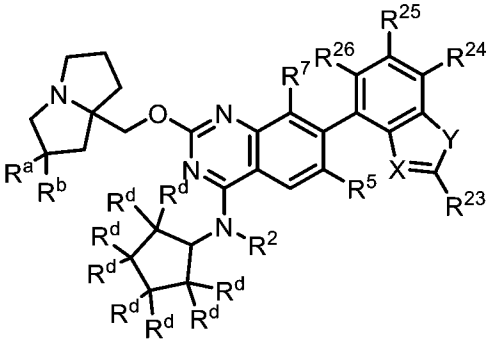
C293. 如實施例C292之化合物，其中R^1係選自：、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、及。

C294. 如實施例C256至C288中任一項之化合物，其中R^1係選自及。

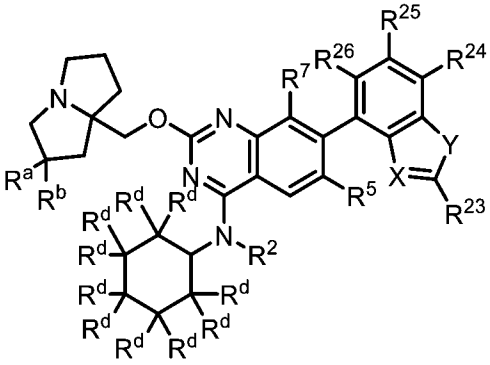
C295. 如實施例C256至C294中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IA2、IB2、IC2、ID2、IE2或IF2之化合物：



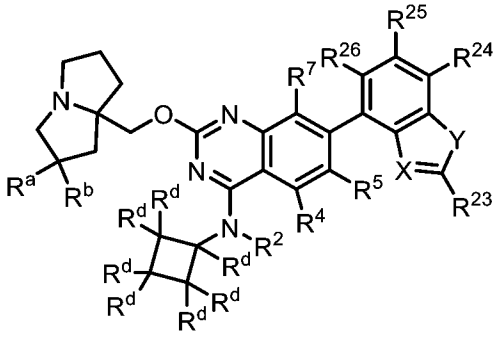
(IA2)、



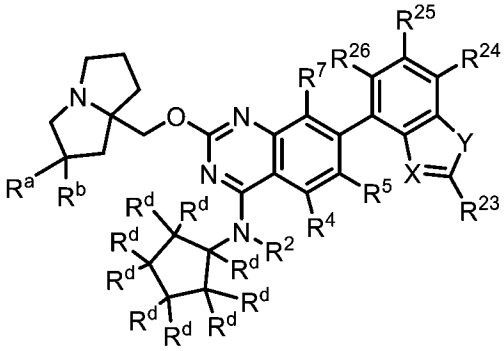
(IB2)、



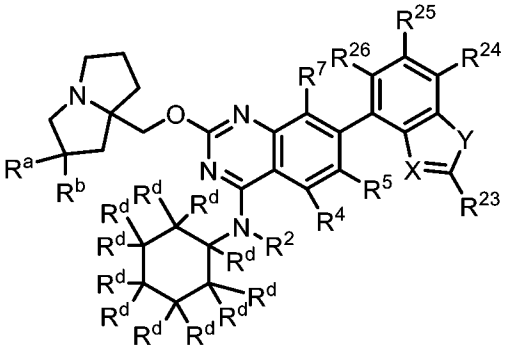
(IC2)、



(ID2)、



(IE2)、



(IF2)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^d係獨立地選自H、$-OR^{12}$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OH、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、鹵素及C_{1-6}

烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

C296. 如實施例C295之化合物，其中該化合物為根據式IA2之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C297. 如實施例C295之化合物，其中該化合物為根據式IB2之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C298. 如實施例C295之化合物，其中該化合物為根據式IC2之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C299. 如實施例C295之化合物，其中該化合物為根據式ID2之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C300. 如實施例C295之化合物，其中該化合物為根據式IE2之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C301. 如實施例C295之化合物，其中該化合物為根據式IF2之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C302. 如實施例C295至C301中任一項之化合物，其中R^a為鹵素(例如，F)。

C303. 如實施例C295至C302中任一項之化合物，其中R^b為H。

C304. 如實施例C295至C303中任一項之化合物，其中X為C-CN，Y為

S，且R^{23}為-N(R^{12})$_2$。

C305. 如實施例C295至C304中任一項之化合物，其中R^{24}、R^{25}及R^{26}中之一或多者為鹵素(例如，F)。

C306. 如實施例C256至C305中任一項之化合物，其中R^2為H。

C307. 如實施例C256至C305中任一項之化合物，其中R^2係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

C308. 如實施例C307之化合物，其中R^2係選自C_{1-2}烷基。

C309. 如實施例C256至C308中任一項之化合物，其中R^5為H。

C310. 如實施例C256至C308中任一項之化合物，其中R^5為鹵素(例如，F或Cl)。

C311. 如實施例C256至C308中任一項之化合物，其中R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

C312. 如實施例C311之化合物，其中R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基。

C313. 如實施例C312之化合物，其中R^5係選自-CF_2H、-CF_3、-CH_2CN及-CH_2CH_3。

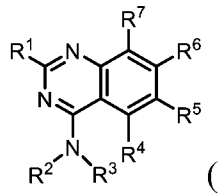
C314. 如實施例C313之化合物，其中R^5為-CF_3。

C315. 如實施例C256至C314中任一項之化合物，其中R^7為H。

C316. 如實施例C256至C314中任一項之化合物，其中R^7為鹵素(例如，F或Cl)。

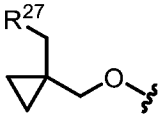
C317. 如實施例C256至C314中任一項之化合物，其中R^7為-CN。

C318. 一種由式IV表示之化合物：



(IV)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^2係選自H、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之C_{1-6}烷基；

R^4為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、-OR^{12}、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{10}係獨立地選自-OR^{14}、=O、-CN、-$N(R^{14})_2$、3-6員碳環、5-6員雜芳基、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})C(O)$(C_{1-6}烷基)、C_{1-6}烷基及鹵素，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}取代，且任何5-6員雜芳基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、$-N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

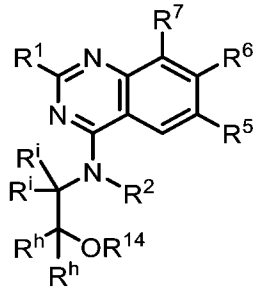
各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環。

C319. 如實施例C318之化合物，其中該化合物為根據式IVA之化合物：



(IVA)，

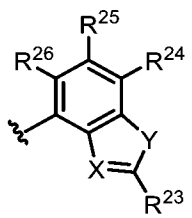
或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^i及R^h係獨立地選自H及R^{10}。

C320. 如實施例C319之化合物，其中各R^i及R^h係獨立地選自H及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C321. 如實施例C319或C320之化合物，其中R^{14}為H。

C322. 如實施例C318至C321中任一項之化合物，其中R^6係選自：



，其中：

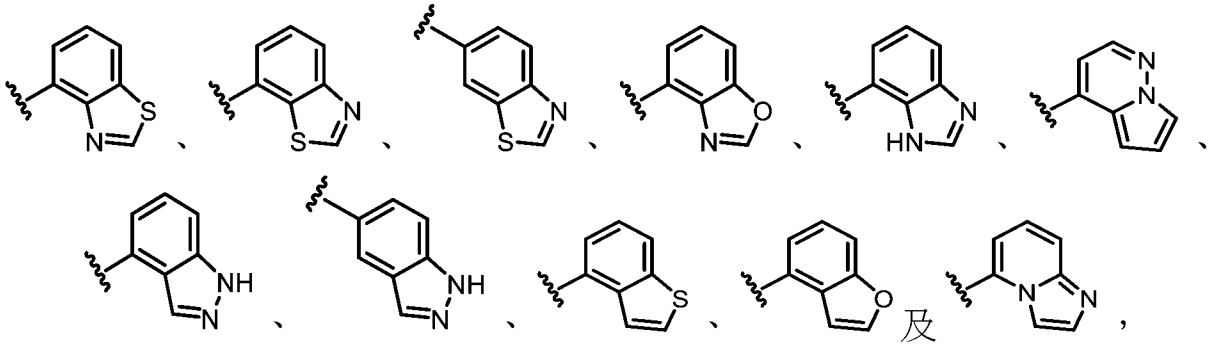
X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

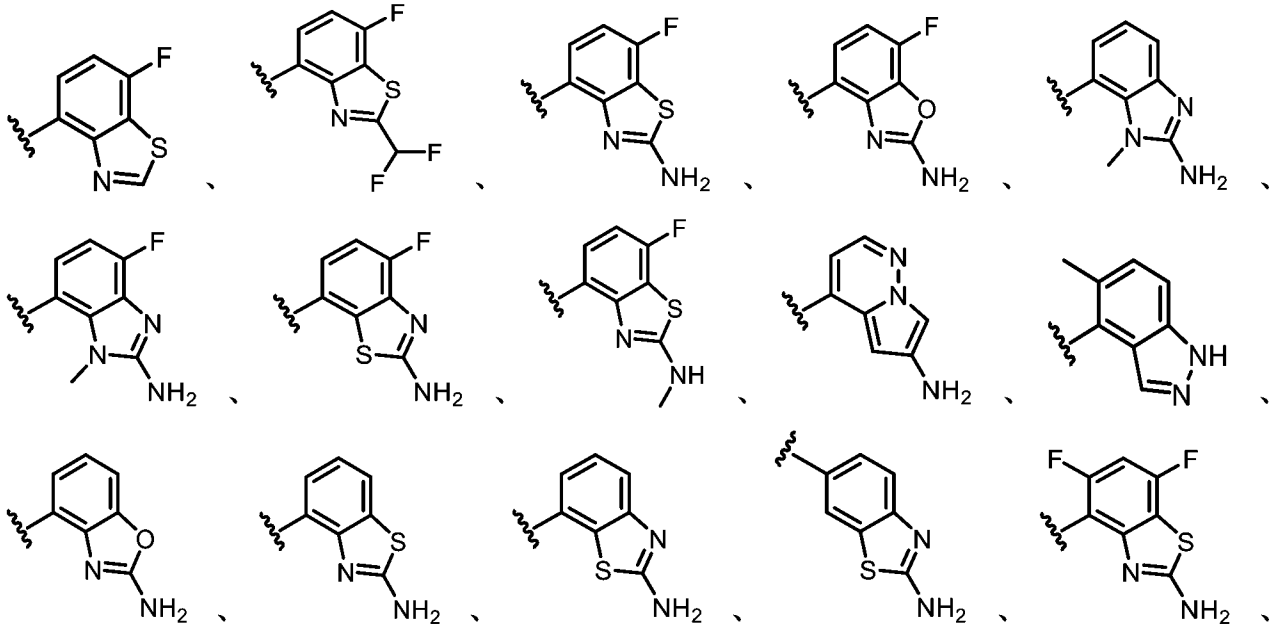
R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

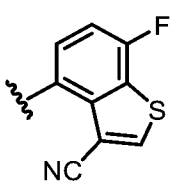
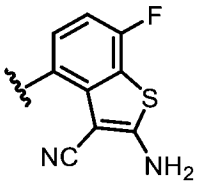
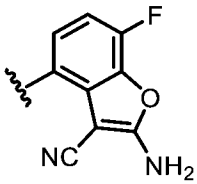
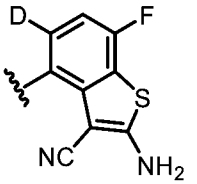
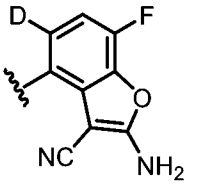
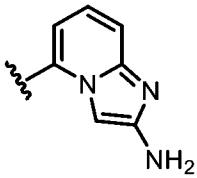
C323. 如實施例C318至C322中任一項之化合物，其中R^6係選自：



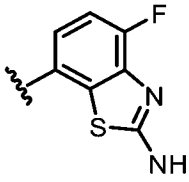
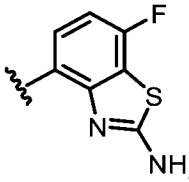
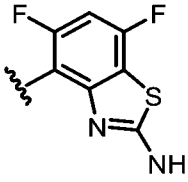
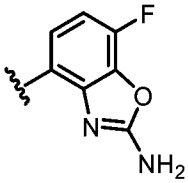
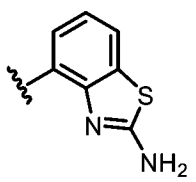
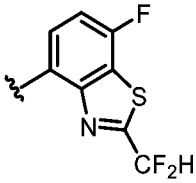
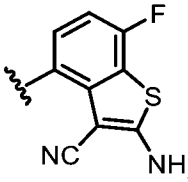
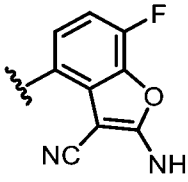
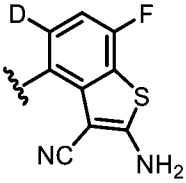
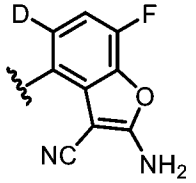
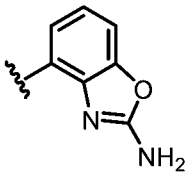
其中任一者經一或多個R^{15}取代。

C324. 如實施例C318至C323中任一項之化合物，其中R^6係選自：

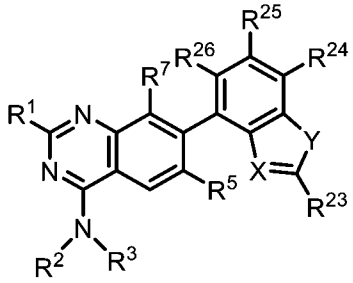



、
、
、
、
及
。

C325. 如實施例C318至C324中任一項之化合物，其中R^6係選自：


、
、
、
、
、
、
、
、
、
及
。

C326. 如實施例C318之化合物，其中該化合物為根據式IVB之化合物：


(IVB)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

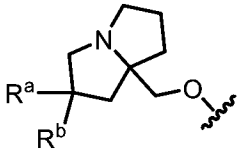
X係選自N及C-CN；

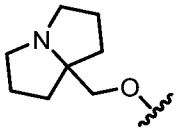
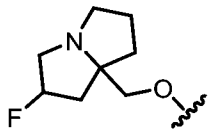
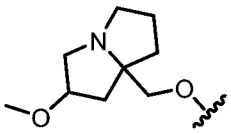
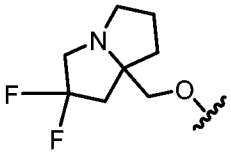
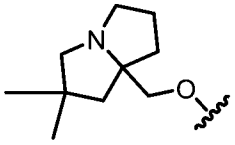
Y係選自O及S；

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

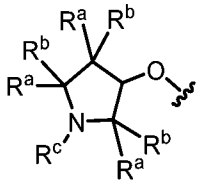
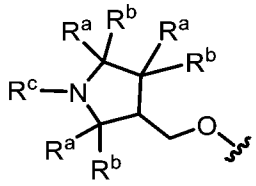
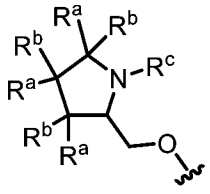
R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素、-OR^{12}及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

C327. 如實施例C318至C326中任一項之化合物，其中R^1係選自-OR^8。

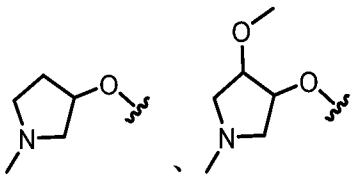
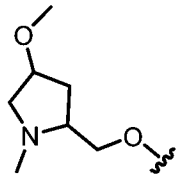
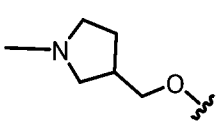
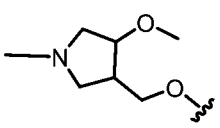
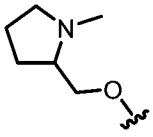
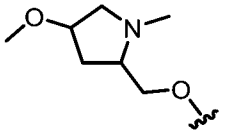
C328. 如實施例C327之化合物，其中R^1係選自：，其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

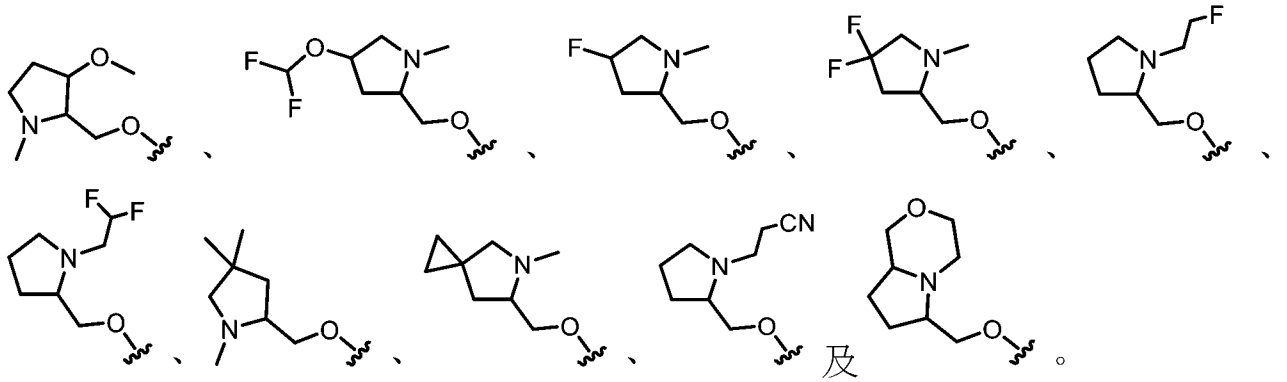
C329. 如實施例C322之化合物，其中R^1係選自：、、、及。

C330. 如實施例C327之化合物，其中R^1係選自：

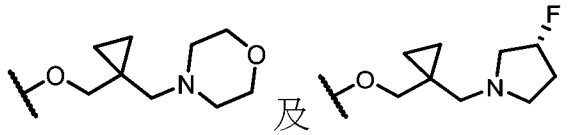
、及，

其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中R^a及R^b或R^c視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環。

C331. 如實施例C330之化合物，其中R^1係選自：、、、、、、

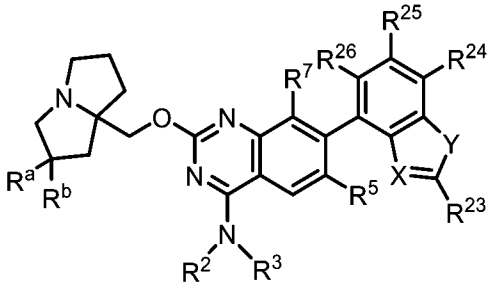


C332. 如實施例C318至C326中任一項之化合物，其中R^1係選自



。

C333. 如實施例C318至C332中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IVC之化合物：



(IVC)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自$-N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基$-N(R^{14})_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素、$-OR^{12}$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

C334. 如實施例C333之化合物，其中R^a為鹵素(例如，F)。

C335. 如實施例C333或C334之化合物，其中R^b為H。

C336. 如實施例C326至C335中任一項之化合物，其中X為C-CN，Y為S，且R^{23}係選自-$N(R^{12})_2$。

C337. 如實施例C326至C336中任一項之化合物，其中R^{24}、R^{25}及R^{26}中之至少一者為鹵素(例如，F)。

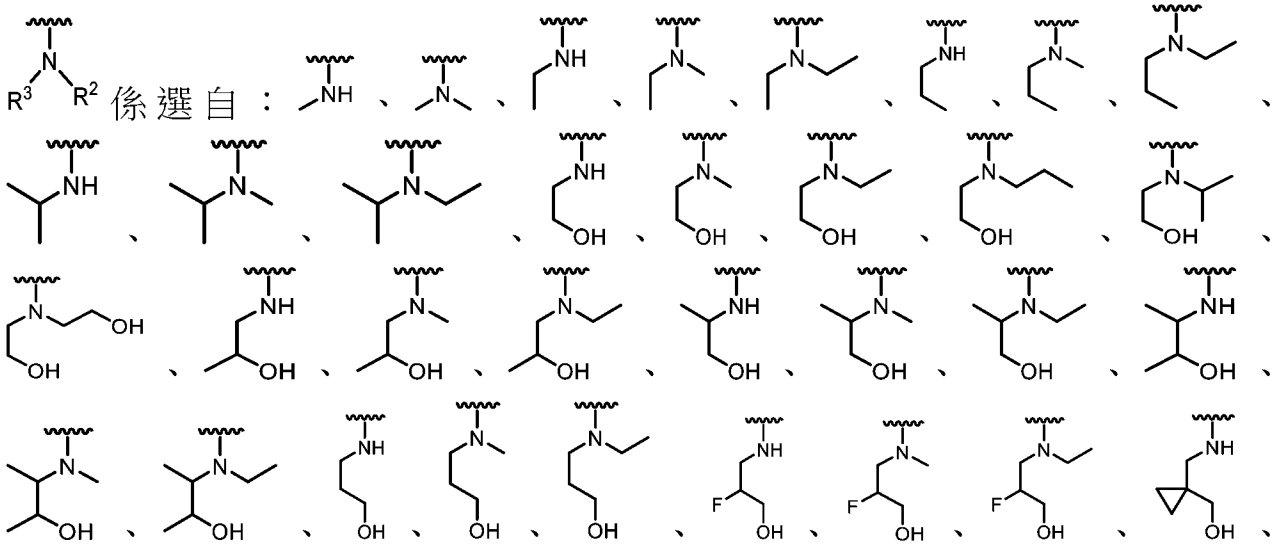
C338. 如實施例C318及C326至C337中任一項之化合物，其中R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之C_{1-3}烷基。

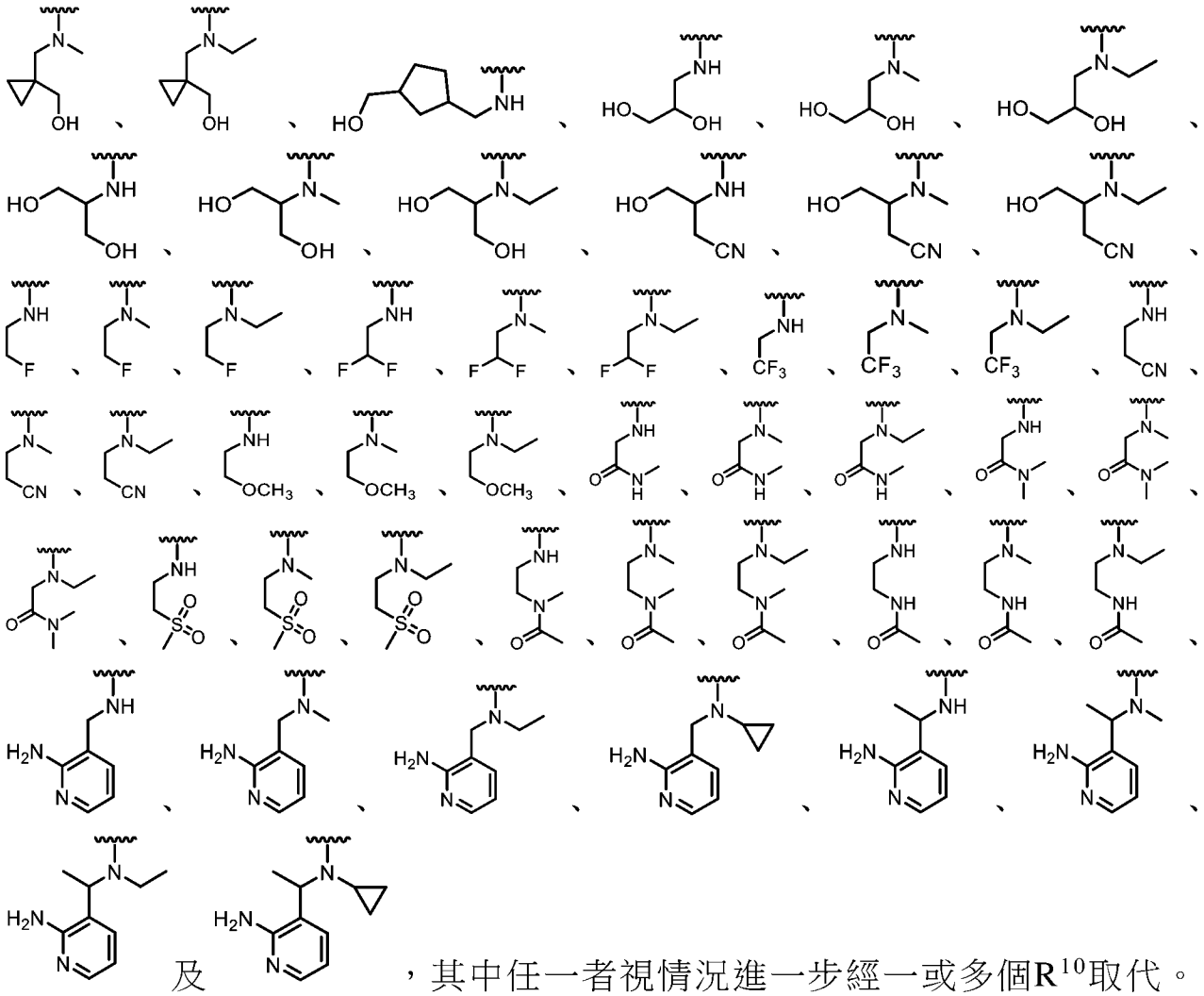
C339. 如實施例C338之化合物，其中各R^{10}係獨立地選自-OR^{14}、=O、-CN、-$NH(R^{16})$、-$N(R^{16})_2$、3-6員碳環、C_{1-6}烷基及鹵素，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，其中任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}取代，且其中各R^{16}係獨立地選自C_{1-6}烷基及C_{2-6}烯基。

C340. 如實施例C339之化合物，其中各R^{10}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、C_{1-6}烷基及鹵素，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

C341. 如實施例C340之化合物，其中各R^{10}係獨立地選自鹵素。

C342. 如實施例C338之化合物，其中R^3係選自未經取代之C_{1-3}烷基。

C343. 如實施例C318及C326至C337中任一項之化合物，其中該部分係選自：



及 ，其中任一者視情況進一步經一或多個R^{10}取代。

C344. 如實施例C318至C343中任一項之化合物，其中R^2為H。

C345. 如實施例C318至C343中任一項之化合物，其中R^2係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

C346. 如實施例C345之化合物，其中R^2係選自未經取代之C_{1-2}烷基。

C347. 如實施例C318至C343中任一項之化合物，其中R^2為3-6員碳環。

C348. 如實施例C318至C346中任一項之化合物，其中R^5為H。

C349. 如實施例C318至C346中任一項之化合物，其中R^5為鹵素(例如，F或Cl)。

C350. 如實施例C318至C346中任一項之化合物，其中R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

C351. 如實施例C350之化合物，其中R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基。

C352. 如實施例C351之化合物，其中R^5係選自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$及$-CH_2CH_3$。

C353. 如實施例C352之化合物，其中R^5為$-CF_3$。

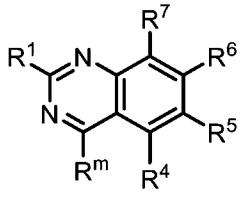
C354. 如實施例C318至C353中任一項之化合物，其中R^7為H。

C355. 如實施例C318至C353中任一項之化合物，其中R^7為鹵素(例如，F或Cl)。

C356. 如實施例C318至C353中任一項之化合物，其中R^7為-CN。

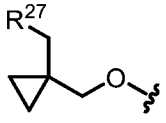
C357. 如實施例C318至C356中任一項之化合物，其中該化合物不為表3中所包括之化合物。

C358. 一種由式V表示之化合物：



(V)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自$-OR^8$及；

R^m係選自氫及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^4為H；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{14}$、-CN、$-N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、$-N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

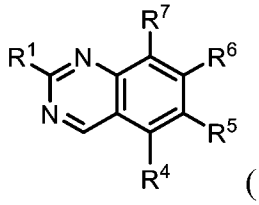
R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、$-OR^{12}$及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

C359. 如實施例C358之化合物，其中R^m為氫。

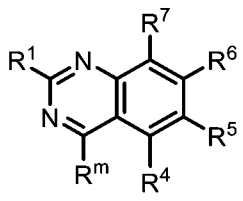
C360. 如實施例C358或C359之化合物，其中該化合物為根據式VA之化合物：



(VA)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C361. 如實施例C358之化合物，其中該化合物為根據式VB之化合物：



(VB)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

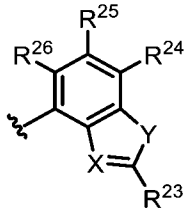
R^m為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

C362. 如實施例C358或C361之化合物，其中R^m為未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

C363. 如實施例C362之化合物，其中R^m為未經取代之C_{1-6}烷基。

C364. 如實施例C358至C363中任一項之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基。

C365. 如實施例C364之化合物，其中R^6係選自：



，

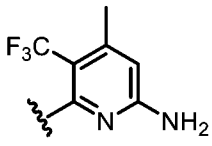
其中X係選自N及C-CN；Y係選自O及S；R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

C366. 如實施例C365之化合物，其中X為C-CN；Y為S；且R^{23}為-N(R^{12})$_2$。

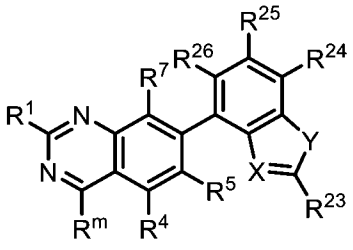
C367. 如實施例C365或C366之化合物，其中R^{24}、R^{25}及R^{26}中之至少一者為鹵素。

C368. 如實施例C358至C363中任一項之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之單環雜芳基。

C369. 如實施例C368之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之吡啶。

C370. 如實施例C369之化合物，其中R^6具有結構  。

C371. 如實施例C358至C370中任一項之化合物，其中該化合物為根據式VC之化合物：



(VC)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

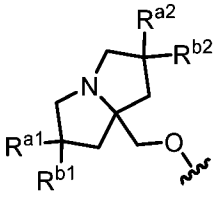
R^{23}係選自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素、-OR^{12}及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

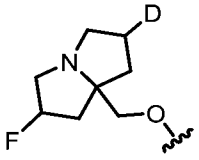
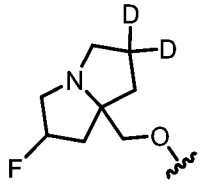
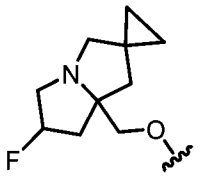
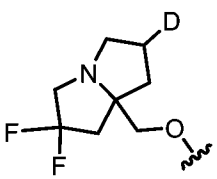
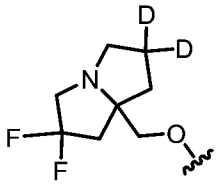
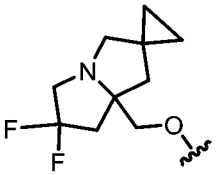
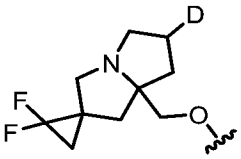
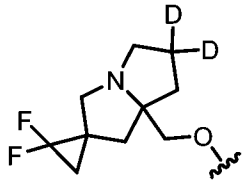
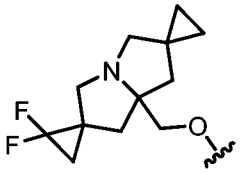
C372. 如實施例C371之化合物，其中X為C-CN，Y為S，且R^{23}係選自-$N(R^{12})_2$。

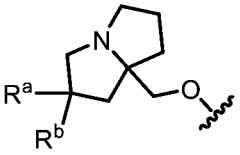
C373. 如實施例C371或C372之化合物，其中R^{24}、R^{25}及R^{26}中之至少一者為鹵素。

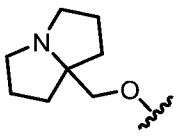
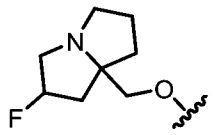
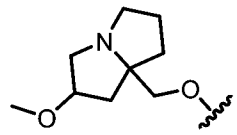
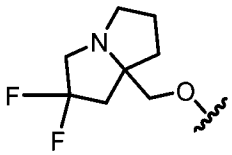
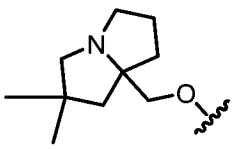
C374. 如實施例C358至C373中任一項之化合物，其中R^1係選自-OR^8。

C375. 如實施例C374之化合物，其中R^1係選自：，其中

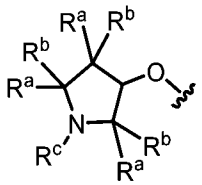
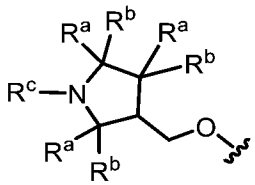
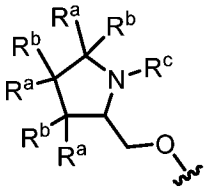
R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}及R^{b2}各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中R^{a2}及R^{b2}可視情況連接在一起以形成3-6員碳環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

C376. 如實施例C375之化合物，其中R^1係選自：、、、、、、、及。

C377. 如實施例C374之化合物，其中R^1係選自：，其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

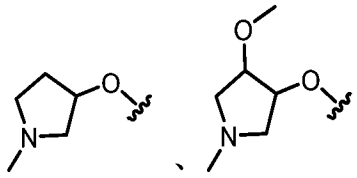
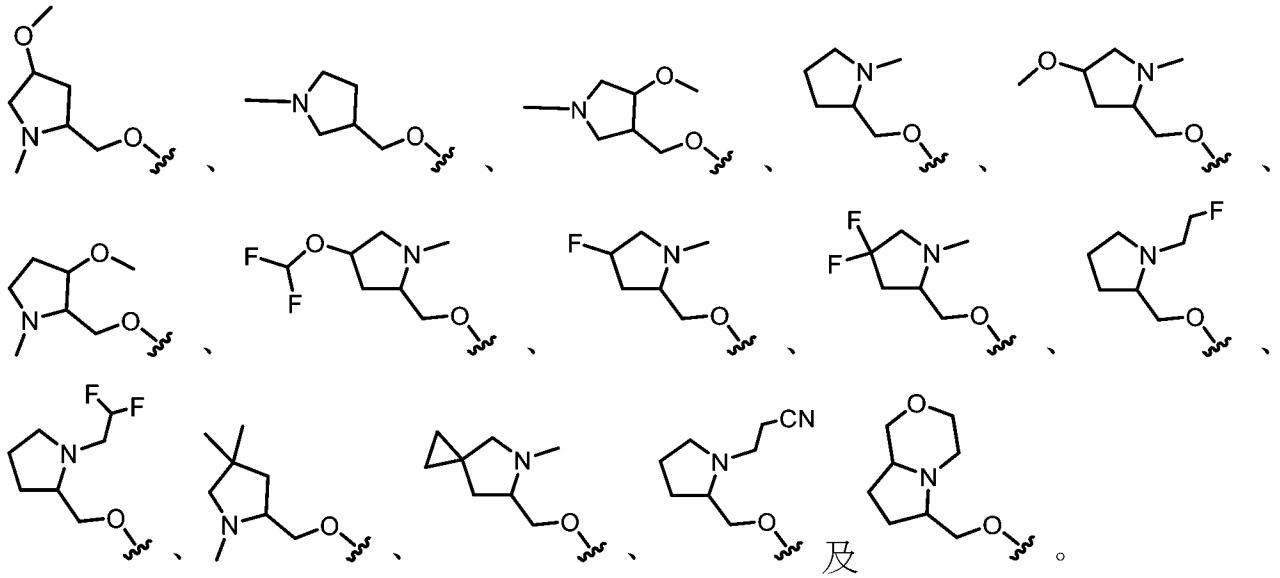
C378. 如實施例C377之化合物，其中R^1係選自：、、、及。

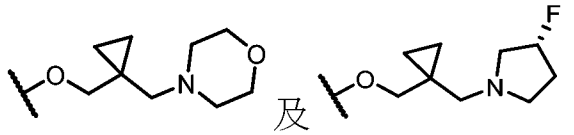
C379. 如實施例C374之化合物，其中R^1係選自：

、及，

其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}

烷基，其中R^a及R^b或R^c視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

C380 如實施例C379之化合物，其中R^1係選自：、及。

C381. 如實施例C358至C373中任一項之化合物，其中R^1係選自及。

C382. 如實施例C358至C381中任一項之化合物，其中R^5為鹵素(例如，F或Cl)。

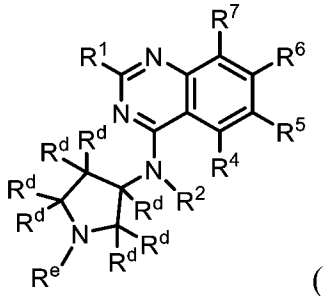
C383. 如實施例C358至C381中任一項之化合物，其中R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

C384. 如實施例C383之化合物，其中R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基。

C385. 如實施例C384之化合物，其中R^5係選自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$及$-CH_2CH_3$。

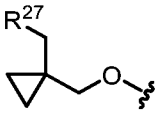
C386. 如實施例C385之化合物，其中R^5為$-CF_3$。

C387. 一種由式VI表示之化合物：



(VI)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^2係選自H、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^4為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、-OR^{12}、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自H及鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自3-6員碳環、3-6員雜環、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基視情況經氘化；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-$N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

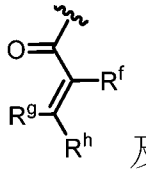
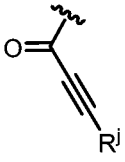
各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、=O、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-C(O)(C_{1-6}烷基)、3-6員碳環、5-6員芳基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}、3-6員碳環及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代；

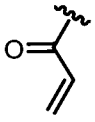
各R^d係獨立地選自H、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

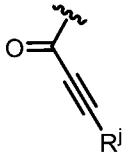
R^e係選自  及 ；

R^f係選自H、鹵素及C_{1-6}烷基；

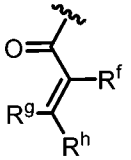
R^g及R^h係獨立地選自H及C_{1-6}烷基；且

R^j係選自C_{1-6}烷基，

前提條件為R^e不為 。

C388. 如實施例C387之化合物，其中R^e為 。

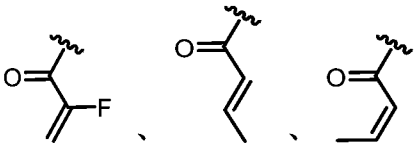
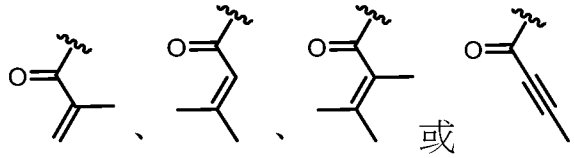
C389. 如實施例C388之化合物，其中R^j為C_{1-3}烷基。

C390. 如實施例C387之化合物，其中R^e係選自 。

C391. 如實施例C390之化合物，其中R^g及R^h為H，且R^f不為H。

C392. 如實施例C390之化合物，其中R^g為H，且R^h及R^f中之至少一者不為H。

C393. 如實施例C390之化合物，其中R^f為H，且R^g及R^h中之至少一者不為H。

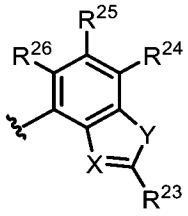
C394. 如實施例C390之化合物，其中R^e為、或。

C395. 如實施例C387至C394中任一項之化合物，其中各R^d為H。

C396. 如實施例C387至C394中任一項之化合物，其中一個R^d係選自C_{1-6}烷基且每個其他R^d為H。

C397. 如實施例C387至C396中任一項之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基。

C398. 如實施例C397之化合物，其中R^6係選自：

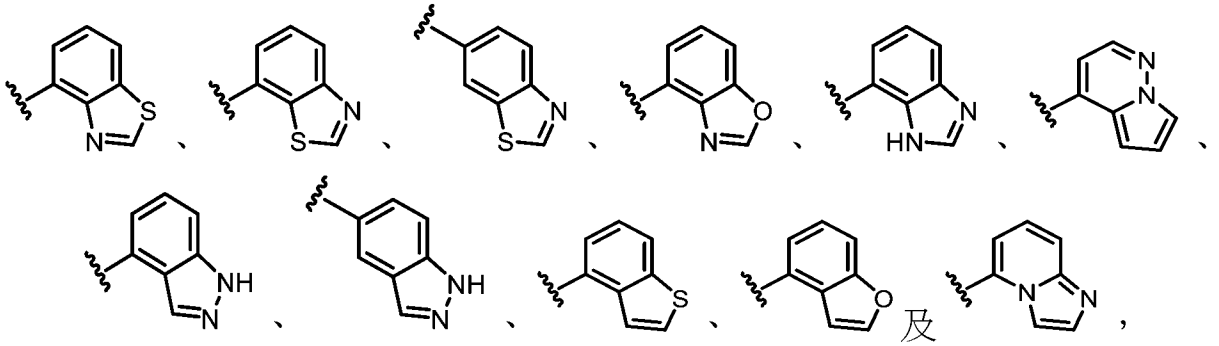
，

其中X係選自N及C-CN；Y係選自O及S；R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

C399. 如實施例C398之化合物，其中X為C-CN；Y為S；且R^{23}為-N(R^{12})$_2$。

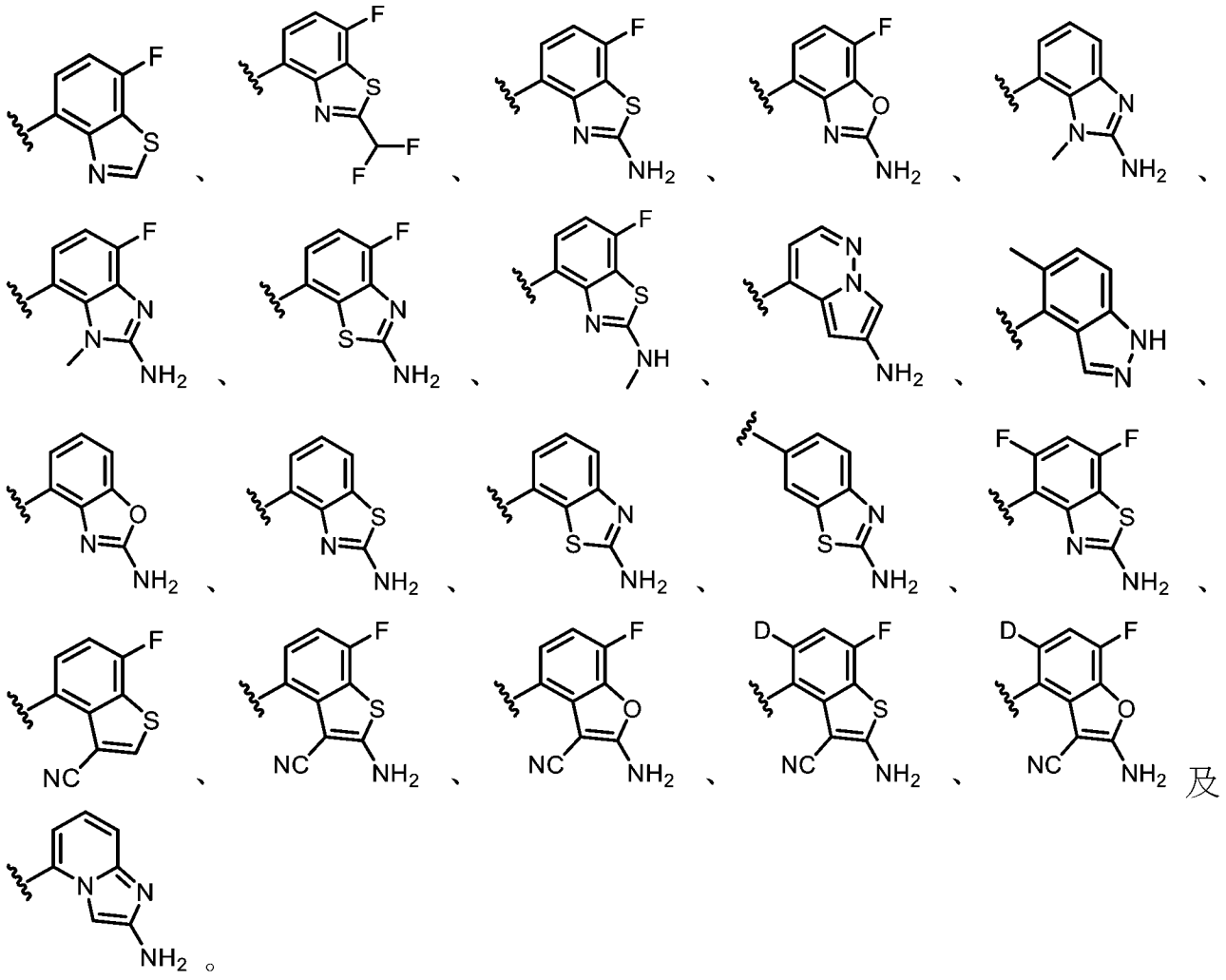
C400. 如實施例C398或C399之化合物，其中R^{24}、R^{25}及R^{26}中之至少一者為鹵素。

C401. 如實施例C387至C400中任一項之化合物，其中R^6係選自：

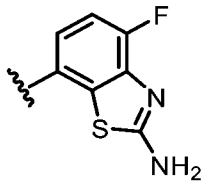
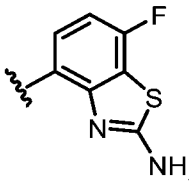
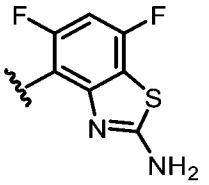
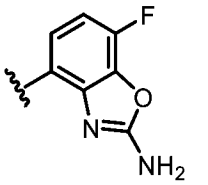
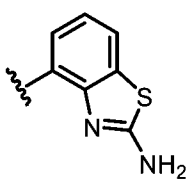
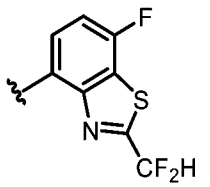
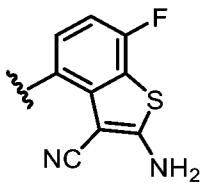
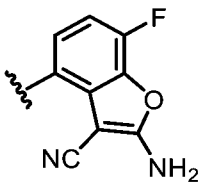
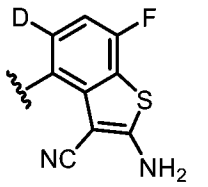
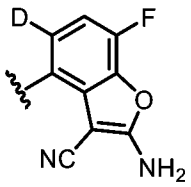
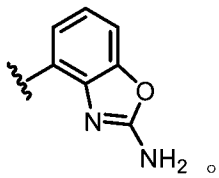


其中任一者經一或多個R^{15}取代。

C402. 如實施例C387至C401中任一項之化合物，其中R^6係選自：

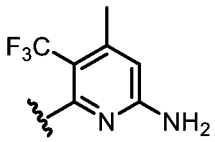


C403. 如實施例C387至C402中任一項之化合物，其中R^6係選自：

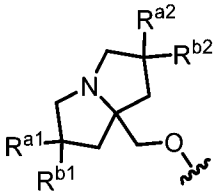
、、、、、、、、、及。

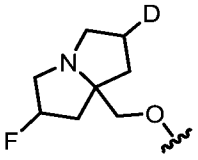
C404. 如實施例C387至C396中任一項之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之單環雜芳基。

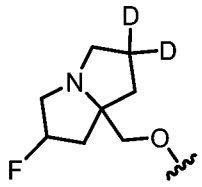
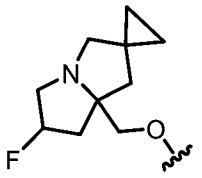
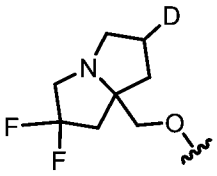
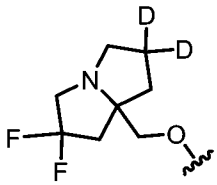
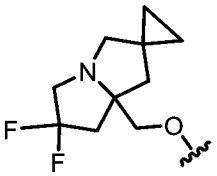
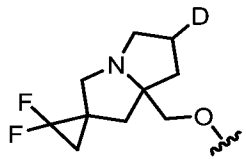
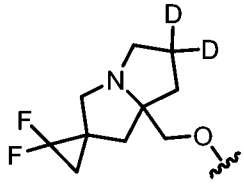
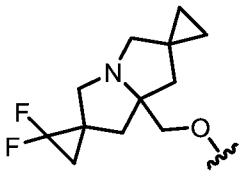
C405. 如實施例C404之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之吡啶。

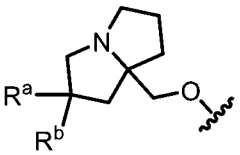
C406. 如實施例C405之化合物，其中R^6具有結構。

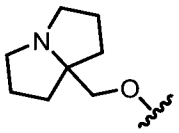
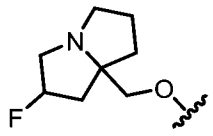
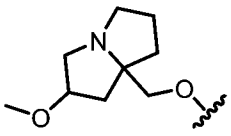
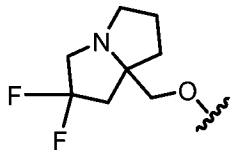
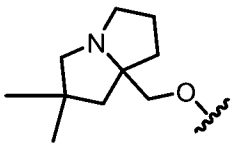
C407. 如實施例C387至C406中任一項之化合物，其中R^1係選自-OR^8。

C408. 如實施例C407之化合物，其中R^1係選自：，其中R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}及R^{b2}各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中R^{a2}及R^{b2}可視情況連接在一起以形成3-6員碳環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

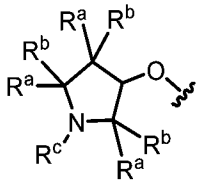
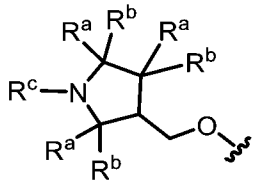
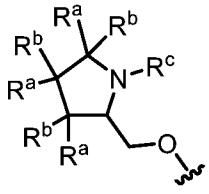
C409. 如實施例C408之化合物，其中R^1係選自：、

、、、、、、及。

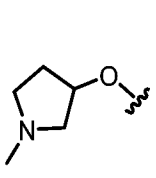
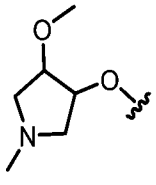
C410. 如實施例C407之化合物，其中R^1係選自：，其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

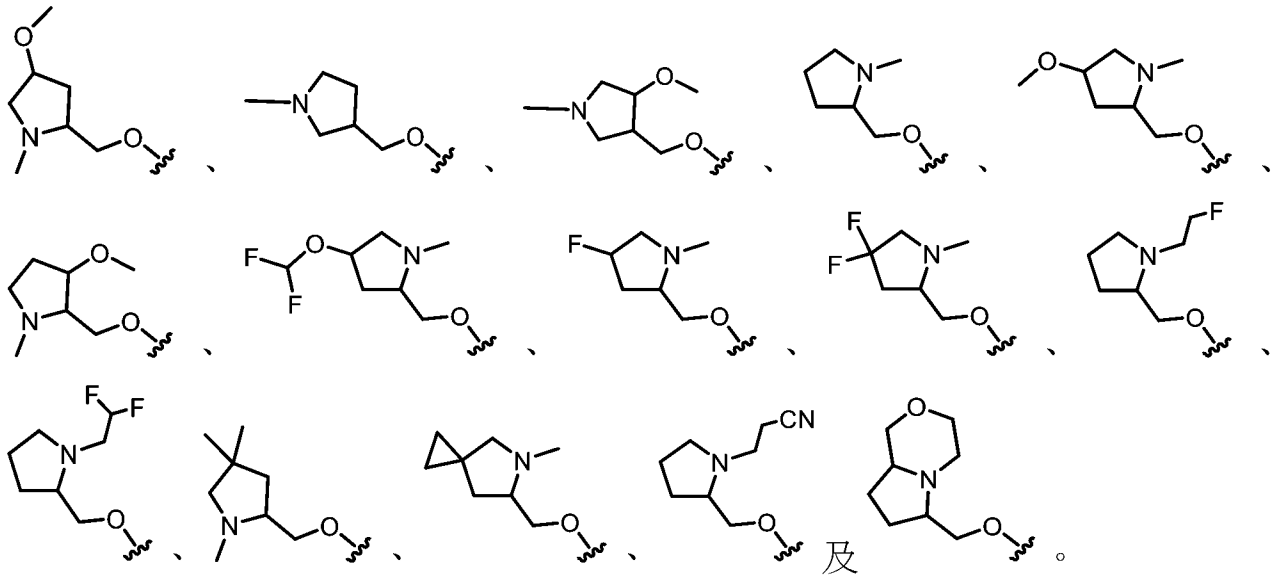
C411. 如實施例C410之化合物，其中R^1係選自：、、、及。

C412. 如實施例C407之化合物，其中R^1係選自：

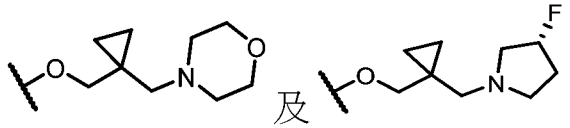
、及，

其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中R^a及R^b或R^c視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

C413. 如實施例C412之化合物，其中R^1係選自：、、



C414. 如實施例C387至C406中任一項之化合物，其中R^1係選自



。

C415. 如實施例C387至C414中任一項之化合物，其中R^2為H。

C416. 如實施例C387至C414中任一項之化合物，其中R^2為C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

C417. 如實施例C387至C414中任一項之化合物，其中R^2為3-6員碳環。

C418. 如實施例C387至C417中任一項之化合物，其中R^5為鹵素(例如，F或Cl)。

C419. 如實施例C387至C417中任一項之化合物，其中R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

C420. 如實施例C419之化合物，其中R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基。

C421. 如實施例C420之化合物，其中R^5係選自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$及$-CH_2CH_3$。

C422. 如實施例C421之化合物，其中R^5為$-CF_3$。

C423. 如實施例C387至C422中任一項之化合物，其中該化合物不為表4中所包括之化合物。

C424. 一種表5中所示之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C425. 一種表6中所示之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C426. 一種表7中所示之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C427. 一種表8中所示之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C428. 一種表9中所示之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C429. 一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含如實施例C1至C428中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，及醫藥學上可接受之賦形劑。

C430. 如實施例C1至C428中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其係用作藥劑。

C431. 如實施例C430之化合物，其中該藥劑可用於預防或治療藉由抑制具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變之KRAS或野生型KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

C432. 如實施例C431之化合物，其中該藥劑可用於預防或治療藉由抑制野生型KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

C433. 如實施例C431之化合物，其中該藥劑可用於預防或治療藉由抑制具有G12D、G12R或G12V突變之KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

C434. 如實施例C430至C432中任一項之化合物，其中該藥劑可用於預防或治療癌症。

C435. 如實施例C434之化合物，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

C436. 如實施例C1至C428中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其係用於治療疾病、病症或疾患。

C437. 如實施例C436之化合物，其中該疾病、病症或疾患為癌症。

C438. 如實施例C437之化合物，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

C439. 如實施例C436至C438中任一項之化合物，其中該化合物用於治療有需要之個體之疾病、病症或疾患。

C440. 如實施例C1至C428中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其係用於製造藥劑。

C441. 如實施例C440之化合物，其中該藥劑可用於預防或治療藉由抑制具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變之KRAS或野生型KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

C442. 如實施例C441之化合物，其中該藥劑可用於預防或治療藉由抑制野生型KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

C443. 如實施例C441之化合物，其中該藥劑可用於預防或治療藉由抑制具有G12D、G12R或G12V突變之KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

C444. 如實施例C440至C443中任一項之化合物，其中該藥劑可用於治療癌症。

C445. 如實施例C444之化合物，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

C446. 一種方法，該方法包括向有需要之個體投與治療有效量之如實施例C1至C428中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

C447. 如實施例C446之方法，其中該個體患有藉由抑制具有Q61H、

G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變之KRAS或野生型KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

C448. 如實施例C447之方法，其中該疾病、病症或疾患係藉由抑制野生型KRAS而得以改善。

C449. 如實施例C447之方法，其中該疾病、病症或疾患係藉由抑制具有G12D、G12R或G12V突變之KRAS而得以改善。

C450. 如實施例C446至C449中任一項之方法，其中該個體患有癌症。

C451. 如實施例C450之方法，其中該個體先前經診斷患有該癌症。

C452. 如實施例C450之方法，其中該個體先前已經歷針對該癌症之治療方案。

C453. 如實施例C451或C452之方法，其中該個體先前已進入該癌症之緩解期。

C454. 如實施例C450至C453中任一項之方法，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

C455. 如實施例C446至C454中任一項之方法，其中該化合物或其鹽與額外治療劑組合投與。

C456. 一種如實施例C1至C428中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)的用途，其係用於製造用以治療癌症之藥劑。

C457. 如實施例C456之用途，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

C458. 一種方法，該方法包括使KRAS蛋白與如實施例C1至C428中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)接觸。

C459. 如實施例C458之方法，其中使該KRAS蛋白與該化合物接觸會調

節KRAS。

C460. 如實施例C458或C459之方法，其中該KRAS蛋白具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變。

C461. 如實施例C458或C459之方法，其中該KRAS蛋白為野生型KRAS蛋白。

C462. 如實施例C458至C461中任一項之方法，其中該KRAS蛋白處於活性(GTP結合)狀態。

C463. 如實施例C458至C461中任一項之方法，其中該KRAS蛋白處於非活性(GDP結合)狀態。

C464. 如實施例C458至C463中任一項之方法，其中該KRAS蛋白位於細胞內。

C465. 如實施例C464之方法，其中該細胞位於個體內。

C466. 如實施例C465之方法，其中該個體為人類。

C467. 如實施例C465或C466之方法，其中該個體患有癌症。

C468. 如實施例C467之方法，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

C469. 一種抑制野生型KRAS蛋白或具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變之KRAS蛋白之功能的方法，該方法包括使該KRAS蛋白與如實施例C1至C428中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)接觸。

C470. 如實施例C469之方法，其中該KRAS蛋白為野生型KRAS蛋白。

C471. 如實施例C469之方法，其中該KRAS蛋白具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變。

C472. 如實施例C471之方法，其中該KRAS蛋白具有G12D、G12V或G12R突變。

C473. 如實施例C469至C472中任一項之方法，其中該KRAS蛋白處於活性(GTP結合)狀態。

C474. 如實施例C469至C472中任一項之方法，其中該KRAS蛋白處於非活性(GDP結合)狀態。

C475. 如實施例C469至C474中任一項之方法，其中該KRAS蛋白位於細胞內。

C476. 如實施例C475之方法，其中該細胞位於個體內。

C477. 如實施例C476之方法，其中該個體為人類。

C478. 如實施例C476或C477之方法，其中該個體患有癌症。

C479. 如實施例C478之方法，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

C480. 一種能夠抑制處於活性(GTP結合)及非活性(GDP結合)狀態之野生型KRAS蛋白或具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變之KRAS蛋白的化合物。

C481. 如實施例C480之化合物，其中該化合物：

(i) 在生物實例1之檢定(例如，50 nM Avi-KRAS G12D (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；50 nM Avi-KRAS G12R (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；50 nM Avi-KRAS G12V (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；50 nM Avi-KRAS WT (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；及/或75 nM Avi-RAF1 RBD-3xFLAG之蛋白質:蛋白質相互作用(PPI)均相

時間分辨螢光(HTRF)分析)中，IC_{50} ≤0.1 μM、0.1 μM< IC_{50} ≤1 μM、1 μM< IC_{50} ≤10 μM或10 μM< IC_{50}；及/或

(ii) 在生物實例2之檢定(例如，GP2d (G12D)及SW620 (G12V)細胞中之基於細胞之pERK HTRF檢定)中，IC_{50} ≤0.1 μM、0.1 μM< IC_{50} ≤1 μM或 IC_{50}>1 μM。

C482. 如實施例C481之化合物，其中該化合物：

(i) 在生物實例1之檢定(例如，50 nM Avi-KRAS G12D (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；50 nM Avi-KRAS G12R (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；50 nM Avi-KRAS G12V (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；50 nM Avi-KRAS WT (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；及/或75 nM Avi-RAF1 RBD-3xFLAG之蛋白質:蛋白質相互作用(PPI)均相時間分辨螢光(HTRF)分析)中，IC_{50} ≤0.1 μM或0.1 μM< IC_{50} ≤1 μM；及/或

(ii) 在生物實例2之檢定(例如，GP2d (G12D)及SW620 (G12V)細胞中之基於細胞之pERK HTRF檢定)中，IC_{50} ≤0.1 μM或0.1 μM< IC_{50} ≤1 μM。

C483. 如實施例C480至C482中任一項之化合物，其中該化合物能夠不可逆地結合該KRAS蛋白。

C484. 如實施例C480至C482中任一項之化合物，其中該化合物能夠可逆地結合該KRAS蛋白。

C485. 如實施例C480至C484中任一項之化合物，其中該化合物為如實施例C1至C428中任一項之化合物。

實例

【0462】 前述章節及實例中使用之所選縮寫彙總於表A-1中。

表A-1. 縮寫.

縮寫	術語
MeCN	乙腈
cm	釐米
°C	攝氏度
°K	凱氏度
BINAP	[1,1'-聯萘]-2,2'-二基)雙(二苯基磷烷)
DCM	二氯甲烷
DIEA	N,N-二異丙基乙胺(胡寧氏鹼(Hünig's base))
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
DPPA	疊氮磷酸二苯酯
eq	當量
ESI	電噴霧離子-質譜法
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯
g	公克
Hz	赫茲
HATU	六氟磷酸氮雜苯并三唑四甲基脲鎓
HPLC	高效液相層析
HTRF	均相時間分辨螢光
h	小時
kDa	千道爾頓
LC	液相層析
LCMS	液相層析-質譜法
L	公升
MS	質譜
MHz	兆赫
MeOH	甲醇
MTBE	甲基三級丁基醚
µg	微克
µL	微升
µM	微莫耳濃度
µm	微米
µs	微秒
mg	毫克
mL	毫升
mm	毫米
mM	毫莫耳濃度
mmol	毫莫耳
min	分鐘

縮寫	術語
M	莫耳濃度
nL	奈升
nm	奈米
NCS	N-氯丁二醯亞胺
NMP	N-甲基-2-吡咯啶酮
PE:EA	石油醚:乙酸乙酯
ppm	百萬分率
PTLC	製備型薄層層析
^{1}HNMR	質子核磁共振
RBD	受體結合結構域
RP	逆相
rpm	每分鐘轉數
SPR	表面電漿子共振
THF	四氫呋喃
TMS	四甲基矽烷
TLC	薄層層析
$SOCl_2$	亞硫醯氯
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
TCEP	參(2-羧乙基)膦
UV	紫外
UV/Vis	紫外/可見

材料及方法

【0463】本文所述之製備型薄層層析(PTLC)分離典型地在20 x 20 cm板(500-μm厚矽膠)上進行。

【0464】層析純化典型地使用運行Biotage Isolera One 2.0.6軟體(Biotage LLC, Charlotte, NC)之Biotage Isolera One自動化系統進行。流動速率為針對所使用之管柱指定之預設值。使用水及乙腈之溶離梯度在各種尺寸之KP-C18-HS Flash+管柱(Biotage LLC)上進行逆相層析。典型負載量為1:50至1:1000粗樣品:RP SiO_2 (按重量計)。使用各種溶劑(例如，己烷、乙酸乙酯、二氯甲烷、甲醇、丙酮、氯仿、MTBE等)之溶離梯度進行正相層析。管柱為含有各種尺寸之KP-SIL或SNAP Ultra (25 pm球形粒子)之SNAP筒(Biotage LLC)。典型負載量為1:10至1:150粗樣品:SiO_2 (按

重量計)。或者，在Biotage Horizon急驟層析系統上進行矽膠層析。

【0465】 中間物及例示化合物之^{1}HNMR分析典型地在298°K下在Bruker Ascend TM 400光譜儀(在400 MHz下操作)、Bruker Ascend 700 MHz Advance Neo光譜儀(Bruker-Biospin)或Bruker Advance ultrashield 300/54 (在300 MHz下操作)上遵循製造商建議之標準操作程序進行。使用TMS作為內標來設置參考頻率。化學位移值(δ)以百萬分率(ppm)為單位報告，分裂模式縮寫為：s (單峰)、br. s (寬單峰)、d (二重峰)、dd (雙二重峰)、t (三重峰)及m (多重峰)。偶合常數(*J*)以Hz為單位給出。如個別實例中所指示，利用典型氘化溶劑。

【0466】 LCMS分析典型地使用以下條件中之一者進行：

(1) 在Agilent Technologies 6120B四極光譜儀上採集LCMS光譜。LC之移動相為含0.1%甲酸之乙腈(A)及含0.1%甲酸之水(B)，且溶離液梯度為在6.0分鐘內5-95% A、在6.0分鐘內5%-40% A、在6.0分鐘內80-100% A，使用poroshell 120 EC-C18 50 mm x 3.0 mm x 2.7 μm毛細管柱；流動速率：0.7 mL/min。藉由電噴霧離子-質譜法(ESI)量測質譜(MS)。除非另有注釋，否則所有溫度皆以攝氏度(℃)為單位。

(2) 在Agilent Technologies 1290-6420三重四極光譜儀上採集LCMS光譜：LC之移動相為含0.05%甲酸之乙腈(A)及含0.05%甲酸之水(B)，且溶離液梯度為在5.0分鐘內5-95% A，使用ZORBAX SB-C18 50 mm x 2.1 mm x 1.8 μm毛細管柱；流動速率：0.3 mL/min。藉由電噴霧離子-質譜法(ESI)量測質譜(MS)。除非另有注釋，否則所有溫度皆以攝氏度為單位。

(3) 使用具有Agilent 1260 infinity II層析分離模組及由Agilent Chemstation軟體控制之Agilent 1260 infinity II光二極體陣列偵測器之

Agilent 6120b單四極質譜儀進行LC-MS分析。所用之HPLC管柱為Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C18 4.6 mm x 150 mm x 3.5 μm RapidResol管柱，其中移動相為水(0.1%甲酸)/MeCN (0.1%甲酸)且在1 mL/min之流動速率下梯度為在10分鐘內5-95% MeCN。使用Thermo Fisher萃取加EMR軌道阱LCMS系統獲得準確質量數據。藉由ChemCalc計算精確質量值。

(4) 在與雙吸收偵測器waters 2487及waters micro mass ZQ-2000單四極光譜儀耦合之alliance Waters 2695上採集LCMS光譜。LC之移動相為乙腈(A)及含0.01%甲酸之水(B)，且溶離液梯度為在10.0分鐘內5-100% A，使用Kromasil 100-5-C18 150 mm x 4.6 mm x 5 μm管柱。藉由電噴霧離子-質譜法(ESI)量測質譜(MS)。除非另有注釋，否則所有溫度皆以攝氏度為單位。

【0467】 典型地，分析型HPLC質譜條件如下：

LC1：耦合之Agilent Technologies 1260 Infinity，管柱：poroshell 120 EC-C18 150 mm x 4.6 mm x 4 μm；溫度：40℃；溶離液：在20分鐘內5:95 v/v乙腈/水 + 0.02%三氟乙酸；流動速率：1.2 mL/min；偵測：VWD，190-600 nm。

LC2：使用具有2489 UV/Vis偵測器、2545梯度模組及由Waters Chromescope v1.6控制之級分收集器III之Waters純化系統進行C18逆相製備型HPLC。所用之製備型HPLC管柱為Waters XBridge® Prep C18 5 μm OBD™ 19 x 250 mm管柱，其中移動相為水/MeCN或水(0.1% TFA)/MeCN (0.1% TFA)。

【0468】 製備型HPLC在以下兩種條件中之一者下進行：

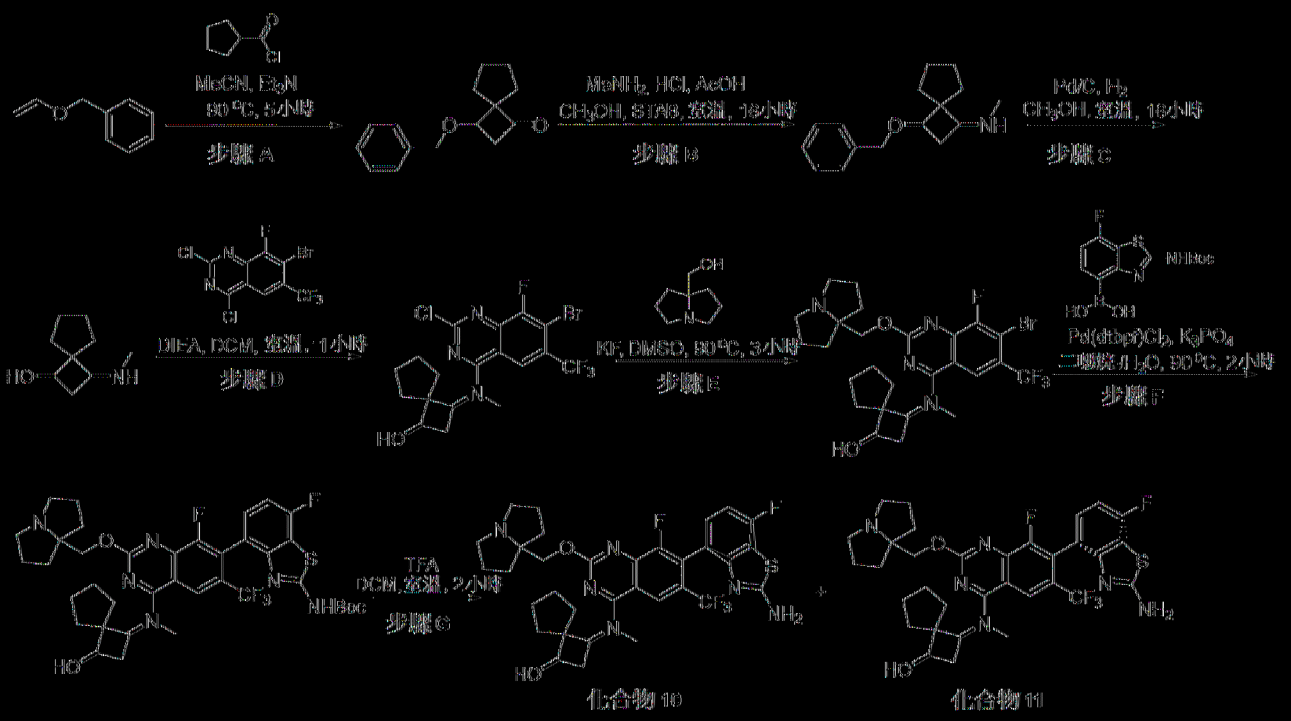
條件1：GILSON製備型HPLC系統；管柱：Ultimate XB-C18，21.2mm x 250mm，5μm；移動相：含0.1%三氟乙酸之水；含0.1%三氟乙酸之MeCN；方法：15分鐘梯度溶離；初始有機物：10%至30%；最終有機物：60%至80%；UV1：240；UV2：230；流速：15 mL/min。

條件2：使用具有2489 UV/Vis偵測器、2545梯度模組及由Waters Chromescope v1.6控制之級分收集器III之Waters純化系統進行C18逆相製備型HPLC。所用之製備型HPLC管柱為Waters XBridge® Prep C18 5 μm OBD™ 19 x 250mm管柱，其中移動相為水/MeCN或水(0.1% TFA)/MeCN (0.1% TFA)。

【0469】 使用ChemDraw Professional生成化合物名稱。

【0470】 可根據各種方法，包括以下實例中所闡述之彼等方法製備本文所提供之化合物，包括各種形式，諸如鹽、酯、互變異構物、前藥、兩性離子形式、立體異構物等。

合成實例1：合成(1R,3S)-3-(((S)-7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)螺[3.4]辛-1-醇(**化合物10**)及(1R,3S)-3-(((R)-7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)螺[3.4]辛-1-醇(**化合物11**)



[0471] 步驟A：製備1'-苯甲氧基螺[3.4]辛-3-酮：向乙烯氧基甲基苯(4.05 g，30.2 mmol，2.00當量)於MeCN (10 mL)中之混合物中添加DIEA (3.2 mL，18.1 mmol，1.20當量)且攪拌10分鐘。接著添加含環戊烷羰基氯(2.00 g，15.1 mmol，1.00當量)之MeCN (5.0 mL)。添加後，在90°C下攪拌反應物3小時。將反應物濃縮至乾且將殘餘物溶於EtOAc (50 mL x 2)中。用水(30 mL x 2)及鹽水(30 mL x 2)洗滌有機層，且乾燥($MgSO_4$)，隨後濃縮至乾。接著藉由急驟管柱層析(用10% EtOAc/石油醚溶離)純化粗物質。收集所需級分且濃縮，得到1'-苯甲氧基螺[3.4]辛-3-酮(800 mg，3.47 mmol，23%產率)。LCMS: (ES+): m/z 231, [M+H]。

[0472] 步驟B：製備(1,3-順)-3-苯甲氧基-N-甲基-螺[3.4]辛-1-胺：向1'-苯甲氧基螺[3.4]辛-3-酮(300 mg，1.30 mmol，1.00當量)於DCM (5.0 mL)中之混合物中添加$MeNH_2$·HCl (176 mg，2.61 mmol，1.00當量)，繼而添加NaOAc (214 mg，2.61 mmol，2.00當量)及AcOH (156 mg，2.61 mmol，2.00當量)。在室溫下於N_2下攪拌反應物16小時。向混

合物中添加STAB (552 mg，2.61 mmol，2.00當量)且攪拌30分鐘。將反應物濃縮至乾且將殘餘物溶於EtOAc (30 mL x 2)中，且用水(30 mL x 2)及鹽水(30 mL x 2)洗滌有機層，且乾燥($MgSO_4$)，隨後濃縮至乾。接著藉由急驟管柱層析(用5% MeOH/DCM溶離)純化粗物質。收集所需級分且濃縮，得到(1,3-順)-3-苯甲氧基-N-甲基-螺[3.4]辛-1-胺(169 mg，0.689 mmol，53%產率)。LCMS: (ES+): m/z 246, [M+H]。

【0473】 **步驟C**：製備(1,3-順)-1-(甲基胺基)螺[3.4]辛-3-醇：向(1,3-順)-3-苯甲氧基-N-甲基-螺[3.4]辛-1-胺(150 mg，0.477 mmol，1.00當量)於甲醇(5.0 mL)中之混合物中添加Pd/C (10%，40 mg)且在室溫下於N_2下攪拌16小時；TLC及LCMS顯示反應完成。過濾反應混合物且濃縮，得到呈黃色油狀之(1,3-順)-1-(甲基胺基)螺[3.4]辛-3-醇(104 mg，0.670 mmol，140%產率)。LCMS: (ES+): m/z 156.2, [M+H]。

【0474】 **步驟D**：製備(1,3-順)-3-((7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)螺[3.4]辛-1-醇：在0℃下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(100 mg，0.275 mmol，1.00當量)於DCM (2.0 mL)中之混合物中添加(1,3-順)-1-(甲基胺基)螺[3.4]辛-3-醇(64 mg，0.412 mmol，1.50當量)及DIEA (0.20 mL，1.10 mmol，4.00當量)。在室溫下攪拌反應物1小時。LCMS顯示起始物質完全消耗。將反應物濃縮至乾且將殘餘物溶於EtOAc (30 mL x 2)中。用水(30 mL x 2)及鹽水(30 mL)洗滌有機層，且乾燥($MgSO_4$)，隨後濃縮至乾。接著藉由製備型TLC (用25% EtOAc/己烷溶離)純化粗物質，得到(1,3-順)-3-((7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)螺[3.4]辛-1-醇(70 mg，0.145 mmol，53%產率)。LCMS: (ES+): m/z 482.0, [M+H]。

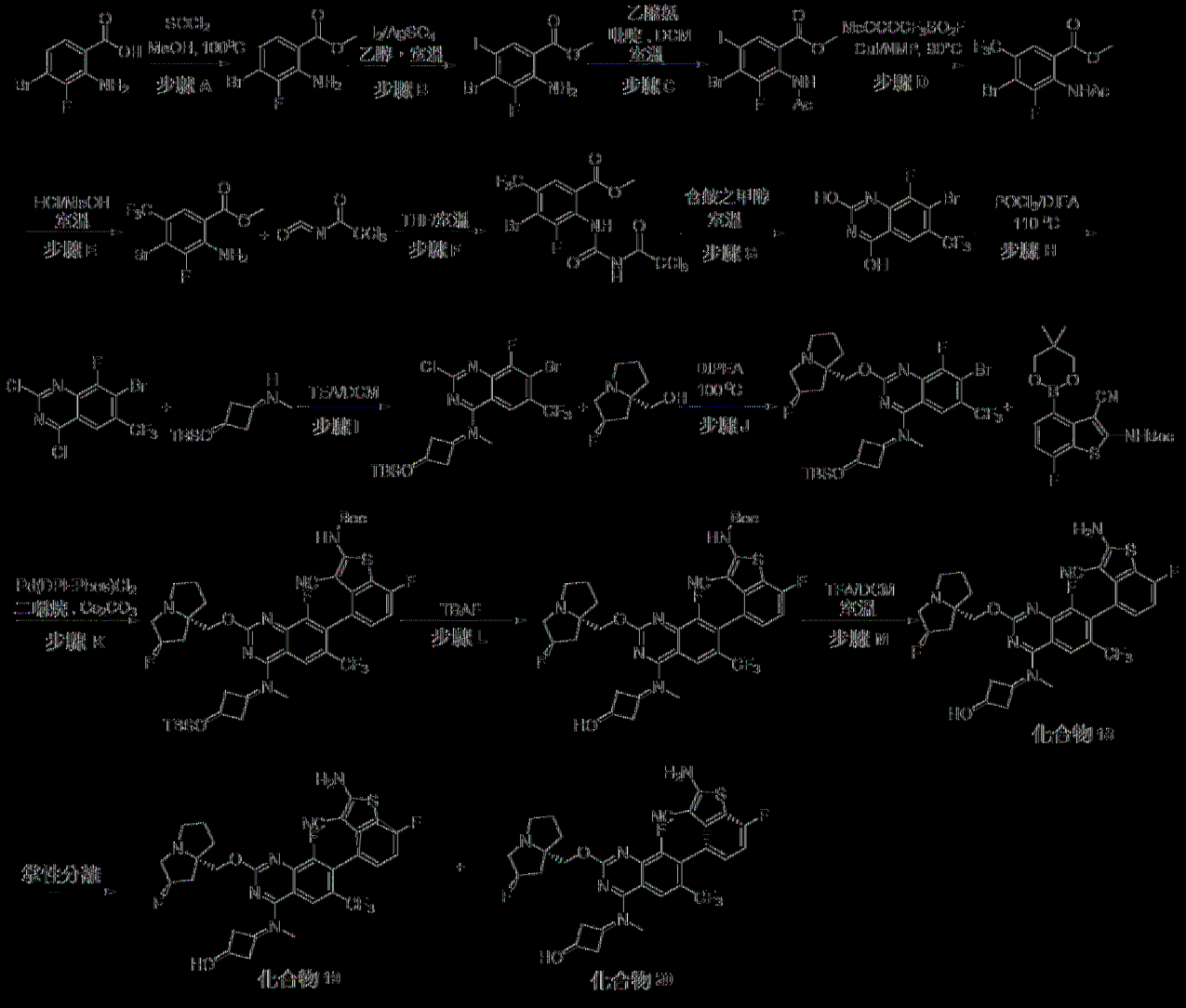
【0475】 **步驟E**：製備(1,3-順)-3-((7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)螺[3.4]辛-1-醇：在90℃下於Ar下將1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲醇(106 mg，0.749 mmol，1.20當量)、(1,3-順)-3-((7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)螺[3.4]辛-1-醇(70 mg，0.145 mmol，1.00當量)及KF (179 mg，8.00當量，3.08 mmol)於DMSO (1.5 mL)中之混合物攪拌3小時。用水淬滅反應物且溶於EtOAc (30 mL x 3)中。用水(20 mL x 2)及鹽水(20 mL x 1)洗滌有機層，且乾燥($MgSO_4$)，隨後濃縮至乾。接著藉由製備型TLC (EtOAc)純化殘餘物，得到(1,3-順)-3-((7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)螺[3.4]辛-1-醇(35 mg，0.0597 mmol，41%產率)。

【0476】 **步驟F**：製備(7-氟-4-(8-氟-4-(((1,3-順)-3-羥基螺[3.4]辛-1-基)(甲基)胺基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)胺基甲酸三級丁酯：在90℃下於Ar下將(1,3-順)-3-((7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)螺[3.4]辛-1-醇(30 mg，1.00當量，0.0511 mmol)、(2-((三級丁氧基羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)硼酸(19 mg，1.20當量，0.0596 mmol)、$Pd(dtppf)Cl_2$ (3.1 mg，0.0800當量，0.00477 mmol)及K_3PO_4 (51 mg，4.00當量，0.238 mmol)於1,4-二噁烷/H_2O ((1.0 mL/0.30 mL)中之混合物攪拌2小時。將反應物濃縮至乾且藉由製備型TLC (50% EtOAc/己烷至100% EtOAc)純化殘餘物，得到(7-氟-4-(8-氟-4-(((1,3-順)-3-羥基螺[3.4]辛-1-基)(甲基)胺基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)胺基甲酸三級丁酯(33 mg，0.0425 mmol，83%產率)。

【0477】 **步驟G**：製備(1R,3S)-3-(((S)-7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)螺[3.4]辛-1-醇及(1R,3S)-3-(((R)-7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)螺[3.4]辛-1-醇：在25℃下向(7-氟-4-(8-氟-4-(((1,3-順)-3-羥基螺[3.4]辛-1-基)(甲基)胺基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)胺基甲酸三級丁酯(9.0 mg，0.0118 mmol，1.00當量)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (0.50 mL)。在室溫下攪拌混合物2小時。濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到(1R,3S)-3-(((S)-7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)螺[3.4]辛-1-醇(2.41 mg，0.00357 mmol，30%產率)，作為第一峰：LCMS: (ES+): m/z 675.3, [M+H]。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.35 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.55-4.46 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.40-2.00 (m, 8H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.70-1.20 (m, 7H)；及(1R,3S)-3-(((R)-7-(2-胺基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)螺[3.4]辛-1-醇(2.17 mg，0.00322 mmol，27%產率)，作為第二峰：LCMS: (ES+): m/z 675.3, [M+H]。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.34 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.55-4.46 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.55

(s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.40-2.00 (m, 8H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.70-1.20 (m, 7H)。

合成實例2：合成2-胺基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羥基環丁基)(甲基)胺基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物18)、2-胺基-7-氟-4-((S)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羥基環丁基)(甲基)胺基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物19)及2-胺基-7-氟-4-((R)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3S)-3-羥基環丁基)(甲基)胺基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物20)



【0478】 **步驟A**：製備2-胺基-4-溴-3-氟苯甲酸甲酯：在0℃下於氬氣下向2-胺基-4-溴-3-氟苯甲酸(5.0 g，21.4 mmol)於MeOH (30 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加亞硫醯氯(15.6 mL，21 mmol)。將所得混合物加熱至100℃持續16小時。蒸發溶劑，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(100 mL)中。用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌有機層，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析使用EtOAc/己烷(0%至20%)作為溶離液純化所得粗物質，得到呈固體狀之2-胺基-4-溴-3-氟苯甲酸甲酯(5.0 g，94%)。LCMS ESI (+) m/z 249 (M+H)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.8, 6.3 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.90 (s, 1H)。

【0479】 **步驟B**：製備2-胺基-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸甲酯：向碘(7.16 g，28 mmol)及硫酸銀(5.3 g，17 mmol)於EtOH (200 mL)中之混合物中添加2-胺基-4-溴-3-氟苯甲酸甲酯(5.0 g，20 mmol)且在周圍溫度下攪拌所得混合物45分鐘。濾出固體且用DCM洗滌，且在真空下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DCM中且用10%硫代硫酸鈉溶液洗滌，繼而用鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥所得有機溶液，過濾且在真空下濃縮，得到呈黃色固體狀之2-胺基-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸甲酯(6.66 g，88%產率)。LCMS ESI (+) m/z 373 (M+H)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.91 (s, 3H)。

【0480】 **步驟C**：製備2-乙醯胺基-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸甲酯：在0℃下將2-胺基-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸甲酯(3.50 g，9.4 mmol)及吡啶(2.3 ml，28 mmol)溶解於DCM中。添加乙醯氯(0.79 ml，11 mmol)且將反應物升溫至周圍溫度且在此溫度下攪拌16小時。在真空下濃縮反應混合物且

藉由矽膠管柱層析使用乙酸乙酯/己烷(0%至30%)作為溶離液純化所獲得之殘餘物，得到呈固體狀之2-乙醯胺基-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸甲酯(2.7 g，69%)。LCMS ESI (+) m/z 417 (M+H)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

【0481】 **步驟D**：製備2-乙醯胺基-4-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯：在周圍溫度下向4-溴-2-乙醯胺基-3-氟-5-碘苯甲酸甲酯(1.0 g，2.4 mmol)及氟磺醯基二氟乙酸甲酯(0.92 g，0.72 mmol)於NMP (22.0 mL)中之經攪拌溶液中添加CuI (0.14 g，0.73 mmol)且在80℃下攪拌所得混合物16小時。一旦冷卻至周圍溫度，即用水淬滅混合物且用乙酸乙酯萃取。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，且濃縮，且藉由矽膠管柱層析使用乙酸乙酯/己烷(0%至20%)作為溶離液純化粗物質，得到呈固體狀之2-乙醯胺基-4-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(0.64 g，74%)。LCMS ESI (+) m/z 358 (M+H)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

【0482】 **步驟E**：製備2-胺基-4-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸酯：在60℃下將2-乙醯胺基-4-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(1.20 g，3.35 mmol)於含3 M HCl之MeOH中之混合物加熱2小時。一旦冷卻至周圍溫度，即蒸發溶劑，且將粗產物分配於EtOAc與飽和$NaHCO_3$之間。分離有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且蒸發，得到呈油狀之2-胺基-4-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸酯(1.00 g，94%)。LCMS ESI (+) m/z 316.9 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 6.28 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)。

【0483】 **步驟F**：製備4-溴-3-氟-2-(3-(2,2,2-三氯乙醯基)脲基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯：在周圍溫度下向2-胺基-4-溴-3-氟-5-(三氟甲基)

苯甲酸甲酯(0.80 g，2.53 mmol)於THF (4.2 mL)中之混合物中添加三氯乙烷羰基異氰酸酯(0.45 mL，3.79 mmol)。15分鐘後，蒸發反應混合物，繼而添加MTBE且收集所形成之固體且用MTBE洗滌，得到4-溴-3-氟-2-(3-(2,2,2-三氯乙醯基)脲基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(0.71 g，56%)。LCMS ESI (+) m/z 529.99 (M+Na)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.91 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.03 (s, 3H)。

【0484】 **步驟G**：製備7-溴-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-2,4-二醇：在周圍溫度下向4-溴-3-氟-2-(3-(2,2,2-三氯乙醯基)脲基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(0.71 g，1.40 mmol)於甲醇(7.0 mL)中之溶液中添加7 M氨之甲醇溶液(0.46 mL，3.23 mmol)且在周圍溫度下攪拌1小時。在減壓下濃縮混合物，得到固體，將其與乙醚共蒸發，得到呈固體狀之7-溴-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-2,4-二醇(0.60 g，100%)。LCMS ESI (+) m/z 260.0 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)。

【0485】 **步驟H**：製備7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉：在0℃下向氧氯化磷(0.97 mL，10.5 mmol)及胡寧氏鹼(0.40 mL，2.29 mmol)之攪拌溶液中添加7-溴-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-2,4-二醇(0.15 g，0.46 mmol)。添加後，在110℃下攪拌所得混合物1小時。一旦冷卻降至周圍溫度，即蒸發混合物且與氯仿共蒸發，得到7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉，其按原樣用於下一步驟。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (s, 1H)。

【0486】 **步驟I**：製備7-溴-N-((1s,3s)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)環丁基)-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺：在-40℃下向

7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00當量，6 g，16.57 mmol)於DCM (60 mL)中之混合物中添加TEA (3.00當量，5.02 g，49.72 mmol)，繼而添加(1s,3s)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-N-甲基環丁-1-胺(1.00當量，3.56 g，16.57 mmol)。用DCM (40 mL x 3)萃取所得混合物。用鹽水(20 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。藉由管柱層析用PE/EA (100:1至50:1)溶離純化粗物質，獲得呈黃色油狀之7-溴-N-((1s,3s)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)環丁基)-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(6 g，11.09 mmol，66.93%產率)。LCMS ESI (+) m/z 542.1 (M+H)。

【0487】 **步驟J**：製備7-溴-N-((1s,3R)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)環丁基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺：在周圍溫度下7-溴-N-((1s,3s)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)環丁基)-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(1.00當量，6 g，11.09 mmol)及((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(2.00當量，3.53 g，22.18 mmol)於DIPEA (50 mL)中之混合物。在100℃下攪拌反應混合物6小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋且用EtOAc (50 mL x 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析用PE/EA (10:1→3:1)溶離純化粗產物，獲得呈黃色油狀之7-溴-N-((1s,3R)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)環丁基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(4 g，6.02 mmol，54.30%產率)。LCMS ESI (+) m/z 665.3 (M+H)。

【0488】 **步驟K**：製備(4-(4-(((1s,3R)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)

氧基)環丁基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯：向7-溴-N-((1s,3R)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)環丁基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(1.00當量，2.00 g，3.01 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之攪拌懸浮液中添加Cs_2CO_3 (3.00當量，2.94 g，9.03 mmol)、(3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(1.50當量，1.83 g，4.51 mmol)及雙(二苯基膦基苯基)醚二氯化鈀(II) (0.15當量，350.1 mg，0.45 mmol)。在90℃下於N_2下攪拌反應混合物3小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋且用EtOAc (20 mL x 3)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析用PE/EA (5:1至2:1)溶離純化粗產物，獲得呈黃色固體狀之(4-(4-(((1s,3R)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)環丁基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(1000 mg，1.14 mmol，37.91%產率)。LCMS ESI (+) m/z 877.2 (M+H)。

【0489】 **步驟L**：製備(3-氰基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羥基環丁基)(甲基)胺基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯：向(4-(4-(((1s,3R)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)環丁基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，1000

mg，1.14 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加1M TBAF (5.00當量，5.7 mL，5.70 mmol)且在室溫下攪拌反應物2小時。在0℃下用水(20 mL)稀釋反應混合物且用EA (20 mL x 3)萃取。用鹽水(20 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。藉由製備型TLC (DCM:MeOH=10:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(3-氰基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羥基環丁基)(甲基)胺基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(600 mg，0.787 mmol，69.05%產率)。LCMS ESI(+) m/z 673.1 (M+1)。

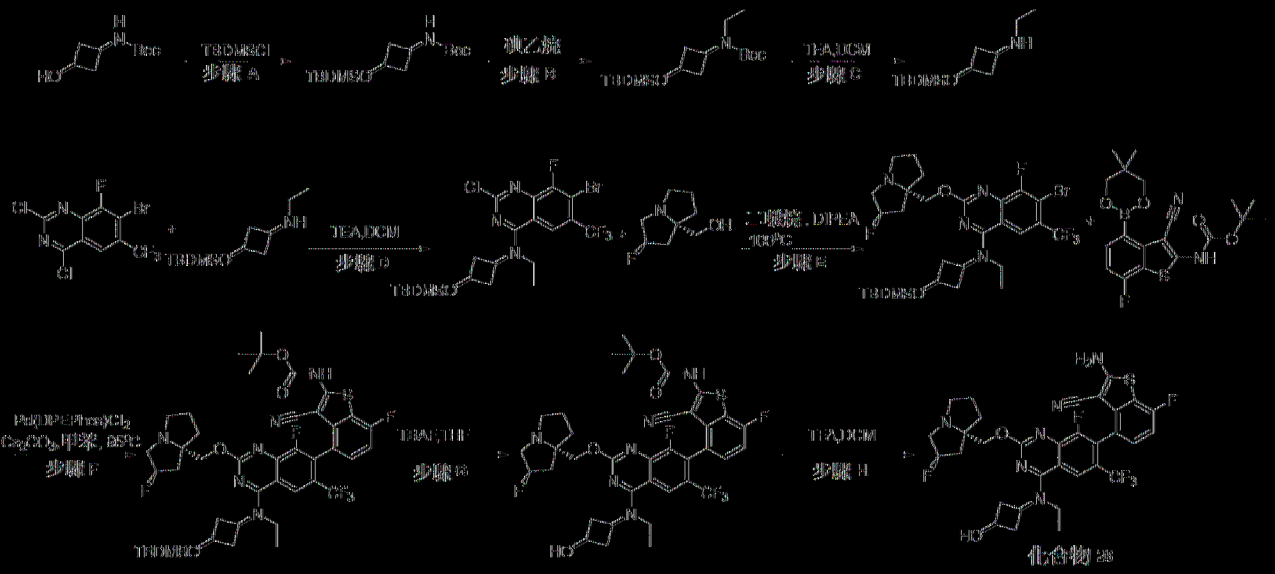
【0490】 **步驟M**：製備2-胺基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羥基環丁基)(甲基)胺基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物18**)、2-胺基-7-氟-4-((S)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羥基環丁基)(甲基)胺基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物19**)及2-胺基-7-氟-4-((R)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3S)-3-羥基環丁基)(甲基)胺基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物20**)：向(3-氰基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羥基環丁基)(甲基)胺基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，600 mg，0.787 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中添加TFA (34.05當量，2.0 mL，26.8 mmol)且在室溫下攪拌反應物2小時。在0℃下用$NaHCO_3$水溶液將混合物中和至pH=8且用DCM (3 x 5 mL)萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥且在真空

中濃縮。接著藉由製備型HPLC純化殘餘物且藉由凍乾進行乾燥，得到2-胺基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羥基環丁基)(甲基)胺基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物18**)。LCMS m/z [M+1]: 663.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.27 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 5.57 (d, J=51.6 Hz, 1H), 4.80-4.60 (m, 3H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.15-4.00 (m, 2H), 4.00-3.80 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.75-2.50 (m, 2H), 2.48-2.05 (m, 6H)。

【0491】藉由掌性層析(ChiralPak ID 2 cm x 25 cm，5 μm，己烷:EtOH=50:50 (含0.5%銨之甲醇))分離2-胺基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羥基環丁基)(甲基)胺基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物18**)，得到一種阻轉異構物，2-胺基-7-氟-4-((S)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羥基環丁基)(甲基)胺基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物19**) (74.9 mg，0.113 mmol)，作為第二峰；LCMS m/z [M+1]: 663.0。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.02-7.06 (t, 1H),5.40 (m, 0.5H), 5.26 (m, 0.5H), 4.32-4.35 (m, 2H), 4.24-4.26 (m, 1H), 4.09-4.12 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.22-3.27 (m, 3H), 3.03-3.05 (m, 1H), 2.88-2.89 (m, 2H), 2.15-2.36 (m, 6H), 1.92-2.04 (m, 3H)；且得到另一種阻轉異構物，2-胺基-7-氟-4-((R)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3S)-3-羥基環丁基)(甲基)胺基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物20**) (78.2 mg，0.118 mmol)，作

為第一峰。LCMS ESI(+) m/z 663.1 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.26–7.23 (m, 1H), 7.06–7.02 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.37–4.32 (m, 2H), 4.26–4.24 (m, 1H), 4.12–4.09 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.27–3.22 (m, 3H), 3.05–3.03 (m, 1H), 2.91–2.85 (m, 2H), 2.36–2.15 (m, 6H), 2.04–1.92 (m, 3H)。

合成實例3：合成2-胺基-4-[4-[乙基-(3-羥基環丁基)胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(化合物26)



[0492] 步驟A：製備N-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]胺基甲酸三級丁酯：在25℃下向三級丁基二甲基氯矽烷(3.20當量，61.82 g，410 mmol)於吡啶(240 mL)中之溶液中添加N-(3-羥基環丁基)胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，24.00 g，128 mmol)。添加後，在25℃下攪拌反應混合物16小時。用水淬滅混合物且用EA (10 mL × 4)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析用(PE/EA=100/1至10/1)溶離純化粗物質，得到呈棕色油狀之N-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]胺基甲酸三級丁酯(40.00 g，99.5 mmol，

77.63%產率)。LCMS ESI (+) m/z 302 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.63 (s, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 3.67-3.65 (m, 1H), 2.7 (d, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。

【0493】 **步驟B**：製備N-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-N-乙基-胺基甲酸三級丁酯：在0℃下向N-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，1000 mg，3.32 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液中添加NaH (2.50當量，332 mg，8.29 mmol)，且在0℃下攪拌溶液30分鐘。接著在0℃下添加MeI (1.30當量，0.35 mL，4.31 mmol)，且添加後在25℃下攪拌反應混合物2小時。將所得混合物添加至水中且用DCM (3 x 20 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠管柱層析純化粗物質，得到呈黃色油狀之N-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-N-乙基-胺基甲酸三級丁酯(1.10 g，2.84 mmol，85.54%產率)。LCMS ESI (+) m/z 330 (M+H)。

【0494】 **步驟C**：製備3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基-N-乙基-環丁胺：向N-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-N-乙基-胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，1060 mg，3.22 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加2,6-二甲基吡啶(2.00當量，0.75 mL，6.43 mmol)，接著在0℃下逐滴添加含三氟甲烷磺酸三甲基矽烷酯(1.50當量，0.87 mL，4.82 mmol)之DCM (1 mL)，且添加後在25℃下攪拌反應混合物16小時。用水淬滅反應物且用DCM (30 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析用(DCM:MEOH=10:1)溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基-N-乙基-環丁胺(790 mg，

3.10 mmol，96.35%產率)。LCMS ESI (+) m/z 230 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.09-4.02 (m, 1H), 3.15-3.13 (m, 1H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.70-2.69 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 2H), 1.46-1.43 (m, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。

【0495】 **步驟D**：製備7-溴-N-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-2-氯-N-乙基-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺：在-30℃下於氮氣下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00當量，200 mg，0.550 mmol)及TEA (3.00當量，167 mg，1.65 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加含3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基-N-乙基-環丁胺(1.00當量，126 mg，0.550 mmol)之DCM (1 mL)，且添加後在-30℃下攪拌反應混合物2小時。用水淬滅反應物且用DCM (10 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之7-溴-N-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-2-氯-N-乙基-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(148 mg，0.252 mmol，45.94%產率)。LCMS ESI (+) m/z 556 (M+H)。

【0496】 **步驟E**：製備7-溴-N-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-N-乙基-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺：向7-溴-N-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-2-氯-N-乙基-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(1.00當量，448 mg，0.804 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲醇(2.00當量，256 mg，1.61 mmol)及DIEA (5.00當量，0.72 mL，4.02 mmol)，且添加後在110℃下攪拌反應混合物48小時。用水淬滅反應物且用EA (10 mL x 5)萃取。用鹽水洗滌經合

併之有機相，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析用(PE/EA=1/1)溶離純化殘餘物，得到呈黃色油狀之7-溴-N-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-N-乙基-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(260 mg，0.363 mmol，45.18%產率)。LCMS ESI (+) m/z 679 (M+H)。

【0497】 **步驟F**：製備N-[4-[4-[[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-乙基-胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯：向7-溴-N-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-N-乙基-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(1.00當量，250 mg，0.368 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加含N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.50當量，223 mg，0.552 mmol)之1,4-二噁烷(2 mL)、Cs_2CO_3 (2.50當量，300 mg，0.920 mmol)及$Pd(DPEPhos)Cl_2$ (0.400當量，0.15 mL，0.147 mmol)，且添加後在95℃下於N_2下攪拌反應混合物16小時。用水淬滅反應物且用EA (30 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之N-[4-[4-[[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-乙基-胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(140 mg，0.127 mmol，34.60%產率)。LCMS ESI (+) m/z 891 (M+H)。

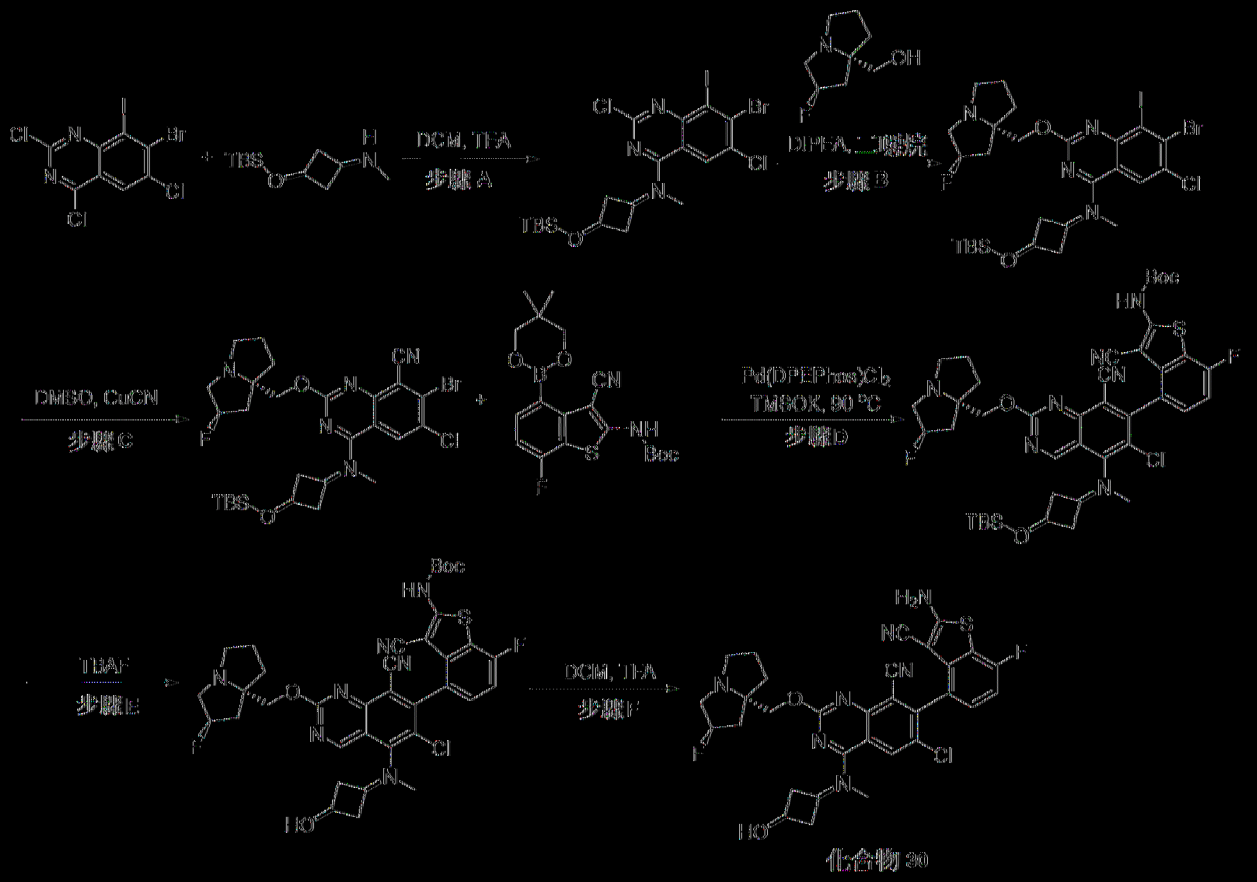
【0498】 **步驟G**：製備N-[3-氰基-4-[4-[乙基-(3-羥基環丁基)胺基]-

8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯：在25℃下向N-[4-[4-[[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-乙基-胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，130 mg，0.146 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加1N TBAF (3.00當量，0.44 mL，0.438 mmol)，且添加後在25℃下攪拌反應混合物16小時。用水淬滅反應物且用EA (10 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之N-[3-氰基-4-[4-[乙基-(3-羥基環丁基)胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(71 mg，0.0713 mmol，48.87%產率)。LCMS ESI (+) m/z 777 (M+H)。

【0499】 **步驟H：**製備2-胺基-4-[4-[乙基-(3-羥基環丁基)胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈：在25℃下向N-[3-氰基-4-[4-[乙基-(3-羥基環丁基)胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，61 mg，0.0785 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (82.6當量，0.50 mL，6.49 mmol)，且添加後在25℃下攪拌反應混合物4小時。用飽和$NaHCO_3$將反應混合物調整至pH=8，且用EA/THF (2/1，10 mL x 4)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之2-胺基-4-[4-[乙基-(3-

羥基環丁基)胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(18 mg，0.0259 mmol，33.01%產率)。LCMS ESI (+) m/z 677 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.54 (d, 1H), 4.74-4.58 (m, 3H), 4.41-4.29 (m, 1H), 4.07-3.85 (m, 6H), 2.86 (s, 2H), 2.41-2.27 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.38 (t, 3H), 1.02 (t, 2H)。

合成實例4：合成7-(2-胺基-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-6-氯-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羥基環丁基)(甲基)胺基)喹唑啉-8-甲腈(化合物30)



[0500] 步驟A：製備7-溴-N-((1s,3s)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)環丁基)-2,6-二氯-8-碘-N-甲基喹唑啉-4-胺：向7-溴-2,4,6-三氯-8-碘-喹唑啉(1.00當量，500 mg，1.14 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中添加

TEA (3.00當量，346 mg，3.42 mmol)直至pH =7，接著在-40℃下添加含3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基-N-甲基-環丁胺(1.20當量，295 mg，1.37 mmol)之DCM，且添加後在-40℃下攪拌反應混合物1小時。用水稀釋混合物且用DCM (3 x 10 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之7-溴-N-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-2,6-二氯-8-碘-N-甲基-喹唑啉-4-胺(540 mg，0.849 mmol，74.39%產率)。LCMS ESI (+) m/z 616 (M+H)。

【0501】 **步驟B**：製備7-溴-N-((1s,3R)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)環丁基)-6-氯-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8-碘-N-甲基喹唑啉-4-胺：向7-溴-N-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-2,6-二氯-8-碘-N-甲基-喹唑啉-4-胺(1.00當量，540 mg，0.849 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)中之溶液中添加[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲醇(2.00當量，268 mg，1.68 mmol)及DIEA (5.00當量，0.75 mL，4.21 mmol)，且添加後在105℃下攪拌反應混合物16小時。用水稀釋混合物且用EA (3 x 10 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之7-溴-N-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-6-氯-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-8-碘-N-甲基-喹唑啉-4-胺(233 mg，0.302 mmol，35.88%產率)。LCMS ESI (+) m/z 739 (M+H)。

【0502】 **步驟C**：製備7-溴-4-(((1s,3R)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)環丁基)(甲基)胺基)-6-氯-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-8-甲腈：在65℃下將7-溴-N-[3-[三級丁基(二甲

基)矽烷基]氧基環丁基]-6-氯-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-8-碘-N-甲基-喹唑啉-4-胺(1.00當量，233 mg，0.302 mmol)及CuCN (2.00當量，31 mg，0.346 mmol)於DMSO (5 mL)中之溶液攪拌16小時。用水稀釋混合物且用EA (5 x 10 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之7-溴-4-[[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-甲基-胺基]-6-氯-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-8-甲腈(150 mg，0.153 mmol，88.20%產率)。LCMS ESI (+) m/z 640 (M+H)。

【0503】 **步驟D：**製備(4-(5-(((1s,3R)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)環丁基)(甲基)胺基)-6-氯-8-氰基-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯：向7-溴-4-[[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-甲基-胺基]-6-氯-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-8-甲腈(1.00當量，150 mg，0.220 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)中之溶液中添加N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.50當量，133 mg，0.329 mmol)、碳酸銫(3.00當量，0.36 mL，0.657 mmol)及DPEPhosPdCl$_2$ (0.400當量，63 mg，0.0876 mmol)，且添加後在95℃下於氮氣下攪拌反應混合物16小時。用水稀釋混合物且用EA (5 x 10 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之N-[4-[5-[[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-甲基-胺基]-6-氯-8-氰基-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]

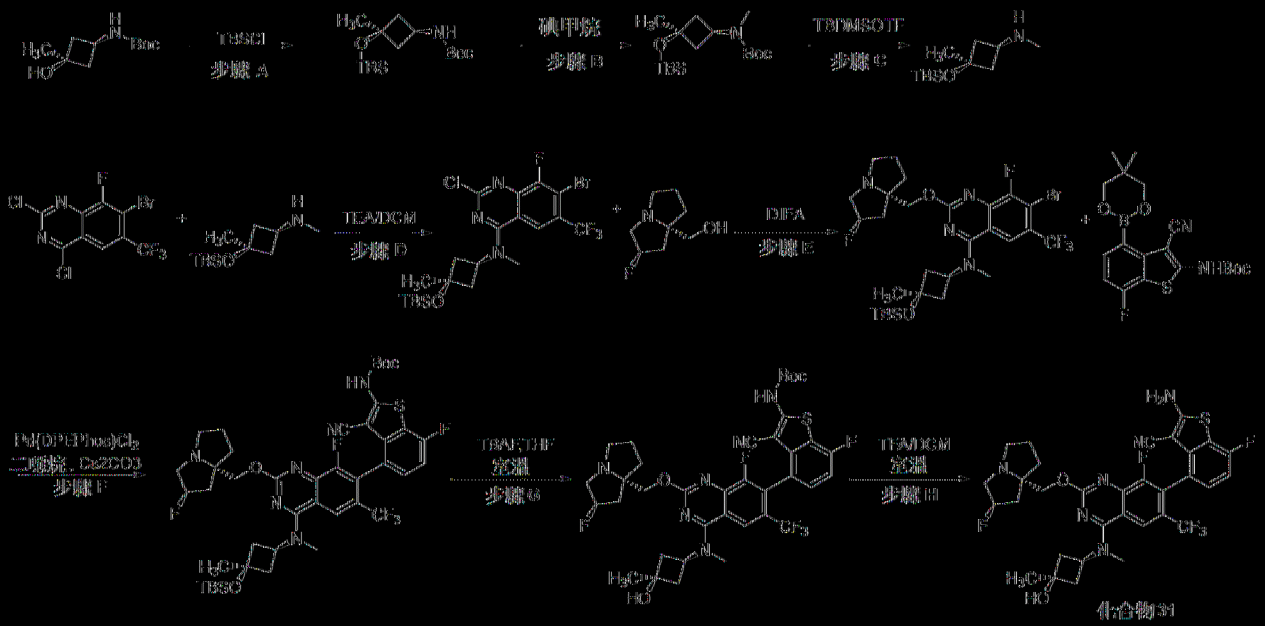
喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(96 mg，0.0734 mmol，33.49%產率)。LCMS ESI (+) m/z 850 (M+H)。

【0504】 **步驟E**：製備(4-(6-氯-8-氰基-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-(((1s,3R)-3-羥基環丁基)(甲基)胺基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯：向N-[4-[5-[[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-甲基-胺基]-6-氯-8-氰基-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，96 mg，0.107 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加1M TBAF (2.00當量，0.21 mL，0.212 mmol)，且添加後在25℃下攪拌反應混合物16小時。用水稀釋混合物且用EA (3 x 10 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到呈橙色固體狀之N-[4-[6-氯-8-氰基-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-5-[(3-羥基環丁基)-甲基-胺基]喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(43 mg，0.0491 mmol，46.36%產率)。LCMS ESI (+) m/z 736 (M+H)。

【0505】 **步驟F**：製備7-(2-胺基-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-6-氯-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羥基環丁基)(甲基)胺基)喹唑啉-8-甲腈：在0℃下向N-[4-[6-氯-8-氰基-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-5-[(3-羥基環丁基)-甲基-胺基]喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，43 mg，0.052 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (353當量，1.4 mL，18.2 mmol)，且添加後在0℃下攪拌反應混合物4小時。用

飽和碳酸氫鈉水溶液將反應溶液調整至pH 8，用EA:THF = 2:1 (10 mL x 4)萃取；接著用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之7-(2-胺基-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-6-氯-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羥基環丁基)(甲基)胺基)喹唑啉-8-甲腈(12 mg，0.0178 mmol，34.56%產率)。LCMS ESI (+) m/z 636 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.08 (t, 1H), 5.61 (s, 0.5H), 5.48 (s, 0.5H), 4.60-4.77 (m, 2H), 4.29-4.33 (m, 1H), 3.87-4.09 (m, 4H), 3.42-3.47 (m, 4H), 2.82-2.87 (m, 2H), 2.58-2.63 (m, 2H), 2.43-2.46 (m, 1H), 2.33-2.36 (m, 2H), 2.19-2.20 (m, 3H)。

合成實例5：合成2-胺基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)(甲基)胺基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物31)



[0506] 步驟A：製備((1s,3s)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-甲基環丁基)胺基甲酸三級丁酯：向((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺基甲

酸三級丁酯(1.00當量，2.5 g，12.44 mmol)於DMF (25 mL)中之溶液中添加氯化三級丁基二甲基矽烷(2.00當量，3.72 g，24.88 mmol)及DMAP (0.10當量，151.9 mg，1.244 mmol)。添加後，在50℃下攪拌反應混合物隔夜。用水(30 mL)稀釋反應混合物且用MTBE (30 mL x 3)萃取。用鹽水(20 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。藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈黃色油狀之((1s,3s)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-甲基環丁基)胺基甲酸三級丁酯(3 g，9.52 mmol，76.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.55-3.48 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 2H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.27 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。

【0507】 **步驟B**：製備((1s,3s)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-甲基環丁基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯：在0℃下向NaH (3.00當量，1.14 g，28.57 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加((1s,3s)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-甲基環丁基)胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，3 g，9.52 mmol)。添加後，在0℃下攪拌反應混合物30分鐘，接著在0℃下逐滴添加碘甲烷(3.00當量，4.05 g，28.57 mmol)。添加後，在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在0℃下用水(30 mL)淬滅反應物。用EA (20 mL x 3)萃取所得混合物。用鹽水(20 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。藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈黃色油狀之((1s,3s)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-甲基環丁基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(2.8 g，8.51 mmol，89.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.15-4.13 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.27-2.25 (m, 2H), 2.21-2.19 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 6H)。

【0508】 **步驟C**：製備(1s,3s)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-N,3-二甲基環丁-1-胺：向((1s,3s)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-甲基環丁基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，2.3 g，6.99 mmol)於DCM (25 mL)中之溶液中添加三氟甲烷磺酸三甲基矽烷酯(1.5當量，2.33 g，10.48 mmol)及2,6-二甲基吡啶(2當量，1.50 g，13.98 mmol)。添加後，在25℃下攪拌反應混合物3小時。在0℃下用水(30 mL)稀釋反應混合物。用DCM (30 mL x 3)萃取所得混合物。用鹽水(20 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。藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(1s,3s)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-N,3-二甲基環丁-1-胺(1.5 g，6.55 mmol，93.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.78-2.77 (m, 2H), 2.34-2.29 (m, 5H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)。

【0509】 **步驟D**：製備7-溴-N-((1s,3s)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-甲基環丁基)-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺：在0℃下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00當量，400 mg，1.10 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TEA (3.00當量，334 mg，3.30 mmol)及3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基-N,3-二甲基-環丁胺(1.00當量，252 mg，1.10 mmol)。在25℃下攪拌混合物3小時。用水(50 mL)淬滅混合物且用DCM (50 mL x 3)萃取。經Na_2SO_4乾燥經合併之有機層且濃縮，得到殘餘物。藉由製備型TLC用EA/PE=1:10純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之7-溴-N-((1s,3s)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-甲基環丁基)-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(460 mg，0.785 mmol，71.4%產率)。LCMS ESI (+) m/z 556 (M+H)。

【0510】 **步驟E**：製備7-溴-N-((1s,3R)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-甲基環丁基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺：向7-溴-N-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基-3-甲基-環丁基]-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(1.00當量，430 mg，0.772 mmol)於DIEA (72.8當量，10 mL，56.2 mmol)中之溶液中添加[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲醇(2.00當量，246 mg，1.54 mmol)。在100℃下攪拌混合物12小時。用水(20 mL)淬滅混合物且用DCM (20 mL x 3)萃取。經Na_2SO_4乾燥經合併之有機層且濃縮，得到殘餘物。藉由製備型TLC用EA/PE=1:1純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之7-溴-N-((1s,3R)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-甲基環丁基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(300 mg，0.433 mmol，56.0%產率)。LCMS ESI (+) m/z 679 (M+H)。

【0511】 **步驟F**：製備(4-(4-(((1s,3R)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-甲基環丁基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯：向7-溴-N-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基-3-甲基-環丁基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(1.00當量，150 mg，0.221 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.50當量，134 mg，0.331 mmol)、Cs_2CO_3 (3.00當量，216 mg，0.662 mmol)及Pd(DPEphos)Cl_2 (0.200當量，0.044 mL，0.0441 mmol)。在100℃下於N_2

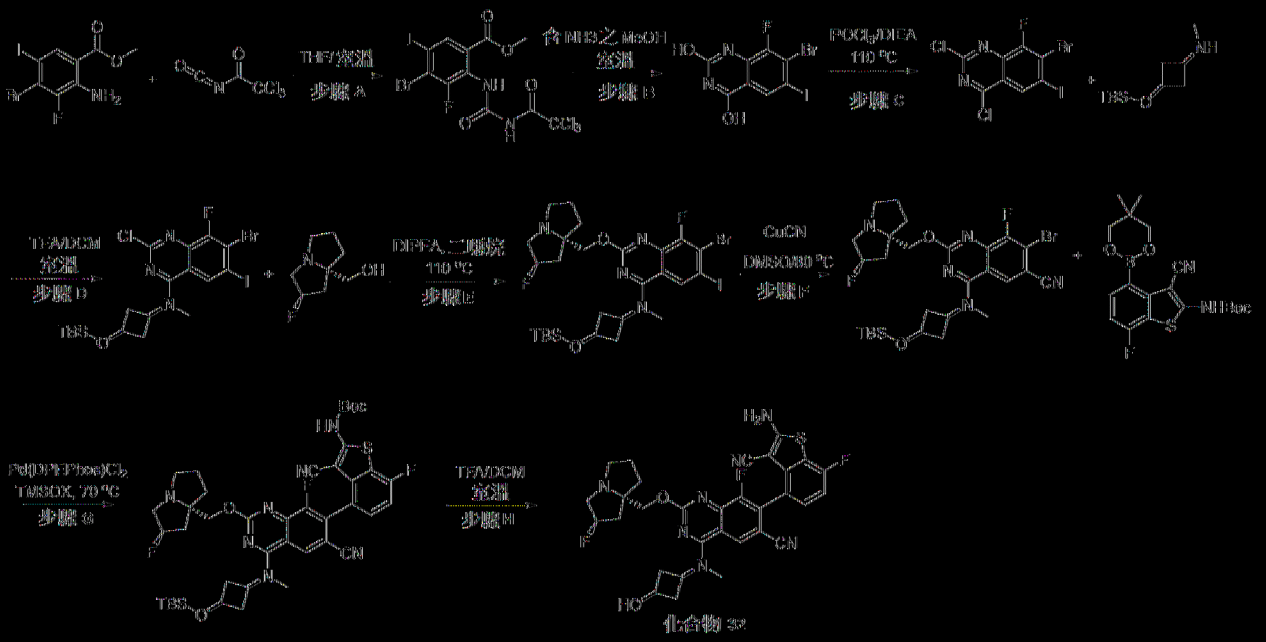
下攪拌混合物12小時。用水(10 mL)淬滅混合物且用EA (10 mL x 3)萃取。經Na_2SO_4乾燥經合併之有機層且濃縮，得到殘餘物。藉由製備型TLC用DCM/MeOH=10:1純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(4-(4-(((1s,3R)-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-甲基環丁基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(210 mg，0.200 mmol，90.8%產率)。LCMS ESI (+) m/z 891 (M+H)。

【0512】 **步驟G**：製備(3-氰基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)(甲基)胺基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯：向N-[4-[4-[[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基-3-甲基-環丁基]-甲基-胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，190 mg，0.213 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加TBAF (5.00當量，279 mg，1.07 mmol)。在25℃下攪拌混合物2小時。用水(10 mL)淬滅混合物且用EA (10 mL x 3)萃取。經Na_2SO_4乾燥經合併之有機層且濃縮，得到殘餘物。藉由製備型TLC用DCM/MeOH=15:1純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(3-氰基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)(甲基)胺基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(113 mg，0.116 mmol，54.6%產率)。LCMS ESI (+) m/z 777 (M+H)。

【0513】 **步驟H**：製備2-胺基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)(甲基)

胺基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈：向N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[(3-羥基-3-甲基-環丁基)-甲基-胺基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，100 mg，0.129 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TFA (403當量，4.0 mL，51.9 mmol)。在25℃下攪拌混合物0.5小時。用$NaHCO_3$ (水溶液)將混合物調整至pH=8且用DCM (10 mL x 3)萃取。經Na_2SO_4乾燥經合併之有機層且濃縮，得到殘餘物。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-胺基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羥基-3-甲基環丁基)(甲基)胺基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(15.3 mg，0.0221 mmol，17.1%產率)。LCMS ESI (+) m/z 677 (M+H)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.48-5.37 (m, 1H), 4.54-4.38 (m, 3H), 3.67-3.48 (m, 3H), 3.43(s, 3H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.58-2.00 (m, 10H), 1.37 (s, 3H)。

合成實例6：合成7-(2-胺基-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[(3-羥基環丁基)-甲基-胺基]喹唑啉-6-甲腈(**化合物32**)



[0514] 步驟A：製備4-溴-3-氟-5-碘-2-[(2,2,2-三氯乙醯基)胺甲醯基胺基]苯甲酸甲酯：向2-胺基-4-溴-3-氟-5-碘-苯甲酸甲酯(1.00當量，10.00 g，26.7 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加2,2,2-三氯乙醯基異氰酸酯(1.50當量，7557 mg，40.1 mmol)。添加後，在25℃下攪拌反應混合物1小時。移除溶劑，且用MTBE濕磨殘餘物，得到呈固體狀之4-溴-3-氟-5-碘-2-[(2,2,2-三氯乙醯基)胺甲醯基胺基]苯甲酸甲酯(13.00 g，20.8 mmol，77%產率)。LCMS ESI (+) m/z 563.7 (M+H), 585.6 (M+23)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.83 (brs, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 3.82 (s, 3H)。

[0515] 步驟B：製備7-溴-8-氟-6-碘-喹唑啉-2,4-二醇：在周圍溫度下向4-溴-3-氟-5-碘-2-[(2,2,2-三氯乙醯基)胺甲醯基胺基]苯甲酸甲酯(1.00當量，13.00 g，23.1 mmol)於甲醇(50 mL)中之溶液中添加含NH_3之CH_3OH (7M) (1.00當量，80 mL，23.1 mmol)且在周圍溫度下攪拌1小時。在減壓下濃縮混合物，且用乙醚濕磨殘餘物，得到呈固體狀之7-溴-8-氟-6-碘-喹唑啉-2,4-二醇(9.70 g，98%產率)。LCMS ESI (+) m/z 384.9

(M+H)。

【0516】 **步驟C**：製備7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-碘-喹唑啉：在0℃下向氧氯化磷(23.0當量，27426 mg，179 mmol)及DIPEA (5.00當量，5036 mg，39.0 mmol)之攪拌溶液中添加7-溴-8-氟-6-碘-喹唑啉-2,4-二醇(1.00當量，3.00 g，7.79 mmol)。添加後，在110℃下攪拌所得混合物4小時。一旦冷卻降至周圍溫度，即蒸發混合物且與氯仿共蒸發，得到7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-碘-喹唑啉(7.00 g，95%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 421.8 (M+H)。

【0517】 **步驟D**：製備7-溴-N-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-2-氯-8-氟-6-碘-N-甲基-喹唑啉-4-胺：在-20℃下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-碘-喹唑啉(1.00當量，700 mg，1.66 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TEA (3.00當量，504 mg，4.98 mmol)及3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基-N-甲基-環丁胺(1.00當量，357 mg，1.66 mmol)。添加後，在-20℃下攪拌反應混合物1.5小時。用DCM (10 mL)稀釋混合物，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之粗物質7-溴-N-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-2-氯-8-氟-6-碘-N-甲基-喹唑啉-4-胺(0.95 g，1.10 mmol，66.7%產率)。LCMS ESI (+) m/z 600.0 (M+H)。

【0518】 **步驟E**：製備7-溴-N-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-碘-N-甲基-喹唑啉-4-胺：向7-溴-N-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-2-氯-8-氟-6-碘-N-甲基-喹唑啉-4-胺(1.00當量，800 mg，1.33 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲醇(2.00當量，424 mg，2.66 mmol)及DIPEA (5.00當量，1.2

mL，6.66 mmol)。添加後，在110℃下攪拌反應混合物48小時。移除溶劑且將殘餘物溶解於EA (10 mL)中。用水及鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型TLC (D/M=10/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之7-溴-N-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-碘-N-甲基-喹唑啉-4-胺(230 mg，0.286 mmol，21.48%產率)。LCMS ESI (+) m/z 723.1 (M+H)。

【0519】 **步驟F**：製備7-溴-4-[[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-甲基-胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-6-甲腈：向7-溴-N-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-碘-N-甲基-喹唑啉-4-胺(1.00當量，230 mg，0.318 mmol)於DMSO (8 mL)中之溶液中添加CuCN (2.00當量，57 mg，0.636 mmol)。添加後，在80℃下攪拌反應混合物3小時。將反應混合物傾倒至冰水中且用EA (3 x 10 mL)萃取。用水及鹽水洗滌經合併之有機相，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。接著藉由製備型HPLC純化殘餘物，接著藉由凍乾進行乾燥，得到呈黃色固體狀之7-溴-4-[[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-甲基-胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-6-甲腈(35 mg，0.0517 mmol，純度：92%，16.27%產率)。LCMS ESI (+) m/z 622.2 (M+H)。

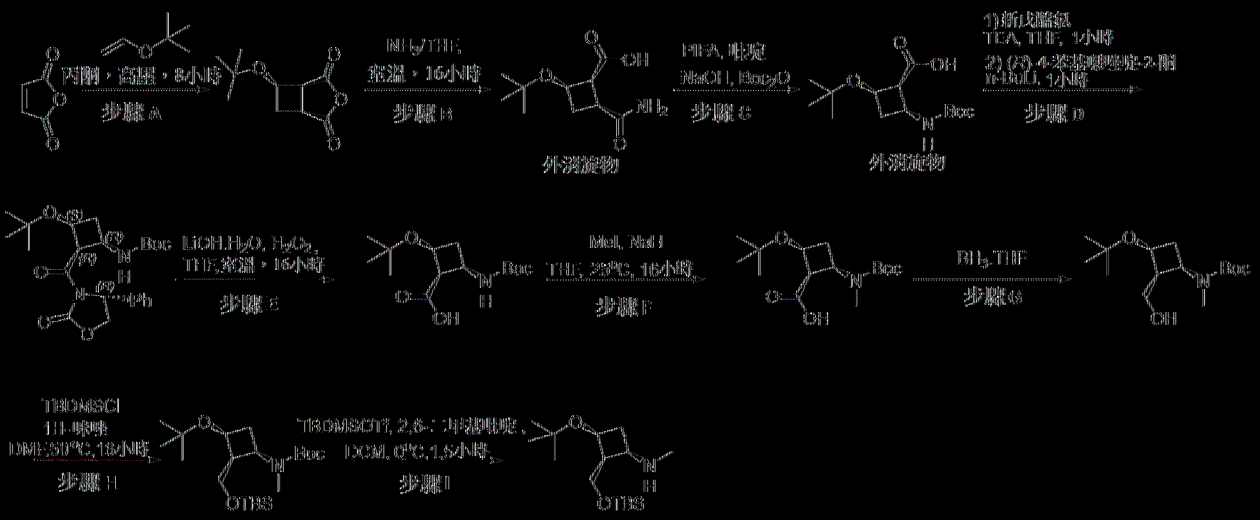
【0520】 **步驟G**：製備N-[4-[4-[[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-甲基-胺基]-6-氰基-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯：向7-溴-4-[[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-甲基-胺基]-

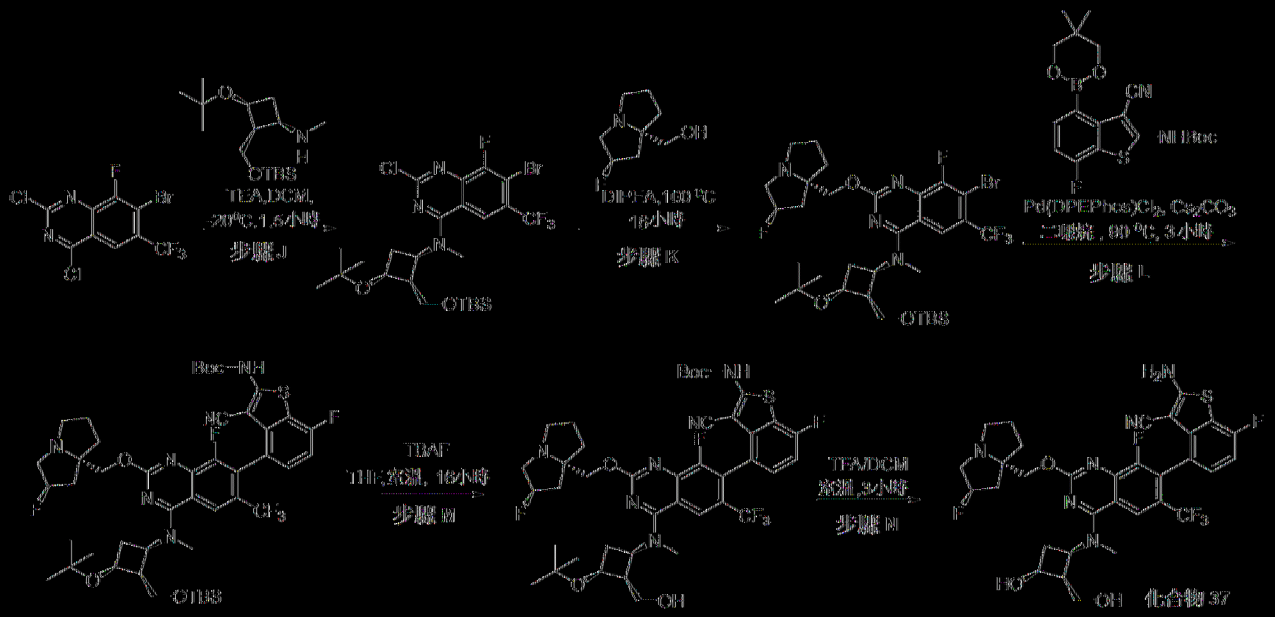
8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-6-甲腈(1.00當量，35 mg，0.0562 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液中添加N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.50當量，34 mg，0.0843 mmol)、TMSOK (3.00當量，22 mg，0.169 mmol)及Pd(DPEphos)Cl_2 (0.500當量，25 mg，0.0281 mmol)。添加後，在70℃下於N_2下攪拌反應混合物4小時。將反應混合物傾倒至冰水中且用EA (3 x 10 mL)萃取。用水及鹽水洗滌經合併之有機相，經Na_2SO_4乾燥，濃縮。藉由製備型TLC (D/M=10/1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之N-[4-[4-[[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丁基]-甲基-胺基]-6-氰基-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(40 mg，0.0408 mmol，72.51%產率)。LCMS ESI (+) m/z 834.1 (M+H)。

【0521】 **步驟H：**製備7-(2-胺基-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[(3-羥基環丁基)-甲基-胺基]喹唑啉-6-甲腈：在-30℃下向N-[3-氰基-4-[6-氰基-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[(3-羥基環丁基)-甲基-胺基]喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，37 mg，0.0514 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (126當量，0.50 mL，6.49 mmol)。添加後，在-30℃下攪拌反應混合物一小時。在0℃下用$NaHCO_3$水溶液將混合物中和至pH=8且用DCM (3 x 10 mL)萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。接著藉由製備型HPLC純化殘餘物且藉由凍乾進行乾燥，得到呈白色固體狀之7-(2-

胺基-3-氟基-7-氟-苯并噻吩-4-基)-8-氟-2-[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[(3-羥基環丁基)-甲基-胺基]喹唑啉-6-甲腈(8.4 mg，0.0134 mmol，26.10%產率)。MS (ESI), [M+H]+ : 620.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 5.51 (s, 0.49H), 5.40 (s, 0.51H), 4.58-4.34 (m, 4H), 4.10-4.08 (m, 1H), 3.76-3.57 (m, 5H), 3.46 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 2.55-2.40 (m, 3H), 2.32-2.21 (m, 6H)。

合成實例7：2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[(1R,2S,3S)-3-羥基-2-(羥基甲基)環丁基]-甲基-胺基]-6-(二氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物37)





[0522] 步驟A：製備(1S,5S,6R)-6-(三級丁氧基)-3-氧雜雙環[3.2.0]庚烷-2,4-二酮：

將呋喃-2,5-二酮(1.00當量，7.20 g，73.4 mmol)及三級丁基乙烯基醚(1.49當量，14 mL，109 mmol)於丙酮(2400 mL)中之溶液用1000 W高壓Hg燈及水冷夾套照射8小時。濃縮所得混合物，得到呈黃色油狀之粗物質(1S,5S,6R)-6-三級丁氧基-3-氧雜雙環[3.2.0]庚烷-2,4-二酮(14.00 g，70.6 mmol，96.19%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.64-4.51 (m, 1H), 3.75 (t, *J* = 7.2Hz, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 1H), 1.21 (s, 9H)。

[0523] 步驟B：製備外消旋(1S,2R,4S)-2-三級丁氧基-4-胺甲醯基環丁烷甲酸：在20°C下將(1S,5S,6R)-6-三級丁氧基-3-氧雜雙環[3.2.0]庚烷-2,4-二酮(1.00當量，26.00 g，131 mmol)於4M NH_3/MeOH (30 mL)中之溶液攪拌7小時。濃縮所得混合物，得到呈黃色油狀之粗物質外消旋(1S,2R,4S)-2-三級丁氧基-4-胺甲醯基環丁烷甲酸(28.00 g，130 mmol，99.17%產率)。LCMS ESI (+) m/z 160.1 (M+H-56)。

【0524】 **步驟C**：製備外消旋(1S,2R,4S)-2-三級丁氧基-4-(三級丁氧基羰基胺基)環丁烷甲酸：向外消旋(1S,2R,4S)-2-三級丁氧基-4-胺甲醯基-環丁烷甲酸(1.00當量，28.00 g，130 mmol)於乙腈(300 mL)及水(300 mL)中之溶液中添加PIFA (1.50當量，83.91 g，195 mmol)。在20℃下攪拌所得混合物1小時。接著添加吡啶(3.00當量，31 mL，390 mmol)，且在20℃下攪拌混合物16小時。小心地蒸發乙腈，且用NaOH溶液(2 M)將殘餘水溶液鹼化至pH=9。添加二碳酸二-三級丁酯(1.30當量，36.87 g，169 mmol)於二噁烷(300 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌混合物隔夜。小心地蒸發二噁烷，且用HCl (1 M)將殘餘水溶液酸化至pH= 4，繼而用乙酸乙酯(3 × 200 mL)萃取。經$MgSO_4$乾燥經合併之有機相，過濾，且在減壓下蒸發。藉由管柱層析用(PE/EA=2:1)溶離純化殘餘物，得到呈黃色油狀之外消旋(1S,2R,4S)-2-三級丁氧基-4-(三級丁氧基羰基胺基)環丁烷甲酸外消旋物(4.50 g，15.7 mmol，12.04%產率)。LCMS ESI (-) m/z 286.4 (M-H)。

【0525】 **步驟D**：製備N-[(1R,2R,3S)-3-三級丁氧基-2-[(4R)-2-側氧基-4-苯基-噁唑啶-3-羰基]環丁基]胺基甲酸三級丁酯：向外消旋(1S,2R,4S)-2-三級丁氧基-4-(三級丁氧基羰基胺基)環丁烷甲酸(1.00當量，11.70 g，40.7 mmol)及TEA (1.20當量，4.94 g，48.9 mmol)於THF (100 mL)中之冷(-78℃)溶液中逐滴添加新戊醯氯(1.05當量，5.3 mL，42.8 mmol)。在0℃下攪拌混合物1小時以形成混合酸酐，接著冷卻至-78℃。在獨立燒瓶中，用n-BuLi之己烷溶液(1.00當量，16 mL，40.7 mmol)處理(R)-(-)-4-苯基-2-噁唑啶酮(1.00當量，6.64 g，40.7 mmol)於THF (30 mL)中之冷(-40℃)溶液且攪拌30分鐘。將所得溶液冷卻至-78℃

且藉由快速插管添加至混合酸酐之經冷卻(-78℃)溶液中。1小時後，將反應混合物升溫至室溫且用飽和$NaHCO_3$處理。在減壓下移除THF，且用EA (3 × 200 mL)萃取剩餘水溶液。用鹽水(100 mL)洗滌經合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且在減壓下蒸發。藉由管柱層析用(PE/EA=20:1→10:1)溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之N-[(1R,2R,3S)-3-三級丁氧基-2-[(4R)-2-側氧基-4-苯基-噁唑啶-3-羰基]環丁基]胺基甲酸三級丁酯(4.50 g，10.4 mmol，25.55%產率)。LCMS ESI (+) m/z 277.1 (M+H-156)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48-7.27 (m, 5H), 6.30-6.09 (m, 1H), 5.54-5.42 (m, 1H), 4.90-4.76 (m, 1H), 4.61 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 4.18-4.07 (m, 2H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.14 (s, 9H)。

【0526】**步驟E**：製備(1R,2S,4R)-2-三級丁氧基-4-(三級丁氧基羰基胺基)環丁烷甲酸：向N-[(1R,2R,3S)-3-三級丁氧基-2-[(4R)-2-側氧基-4-苯基-噁唑啶-3-羰基]環丁基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，4.50 g，10.4 mmol)於水與THF之1:4混合物(100 mL)中之冰冷溶液中添加30%過氧化氫(6.00當量，3.2 mL，62.4 mmol)。在0℃下攪拌所得混合物20分鐘，接著添加$LiOH.H_2O$ (2.00當量，873 mg，20.8 mmol)於水(5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物隔夜。接著相繼添加飽和Na_2SO_3水溶液(40 mL)及飽和$NaHCO_3$水溶液(40 mL)。在減壓下移除THF，且用二氯甲烷洗滌殘餘水溶液。接著用HCl水溶液(0.5 M)將水溶液酸化至pH=4且用二氯甲烷(3 × 100 mL)萃取。經$MgSO_4$乾燥經合併之有機萃取物，過濾，且在真空下濃縮，得到呈白色固體狀之(1R,2S,4R)-2-三級丁氧基-4-(三級丁氧基羰基胺基)環丁烷甲酸(1.60 g，5.57 mmol，53.52%產率)。LCMS ESI

(-) m/z 286.4 (M-H)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.65-5.47 (m, 1H), 4.15-3.99 (m, 2H), 3.65-3.53 (m, 1H), 2.76-2.62 (m, 1H), 2.38-2.22 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.21 (s, 9H)。

【0527】 **步驟F**：製備(1R,2S,4R)-2-三級丁氧基-4-[三級丁氧基羰基(甲基)胺基]環丁烷甲酸：在0℃下於N_2下向(1R,2S,4R)-2-三級丁氧基-4-(三級丁氧基羰基胺基)環丁烷甲酸(1.00當量，500 mg，1.74 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加60% NaH (10.0當量，417.6 mg，10.44 mmol)。添加後，在0℃下攪拌混合物1小時。接著添加MeI (3.00當量，741 mg，5.22 mmol)且在20℃下攪拌混合物2小時。藉由LCMS監測反應。將混合物傾倒至水中且用0.5N HCl調整至pH=4，接著用DCM (3 × 20 mL)萃取。經Na_2SO_4乾燥有機層且濃縮，得到呈黃色油狀之(1R,2S,4R)-2-三級丁氧基-4-[三級丁氧基羰基(甲基)胺基]環丁烷甲酸(450 mg，0.551 mmol，64.2%產率)。LCMS ESI (-) m/z 300.6 (M-H)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.19-4.01 (m, 2H), 3.67-3.54 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.79-2.63 (m, 1H), 2.60-2.48 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.23 (s, 9H)。

【0528】 **步驟G**：製備N-[(1R,2S,3S)-3-三級丁氧基-2-(羥基甲基)環丁基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯：向(1R,2S,4R)-2-三級丁氧基-4-[三級丁氧基羰基(甲基)胺基]環丁烷甲酸(1.00當量，480 mg，1.59 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加1N BH_3.THF (5.0 mL)。在65℃下攪拌混合物2小時。藉由LCMS監測反應。用MeOH (6 mL)淬滅反應混合物且在65℃下攪拌1小時。濃縮混合物且用EA稀釋。用水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈黃色油狀之N-[(1R,2S,3S)-3-三級丁氧基-2-(羥基甲基)環丁基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(400 mg，1.39 mmol，

87.7%產率)。LCMS ESI (+) m/z 188.2 (M+H-100)。

【0529】 **步驟H**：製備N-[(1R,2S,3S)-3-三級丁氧基-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]環丁基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯：向N-[(1R,2S,3S)-3-三級丁氧基-2-(羥基甲基)環丁基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，400 mg，1.39 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加TBSCl (2.00當量，420 mg，2.78 mmol)及咪唑(2.00當量，190 mg，2.78 mmol)。在50℃下攪拌混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用水(20 mL)淬滅混合物且用MTBE (10 mL ×2)萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，濃縮，得到呈黃色固體狀之粗物質N-[(1R,2S,3S)-3-三級丁氧基-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]環丁基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(0.6 g，1.19 mmol，85.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.96-3.75 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.77 (s, 1H), 2.37-2.34 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.17 (s, 9H), 0.91-0.86 (m, 9H), 0.043 (s, 6H)。

【0530】 **步驟I**：製備(1R,2S,3S)-3-三級丁氧基-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-N-甲基-環丁胺：向N-[(1R,2S,3S)-3-三級丁氧基-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]環丁基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，600 mg，1.49 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加TBDMSOTf (1.50當量，504 mg，2.24 mmol)及2,6-二甲基吡啶(2.00當量，320.3 mg，2.99 mmol)。在25℃下攪拌混合物1小時。用水(20 mL)淬滅混合物且用DCM (10 mL × 2)萃取。用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌經合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(DCM/MeOH=100:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(1R,2S,3S)-3-三級丁氧基-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-N-甲基-環丁胺(350 mg，

0.987 mmol，66.04%產率)。LCMS ESI (+) m/z 302.2 (M+H)。

【0531】 **步驟J**：製備7-溴-N-[(1R,2S,3S)-3-三級丁氧基-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]環丁基]-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺：向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00當量，460 mg，1.26 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TEA (3.00當量，384 mg，3.79 mmol)及(1R,2S,3S)-3-三級丁氧基-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-N-甲基-環丁胺(1.00當量，381 mg，1.26 mmol)。在-30℃下攪拌混合物1小時。藉由LCMS監測反應。將反應混合物傾倒至水(30 mL)中且用DCM (3 x 10 mL)萃取。用水(20 mL)及鹽水(10 mL)洗滌經合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型TLC (P/E=10:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之7-溴-N-[(1R,2S,3S)-3-三級丁氧基-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]環丁基]-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(530 mg，0.716 mmol，56.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.12-3.97 (m, 2H), 3.73 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.17-3.16 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 2H), 1.19 (s, 9H), 0.68 (s, 9H), 0.01 (s, 6H)。

【0532】 **步驟K**：製備7-溴-N-[(1R,2S,3S)-3-三級丁氧基-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]環丁基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺：向7-溴-N-[(1R,2S,3S)-3-三級丁氧基-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]環丁基]-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(1.00當量，500 mg，0.795 mmol)於DIEA (42.4當量，6.0 mL，33.7 mmol)中之溶液中添加[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲醇(2.50當量，316 mg，

1.99 mmol)。在100℃下攪拌混合物16小時。藉由LCMS監測反應。將反應混合物傾倒至水(10 mL)中且用EA (3 x 5 mL)萃取。用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌經合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型TLC (D/M=10:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之7-溴-N-[(1R,2S,3S)-3-三級丁氧基-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]環丁基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(320 mg，0.362 mmol，45.1%產率)。LCMS ESI (+) m/z 751.2 (M+H)。

【0533】 **步驟L**：製備N-[4-[4-[[(1R,2S,3S)-3-三級丁氧基-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]環丁基]-甲基-胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯：向7-溴-N-[(1R,2S,3S)-3-三級丁氧基-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]環丁基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(1.00當量，230 mg，0.306 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)中之溶液中添加N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.50當量，186 mg，0.459 mmol)、Cs_2CO_3 (3.00當量，299 mg，0.918 mmol)及Pd(DPEphos)Cl_2 (0.500當量，109.8 mg，0.153 mmol)。在90℃下於N_2下攪拌混合物3小時。藉由LCMS監測反應。將反應混合物傾倒至水(10 mL)中且用EA (3 x 5 mL)萃取。用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌經合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型TLC (D/M=10:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之粗物質N-[4-[4-[[(1R,2S,3S)-3-三級丁氧基-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]環丁

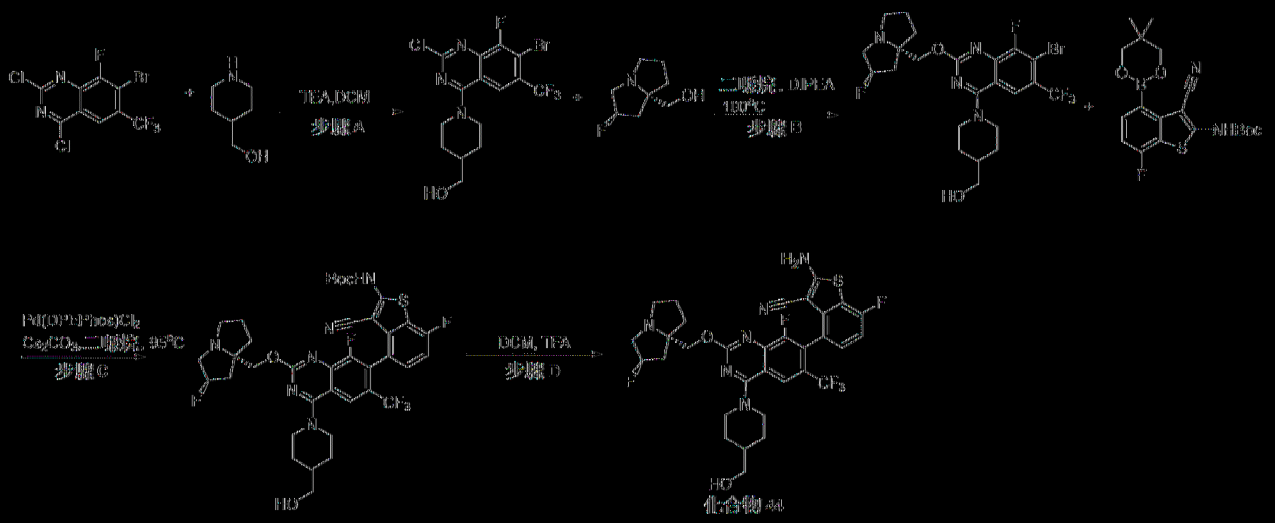
基]-甲基-胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(230 mg，0.191 mmol，62.4%產率)。LCMS ESI (+) m/z 963.2 (M+H)。

【0534】 **步驟M**：製備N-[4-[4-[[(1R,2S,3S)-3-三級丁氧基-2-(羥基甲基)環丁基]-甲基-胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯：向N-[4-[4-[[(1R,2S,3S)-3-三級丁氧基-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]環丁基]-甲基-胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，230 mg，0.239 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加1N TBAF (10.0當量，2.3 mL，2.39 mmol)。在25℃下攪拌混合物16小時。藉由LCMS監測反應。將反應混合物傾倒至水(30 mL)中且用EA (3 x 20 mL)萃取。用水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌經合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。接著藉由製備型HPLC純化殘餘物且藉由凍乾進行乾燥，得到呈黃色固體狀之N-[4-[4-[[(1R,2S,3S)-3-三級丁氧基-2-(羥基甲基)環丁基]-甲基-胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(50 mg，0.0588 mmol，23.7%產率)。LCMS ESI (+) m/z 849.3 (M+H)

【0535】 **步驟N**：製備2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[[(1R,2S,3S)-3-羥基-2-(羥基甲基)環丁基]-甲基-胺基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈：向N-

[4-[4-[[(1R,2S,3S)-3-三級丁氧基-2-(羥基甲基)環丁基]-甲基-胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，15 mg，0.0177 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (735當量，1.0 mL，13.0 mmol)。在25℃下攪拌混合物2小時。藉由LCMS監測反應。在0℃下用$NaHCO_3$水溶液將混合物中和至pH=8且用DCM (3 x 5 mL)萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。接著藉由製備型HPLC純化殘餘物且藉由凍乾進行乾燥，得到呈白色固體狀之2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[[(1R,2S,3S)-3-羥基-2-(羥基甲基)環丁基]-甲基-胺基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(3.4 mg，0.00485 mmol，27.47%產率)。LCMS ESI (+) m/z 693.3 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.52 (s, 0.5H), 5.39 (s, 0.5H), 4.53-4.33 (m, 4H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.75-3.35 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.28-3.17 (m, 2H), 2.85-1.93 (m, 10H)。

合成實例8：合成2-胺基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物44**)



[0536] 步驟A：製備(1-(7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)甲醇：在40°C下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00當量，500 mg，1.37 mmol)及TEA (3.00當量，417 mg，4.12 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液中添加4-哌啶基甲醇(1.00當量，158 mg，1.37 mmol)，且添加後在40°C下攪拌反應混合物1小時，接著在25°C下攪拌1小時。用DCM (25 mL x 3)萃取所得混合物。用鹽水(15 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至乾。藉由矽膠管柱層析(PE/EA 3/1)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之[1-(7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-4-哌啶基]甲醇(417 mg，0.750 mmol，54.55%產率)。LCMS ESI (+) m/z 442.2 (M+H)。

[0537] 步驟B：製備(1-(7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)甲醇：向[1-(7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-4-哌啶基]甲醇(1.00當量，367 mg，0.829 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲醇(2.00當量，264 mg，1.66 mmol)及DIPEA (5.00當量，0.714 mL，4.15 mmol)，且添加後在100°C下攪拌反應混合物24小時。接著用水稀釋混合物且用EA (3 x 20 mL)萃取。用鹽水洗

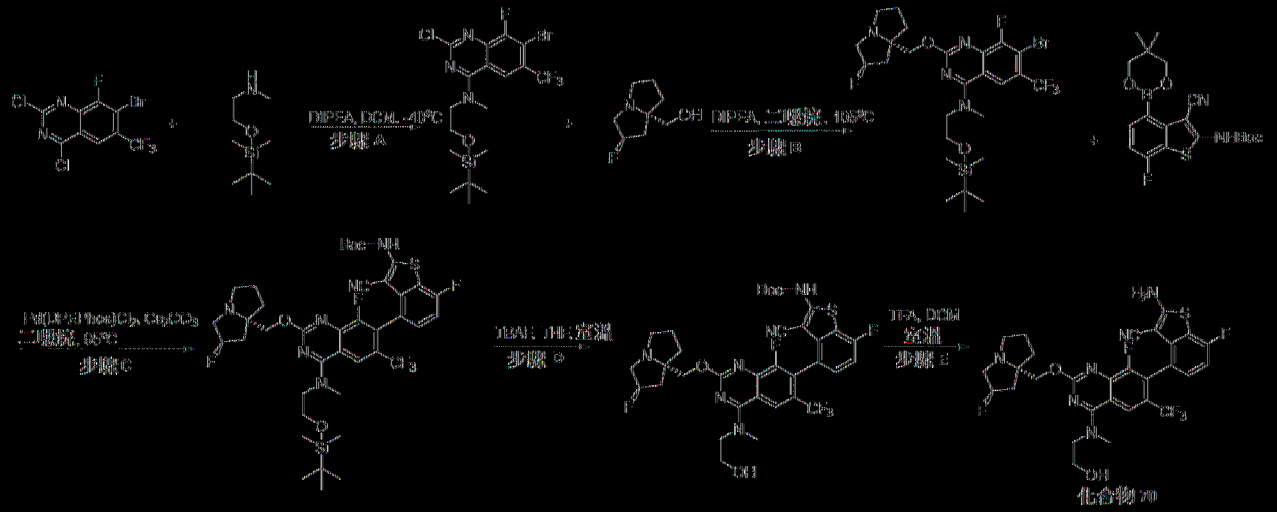
滌經合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(1-(7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)甲醇(300 mg，0.531 mmol，64.05%產率)。LCMS ESI (+) m/z 565.2 (M+H)。

【0538】 **步驟C**：製備(3-氰基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯：向N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.50當量，322 mg，0.796 mmol)於1,4-二噁烷(9 mL)中之溶液中添加[1-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-4-哌啶基]甲醇(1.00當量，300 mg，0.531 mmol)、Cs_2CO_3 (3.00當量，1.59 mmol)及$DPEPhosPdCl_2$ (0.400當量，152 mg，0.212 mmol)，且添加後在95℃下於N_2下攪拌反應混合物16小時。移除溶劑，且將殘餘物溶解於EA (25 mL)中，用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(60 mg，0.0734 mmol，13.83%產率)。LCMS ESI (+) m/z 777.3 (M+H)。

【0539】 **步驟D**：製備2-胺基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈：在0℃下向N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[4-(羥基甲基)-1-

哌啶基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，60 mg，0.0772 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (168當量，1.0 mL，13.0 mmol)，且添加後在0°C下攪拌反應混合物4小時。移除溶劑且藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(27 mg，0.0392 mmol，50.78%產率)。LCMS ESI (+) m/z 677.1 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.61 (s, 0.5H), 5.48 (s, 0.5H), 4.57-4.74 (m, 4H), 3.81-4.03 (m, 3H), 3.38-3.51 (m, 5H), 3.52-3.74 (m, 2H), 2.33-2.41 (m, 3H), 2.14 (s, 1H), 1.96-1.99 (m, 3H), 1.47-1.53 (m, 2H)。

合成實例9：合成2-胺基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((2-羥基乙基)(甲基)胺基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物70)



[0540] 步驟A：製備7-溴-N-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺：在25°C下將7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00當量，200 mg，0.550 mmol)、2-(三級

丁基(二甲基)矽烷基]氧基-N-甲基-乙胺(1.00當量，104 mg，0.550 mmol)及DIEA (3.00當量，0.29 mL，1.65 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液攪拌16小時。接著用水稀釋混合物且用EA (3 x 200 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之7-溴-N-[2-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基乙基]-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(250 mg，0.460 mmol，83.62%產率)。LCMS ESI (+) m/z 515.9 (M+H)。

【0541】 **步驟B**：製備7-溴-N-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺：向7-溴-N-[2-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基乙基]-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(1.00當量，240 mg，0.464 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲醇(3.00當量，222 mg，1.39 mmol)及DIPEA (5.00當量，0.41 mL，2.32 mmol)，且添加後在105℃下攪拌反應混合物16小時。接著用水稀釋混合物且用EA (3 x 20 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，藉由製備型TLC純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之7-溴-N-[2-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基乙基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(110 mg，0.158 mmol，34.07%產率)。LCMS ESI (+) m/z 639.0 (M+H)。

【0542】 **步驟C**：製備(4-(4-((2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三

級丁酯：向N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(2.00當量，126 mg，0.313 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加7-溴-N-[2-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基乙基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(1.00當量，100 mg，0.156 mmol)、Cs_2CO_3 (2.50當量，127 mg，0.391 mmol)及$Pd(DPEPhos)Cl_2$ (0.400當量，0.062 mL，0.0625 mmol)，且添加後在95℃下於N_2下攪拌反應混合物16小時。接著用水稀釋混合物且用EA (3 x 20 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，藉由製備型TLC純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之N-[4-[4-[2-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基乙基-甲基-胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(70 mg，0.0592 mmol，37.88%產率)。LCMS ESI (+) m/z 851.3 (M+H)。

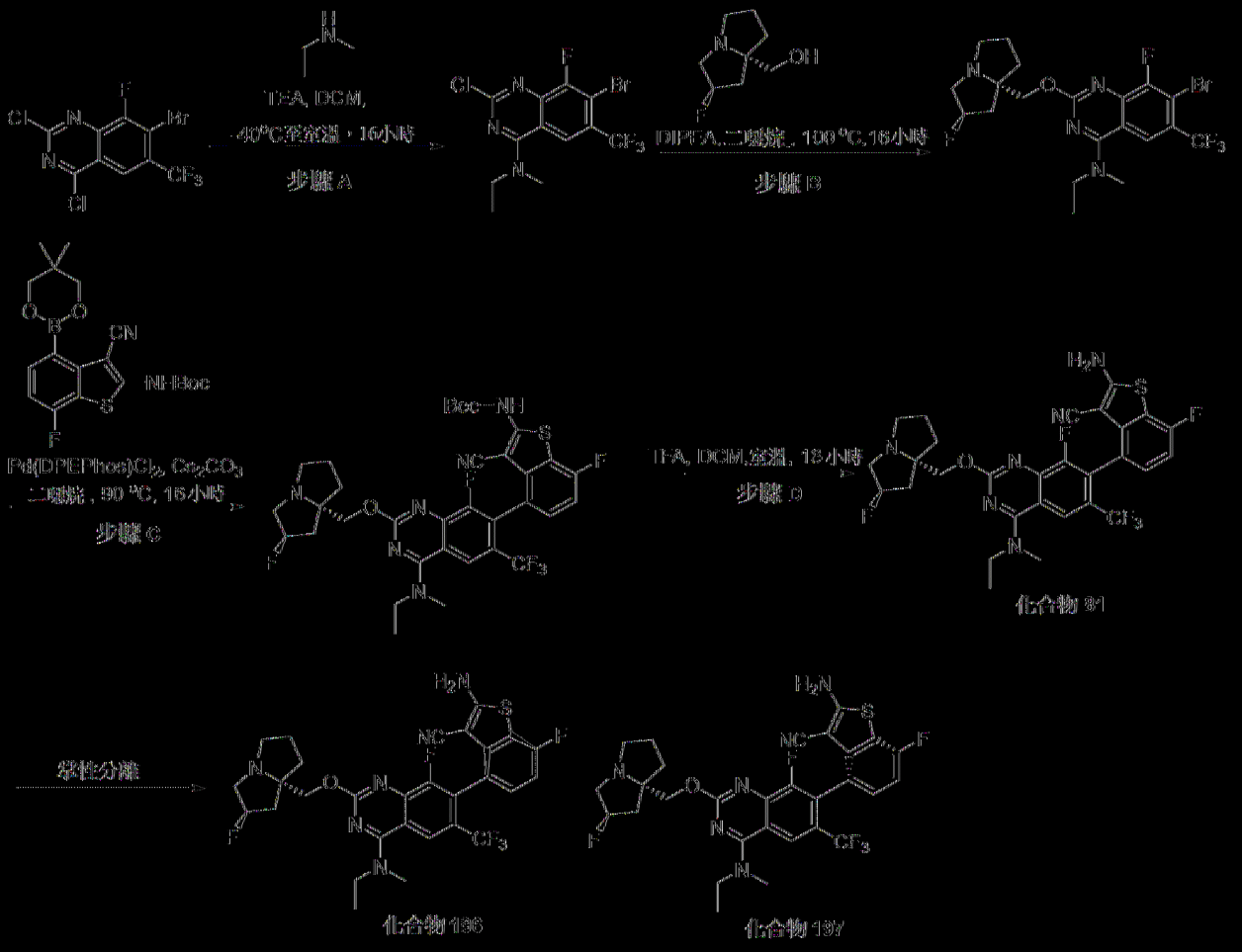
【0543】 **步驟D**：製備(3-氰基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((2-羥基乙基)(甲基)胺基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯：向N-[4-[4-[2-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基乙基-甲基-胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，60 mg，0.0705 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加1N TBAF (2.00當量，0.14 mL，0.141 mmol)，且添加後在25℃下攪拌反應混合物16小時。接著用水稀釋混合物且用EA (3 x 20 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥，

過濾且濃縮，藉由製備型TLC純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[2-羥基乙基(甲基)胺基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(25 mg，0.0305 mmol，43.32%產率)。LCMS ESI (+) m/z 737.1 (M+H)。

【0544】 **步驟E**：製備2-胺基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((2-羥基乙基)(甲基)胺基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈：在25℃下將N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[2-羥基乙基(甲基)胺基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，28 mg，0.0380 mmol)及TFA (171當量，0.50 mL，6.49 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液攪拌3小時。在真空下移除溶劑，藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[2-羥基乙基(甲基)胺基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(7.5 mg，0.0107 mmol，28.14%產率)。LCMS ESI (+) m/z 637.0 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.61 (s, 0.5H), 5.48 (s, 0.5H), 4.74-4.57 (m, 2H), 4.07-3.86(m, 6H), 3.70-3.55 (m, 3H), 3.49-3.41 (m, 1H), 2.71-2.13 (m, 7H)。

合成實例10：合成2-胺基-4-[4-[乙基(甲基)胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(**化合物81**)、2-胺基-4-[4-[乙基(甲基)胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉

-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(化合物196)及2-胺基-4-[4-[乙基(甲基)胺基]-8-氟-2-[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(化合物197)



[0545] 步驟A：製備7-溴-2-氯-N-乙基-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺：在40°C下於N_2下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00當量，4.00 g，11.0 mmol)及TEA (3.00當量，4.6 mL，33.0 mmol)於DCM (2 mL)中之混合物中逐滴添加含N-甲基乙胺(1.00當量，0.96 mL，11.0 mmol)之DCM (1 mL)。添加後，在25°C下攪拌所得溶液16小時。用水淬滅反應物且用DCM (100 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析用(PE/EA: 100:1至10:1)溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之7-溴-2-氯-N-乙基-8-氟-N-

甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(3.22 g，7.91 mmol，71.99%產率)。LCMS ESI (+) m/z 385.8 (M+H)

【0546】**步驟B**：製備7-溴-N-乙基-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺：在100℃下於氮氣氛圍下將7-溴-2-氯-N-乙基-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(1.00當量，3.26 g，8.43 mmol)、[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲醇(2.00當量，2.69 g，16.9 mmol)及DIPEA (30.0當量，45 mL，253 mmol)之混合物攪拌16小時。用水淬滅反應物且用EA (50 mL x 4)萃取。用鹽水洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析用(DCM/MeOH=100:1至20:1)溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之7-溴-N-乙基-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(2.88 g，4.81 mmol，57.00%產率)。LCMS ESI (+) m/z 509 (M+H)。

【0547】**步驟C**：製備N-[3-氰基-4-[4-[乙基(甲基)胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯：在90℃下於N_2下將7-溴-N-乙基-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(1.00當量，1.83 g，3.59 mmol)、N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.50當量，2.18 g，5.39 mmol)、Cs_2CO_3 (3.00當量，3.51 g，10.8 mmol)及Pd(DPEPhos)Cl_2 (0.200當量，514 mg，0.719 mmol)於1,4-二噁烷(50 mL)中之混合物攪拌16小時。用水淬滅反應物且用EA (30 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥且濃

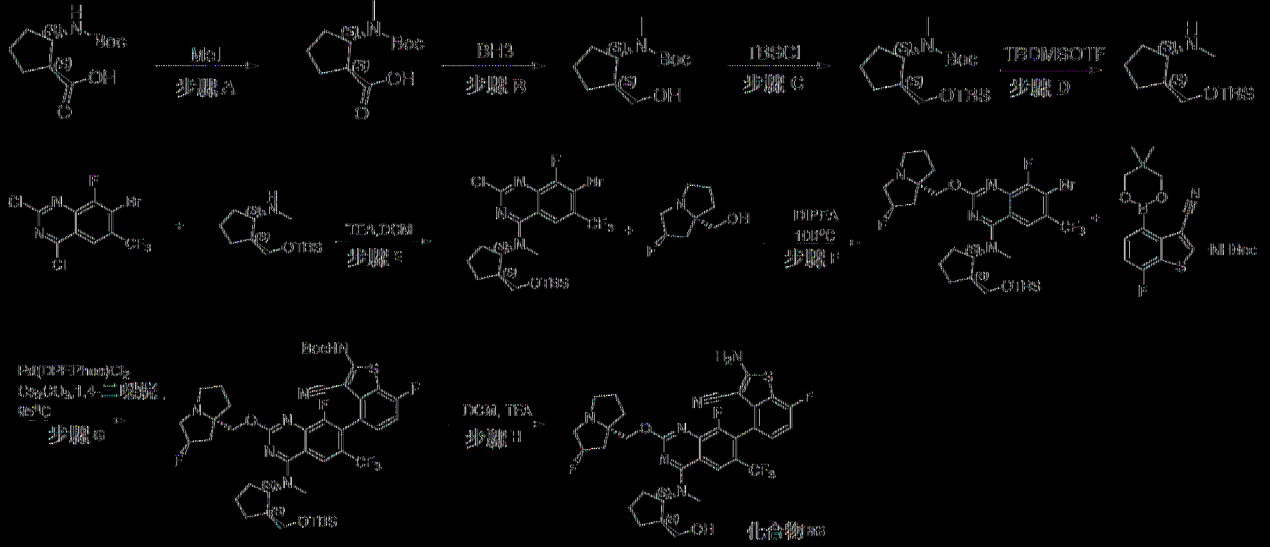
縮。藉由矽膠管柱層析用(PE/EA=100:1至1:1)溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之N-[3-氰基-4-[4-[乙基(甲基)胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(2.14 g，2.38 mmol，66.11%產率)。LCMS ESI (+) m/z 721.1 (M+H)。

【0548】**步驟D**：製備2-胺基-4-[4-[乙基(甲基)胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(**化合物81**)、2-胺基-4-[4-[乙基(甲基)胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(**化合物196**)及2-胺基-4-[4-[乙基(甲基)胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(**化合物197**)：在25℃下將N-[3-氰基-4-[4-[乙基(甲基)胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，2.14 g，2.38 mmol)及TFA (17.5當量，3.2 mL，41.5 mmol)於DCM (16 mL)中之溶液攪拌16小時。濃縮混合物且在真空中乾燥，得到粗物質。用飽和碳酸氫鈉水溶液將粗物質調整至pH=8，且用EA:THF 2:1 (100 mL x 4)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析用(DCM/MeOH=100:1至10:1)溶離純化殘餘物，得到2-胺基-4-[4-[乙基(甲基)胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(**化合物81**) (1.30 g，2.09 mmol)。LCMS ESI (+) m/z 621.3 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H),

7.22-7.19 (m, 1H), 7.03-6.90 (m, 1H), 5.44 (s, 0.5H), 5.31 (s, 0.5H), 4.42-4.31 (m, 2H), 3.96-3.87 (m, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.46-3.37 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.40-2.16 (m, 3H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.44 (t, 3H)。藉由掌性層析(ChiralPak AD-H 2 cm x 25 cm，5 μm，己烷:EtOH=50:50 (0.1% DEA/己烷))分離2-胺基-4-[4-[乙基(甲基)胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(**化合物81**)，得到一種阻轉異構物，2-胺基-4-[4-[乙基(甲基)胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(**化合物196**) (341 mg，0.545 mmol，22.94%產率)作為第二峰；LCMS m/z [M+1]: 621.0。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.35 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 4.31-4.19 (m, 2H), 3.96-3.82 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.24-3.13 (m, 3H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.36-2.11 (m, 3H), 1.98-1.85 (m, 3H), 1.44 (t, 3H)；及另一種阻轉異構物，2-胺基-4-[4-[乙基(甲基)胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(**化合物197**) (263 mg，0.421 mmol，17.74%產率)作為第一峰：LCMS m/z [M+1]: 621.0。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 4.31-4.20 (m, 2H), 3.93-3.82 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.22-3.17 (m, 3H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.38-2.10 (m, 3H), 2.03-1.82 (m, 3H), 1.44 (t, 3H)。

合成實例11：合成2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[[(1S,2S)-2-(羥基甲基)環戊基]-甲基-胺基]-6-(三

氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物86)



[0549] 步驟A：製備(1S,2S)-2-[(三級丁氧基羰基(甲基)胺基]環戊烷甲酸：向(1S,2S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)環戊烷甲酸(1.00當量，1.00 g，4.36 mmol)於THF (16 mL)中之溶液中添加NaH (6.00當量，1.0 g，26.2 mmol)且在0℃下攪拌0.5小時。接著添加MeI (3.00當量，0.82 mL，13.1 mmol)且在25℃下攪拌16小時。在0℃下用1N HCl將其中和至pH 4且用EA (10 mL × 2)萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，濃縮，得到呈黃色油狀之粗物質(1S,2S)-2-[(三級丁氧基羰基(甲基)胺基]環戊烷甲酸(1.1 g，4.07 mmol，93.2%產率)。LCMS ESI (+) m/z 144.2 (M+H-100)。

[0550] 步驟B：製備N-[(1S,2S)-2-(羥基甲基)環戊基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯：在0℃下向(1S,2S)-2-[(三級丁氧基羰基(甲基)胺基]環戊烷甲酸(1.00當量，1.10 g，4.52 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加硼烷-四氫呋喃復合物(2.88當量，13 mL，13.0 mmol)，接著在65℃下攪拌混合物2小時。將混合物冷卻至0℃且添加MeOH (20 mL)。在65℃下攪拌混合物1小時。濃縮混合物，且將殘餘物溶解於DCM (50 mL)中。用水及

鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈黃色油狀之粗物質N-[(1S,2S)-2-(羥基甲基)環戊基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(1 g，3.48 mmol，77.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.24 (s, 1H), 3.57-3.51 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 7H), 1.43 (s, 9H)。

【0551】 **步驟C**：製備N-[(1S,2S)-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]環戊基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯：向N-[(1S,2S)-2-(羥基甲基)環戊基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，1.00 g，4.36 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加TBSCl (2.00當量，1.31 g，8.72 mmol)及咪唑(2.00當量，0.59 g，8.72 mmol)。在50℃下攪拌混合物16小時。用水(20 mL)淬滅混合物且用MTBE (10 mL × 2)萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，濃縮，得到呈黃色固體狀之粗物質N-[(1S,2S)-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]環戊基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(1.6 g，3.73 mmol，85.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.11 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.42 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.98 (s, 1H), 1.76 (d, *J*=7.2Hz, 2H), 1.56 (d, *J*=7.2Hz, 4H), 1.42 (d, *J*=1.2Hz, 9H), 0.85-0.83 (m, 9H), 0.07-0.02 (m, 6H)。

【0552】 **步驟D**：製備(1S,2S)-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-N-甲基-環戊胺：向N-[(1S,2S)-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]環戊基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，1.70 g，4.95 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加TBDMSOTf (1.50當量，1.67 g，7.42 mmol)及2,6-二甲基吡啶(2.00當量，1.2 mL，9.90 mmol)。在25℃下攪拌混合物1小時。用水(20 mL)淬滅混合物且用DCM (10 mL x 2)萃取。用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌經合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉

由矽膠管柱層析(DCM/MeOH=100:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(1S,2S)-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-N-甲基-環戊胺(870 mg，3.04 mmol，61.39%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.65-3.61 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.94-1.50 (m, 5H), 1.28-1.19 (m, 1H), 0.83 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。

【0553】 **步驟E**：製備7-溴-N-[(1S,2S)-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]環戊基]-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺：向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00當量，500 mg，1.37 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加(1S,2S)-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-N-甲基-環戊胺(1.00當量，334 mg，1.37 mmol)及TEA (3.00當量，417 mg，4.12 mmol)。在-30℃下攪拌混合物1小時。將反應混合物傾倒至水(30 mL)中且用DCM (3 x 10 mL)萃取。用水(20 mL)及鹽水(10 mL)洗滌經合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型TLC (P/E=10/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之7-溴-N-[(1S,2S)-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]環戊基]-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(440 mg，0.655 mmol，47.6%產率)。LCMS ESI (+) m/z 571.1 (M+H)。

【0554】 **步驟F**：製備7-溴-N-[(1S,2S)-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]環戊基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺：向7-溴-N-[(1S,2S)-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]環戊基]-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(1.00當量，490 mg，0.858 mmol)於DIEA (39.3當量，6.0

mL，33.7 mmol)中之溶液中添加[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲醇(2.50當量，342 mg，2.15 mmol)。在100℃下攪拌混合物18小時。將混合物冷卻至25℃。將反應混合物傾倒至水(10 mL)中且用EA (3 x 5 mL)萃取。用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌經合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型TLC (DCM/MeOH=10/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之7-溴-N-[(1S,2S)-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]環戊基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(450 mg，0.551 mmol，64.2%產率)。LCMS ESI (+) m/z 693.2 (M+H)。

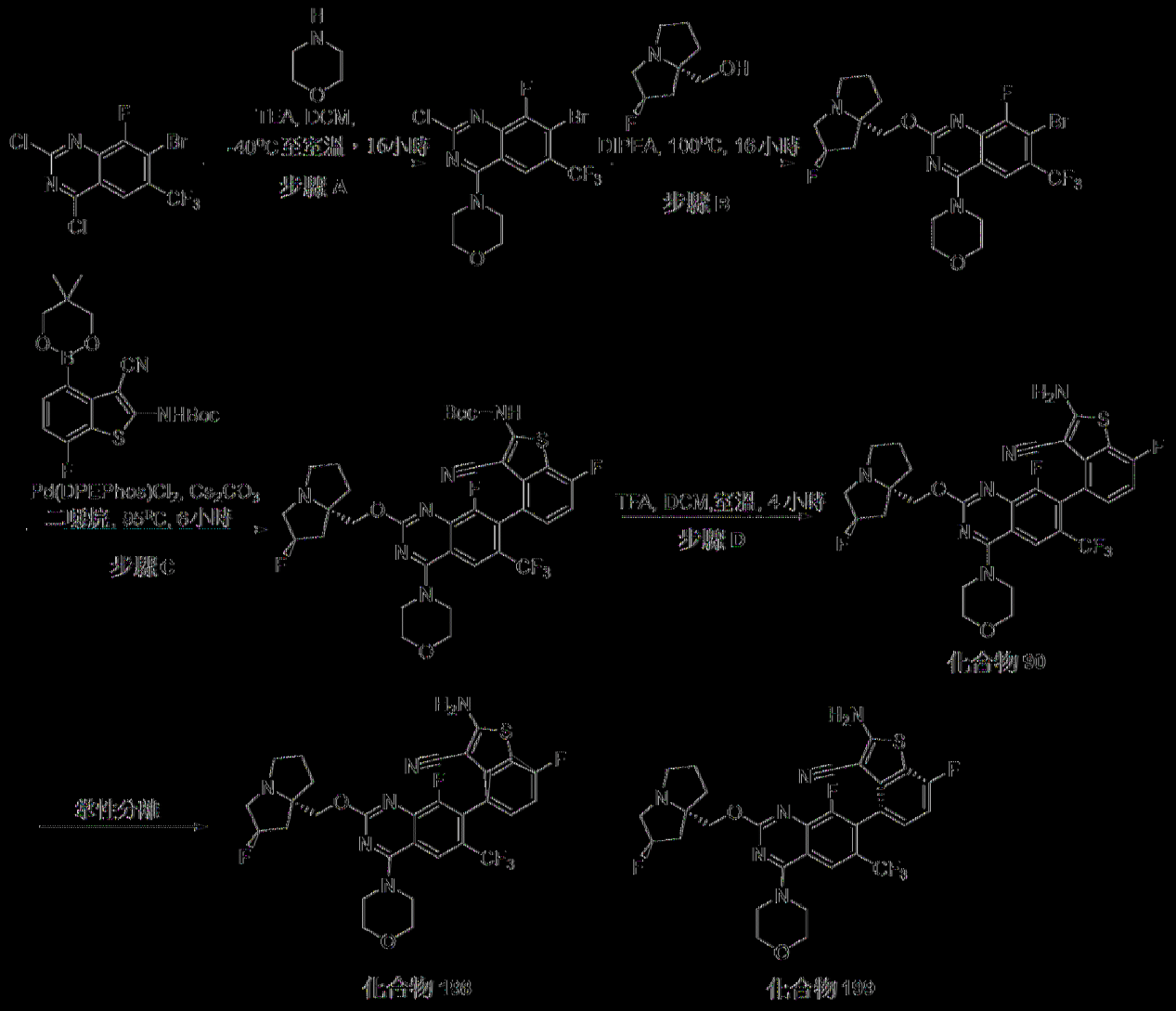
【0555】 **步驟G**：製備N-[4-[4-[[(1S,2S)-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]環戊基]-甲基-胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯：向7-溴-N-[(1S,2S)-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]環戊基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(1.00當量，450 mg，0.649 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.50當量，393 mg，0.973 mmol)、Cs_2CO_3 (3.00當量，634 mg，1.95 mmol)及Pd(DPEphos)Cl_2 (0.500當量，0.32 mL，0.324 mmol)。在90℃下於N_2下攪拌混合物3小時。將混合物冷卻至25℃。將反應混合物傾倒至水(10 mL)中且用EA (3 x 5 mL)萃取。用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌經合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型TLC (D/M=10/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之粗物質N-[4-[4-[[(1S,2S)-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷

基]氧基甲基]環戊基]-甲基-胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(350 mg，0.208 mmol，32.18%產率)。LCMS ESI (+) m/z 905.3 (M+H)。

【0556】步驟H：製備2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[[(1S,2S)-2-(羥基甲基)環戊基]-甲基-胺基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈：向N-[4-[4-[[(1S,2S)-2-[[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]環戊基]-甲基-胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，100 mg，0.110 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TFA (235當量，2.0 mL，26.0 mmol)。在25℃下攪拌混合物2小時。在0℃下用$NaHCO_3$水溶液將混合物中和至pH=8且用DCM (3 x 5 mL)萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。接著藉由製備型HPLC純化殘餘物且藉由凍乾進行乾燥，得到呈白色固體狀之2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[[(1S,2S)-2-(羥基甲基)環戊基]-甲基-胺基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(20.9 mg，0.030 mmol，27.2%產率)。MS (ESI), [M+H] + = 691.3。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.55 (d, *J*=3.6 Hz, 0.54H), 5.42 (s, 0.53H), 4.98-4.93 (m, 1H), 4.65-4.49 (m, 2H), 3.88-3.53 (m, 5H), 3.42 (s, 3H), 2.60-1.63 (m, 14H), 1.61-1.52 (m, 1H)。

合成實例12：合成2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫

吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-嗎啉代-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物90)、2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-嗎啉代-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物198)及2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-嗎啉代-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物199)



[0557] 步驟A：製備4-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]嗎啉：向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00當量，4.5 g，12.4 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加TEA (3.00當量，3.754 g，37.1 mmol)，接著在40°C下於N_2下逐滴添加嗎啉(1.00當量，1.077 g，12.4

mmol)。添加後，在25℃下攪拌反應混合物16小時。用水稀釋混合物且用DCM (4 x 20 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮。藉由矽膠管柱層析用0%至20% EA/石油醚溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之4-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]吗啉(4.30 g，8.92 mmol，72.14%產率)。LCMS ESI (+) m/z 413.8 (M+H)。

【0558】 **步驟B**：製備4-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]吗啉：在100℃下於氮氣氛圍下將4-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]吗啉(1.00當量，4.3 g，10.4 mmol)及[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲醇(2.00當量，3.302 g，20.7 mmol)於DIEA (30.0當量，55 mL，311 mmol)中之溶液攪拌16小時。濃縮反應物，用水稀釋且用EA (5 x 50 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮。藉由矽膠管柱層析用0.5%至2% MeOH/DCM溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之4-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]吗啉(3.00 g，4.19 mmol，40.37%產率)。LCMS ESI (+) m/z 536.9 (M+H)。

【0559】 **步驟C**：製備N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-嗎啉代-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯：在95℃下於N_2下將4-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]吗啉(1.00當量，3.00 g，5.58 mmol)、N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯

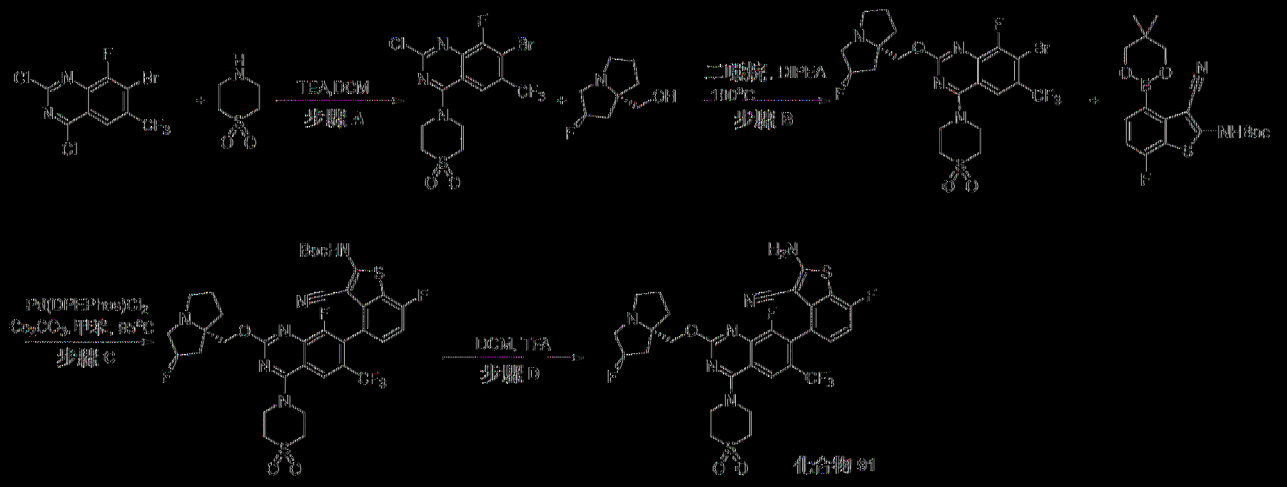
(1.50當量，3.386 g，8.37 mmol)、Cs_2CO_3 (3.00當量，5.4 g，16.7 mmol)及DPEPhosPdCl$_2$ (0.400當量，1.599 g，2.23 mmol)於1,4-二噁烷(150 mL)中之溶液於氮氣下攪拌6小時。藉由LCMS監測反應。反應完成後，接著用水稀釋混合物且用EA (4 x 100 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析用0%至30% EA/石油醚溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-嗎啉代-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(2.50 g，2.00 mmol，35.88%產率)。LCMS ESI (+) m/z 749.1 (M+H)。

【0560】**步驟D**：製備2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-嗎啉代-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(**化合物90**)、2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-嗎啉代-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(**化合物198**)及2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-嗎啉代-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(**化合物199**)：在25℃下將N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-嗎啉代-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，2.5 g，2.00 mmol)及TFA (64.8當量，10 mL，130 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液攪拌4小時。用飽和碳酸氫鈉水溶液將反應溶液調整至pH=8，用EA (50 mL x 4)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析用0.5%至10% MeOH/DCM溶離純化殘餘物，得到粗產物。接著藉由製備型TLC純化粗產物，得到2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-

1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-嗎啉代-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(**化合物90**) (550 mg，0.85 mmol)。LCMS m/z [M+1]: 649.0。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (S, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.62 (s, 0.5H), 5.48 (s, 0.5H), 4.59-4.75 (m, 2H), 3.82-4.09 (m, 11H), 3.43-3.47 (m, 1H), 2.15-2.72 (m, 6H)。藉由掌性層析(ChiralPak AD-H 2 cm x 25 cm，5 μm，己烷:EtOH=50:50 (0.1% DEA/己烷))分離2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-嗎啉代-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(**化合物90**)，得到一種阻轉異構物2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-嗎啉代-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(**化合物198**) (171 mg，0.260 mmol，12.98%產率)作為第二峰；LCMS m/z [M+1]: 649.0 (M+H)，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.09 (d, 3H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 5.35 (s, 0.5H), 5.21 (s, 0.5H), 4.15 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.93-3.96 (m, 2H), 3.78-3.88 (m, 6H), 3.03-3.11 (m, 3H), 2.82-2.84 (m, 1H), 2.01-2.16 (m, 3H), 1.77-1.86 (m, 3H)；且得到另一種異構物2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-嗎啉代-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(**化合物199**) (175 mg，0.264 mmol，13.16%產率)作為第一峰；LCMS m/z [M+1]: 649.0。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.09 (d, 3H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.21 (s, 0.5H), 4.14 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.93-3.96 (m, 2H), 3.78-3.82 (m, 6H), 3.02-3.10 (m, 3H), 2.82-2.83 (m, 1H), 2.01-2.15 (m, 3H), 1.77-1.85 (m, 3H)。

合成實例13：合成2-胺基-4-[4-(1,1-二側氧基-1,4-噻嗪烷-4-基)-8-氟-2-

II(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(化合物91)



[0561] 步驟A：製備4-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-1,4-噻嗪烷1,1-二氧化物：向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00當量，450 mg，1.10 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加1,4-噻嗪烷1,1-二氧化物(1.00當量，168 mg，1.10 mmol)及TEA (3.00當量，628 mg，3.30 mmol)。在40℃下攪拌所得混合物1小時，接著恢復至室溫持續0.5小時。接著用水稀釋混合物且用DCM (3 x 10 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析用0%至50% EA/石油醚溶離純化粗產物，得到呈固體狀之4-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-1,4-噻嗪烷1,1-二氧化物(500 mg，1.04 mmol，94.39%產率)。LCMS ESI (+) m/z 461.9 (M+H)。

[0562] 步驟B：製備4-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-1,4-噻嗪烷1,1-二氧化物：向4-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-1,4-噻嗪烷1,1-二氧化物(1.00當量，400 mg，0.865 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲醇(2.00當量，275 mg，

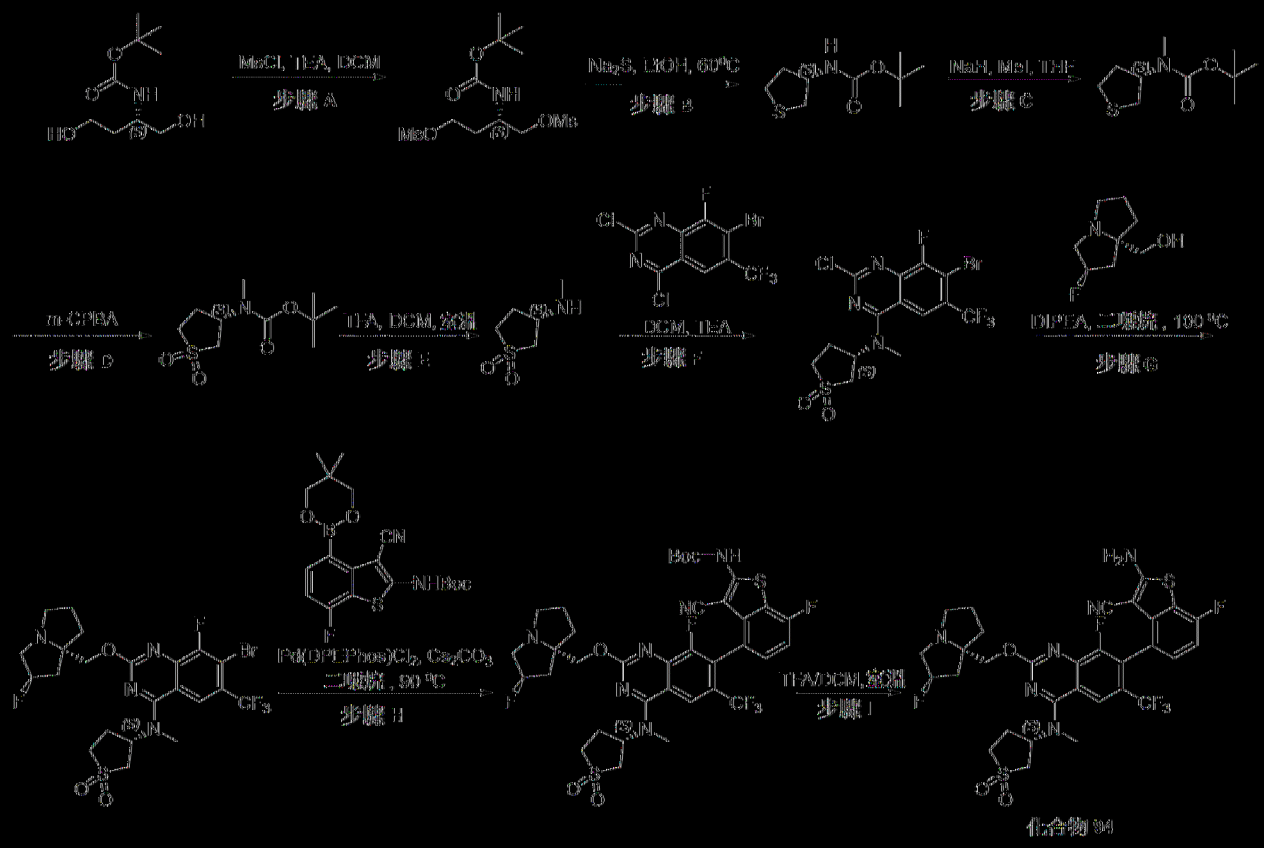
1.73 mmol)及DIPEA (5.00當量，0.77 mL，4.32 mmol)。在90℃下攪拌反應混合物16小時。將所得混合物添加至水中且用EA (3 x 10 mL)萃取，在減壓下濃縮有機層，且藉由製備型TLC (DCM:MeOH =20:1)純化粗產物，得到呈固體狀之4-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-1,4-噻嗪烷1,1-二氧化物(170 mg，0.262 mmol，30.27%產率)。LCMS ESI (+) m/z 584.9 (M+H)。

【0563】 **步驟C**：製備N-[3-氰基-4-[4-(1,1-二側氧基-1,4-噻嗪烷-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯：向N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.50當量，155 mg，0.384 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加4-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-1,4-噻嗪烷1,1-二氧化物(1.00當量，150 mg，0.256 mmol)、Cs_2CO_3 (3.00當量，251 mg，0.769 mmol)及$Pd(DPEPhos)Cl_2$ (0.400當量，73 mg，0.102 mmol)。在95℃下於N_2下攪拌反應混合物3小時。將所得混合物添加至水中且用EA (3 x 10 mL)萃取，在減壓下濃縮有機層，且藉由製備型TLC (DCM:MeOH=20:1)純化粗產物，得到呈固體狀之N-[3-氰基-4-[4-(1,1-二側氧基-1,4-噻嗪烷-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(280 mg，0.0738 mmol，28.80%產率)。LCMS ESI (+) m/z 797.1 (M+H)。

【0564】 **步驟D**：製備2-胺基-4-[4-(1,1-二側氧基-1,4-噻嗪烷-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟

甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈：向N-[3-氰基-4-[4-(1,1-二側氧基-1,4-噻嗪烷-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，260 mg，0.326 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (24.7當量，0.60 mL，8.05 mmol)。在25℃下攪拌反應混合物5小時。在真空下移除溶劑，藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-胺基-4-[4-(1,1-二側氧基-1,4-噻嗪烷-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(30 mg，0.0403 mmol，12.36%產率)。MS (ESI), [M+H]+ = 697.0。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 5.65 (s, 0.5H), 5.52 (s, 0.5H), 4.60-4.81 (m, 2H), 4.39-4.46 (m, 3H), 3.88-4.08 (m, 3H), 3.41-3.58 (m, 4H), 2.33-2.79 (m, 8H)。

合成實例14：合成2-胺基-4-(4-(((S)-1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物94**)



化合物 94

[0565] 步驟A：製備二甲烷磺酸(S)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)丁烷-1,4-二基酯：向N-[(1S)-3-羥基-1-(羥基甲基)內基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，9.00 g，43.8 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中添加MsCl (3.00當量，15 g，132 mmol)及TEA (6.00當量，26.6 g，263 mmol)。在0°C下攪拌反應混合物1小時。在0°C下將反應物添加至水(50 mL)中。用DCM (50 mL x 3)萃取所得混合物。用鹽水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，得到呈白色固體狀之二甲烷磺酸(S)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)丁烷-1,4-二基酯(10 g，27.1 mmol，63.1%產率)。LCMS ESI (+) m/z 362 (M+H)。

[0566] 步驟B：製備(S)-(四氫噻吩-3-基)胺基甲酸三級丁酯：向二甲烷磺酸(S)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)丁烷-1,4-二基酯(1.00當量，6.00 g，16.6 mmol)於乙醇(60 mL)中之溶液中添加$Na_2S.9H_2O$ (1.05當量，2.00 g，17.4 mmol)。添加後，在60°C下攪拌反應混合物1小時。將

反應物傾倒至水(40 mL)中且用DCM (50 mL x 3)萃取。用鹽水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，得到呈黃色油狀之產物。藉由管柱層析(PE/EA=20:1→PE/EA=10:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(S)-(四氫噻吩-3-基)胺基甲酸三級丁酯(4.6 g，22.60 mmol，81.59%產率)。LCMS ESI (+) m/z 204 (M+H)。

【0567】 **步驟C**：製備(S)-甲基(四氫噻吩-3-基)胺基甲酸三級丁酯：在0℃下於氮氣氛圍下向NaH (3.00當量，2.4 g，59.0 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加N-[(3S)-四氫噻吩-3-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，4.00 g，19.7 mmol)。添加後，在0℃下攪拌反應混合物30分鐘。接著在0℃下於氮氣氛圍下逐滴添加MeI (3.00當量，8.38 g，59.0 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。將反應混合物傾倒至冰水(100 mL)中且用EA (40 mL x 3)萃取。用鹽水(50 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，得到呈黃色油狀之(S)-甲基(四氫噻吩-3-基)胺基甲酸三級丁酯(5.5 g，粗物質)。LCMS ESI (+) m/z 218 (M+H)。

【0568】 **步驟D**：製備(S)-(1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯：在0℃下於N_2下向(S)-甲基(四氫噻吩-3-基)胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，5.00 g，23.0 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中添加m-CPBA (3.00當量，11.91 g，69.0 mmol)。添加後，在20℃下攪拌反應混合物2小時。將反應物傾倒至水(100 mL)中且用DCM (50 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(PE/EA=10:1→PE/EA=3:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(S)-(1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(3 g，12.10 mmol，

68.36%產率)。LCMS ESI (+) m/z 250 (M+H)。

【0569】 **步驟E**：製備(S)-3-(甲基胺基)四氫噻吩1,1-二氧化物：向(S)-(1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，2.50 g，10.0 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加TFA (8.03當量，6.0 mL，80.5 mmol)。添加後，在25℃下攪拌反應混合物2小時。濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(S)-3-(甲基胺基)四氫噻吩1,1-二氧化物(2 g，粗物質)。LCMS ESI (+) m/z 150 (M+H)。

【0570】 **步驟F**：製備(S)-3-((7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)四氫噻吩1,1-二氧化物：在-40℃下於N_2下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00當量，600 mg，1.65 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TEA (3.00當量，501 mg，4.95 mmol)及(3S)-N-甲基-1,1-二側氧基-硫雜環戊烷-3-胺(1.00當量，246 mg，1.65 mmol)。添加後，在0℃下攪拌反應混合物2小時。將反應物傾倒至水(10 mL)中且用DCM (5 mL x 3)萃取。用鹽水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，得到呈黃色固體狀之(S)-3-((7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)四氫噻吩1,1-二氧化物(400 mg，0.84 mmol，50.60%產率)。LCMS ESI (+) m/z 476 (M+H)。

【0571】 **步驟G**：製備(S)-3-((7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)四氫噻吩1,1-二氧化物：向(S)-3-((7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)四氫噻吩1,1-二氧化物(1.00當量，300 mg，0.629 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液中添加[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲醇(2.00當量，200 mg，1.26 mmol)及氟化鉀(8.00當量，292 mg，

5.03 mmol)。在90℃下攪拌反應混合物5小時。將反應物傾倒至水(30 mL)中且用EA (20 mL x 3)萃取。用鹽水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。藉由製備型TLC (PE/EA=1:1)純化粗物質，得到呈黃色固體狀之(S)-3-((7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)四氫噻吩1,1-二氧化物(220 mg，0.37 mmol，44.05%產率)。LCMS ESI (+) m/z 599 (M+H)。

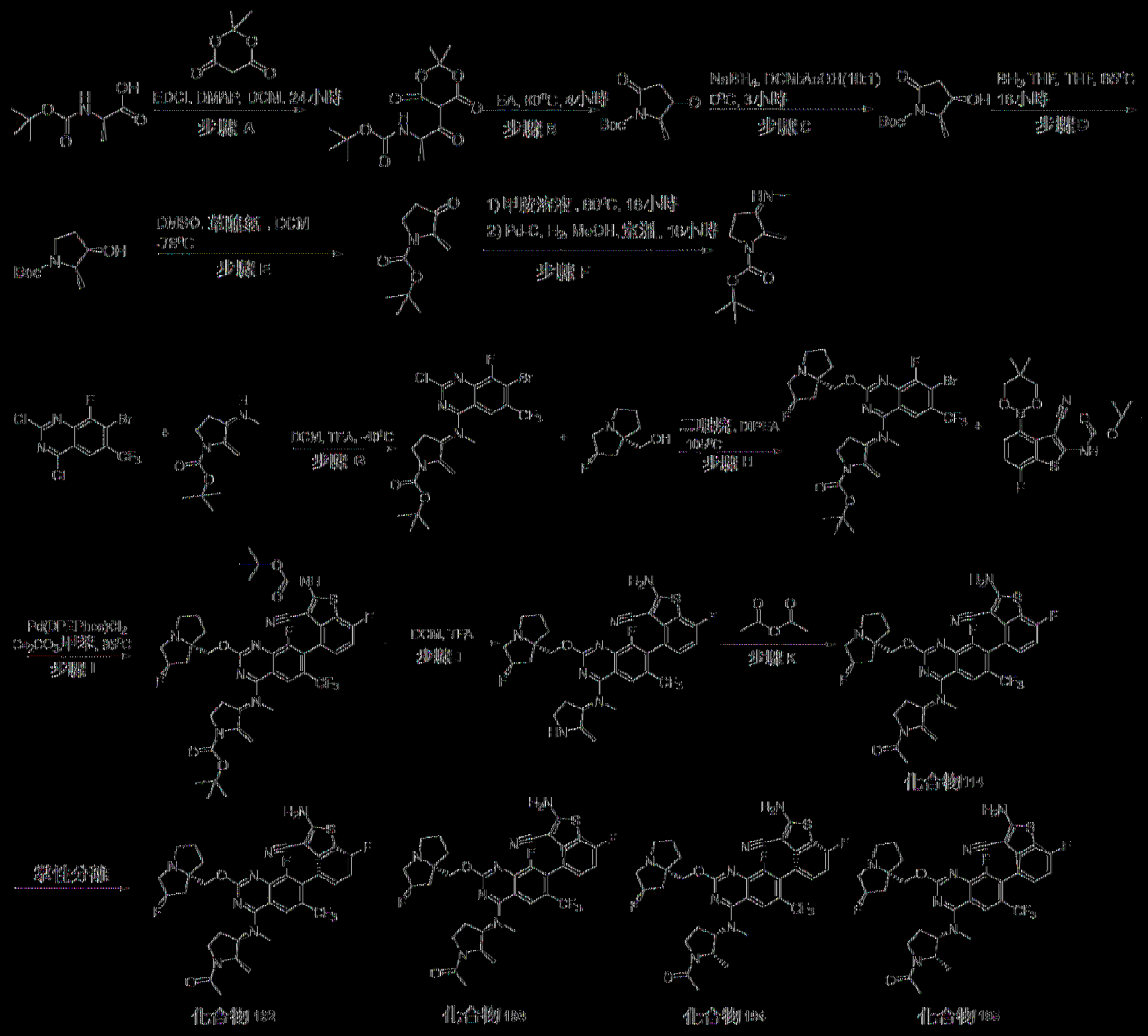
【0572】 **步驟H**：製備(3-氰基-4-(4-(((S)-1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯：在N_2下向(S)-3-((7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)四氫噻吩1,1-二氧化物(1.00當量，200 mg，0.334 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.50當量，202 mg，0.500 mmol)、Cs_2CO_3 (3.00當量，326 mg，1.00 mmol)及$Pd(DPEPhos)Cl_2$ (0.500當量，120 mg，0.167 mmol)。在90℃下於N_2下攪拌所得混合物3小時。將反應物傾倒至水(10 mL)中且用EA (10 mL x 3)萃取。用鹽水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。藉由製備型TLC (PE/EA=1:1)純化粗物質，得到呈黃色固體狀之(3-氰基-4-(4-(((S)-1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(80 mg，0.10 mmol，27.03%產率)。LCMS ESI (+) m/z 599

(M+H)

【0573】 **步驟I**：製備2-胺基-4-(4-(((S)-1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈：向(3-氰基-4-(4-(((S)-1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，50 mg，0.0617 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (544當量，2.5 mL，33.6 mmol)。添加後，在20℃下攪拌反應混合物1小時。在0℃下將反應物添加至碳酸氫鈉水溶液(10 mL)中。用DCM (10 mL)萃取所得混合物三次。用鹽水(10 mL)洗滌經合併之有機層，且將反應物濃縮至乾。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-胺基-4-(4-(((S)-1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(6.3 mg，0.009 mmol，9.00%產率)。LCMS ESI (+) m/z 711 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.48-5.44 (m, 1.5H), 5.32 (s, 0.5H), 4.46-4.37 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.46-3.36 (m, 4H), 3.26-3.13 (m, 2H), 2.68-1.99 (m, 9H)。

合成實例15：合成4-[4-[1-乙醯基-2-甲基-吡咯啶-3-基]-甲基-胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-2-胺基-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(**化合物114**)、4-((R)-4-(((2R,3R)-1-乙醯基-2-甲基吡咯啶-3-基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯

并[b]噻吩-3-甲腈(化合物192)、4-((S)-4-(((2R,3R)-1-乙醯基-2-甲基吡咯啶-3-基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物193)、4-((R)-4-(((2S,3S)-1-乙醯基-2-甲基吡咯啶-3-基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物194)及4-((S)-4-(((2S,3S)-1-乙醯基-2-甲基吡咯啶-3-基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物195)



【0574】 **步驟A**：製備(R)-(1-(2,2-二甲基-4,6-二側氧基-1,3-二噁烷-5-基)-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸三級丁酯：在0℃下向2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(1.10當量，37.71 g，262 mmol)於DCM (1000 mL)中之溶液中添加(2R)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙酸(1.00當量，45.00 g，238 mmol)及DMAP (1.50當量，43.52 g，357 mmol)，接著添加EDCI (2.40當量，109.59 g，571 mmol)。添加後，在25℃下攪拌反應混合物16小時。LC-MS顯示反應完成。移除溶劑且將殘餘物溶解於EA (1000 mL)中，用5% $NaHSO_4$ (5 x 200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌，且經Na_2SO_4乾燥，得到N-[(1R)-2-(2,2-二甲基-4,6-二側氧基-1,3-二噁烷-5-基)-1-甲基-2-側氧基-乙基]胺基甲酸三級丁酯(75.00 g，190 mmol，80.01%產率)於EA中之溶液，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 338.2 (M+23)

【0575】 **步驟B**：製備(R)-2-甲基-3,5-二側氧基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在80℃下將N-[(1R)-2-(2,2-二甲基-4,6-二側氧基-1,3-二噁烷-5-基)-1-甲基-2-側氧基-乙基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，75.00 g，190 mmol)於乙酸乙酯(1000 mL)中之混合物攪拌3小時。移除溶劑，得到呈黃色固體狀之(2R)-2-甲基-3,5-二側氧基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(40.00 g，167 mmol，87.74%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 158.1 (M+H-56)

【0576】 **步驟C**：製備(2R,3R)-3-羥基-2-甲基-5-側氧基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：向(2R)-2-甲基-3,5-二側氧基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，43.00 g，202 mmol)於DCM (1000 mL)中之溶液中添加乙酸(100 mL)，接著在0℃下於N_2下緩慢逐份添加$NaBH_4$ (2.00當量，15.33 g，403

mmol)。添加後，在0℃下攪拌反應混合物3小時。用飽和$NaHCO_3$將反應混合物調整至pH=8。用EA (3 x 300 mL)萃取所得混合物，用鹽水洗滌經合併之有機相，經Na_2SO_4乾燥，且濃縮。藉由矽膠(PE/EA=1/1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(2R,3R)-3-羥基-2-甲基-5-側氧基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(20.00 g，88.3 mmol，43.77%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.52-4.47 (m, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.23 (d, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.33 (d, 3H)。

【0577】 **步驟D**：製備(2R,3R)-3-羥基-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在0℃下向(2R,3R)-3-羥基-2-甲基-5-側氧基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，20.00 g，92.9 mmol)於THF (200 mL)中之溶液中添加1M BH_3/THF (3.00當量，280 mL，279 mmol)，且添加後在65℃下攪拌反應混合物16小時。LC-MS顯示反應完成。用NH_4Cl溶液淬滅反應混合物，用EA (3 x 100 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經Na_2SO_4乾燥，且濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE/EA=2/1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(2R,3R)-3-羥基-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(15.00 g，70.8 mmol，76.20%產率)。LCMS ESI (+) m/z 146.1 (M+H-56)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.33-4.30 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.41-3.35 (m, 2H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 1H), 1.67 (d, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.20 (d, 3H)。

【0578】 **步驟E**：製備(R)-2-甲基-3-側氧基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在-78℃下於N_2下向DMSO (3.00當量，11.63 g，149 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中添加草醯氯(2.00當量，12.62 g，99.4 mmol)。在-78℃下攪拌混合物1小時,，接著添加(2R,3R)-3-羥基-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，10.00 g，49.7 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液且

在-78℃下攪拌1小時。添加TEA (6.00當量，30.17 g，298 mmol)且在-78℃下攪拌1小時。接著用水稀釋混合物且用DCM (3 x 100 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(R)-2-甲基-3-側氧基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(8.00 g，36.1 mmol，72.73%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.91 (t, 2H), 3.61-3.54 (m, 1H), 2.65-2.49 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.32 (d, 3H)。

【0579】 **步驟F**：製備2-甲基-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在25℃下將(2R)-2-甲基-3-側氧基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，5.00 g，25.1 mmol)於甲胺乙醇溶液(30.9當量，100 mL，774 mmol)中之溶液攪拌16小時。在真空下移除溶劑，將殘餘物溶解於甲醇中，添加Pd/C (1.00當量，2671 mg，25.1 mmol)且在15℃下於H_2下攪拌混合物16小時，接著過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-甲基-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.30 g，13.9 mmol，55.23%產率)。LCMS ESI (+) m/z 215 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.06-3.93 (m, 1H), 3.39-3.13 (m, 3H), 2.44 (d, 3H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.02 (d, 3H)。

【0580】 **步驟G**：製備3-[[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00當量，155 mg，0.426 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TEA (3.00當量，129 mg，1.278 mmol)，接著添加含2-甲基-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，91 mg，0.426 mmol)之DCM (2 mL)且在-40℃下於N_2下攪拌。添加後，在25℃下攪拌反應混合

物16小時。用冰水淬滅反應物，用DCM (3 x 20 mL)萃取，且用鹽水洗滌經合併之有機相，經Na_2SO_4乾燥，且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之3-[[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(226 mg，0.396 mmol，93.05%產率)。LCMS ESI (+) m/z 541 (M+H)。

【0581】 **步驟H**：製備3-[[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在100℃下將3-[[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，206 mg，0.380 mmol)、[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲醇(2.00當量，121 mg，0.760 mmol)及DIEA (30.0當量，2.0 mL，11.4 mmol)中之溶液攪拌16小時。用水淬滅反應物且用EA (4 x 50 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之3-[[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(169 mg，0.234 mmol，61.53%產率)。LCMS ESI (+) m/z 664 (M+H)。

【0582】 **步驟I**：製備3-[[7-[2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：向3-[[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，149 mg，0.224 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之混合物中添

加N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.50當量，136 mg，0.336 mmol)、三甲基矽醇鉀(3.00當量，0.14 mL，0.673 mmol)及Pd(DPEPhos)Cl_2 (0.400當量，0.088 mL，0.0897 mmol)，且添加後在95℃下於N_2下攪拌反應混合物16小時。用水淬滅反應物且用EA (3 x 30 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之3-[[7-[2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(97 mg，0.0554 mmol，24.69%產率)。LCMS ESI (+) m/z 876 (M+H)。

【0583】 **步驟J**：製備2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[甲基-[2-甲基吡咯啶-3-基]胺基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈：在25℃下將3-[[7-[2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，87 mg，0.0993 mmol)及TFA (65.3當量，0.50 mL，6.49 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液攪拌4小時。濃縮混合物且在真空中乾燥。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[甲基-[2-甲基吡咯啶-3-基]胺基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(33 mg，0.0464 mmol，46.71%產率)。LCMS ESI (+) m/z 676 (M+H)。

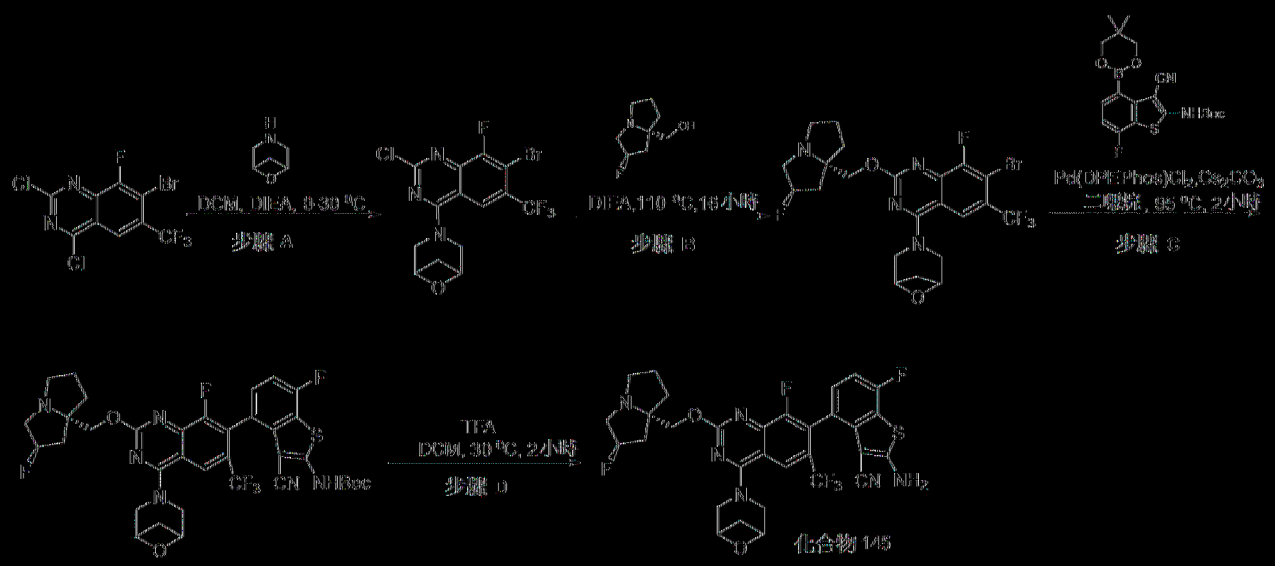
【0584】 **步驟K**：製備4-[4-[1-乙醯基-2-甲基-吡咯啶-3-基]-甲基-胺

基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-2-胺基-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(**化合物114**)、4-((R)-4-(((2R,3R)-1-乙醯基-2-甲基吡咯啶-3-基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物192**)、4-((S)-4-(((2R,3R)-1-乙醯基-2-甲基吡咯啶-3-基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物193**)、4-((R)-4-(((2S,3S)-1-乙醯基-2-甲基吡咯啶-3-基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物194**)及4-((S)-4-(((2S,3S)-1-乙醯基-2-甲基吡咯啶-3-基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物195**)：在-30℃下於N_2下向2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[甲基-[2-甲基吡咯啶-3-基]胺基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(1.00當量，1500 mg，2.2 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加TEA (5.00當量，11 mmol)，接著在-30℃下逐滴添加乙酸酐溶液(1.0當量，0.21 mL，2.2 mmol)。添加後，在-30℃下攪拌反應混合物1小時，用MeOH及水淬滅反應物，且用DCM (3 x 5 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之4-[4-[1-乙醯基-2-甲基-吡咯啶-3-基]-甲基-胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-2-胺基-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(**化合物114**) (580 mg，0.81 mmol，37%產

率)。LCMS ESI (+) m/z 718 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.04 (t, 1H), 5.53-5.53 (m, 1H), 5.02-4.98 (m, 1H), 4.62-4.44 (m, 2H), 3.65-3.62 (m, 6H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 2H), 2.17 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.33 (m, 5H), 1.18-1.17 (m, 1H), 1.11-1.07 (m, 2H)。藉由掌性層析(ChiralPak AD-H 2 cm x 25 cm，5 μm，己烷:EtOH (0.1% DEA/己烷))分離4-[4-[1-乙醯基-2-甲基-吡咯啶-3-基]-甲基-胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-2-胺基-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(**化合物114**)，得到兩種級分。藉由ChiralPak IG-H 2 cm x 25 cm，5 μm，己烷:EtOH (0.1% TFA/己烷)進一步分離含有兩種阻轉異構物之第一級分，得到4-((R)-4-(((2R,3R)-1-乙醯基-2-甲基吡咯啶-3-基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物192**)，作為第一峰，(129 mg，0.18 mmol)：LCMS m/z [M+1]: 718.1。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.62 (s, 0.5H), 5.49 (s, 0.5H), 4.98 (t, 1H), 4.83-4.66 (m, 3H), 4.02-3.80 (m, 4H), 3.71-3.44 (m, 5H), 2.77-2.58 (m, 3H), 2.49-2.30 (m, 4H), 2.20-2.06 (m, 4H), 1.18-1.07 (m, 3H)；及4-((R)-4-(((2S,3S)-1-乙醯基-2-甲基吡咯啶-3-基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物194**)，作為第二峰，(111 mg，0.155 mmol) LCMS m/z [M+1]: 718.1。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.62 (s, 0.5H), 5.49 (s, 0.5H), 5.00 (t, 1H), 4.80-4.63 (m, 3H), 4.05-3.81 (m, 4H), 3.71-

3.65 (m, 4H), 3.49-3.43 (m, 1H), 2.76-2.56 (m, 3H), 2.49-2.30 (m, 4H), 2.16-2.09 (m, 4H), 1.17-1.05 (m, 3H)。藉由ChiralPak AD-H 2 cm x 25 cm，5 μm，己烷:EtOH (0.1% TFA/己烷)進一步分離含有兩種其他阻轉異構物之第二級分，得到4-((S)-4-(((2R,3R)-1-乙醯基-2-甲基吡咯啶-3-基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物193**) (100 mg，0.14 mmol)，作為第一峰，LCMS m/z [M+1]: 718.1。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.63 (s, 0.5H), 5.50 (s, 0.5H), 5.00 (t, 1H), 4.83-4.60 (m, 3H), 4.08-3.81 (m, 4H), 3.77-3.57 (m, 4H), 3.48-3.42 (m, 1H), 2.77-2.58 (m, 3H), 2.49-2.30 (m, 4H), 2.20-2.03 (m, 4H), 1.19-1.07 (m, 3H)；及4-((S)-4-(((2S,3S)-1-乙醯基-2-甲基吡咯啶-3-基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物195**)，作為第二峰，(107 mg，0.15 mmol)：LCMS m/z [M+1]: 718.1。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.62 (s, 0.5H), 5.49 (s, 0.5H), 4.98 (t, 1H), 4.81-4.58 (m, 3H), 4.04-3.80 (m, 4H), 3.71-3.56 (m, 4H), 3.49-3.42 (m, 1H), 2.73-2.57 (m, 3H), 2.49-2.30 (m, 4H), 2.14-2.09 (m, 4H), 1.16-1.05 (m, 3H)。

合成實例16：2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2S,8R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-(6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(**化合物145**)



[0585] 步驟A：製備3-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷：在0°C下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00當量，223 mg，0.613 mmol)於DCM (2 mL)中之混合物中添加含DIEA (3.98當量，0.43 mL，2.44 mmol)及6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷(1.65當量，100 mg，1.01 mmol)之DCM，且在30°C下攪拌混合物2小時。LCMS偵測到所需產物。將反應物濃縮至乾且將殘餘物溶於EtOAc (30 mL)中且用2 x 30 mL飽和鹽水溶液洗滌有機層。乾燥(Na_2SO_4)有機層，隨後濃縮至乾，接著藉由製備型TLC (EtOAc/PE 1:4)純化粗物質，得到3-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷(200 mg，0.469 mmol，76.51%產率)。LCMS ESI (+) m/z 425.8 (M+H)。

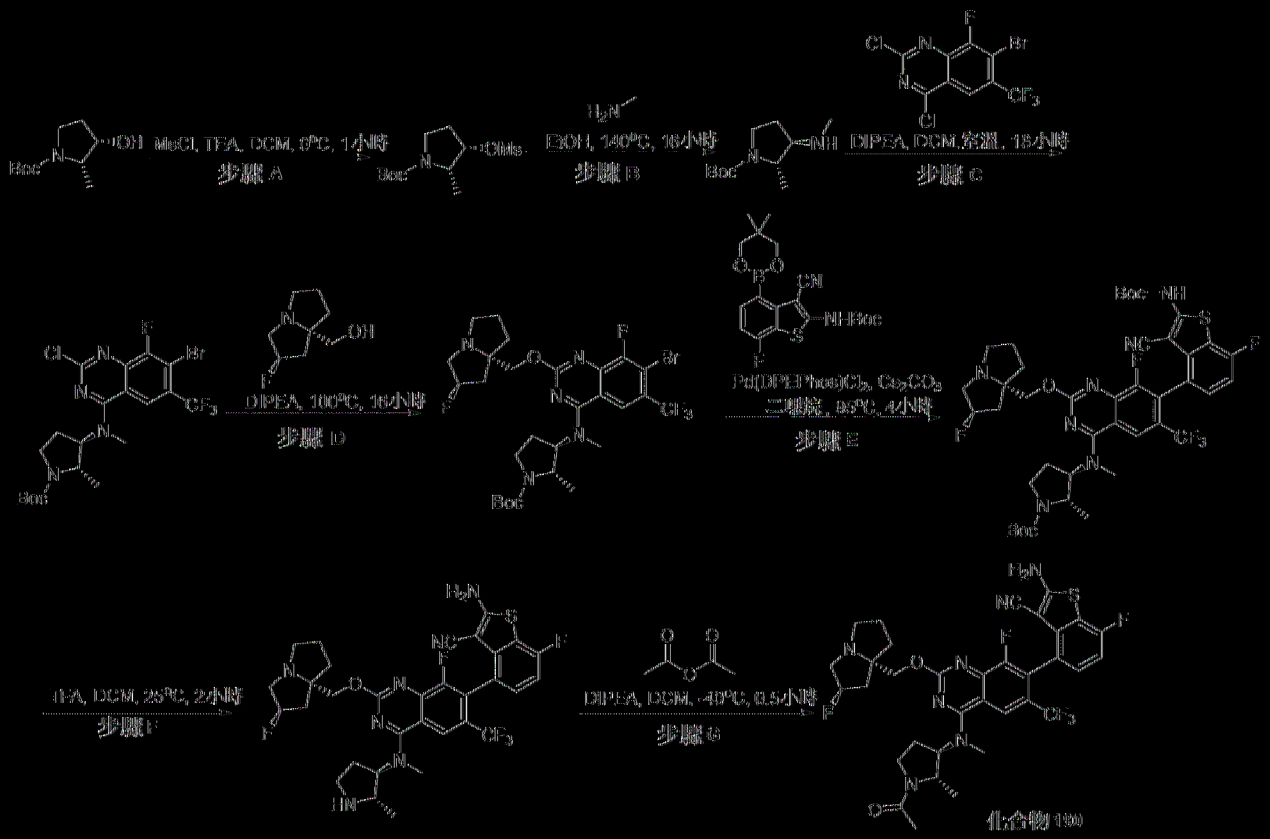
[0586] 步驟B：製備3-[7-溴-8-氟-2-[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷：向3-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷(1.00當量，180 mg，0.422 mmol)於DIEA (3.0 mL)中之混合物中添加[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲醇(4.00當

量，269 mg，1.69 mmol)，且在110℃下攪拌混合物16小時。LCMS偵測到所需產物。將反應物濃縮至乾，將殘餘物溶於EtOAc (50 mL)中且用2 x 30 mL飽和鹽水溶液洗滌有機層。乾燥(Na_2SO_4)有機層，隨後濃縮至乾，且藉由製備型TLC (EtOAc/PE=1:1)純化粗物質，得到3-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷(90 mg，0.164 mmol，38.83%產率)。LCMS ESI (+) m/z 550.0 (M+H)。

【0587】**步驟C**：製備N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-5-(6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯：向3-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷(1.00當量，90 mg，0.164 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (3.00當量，160 mg，0.492 mmol)、N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(3.00當量，199 mg，0.492 mmol)及$DPEPhosPdCl_2$ (0.400當量，47 mg，0.0655 mmol)。將混合物用Ar鼓泡1至2分鐘並密封，且在95℃下攪拌混合物2小時。用EtOAc (20 mL x 3)萃取混合物且在真空下將經合併之有機層濃縮至乾。藉由製備型TLC (DCM/MeOH=20/1)純化殘餘物，得到N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-5-(6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(55 mg，0.0723 mmol，44.13%產率)。LCMS ESI (+) m/z 761.0 (M+H)。

【0588】 **步驟D**：製備2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2S,8R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-(6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈：向N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2S,8R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-(6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，55 mg，0.0723 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (180當量，1.0 mL，13.0 mmol)，且在30℃下攪拌混合物2小時。在真空下將有機層濃縮至乾，且藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2S,8R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-(6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(14 mg，0.0214 mmol，29.63%產率)。LCMS ESI (+) m/z 661.0 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.63 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 62.88 Hz, 1H), 4.43-4.59 (m, 5H), 4.30-4.38 (m, 2H), 3.47-3.78 (m, 3H), 1.95-2.56 (m, 8H),1.29 (s, 2H)。

合成實例17：4-(4-(((2S,3R)-1-乙醯基-2-甲基吡咯啶-3-基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物190**)



[0589] 步驟A：製備(2S,3S)-2-甲基-3-((甲基磺醯基)氧基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在0°C下於N_2下向(2S,3S)-3-羥基-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，1.00 g，4.97 mmol)及TEA (3.00當量，1.51 g，14.9 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加MsCl (1.20當量，0.68 g，5.96 mmol)。在0°C下攪拌混合物1小時。接著用水稀釋混合物且用DCM (3 x 20 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀之粗物質(2S,3S)-2-甲基-3-甲基磺醯氧基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.20 g，3.44 mmol，69.16%產率)。LCMS ESI (+) m/z 224.0 (M+H-56)。

[0590] 步驟B：製備(2S,3R)-2-甲基-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在140°C下於氮氣氛圍下將(2S,3S)-2-甲基-3-甲基磺醯氧基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，1200 mg，4.30 mmol)於單甲胺乙醇溶液(200當量，26.6g，859 mmol)中之溶液攪拌16小時。移除溶劑且藉由矽

膠管柱層析純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(2S,3R)-2-甲基-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(300 mg，1.12 mmol，26.07%產率)。LCMS ESI (+) m/z 215.1 (M+H)。

【0591】 **步驟C**：製備(2S,3R)-3-((7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在-30℃下於N_2下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00當量，600 mg，1.65 mmol)及DIEA (5.00當量，1.5 mL，8.24 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加(2S,3R)-2-甲基-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，353 mg，1.65 mmol)。添加後，在25℃下攪拌混合物16小時。接著用水稀釋混合物且用DCM (3 x 20 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(2S,3R)-3-[[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(550 mg，0.964 mmol，58.50%產率)。LCMS ESI (+) m/z 540.9 (M+H)。

【0592】 **步驟D**：製備(2S,3R)-3-((7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在100℃下於大氣下將(2S,3R)-3-[[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，550 mg，1.02 mmol)及[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲醇(1.00當量，162 mg，1.02 mmol)於DIPEA (5 mL)中之溶液攪拌16小時。接著用水稀釋混合物且用EA (3 x 20 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(2S,3R)-3-[[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-

1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(560 mg，0.801 mmol，78.86%產率)。LCMS ESI (+) m/z 664.0 (M+H)。

【0593】 **步驟E**：製備(2S,3R)-3-((7-(2-((三級丁氧基羰基)胺基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在95℃下於N_2下向Cs_2CO_3 (5.00當量，1373 mg，4.21 mmol)於1,4-二噁烷(25 mL)中之懸浮液中添加(2S,3R)-3-[[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，560 mg，0.843 mmol)、N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(2.00當量，681 mg，1.69 mmol)及$Pd(DPEPhos)Cl_2$ (0.200當量，121 mg，0.169 mmol)於1,4-二噁烷(25 mL)中之溶液。添加後，在95℃下於N_2下攪拌所得溶液4小時。接著用水稀釋混合物且用EA (3 x 20 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，且藉由製備型TLC純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(2S,3R)-3-[[7-[2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(580 mg，0.344 mmol，40.86%產率)。LCMS ESI (+) m/z 876.3 (M+H)

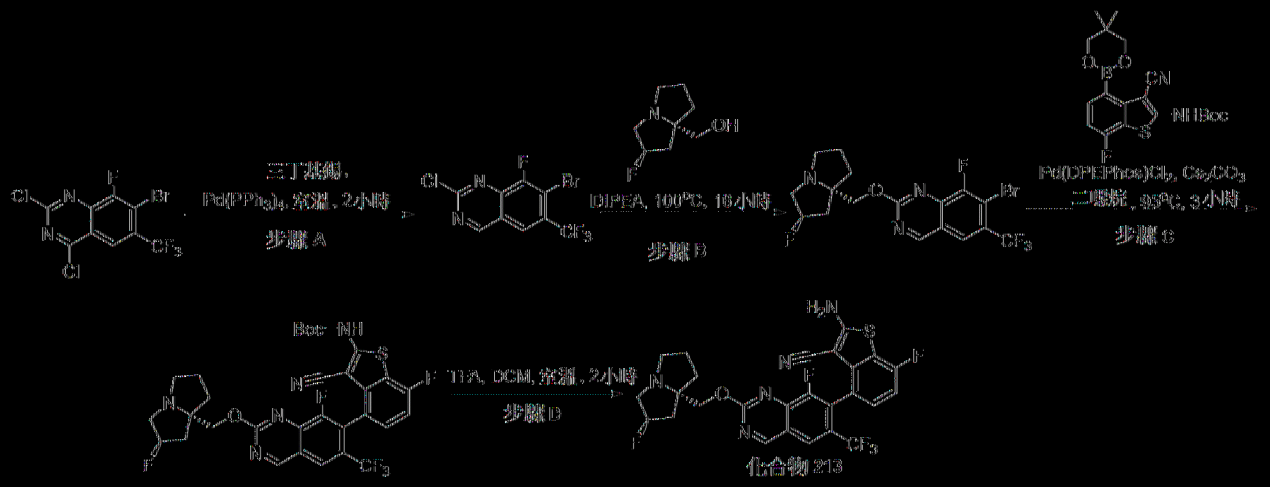
【0594】 **步驟F**：製備2-胺基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((2S,3R)-2-甲基吡咯啶-3-基)胺基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈：在25℃下將(2S,3R)-

3-[[7-[2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-胺基]-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，200 mg，0.228 mmol)及TFA (56.8當量，1.0 mL，13.0 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。反應完成後，在真空中移除溶劑。接著用水稀釋混合物且用$NaHCO_3$調整直至pH=8，且用EA (3 x 20 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[甲基-[(2S,3R)-2-甲基吡咯啶-3-基]胺基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(200 mg，0.207 mmol，90.74%產率)。LCMS ESI (+) m/z 676.1 (M+H)。

【0595】 步驟G：製備4-(4-(((2S,3R)-1-乙醯基-2-甲基吡咯啶-3-基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈：在-40℃下於N_2下向2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[甲基-[(2S,3R)-2-甲基吡咯啶-3-基]胺基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(1.00當量，200 mg，0.296 mmol)及TEA (10.0當量，300 mg，2.96 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加乙酸酐(1.00當量，0.028 mL，0.296 mmol)。在-70℃下攪拌混合物0.5小時。接著用水稀釋混合物且用DCM (3 x 10 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，藉由製備型TLC純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之4-[4-[[(2S,3R)-1-乙醯基-2-甲基-吡咯啶-3-基]-甲基-胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲

基)喹唑啉-7-基]-2-胺基-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(33 mg，0.0438 mmol，14.79%產率)。MS (ESI)，m/z：$C_{34}H_{33}F_6N_7O_2S$計算值，精確質量：717.2，實驗值RT = 3.858分鐘，[M+H]+ = 718.3。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.05-5.02 (m, 1H), 4.38-4.24 (m, 3H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.75-3.88 (m, 1H), 3.48-3.36 (m, 3H), 3.27-3.23 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.38-2.11 (m, 7H), 2.01-1.90 (m, 3H), 1.48-1.37 (m, 3H)。

合成實例18：2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物213)



[0596] 步驟A：製備7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉：在25°C下於N_2下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00當量，500 mg，1.37 mmol)於甲苯(2 mL)中之溶液中添加雙(三丁基錫) (1.00當量，0.69 mL，1.37 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0) (0.0500當量，79 mg，0.0687 mmol)。添加後，在25°C下攪拌反應混合物1小時。用水稀釋混合物且用EtOAc (4x10 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮。藉由製備型TLC (PE/EA 5/1)純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(370 mg，0.999 mmol，

72.74%產率)。LCMS ESI (+) m/z 328.8 (M+H)。

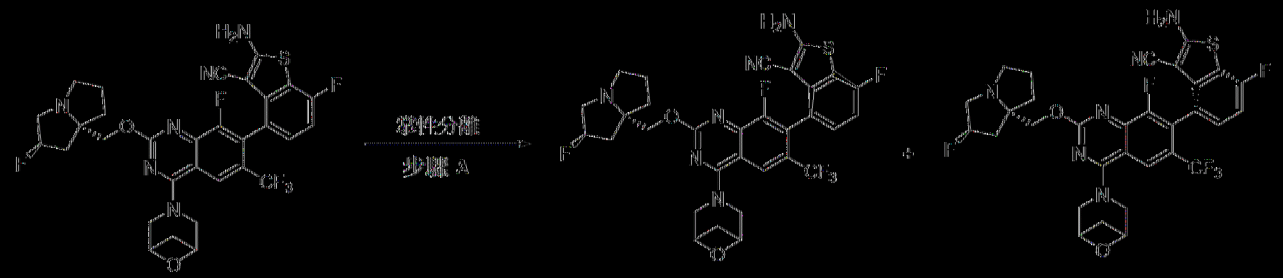
【0597】 **步驟B**：製備7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉：在100℃下將7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00當量，370 mg，1.12 mmol)及[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲醇(1.00當量，179 mg，1.12 mmol)於DIEA (30.0當量，6.0 mL，33.7 mmol)中之混合物攪拌16小時。用水稀釋混合物且用EtOAc (4x10 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮。藉由製備型TLC (DCM/MeOH=20/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉(120 mg，0.191 mmol，17.01%產率)。LCMS ESI (+) m/z 451.9 (M+H)。

【0598】 **步驟C**：製備N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯：向7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00當量，120 mg，0.265 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.50當量，134 mg，0.332 mmol)、Cs_2CO_3 (3.00當量，0.36 mL，0.663 mmol)及$DPEPHOSPDCl_2$ (0.400當量，63 mg，0.0885 mmol)。添加後，在95℃下於氬氣下攪拌反應混合物3小時。用水稀釋混合物且用EtOAc (4x10 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮。藉由製備型TLC (DCM/MeOH=20/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧

基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(40 mg，0.0338 mmol，15.26%產率)。LCMS ESI (+) m/z 664.0 (M+H)。

【0599】**步驟D**：製備2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈：在25℃下向N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，40 mg，0.0603 mmol)於DCM (1.5 mL)中之溶液中添加TFA (123當量，0.50 mL，6.49 mmol)。添加後，在25℃下攪拌反應混合物2小時。用飽和碳酸氫鈉水溶液將反應溶液調整至pH 8，用EtOAc (4x10 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，且濃縮。藉由製備型TLC (DCM/MeOH=10/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(11 mg，0.0190 mmol，36.00%產率)。LCMS ESI (+) m/z 567.0 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.60 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.35-4.45 (m, 2H), 3.22-3.27 (m, 3H), 3.00-3.07 (m, 1H), 2.16-2.42 (m, 4H), 1.99-2.06 (m, 2H)。

合成實例19：4-((7S)-4-(6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物275**)及4-((7R)-4-(6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物276**)

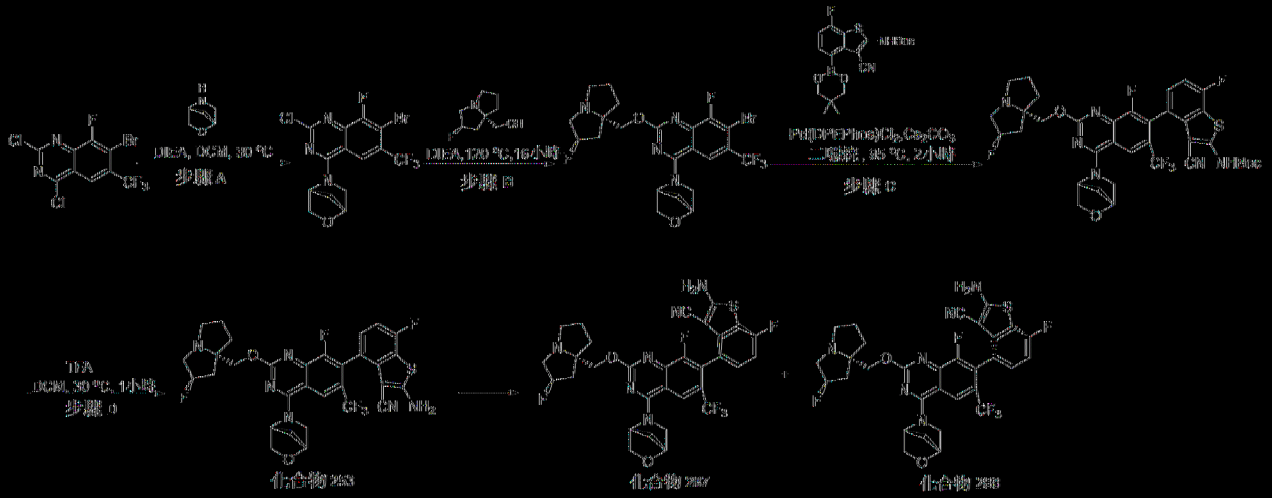


化合物145　　化合物275　　化合物276

[0600] 步驟A：製備4-((7S)-4-(6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物275)及4-((7R)-4-(6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物276)：藉由掌性SFC (CHIRAL ART Cellulose-SC 3 cm x 25 cm，5 μm，CO_2:MeOH (0.2% 2 mM NH_3-MeOH) 55:45)分離2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[(2S,8R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物145，92.6 mg，0.138 mmol)，得到一種阻轉異構物，4-((7S)-4-(6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物275) (28 mg，0.042 mmol)，作為第一峰；LCMS m/z [M+1]: 661.3。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (s, 1H), 7.16 - 7.24 (m, 1H), 7.01 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.22 - 5.37 (m, 1H), 4.46 - 4.59 (m, 3H), 4.21 - 4.39 (m, 4H), 3.12 - 3.26 (m, 4H), 2.96 - 3.04 (m, 1H), 2.09 - 2.40 (m, 4H), 1.84 - 2.03 (m, 4H)；且得到另一種阻轉異構物，4-((7R)-4-(6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-

7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物276)：(27.8 mg，0.042 mmol)，作為第二峰。LCMS m/z [M+1]: 661.3。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (s, 1H), 7.16 - 7.24 (m, 1H), 7.01 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.21 - 5.38 (m, 1H), 4.44 - 4.64 (m, 3H), 4.18 - 4.42 (m, 4H), 3.10 - 3.29 (m, 4H), 2.93 - 3.03 (m, 1H), 1.81 - 2.40 (m, 8H)。

合成實例20：2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物253)、4-((S)-4-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物287)及4-((R)-4-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物288)



[0601] 步驟A：製備(1R,4R)-5-(7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷：在0°C下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00當量，400 mg，1.10 mmol)於DCM (5 mL)中之混合物中添加含DIEA (4.00當量，0.78 mL，4.40 mmol)及(1R,4R)-2-氧

雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷(1.20當量，131 mg，1.32 mmol)之DCM。在30℃下攪拌混合物2小時。LCMS跡線指示形成所需產物。將反應物濃縮至乾且將殘餘物溶於EtOAc (30 mL)中。用2 x 30 mL水、接著用1 x 30 mL飽和鹽水溶液洗滌有機層，分離有機層且乾燥($MgSO_4$)，隨後濃縮至乾。藉由製備型TLC (EtOAc/PE=1:4)純化粗物質，得到(1R,4R)-5-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷(360 mg，0.844 mmol，76.78%產率)。LCMS ESI (+) m/z 425.8 (M+H)。

【0602】 **步驟B**：製備(1R,4R)-5-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷：將(1R,4R)-5-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷(1.00當量，360 mg，0.844 mmol)溶解於DIEA (55.7當量，8.4 mL，47.0 mmol)中，且向其中添加[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲醇(4.00當量，537 mg，3.38 mmol)，在120℃下攪拌混合物16小時。LCMS跡線指示形成所需產物。將反應物濃縮至乾且將殘餘物溶於EtOAc (30 mL)中。用2 x 30 mL水、接著用1 x 30 mL飽和鹽水溶液洗滌有機層，分離有機層且乾燥($MgSO_4$)，隨後濃縮至乾，接著藉由製備型TLC (EtOAc/PE=1:1)純化粗物質，得到(1R,4R)-5-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷(250 mg，0.455 mmol，53.93%產率)。LCMS ESI (+) m/z 549.0 (M+H)。

【0603】 **步驟C**：製備(4-(4-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯：向

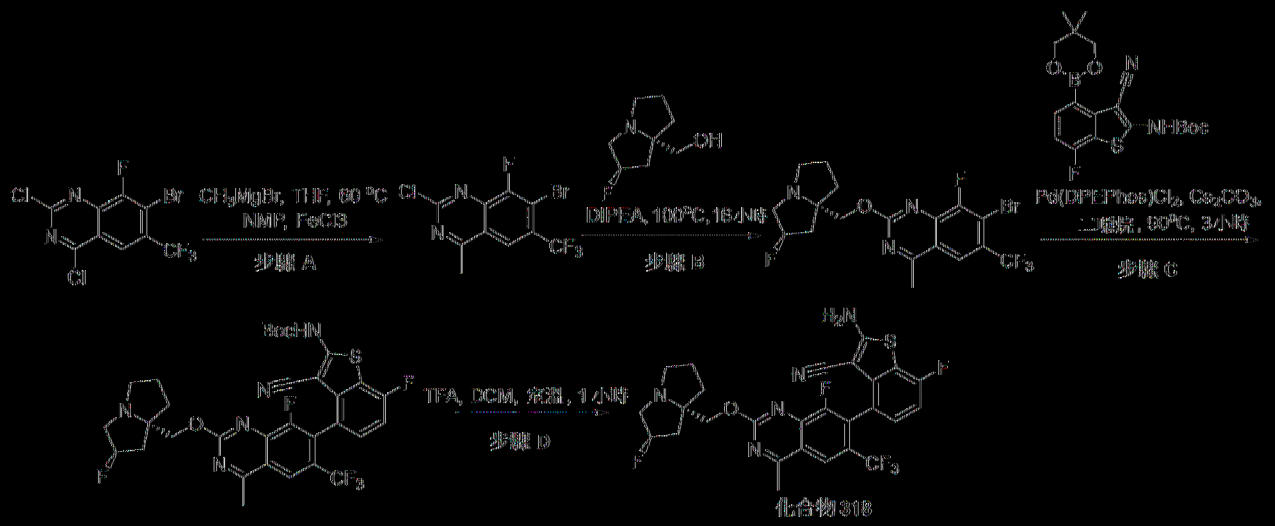
(1R,4R)-5-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷(1.00當量，250 mg，0.455 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (3.00當量，445 mg，1.37 mmol)、N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(3.00當量，552 mg，1.37 mmol)及$Pd(DPEPhos)Cl_2$ (0.400當量，130 mg，0.182 mmol)。將混合物用Ar鼓泡1至2分鐘，接著密封，在95℃下攪拌混合物2小時。用EtOAc (20 mL x 3)萃取混合物且在真空下將經合併之有機層濃縮至乾，藉由製備型TLC純化殘餘物，得到(4-(4-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(120 mg，0.158 mmol，34.66%產率)。LCMS ESI (+) m/z 761.2 (M+H)。

【0604】**步驟D**：製備2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(**化合物253**)、4-((S)-4-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物287**)及4-((R)-4-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物288**)：向N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2S,8R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]-6-(三

氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，120 mg，0.158 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (1.0 mL，13.0 mmol)，在30℃下攪拌混合物2小時。在真空下將有機層濃縮至乾，藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(**化合物253**，75 mg，0.113 mmol，71.51%產率)。LCMS ESI (+) m/z 661.2 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.48-5.61 (m, 2H), 4.56-4.76 (m, 2H), 4.33 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.80-4.12 (m, 6H), 3.41-3.49 (m, 1H), 2.05-2.79 (m, 9H)。藉由掌性SFC (CHIRALPAK-IH 3 cm x 25 cm，5 μm，CO_2:MeOH (0.2% 2mM NH_3-MeOH)=65:35) 分離2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(**化合物253**)，得到一種阻轉異構物，4-((S)-4-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物287**) (23 mg，0.0356 mmol，31.45%產率)，作為第一峰；LCMS ESI (+) m/z 661.2 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.30 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.41 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.21-4.35 (m, 3H), 3.98-4.10 (m, 3H), 3.31-3.38 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 3H), 3.01-3.07 (m, 1H), 1.88-2.37 (m, 8H)；且得到4-((R)-4-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-

基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-胺基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物288) (2.6 mg，0.0400 mmol，35.38%產率)作為第二峰。LCMS ESI (+) m/z 661.2 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.30 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.41 (t, J = 53.7 Hz, 1H), 4.27-4.39 (m, 3H), 3.99-4.11 (m, 3H), 3.31-3.38 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 3H), 3.01-3.07 (m, 1H), 1.88-2.37 (m, 8H)。

合成實例21：2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物318)



[0605] 步驟A：製備7-溴-2-氯-8-氟-4-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉：在0℃下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00當量，600 mg，1.65 mmol)於THF (12 mL)中之溶液中添加NMP (1.50當量，245 mg，2.47 mmol)、$FeCl_3$ (0.100當量，27 mg，0.165 mmol)及3.0 M溴化甲基鎂(1.50當量，0.82 mL，2.47 mmol)。添加後，在60℃下於N_2下攪拌反應物4小時。向反應物中添加水且用EA萃取3次，用鹽水洗滌有機相，乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗產物，藉由製備型TLC純化粗產物，得到7-溴-2-氯-8-氟-4-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉(80 mg，0.116 mmol，7.06%產

率)。LCMS ESI (+) m/z 343 (M+H)。

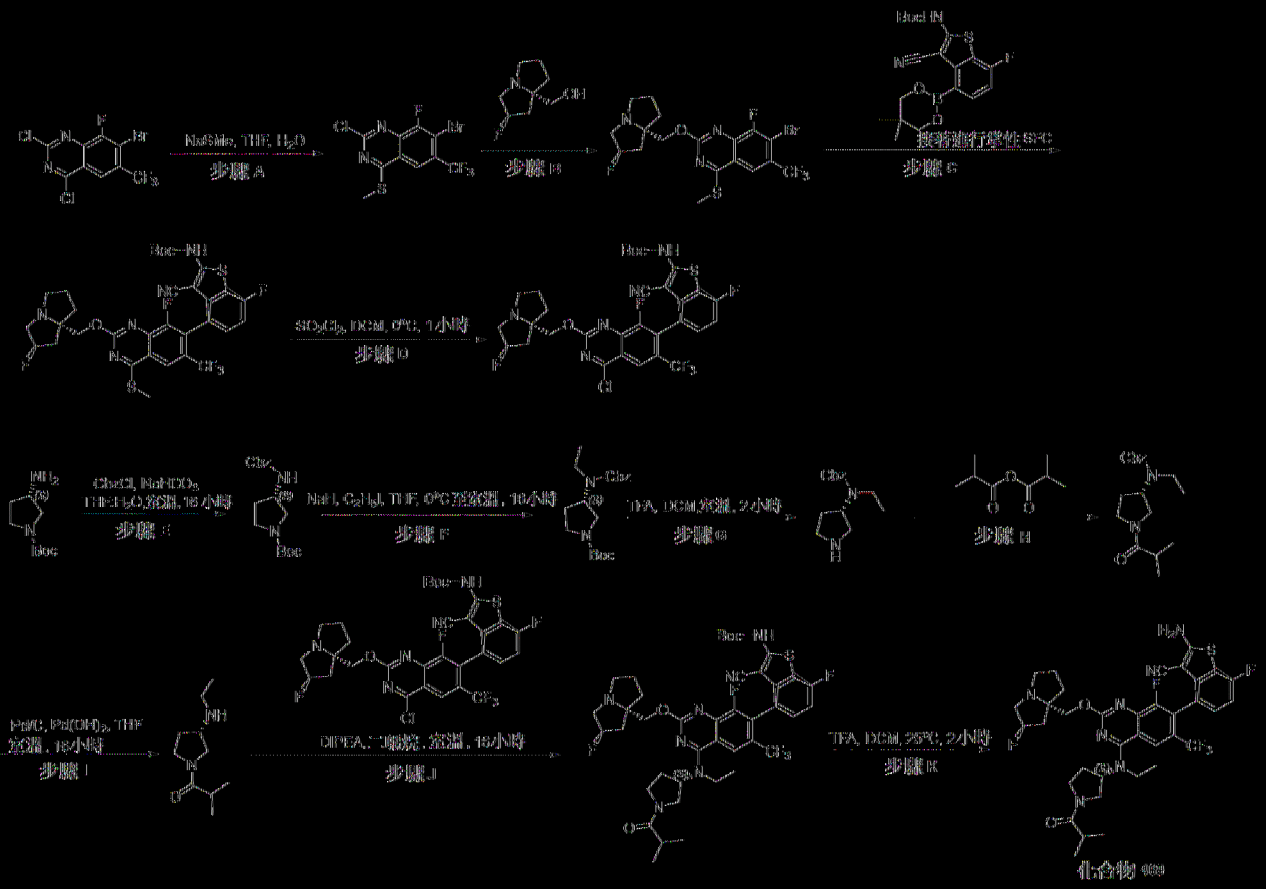
【0606】 **步驟B**：製備7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉：向7-溴-2-氯-8-氟-4-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00當量，80 mg，0.233 mmol)於DIPEA (48.2當量，2.0 mL，11.2 mmol)中之溶液中添加[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲醇(2.00當量，74 mg，0.466 mmol)。添加後，在100℃下攪拌反應物16小時。向反應混合物中添加水且用EA萃取3次，用鹽水洗滌有機相，乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗產物，藉由製備型TLC純化粗產物，得到7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉(60 mg，0.0772 mmol，33.15%產率)。LCMS ESI (+) m/z 466 (M+H)。

【0607】 **步驟C**：製備N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯：向7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00當量，50 mg，0.107 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.50當量，65 mg，0.161 mmol)、Cs_2CO_3 (3.00當量，105 mg，0.322 mmol)及Pd(DPEPhos)Cl_2 (0.40當量，31 mg，0.0429 mmol)。添加後，在90℃下於N_2下攪拌反應物3小時。向反應混合物中添加水且用EA萃取3次，用鹽水洗滌有機相，乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗產物，藉由製備型TLC純化粗產物，得到N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-甲基-6-(三氟甲

基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(40 mg，0.0295 mmol，27.52%產率)。LCMS ESI (+) m/z 678 (M+H)。

【0608】**步驟D**：製備2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈：向N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，40 mg，0.0236 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (0.50 mL)。添加後，在25℃下攪拌反應物2小時。向混合物中添加EA及飽和K_2CO_3直至pH=9且攪拌1小時。用EA萃取溶液3次，用鹽水洗滌有機相，乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗產物。藉由製備型TLC純化粗產物，得到2-胺基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(6.1 mg，0.0102 mmol，43.08%產率)。LCMS ESI (+) m/z 578 (M+H)。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 4.35-4.47 (m, 2H), 3.32-3.45 (m, 2H), 3.22-3.27 (m, 1H), 3.05-3.12 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.17-2.42 (m, 3H), 1.92-2.08 (m, 3H)。

合成實例22：2-胺基-4-[4-[乙基-[(3S)-1-(2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(**化合物469**)



[0609] 步驟A：製備7-溴-2-氯-8-氟-4-(甲硫基)-6-(三氟甲基)喹唑啉：在0°C下於氮氣氛圍下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00當量，100 g，0.27 mol)於THF (1500 mL)中之溶液中逐滴添加甲硫醇鈉(2.20當量，41.6 g，0.59 mol，20%，於水中)。在0°C下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物1小時。藉由LCMS監測反應。用水稀釋所得混合物且用DCM (2 L x 2)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮。用石油醚(500 mL)濕磨殘餘物且藉由過濾收集沈澱之固體，得到呈淺黃色固體狀之7-溴-2-氯-8-氟-4-(甲硫基)-6-(三氟甲基)喹唑啉(90 g，0.24 mol，88.89%產率)。LCMS ESI (+) m/z 374.8, 376.8 (M+H)。

[0610] 步驟B：製備(3-氯基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲硫基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯

并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸酯：在25℃下於氮氣氛圍下向7-溴-2-氯-8-氟-4-(甲硫基)-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00當量，85 g，0.23 mol)於1,4-二噁烷(850 mL)中之溶液中添加DIEA (5.00當量，148 g，1.15 mol)及((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(1.30當量，47.5 g，0.299 mmol)。在90℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。在真空下濃縮所得混合物，用水稀釋且用乙酸乙酯(1 L x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用1%至4% MeOH/DCM溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲硫基)-6-(三氟甲基)喹唑啉(85.2 g，0.17 mol，73.9%產率)。LCMS ESI (+) m/z 497.9, 499.9 (M+H)。

【0611】 **步驟C**：製備(3-氰基-7-氟-4-((S)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲硫基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯：在25℃下於氮氣氛圍下向7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲硫基)-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00當量，54 g，0.11mol)於1,4-二噁烷(2160 mL)中之溶液中添加(3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(1.50當量，68.7 g，0.17 mol)、Cs_2CO_3 (3.00當量，107 g，0.33 mol)及$DPEPhosPdCl_2$ (0.20當量，15.7 g，0.02 mmol)。在90℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用水稀釋所得混合物且用乙酸乙酯(600 mL x 4)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用0%至100%乙酸乙酯/石油醚溶離純化殘餘物，得到產

物。藉由掌性SFC (Daicel IC 2 cm x 25 cm，5 μm，CO_2:EtOH = 80:20 (含0.1% DEA之EtOH))分離外消旋物(30 g)，得到作為第一峰及呈黃色固體狀之(3-氰基-7-氟-4-((S)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲硫基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(11 g，15.5 mmol，14.3%產率)。LCMS ESI (+) m/z 710.0 (M+H)。

【0612】**步驟D**：製備N-[4-[4-氯-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯：在0℃下於氮氣氛圍下向N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-甲基硫烷基-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，5.00 g，7.05 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液中逐滴添加硫醯氯(5.00當量，4.75 g，35.20 mmol)。在0℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物1小時。藉由LCMS監測反應。用飽和碳酸氫鈉水溶液將所得混合物調整至pH=8且用DCM (200 mL x 3)萃取。用水及飽和鹽水溶液洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈黃色固體狀之粗物質N-[4-[4-氯-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(4.5 g，6.44 mmol，91.83%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 698.1 (M+H)。

【0613】**步驟E**：製備(3S)-3-(苯甲氧基羰基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：向(3S)-3-胺基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，10.00 g，53.7 mmol)於THF (100 mL)及水(100 mL)中之溶液中添加$NaHCO_3$ (2.00當

量，9.02 g，107.4 mmol)。接著在0℃下於氮氣氛圍下將氯甲酸苯甲酯(1.20當量，10.99 g，64.4 mmol)逐滴添加至上述混合物中。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用水稀釋所得混合物且用乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用0%至25%乙酸乙酯/石油醚溶離純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(3S)-3-(苯甲氧基羰基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(13.44 g，41.97 mmol，78.16%產率)。LCMS ESI (+) m/z 265.0 (M+H-56)。

【0614】 **步驟F**：製備(3S)-3-[苯甲氧基羰基(乙基)胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在0℃下於氮氣氛圍下向DMF (140 mL)中添加NaH (1.50當量，1.51 g，62.96 mmol)。接著在0℃下於氮氣氛圍下將(3S)-3-(苯甲氧基羰基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，13.44 g，41.97 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液逐滴添加至上述混合物中。在0℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物1小時。接著在0℃下於氮氣氛圍下將CH_3CH_2I (1.20當量，7.86 g，50.36 mmol)逐滴添加至上述混合物中。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用水稀釋混合物且用乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用0%至30%乙酸乙酯/石油醚溶離純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(3S)-3-[苯甲氧基羰基(乙基)胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(10.02 g，28.79 mmol，68.60%產率)。LCMS ESI (+) m/z 249.1 (M+H-100)。

【0615】 **步驟G**：製備N-乙基-N-[(3S)-吡咯啶-3-基]胺基甲酸苯甲酯：在0℃下於氮氣氛圍下向(3S)-3-[苯甲氧基羰基(乙基)胺基]吡咯啶-1-

甲酸三級丁酯(1.00當量，10.02 g，28.79 mmol)於DCM (80 mL)中之溶液中添加TFA (9.03當量，20 mL，260 mmol)。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物2小時。藉由LCMS監測反應。在真空下濃縮所得混合物，得到呈棕色油狀之粗物質N-乙基-N-[(3S)-吡咯啶-3-基]胺基甲酸苯甲酯(12.55 g，28.79 mmol，100.00%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 249.1 (M+H)。

【0616】 **步驟H：**製備N-乙基-N-[(3S)-1-(2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]胺基甲酸苯甲酯：向N-乙基-N-[(3S)-吡咯啶-3-基]胺基甲酸苯甲酯(1.00當量，12.55 g，28.79 mmol)於DCM (120 mL)中之溶液中添加DIPEA (3.00當量，11.23 g，86.37 mmol)。接著在-40℃下於氮氣氛圍下將異丁酸酐(1.50當量，6.82 g，43.19 mmol)逐滴添加至上述混合物中。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用水稀釋混合物且用乙酸乙酯(150 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用0%至50%乙酸乙酯/石油醚溶離純化殘餘物，得到呈黃色油狀之N-乙基-N-[(3S)-1-(2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]胺基甲酸苯甲酯(7.73 g，24.29 mmol，84.37%產率)。LCMS ESI (+) m/z 319.1 (M+H)。

【0617】 **步驟I：**製備1-[(3S)-3-(乙基胺基)吡咯啶-1-基]-2-甲基-丙-1-酮：向N-乙基-N-[(3S)-1-(2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]胺基甲酸苯甲酯(1.00當量，7.73 g，24.29 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加Pd/C (2.40 g)及$Pd(OH)_2$ (2.4 g)。將所得混合物用氮氣再充三次，接著用氫氣再充三次。在室溫下於氫氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。過濾所得混合物且在真空下濃縮濾液，得到呈黃色油狀之1-

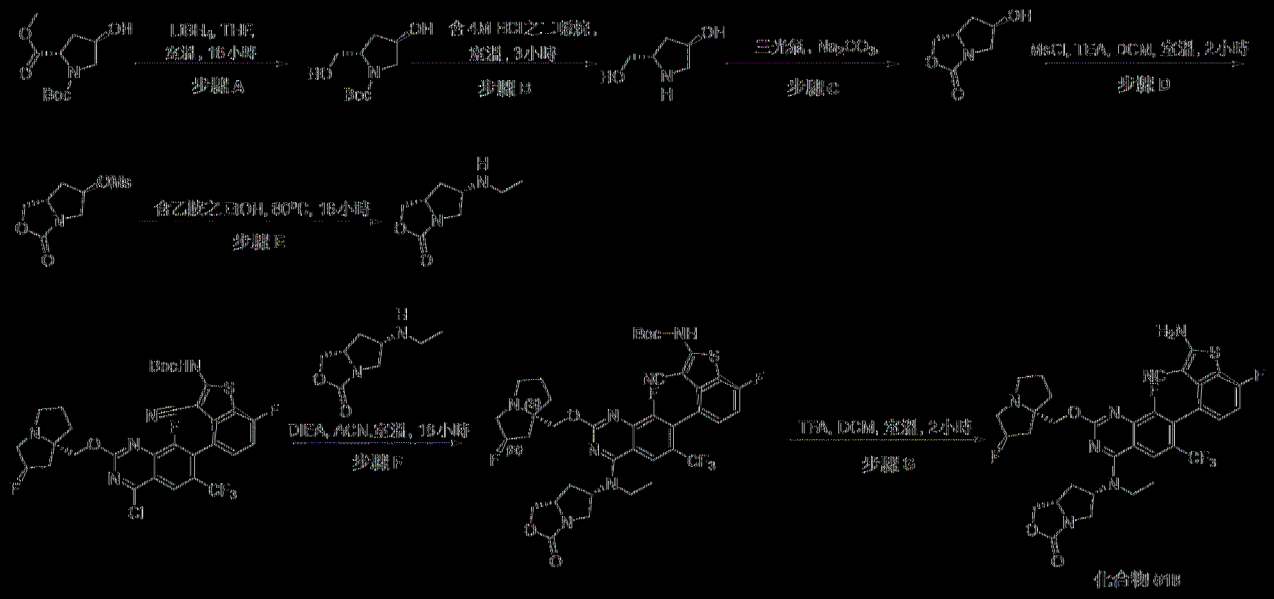
[(3S)-3-(乙基胺基)吡咯啶-1-基]-2-甲基-丙-1-酮(4.19 g，22.75 mmol，93.66%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 185.1 (M+H)。

【0618】 **步驟J**：製備N-[3-氰基-4-[4-[乙基-[(3S)-1-(2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯：在25℃下於氮氣氛圍下向(4-((S)-4-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，7.93 g，11.38 mmol)於二噁烷(80 mL)中之溶液中添加DIPEA (3.00當量，4.4 g，34.13 mmol)及1-[(3S)-3-(乙基胺基)吡咯啶-1-基]-2-甲基-丙-1-酮(2.00當量，4.19 g，22.75 mmol)。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用水稀釋所得混合物且用乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用0.5%至4% MeOH/DCM溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之N-[3-氰基-4-[4-[乙基-[(3S)-1-(2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(7.53 g，8.91 mmol，78.30%產率)。LCMS ESI (+) m/z 846.1 (M+H)。

【0619】 **步驟K**：製備2-胺基-4-[4-[乙基-[(3S)-1-(2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈：在25℃下於氮氣氛圍下向N-[3-氰基-4-[4-[乙基-[(3S)-1-(2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]胺

基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，7.53 g，8.91 mmol)於DCM (60 mL)中之溶液中添加TFA (35.4當量，20 mL，260 mmol)。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物2小時。藉由LCMS監測反應。在真空下濃縮所得混合物。用飽和碳酸氫鈉水溶液將殘餘物調整至pH=8且用乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。用水及飽和鹽水溶液洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用0.5%至6% MeOH/DCM溶離純化殘餘物，得到2-胺基-4-[4-[乙基-[(3S)-1-(2-甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(4.20 g，5.64 mmol，63.30%產率)。LCMS ESI (+) m/z 746.1 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (d, 1H), 7.26-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.07-5.03 (m, 1H), 4.39-4.21 (m, 2H), 4.06-3.36 (m, 6H), 3.23 (s, 3H), 3.03 (s, 1H), 2.91-2.74 (m, 1H), 2.57-2.10 (m, 5H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.96-1.76 (m, 1H), 1.42 (q, 3H), 1.14 (d, 6H)。

合成實例23：2-胺基-4-((S)-4-(乙基((6S,7aS)-3-側氧基四氫-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-6-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物518**)



[0620] 步驟A：製備(2S,4R)-4-羥基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在0℃下於氮氣氛圍下向(2S,4R)-4-羥基吡咯啶-1,2-二甲酸1-(三級丁基)酯2-甲酯(1.00當量，5.0 g，20.4 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中逐份添加LiBH4 (5.00當量，2.24 g，62.0 mmol)。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用水(100 mL)稀釋所得混合物且用乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌經合併之有機相，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用0%至50%乙酸乙酯/石油醚溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(2S,4R)-4-羥基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.30 g，15.2 mmol，74.51%產率)。LCMS ESI (+) m/z 218.2 (M+H)。

[0621] 步驟B：製備(3R,5S)-5-(羥基甲基)吡咯啶-3-醇：在25℃下於氮氣氛圍下將(2S,4R)-4-羥基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，3.0 g，13.8 mmol)於含4M鹽酸之二噁烷(30 mL)中之溶液攪拌3小時。藉由LCMS監測反應。在真空下濃縮所得混合物，得到呈黃色固體狀之粗物質(3R,5S)-5-(羥基甲基)吡咯啶-3-醇(3 g)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 118.2 (M+H)。

【0622】 **步驟C**：製備(6R,7aS)-6-羥基四氫-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-3-酮：在0℃下於氮氣氛圍下向(3R,5S)-5-(羥基甲基)吡咯啶-3-醇(1.00當量，2.0 g，17.1 mmol)於1M Na_2CO_3水溶液(30 mL)中之溶液中逐滴添加三光氣(1.60當量，8.1 g，27.4 mmol)於甲苯(100 mL)中之溶液。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用水稀釋所得混合物且用DCM (20 mL x 4)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用1%至5% MeOH/DCM溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(6R,7aS)-6-羥基四氫-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-3-酮(670 mg，4.68 mmol，27.36%產率)。LCMS ESI (+) m/z 144.1 (M+H)。

【0623】 **步驟D**：製備甲烷磺酸(6R,7aS)-3-側氧基四氫-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-6-基酯：向(6R,7aS)-6-羥基四氫-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-3-酮(1.00當量，800 mg，5.6 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TEA (3.00當量，1.7 g，16.8 mmol)。接著在0℃下於氮氣氛圍下將MsCl (1.20當量，766.1 mg，6.7 mmol)逐滴添加至上述混合物中。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物2小時。藉由LCMS監測反應。用水稀釋所得混合物且用DCM (20 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之粗物質甲烷磺酸(6R,7aS)-3-側氧基四氫-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-6-基酯(800 mg)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 222.3 (M+H)。

【0624】 **步驟E**：製備(6S,7aS)-6-(乙基胺基)四氫-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-3-酮：

在80℃下將甲烷磺酸(6R,7aS)-3-側氧基四氫-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-6-

基酯(1.00當量，800 mg，3.6 mmol)於10%乙胺之EtOH溶液(10 mL)中之溶液攪拌16小時。藉由LCMS監測反應。在真空下濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析用2%至10% MeOH/DCM溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(6S,7aS)-6-(乙基胺基)四氫-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-3-酮(400 mg，2.3 mmol，65.36%產率)。LCMS ESI (+) m/z 171.2 (M+H)。

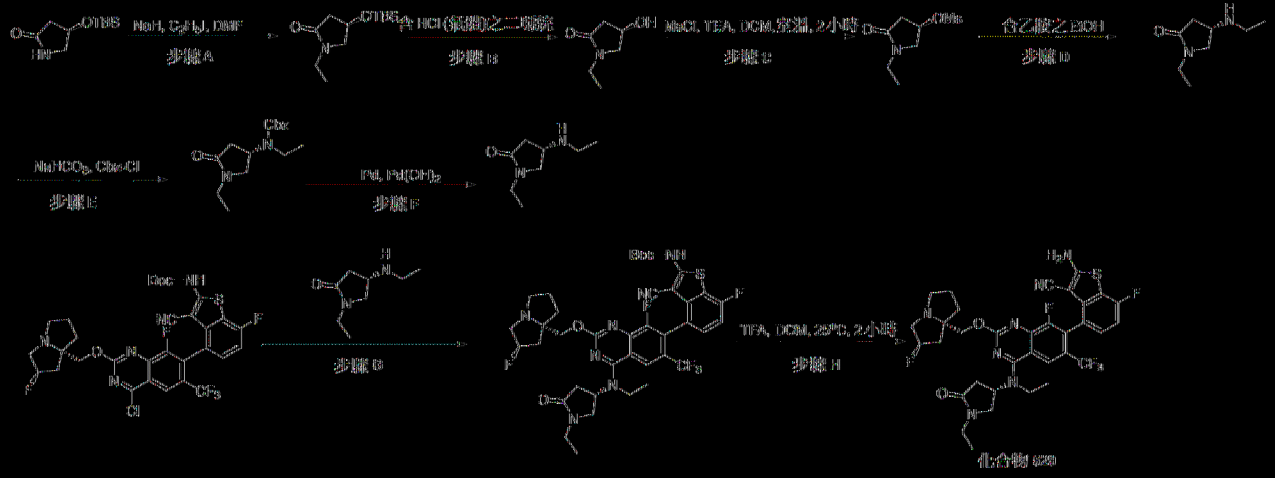
【0625】 **步驟F**：製備(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((6S,7aS)-3-側氧基四氫-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-6-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯：在25℃下於氮氣氛圍下向(4-((S)-4-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，50 mg，0.071 mmol)於乙腈(3 mL)中之溶液中添加(6S,7aS)-6-(乙基胺基)四氫-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-3-酮(2.00當量，24.1 mg，0.142 mmol)及DIEA (5.00當量，45.8 mg，0.355 mmol)。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用水稀釋所得混合物且用乙酸乙酯(5 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由製備型TLC (DCM:MeOH=15:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((6S,7aS)-3-側氧基四氫-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-6-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(30 mg，0.036 mmol，50.84%產率)。LCMS ESI (+) m/z 832.3 (M+H)。

【0626】 **步驟G**：製備2-胺基-4-((S)-4-(乙基((6S,7aS)-3-側氧基四

氫-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-6-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈：

在0℃下於氮氣氛圍下向(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((6S,7aS)-3-側氧基四氫-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-6-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，30 mg，0.036 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (1.0 mL)。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物2小時。藉由LCMS監測反應。用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅反應物且用DCM (5 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由製備型TLC (DCM:MeOH=10:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-胺基-4-((S)-4-(乙基((6S,7aS)-3-側氧基四氫-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-6-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(11.8 mg，0.016 mmol，44.84%產率)。LCMS ESI (+) m/z 732.2 (M+H)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 5.01-4.97 (m, 1H), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.40-4.37 (m, 1H), 4.32-4.21 (m, 3H), 3.86-3.61 (m, 4H), 3.45 (s, 1H), 3.25-3.23 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.45-2.18 (m, 5H), 2.02-1.91 (m, 3H), 1.50-1.46 (m, 3H)。

合成實例24：2-胺基-4-(4-(乙基((S)-1-乙基-5-側氧基吡咯啶-3-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈：(**化合物529**)



[0627] 步驟A：製備(R)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-乙基吡咯啶-2-酮：在0℃下於氮氣氛圍下向DMF (10 mL)中添加NaH (1.50當量，0.33 g，13.93 mmol)。接著在0℃下於氮氣氛圍下將(R)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)吡咯啶-2-酮(1.00當量，2.00 g，9.28 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液逐滴添加至上述混合物中。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物1小時。接著在0℃下於氮氣氛圍下逐滴添加C_2H_5I (2.00當量，2.97 g，19.0 mmol)。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用冰水淬滅反應物且用乙酸乙酯(20 mL x 4)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用0%至20% EA/石油醚溶離純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(R)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-乙基吡咯啶-2-酮(863 mg，3.55 mmol，38.19%產率)。LCMS ESI (+) m/z 244.4 (M+H)。

[0628] 步驟B：製備(R)-1-乙基-4-羥基吡咯啶-2-酮：在25℃下於氮氣氛圍下將(R)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-乙基吡咯啶-2-酮(1.00當量，863 mg，3.55 mmol)於含HCl (氣體)之二噁烷(6 mL，4N)中之溶液攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。在真空下濃縮水溶液，得到呈黃色油狀之粗物質(R)-1-乙基-4-羥基吡咯啶-2-酮(614 mg，4.75 mmol，

134%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 130.1 (M+H)。

【0629】 **步驟C**：製備甲烷磺酸(R)-1-乙基-5-側氧基吡咯啶-3-基酯：向(R)-1-乙基-4-羥基吡咯啶-2-酮(1.00當量，614 mg，4.75 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中添加TEA (3.01當量，2.00 mL，14.3 mmol)。將所得混合物冷卻至0℃，接著在0℃下於氮氣氛圍下逐滴添加甲烷磺醯氯(2.00當量，1.1 g，9.50 mmol)。在室溫下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物2小時。藉由LCMS監測反應。用水淬滅反應物，用DCM (10 mL x 3)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌經合併之有機相，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之甲烷磺酸(R)-1-乙基-5-側氧基吡咯啶-3-基酯(850 mg，4.10 mmol，86.27%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 208.0 (M+H)。

【0630】 **步驟D**：製備(S)-1-乙基-4-(乙基胺基)吡咯啶-2-酮：在25℃下向甲烷磺酸(R)-1-乙基-5-側氧基吡咯啶-3-基酯(1.00當量，850 mg，4.10 mmol)於EtOH中之溶液中添加含乙胺之THF (9.0 mL，4N)。在140℃下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。在真空下濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析用0%至5% MeOH/DCM溶離純化殘餘物，進行層析純化，得到呈黃色固體狀之(S)-1-乙基-4-(乙基胺基)吡咯啶-2-酮(535 mg，3.43 mmol，83.59%產率)。LCMS ESI (+) m/z 157.1 (M+H)。

【0631】 **步驟E**：製備(S)-乙基(1-乙基-5-側氧基吡咯啶-3-基)胺基甲酸苯甲酯：向(S)-1-乙基-4-(乙基胺基)吡咯啶-2-酮(1.00當量，420 mg，4.10 mmol)於THF (4 mL)及H_2O (4.0 mL)中之溶液中添加$NaHCO_3$ (4.00當量，903.4 mg，10.8 mmol)。接著在0℃下於氮氣氛圍下逐滴添加

Cbz-Cl (2.00當量，917 mg，5.38 mmol)。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌反應混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用水淬滅反應物且用乙酸乙酯(10 mL x 4)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用0%至50% EA/石油醚溶離純化殘餘物，得到呈紅色油狀之N-乙基-N-[(3S)-1-乙基-5-側氧基-吡咯啶-3-基]胺基甲酸苯甲酯(178 mg，0.472 mmol，17.56%產率)。LCMS ESI (+) m/z 291.1 (M+H)。

【0632】 **步驟F**：製備(S)-1-乙基-4-(乙基胺基)吡咯啶-2-酮：向(S)-乙基(1-乙基-5-側氧基吡咯啶-3-基)胺基甲酸苯甲酯(1.00當量，178 mg，0.472 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加Pd/C (18 mg)及$Pd(OH)_2$ (18 mg)。在25℃下於氫氣氛圍下攪拌反應混合物16小時。藉由LCMS監測反應。過濾所得混合物且在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色油狀之(S)-1-乙基-4-(乙基胺基)吡咯啶-2-酮(70 mg，22.75 mmol，73.09%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 157.1 (M+H)。

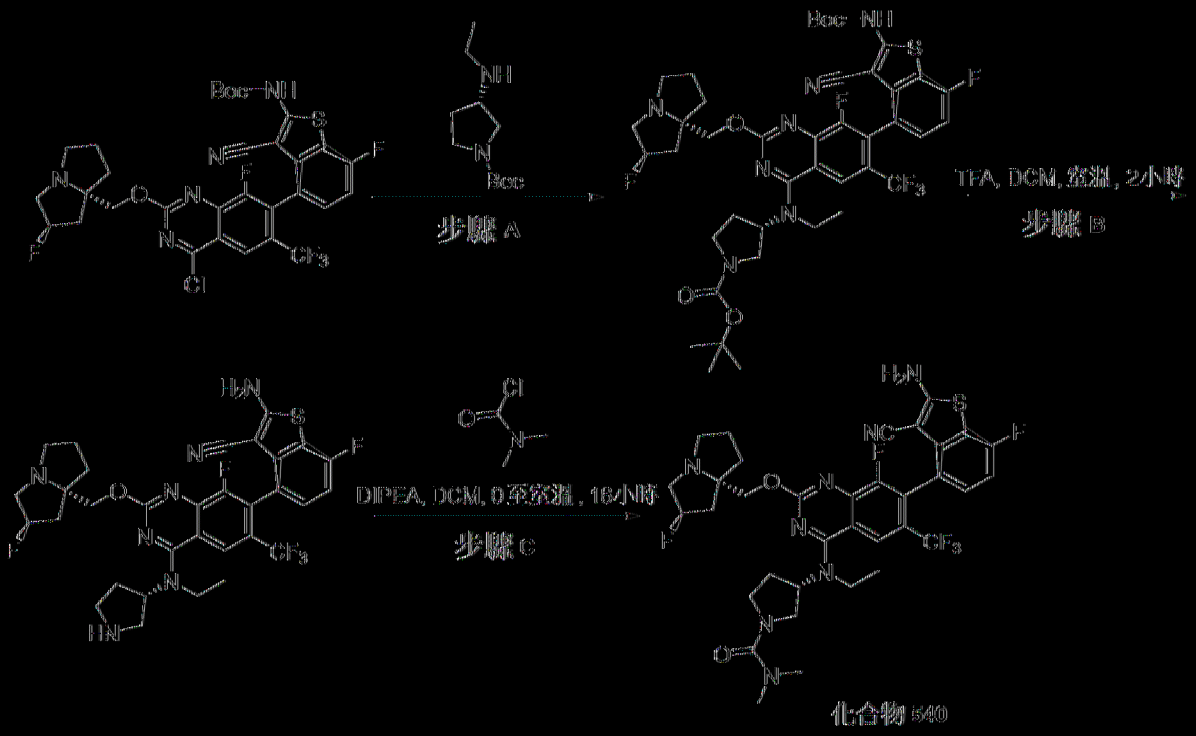
【0633】 **步驟G**：製備(3-氰基-4-(4-(乙基((S)-1-乙基-5-側氧基吡咯啶-3-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯：在30℃下於氮氣氛圍下向(4-(4-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，73 mg，0.1045 mmol)於乙腈(2 mL)中之溶液中添加DIPEA (5.00當量，67.6 mg，0.523 mmol)及(S)-1-乙基-4-(乙基胺基)吡咯啶-2-酮(3.00當量，49.01 mg，0.314 mmol)。在30℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用水

稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(10 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由製備型TLC (DCM:MeOH=20:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(3-氰基-4-(4-(乙基((S)-1-乙基-5-側氧基吡咯啶-3-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(40 mg，0.0435 mmol，50.64%產率)。LCMS ESI (+) m/z 818.2 (M+H)。

【0634】 **步驟H：**製備2-胺基-4-(4-(乙基((S)-1-乙基-5-側氧基吡咯啶-3-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈：在25℃下向(3-氰基-4-(4-(乙基((S)-1-乙基-5-側氧基吡咯啶-3-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，40 mg，0.0435 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL)。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物2小時。藉由LCMS監測反應。在真空下濃縮混合物且用飽和碳酸氫鈉水溶液將殘餘物調整至pH=8，用乙酸乙酯(10 mL x 3)萃取，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之2-胺基-4-(4-(乙基((S)-1-乙基-5-側氧基吡咯啶-3-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(8.3 mg，0.0115 mmol，43.30%產率)。LCMS ESI (+) m/z 718.1 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.23-7.20 (s, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.48 (s, 0.5H), 5.37 (s, 0.5H), 4.75-4.69 (m, 1H), 4.39-4.29

(m, 2H), 3.96-3.83 (m, 3H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.63-3.47 (m, 3H), 3.25-3.19 (m, 1H), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.50-2.25 (m, 4H), 3.14-1.93 (m, 4H), 1.54 (t, 3H), 1.20 (t, 3H)。

合成實例25：(3S)-3-[[7-(2-胺基-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-乙基-胺基]-N,N-二甲基-吡咯定-1-甲醯胺(化合物540)



[0635] 步驟A：製備(3S)-3-[[7-[2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-乙基-胺基]吡咯定-1-甲酸三級丁酯：在25℃下於氮氣氛圍下向N-[4-[4-氯-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，2.00 g，2.87 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中之溶液中添加DIPEA (3.00當量，870 mg，8.60 mmol)及(3S)-3-(乙基胺基)吡咯定-1-甲酸三級丁酯(1.50當量，921 mg，4.30 mmol)。

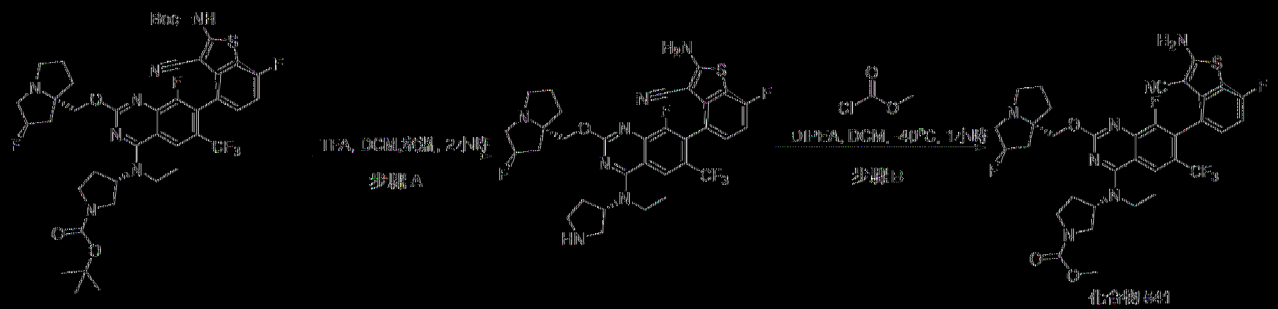
在45℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用水稀釋所得混合物且用乙酸乙酯(50 mL x 5)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用0.5%至5% MeOH/DCM溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(3S)-3-[[7-[2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-乙基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.00 g，1.96 mmol，68.54%產率)。LCMS ESI (+) m/z 876.3 (M+H)。

【0636】 **步驟B**：製備2-胺基-4-[4-[乙基-[(3S)-吡咯啶-3-基]胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈：在25℃下於氮氣氛圍下向(3S)-3-[[7-[2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-乙基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，110 mg，0.1256 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TFA (235當量，1.0 mL，13.4 mmol)。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物2小時。藉由LCMS監測反應。濃縮所得混合物，得到呈黃色固體狀之粗物質2-胺基-4-[4-[乙基-[(3S)-吡咯啶-3-基]胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(110 mg，0.130 mmol，103.71%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 676.1 (M+H)。

【0637】 **步驟C**：製備(3S)-3-[[7-(2-胺基-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟

甲基)喹唑啉-4-基]-乙基-胺基]-N,N-二甲基-吡咯啶-1-甲醯胺：向2-胺基-4-[4-[乙基-[(3S)-吡咯啶-3-基]胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(1.00當量，110 mg，0.163 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加DIPEA (5.00當量，82 mg，0.814 mmol)。接著在0℃下於氮氣氛圍下將二甲基胺甲醯氯(1.00當量，17.5 mg，0.163 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液逐滴添加至上述混合物中。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物且用乙酸乙酯(10 mL x 4)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由製備型TLC (DCM:MeOH=10:1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之(3S)-3-[[7-(2-胺基-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-乙基-胺基]-N,N-二甲基-吡咯啶-1-甲醯胺(48 mg，0.0594 mmol，36.48%產率)。LCMS ESI (+) m/z 747.2 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.64 (s, 2H), 5.58 (s, 0.5H), 5.45 (s, 0.5H), 5.01-5.05 (m, 1H), 4.55-4.67 (m, 2H), 3.71-3.96 (m, 6H), 3.53-3.65 (m, 3H), 3.34-3.41 (m, 1H), 2.89 (s, 6H), 2.27-2.67 (m, 7H), 2.09-2.15 (m, 1H), 1.47 (t, 3H)。

合成實例26：(3S)-3-[[7-(2-胺基-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-乙基-胺基]吡咯啶-1-甲酸甲酯(**化合物541**)

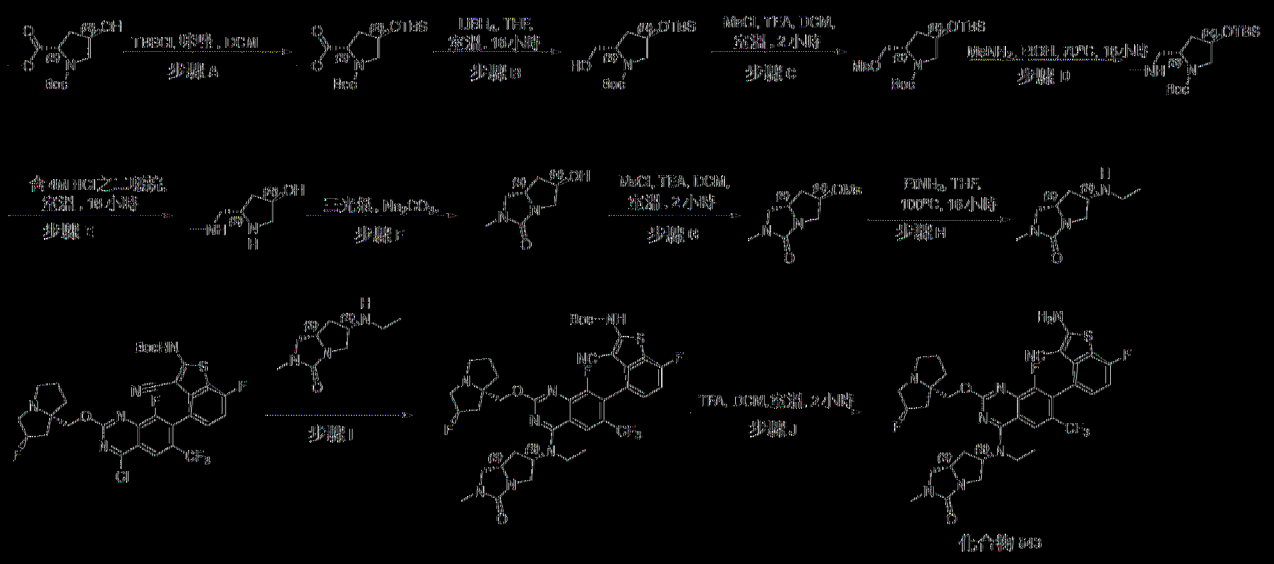


[0638] 步驟A：製備2-胺基-4-[4-[乙基-[(3S)-吡咯啶-3-基]胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈：在25℃下於氮氣氛圍下向(3S)-3-[[7-[2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-氧基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-乙基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，130 mg，0.1484 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TFA (235當量，1.0 mL，13.4 mmol)。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物2小時。藉由LCMS監測反應。在真空下濃縮所得混合物，得到呈黃色固體狀之粗物質2-胺基-4-[4-[乙基-[(3S)-吡咯啶-3-基]胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(130 mg，0.154 mmol)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 676.1 (M+H)。

[0639] 步驟B：製備(3S)-3-[[7-(2-胺基-3-氧基-7-氟-苯并噻吩-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-乙基-胺基]吡咯啶-1-甲酸甲酯：向2-胺基-4-[4-[乙基-[(3S)-吡咯啶-3-基]胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(1.00當量，130 mg，0.192 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加DIEA (5.00當

量，82 mg，0.814 mmol)。接著在-40℃下於氮氣氛圍下將氯甲酸甲酯(1.00當量，18.182 mg，0.192 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液逐滴添加至上述混合物中。在-40℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物1小時。藉由LCMS監測反應。用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物且用乙酸乙酯(10 mL x 4)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由製備型TLC (DCM:MeOH=10:1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之(3S)-3-[[7-(2-胺基-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-乙基-胺基]吡咯啶-1-甲酸甲酯(57 mg，0.0714 mmol，46.49%產率)。LCMS ESI (+) m/z 734.1 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.58-6.64 (m, 2H), 5.58 (s, 0.5H), 5.45 (s, 0.5H), 5.02-5.04 (m, 1H), 4.54-4.61 (m, 2H), 3.72-3.90 (m, 9H), 3.37-3.63 (m, 3H), 3.21-3.25 (m, 1H), 2.27-2.67 (m, 7H), 2.09 (s, 1H), 1.46-1.47 (m, 3H)。

合成實例27：2-胺基-4-((S)-4-(乙基((6S,7aS)-2-甲基-3-側氧基六氫-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-6-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物543**)



[0640] 步驟A：製備(2S,4R)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)吡咯啶-1,2-二甲酸1-(三級丁基)酯2-甲酯：在25°C下於氮氣氛圍下向(2S,4R)-4-羥基吡咯啶-1,2-二甲酸1-(三級丁基)酯2-甲酯(1.00當量，25.00 g，102 mmol)於DCM (250 mL)中之溶液中添加咪唑(2.00當量，13.88 g，204 mmol)。接著在0°C下於氮氣氛圍下將TBSCl (1.20當量，18.44 g，122 mmol)添加至上述混合物中。在25°C下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用水稀釋所得混合物且用DCM (200 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用1%至5% MeOH/DCM溶離純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(2S,4R)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)吡咯啶-1,2-二甲酸1-(三級丁基)酯2-甲酯(40.00 g，90.1 mmol，88.41%產率)。LCMS ESI (+) m/z 360.2 (M+H)。

[0641] 步驟B：製備(2S,4R)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在0°C下於氮氣氛圍下向(2S,4R)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)吡咯啶-1,2-二甲酸1-(三級丁基)酯2-甲酯(1.00當量，23.00 g，64.0 mmol)於THF (230 mL)中之溶液中逐份添加

$LiBH_4$ (3.00當量，4.18 g，192 mmol)。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用水稀釋所得混合物且用DCM (200 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到粗物質(2S,4R)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(19.60 g，53.2 mmol，83.18%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 332.3 (M+H)。

【0642】 **步驟C**：製備(2S,4R)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在25℃下向(2S,4R)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，11.5 g，34.7 mmol)於DCM (120 mL)中之溶液中添加TEA (3.00當量，10.5 g，104.2 mmol)。接著在0℃下於氮氣氛圍下將MsCl (1.20當量，4.7 g，41.6 mmol)逐滴添加至上述混合物中。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物2小時。藉由LCMS監測反應。用水稀釋所得混合物且用DCM (20 mL x 4)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之粗物質(2S,4R)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(13.5 g)。LCMS ESI (+) m/z 410.3 (M+H)。

【0643】 **步驟D**：製備(2S,4R)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-((甲基胺基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在70℃下將(2S,4R)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，14.5 g，35.4 mmol)於含30%甲胺之乙醇(100 mL)中之溶液攪拌16小時。藉由LCMS監測反應。在真空下濃縮所得混合物且藉由矽

膠管柱層析用1%至5% MeOH/DCM溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(2S,4R)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-((甲基胺基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(11.3 g，32.8 mmol，92.6%產率)。LCMS ESI (+) m/z 345.2 (M+H)。

【0644】 **步驟E**：製備(3R,5S)-5-((甲基胺基)甲基)吡咯啶-3-醇：在25℃下於氮氣氛圍下將(2S,4R)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-((甲基胺基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，5.0 g，14.5 mmol)於含4M鹽酸之二噁烷(50 mL)中之溶液攪拌16小時。藉由LCMS監測反應。在真空下濃縮所得混合物，得到呈黃色固體狀之粗物質(3R,5S)-5-((甲基胺基)甲基)吡咯啶-3-醇(1.8 g，13.8 mmol，95.17%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 131.2 (M+H)。

【0645】 **步驟F**：製備(6R,7aS)-6-羥基-2-甲基六氫-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-酮：在0℃下於氮氣氛圍下向(3R,5S)-5-((甲基胺基)甲基)吡咯啶-3-醇(1.00當量，1.5 g，11.5 mmol)於1M Na_2CO_3水溶液(30 mL)中之溶液中逐滴添加三光氣(1.60當量，5.5 g，18.4 mmol)於甲苯(100 mL)中之溶液。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用水稀釋所得混合物且用DCM (20 mL x 4)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用1%至5% MeOH/DCM溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(6R,7aS)-6-羥基-2-甲基六氫-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-酮(800 mg，5.13 mmol，44.61%產率)。LCMS ESI (+) m/z 157.2 (M+H)。

【0646】 **步驟G**：製備甲烷磺酸(6R,7aS)-2-甲基-3-側氧基六氫-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-6-基酯：向(6R,7aS)-6-羥基-2-甲基六氫-3H-吡咯并

[1,2-c]咪唑-3-酮(1.00當量，600 mg，3.8 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TEA (3.00當量，1.2 g，11.4 mmol)。接著在0℃下於氮氣氛圍下將MsCl (1.20當量，524.4 mg，4.6 mmol)逐滴添加至上述混合物中。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物2小時。藉由LCMS監測反應。用水稀釋所得混合物且用DCM (20 mL x 4)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之粗物質甲烷磺酸(6R,7aS)-2-甲基-3-側氧基六氫-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-6-基酯(650 mg)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 235.3 (M+H)。

【0647】 **步驟H：**製備(6S,7aS)-6-(乙基胺基)-2-甲基六氫-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-酮：在100℃下將甲烷磺酸(6R,7aS)-2-甲基-3-側氧基六氫-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-6-基酯(1.00當量，650 mg，2.8 mmol)於乙胺溶液(10 mL，含10%乙胺之THF)中之溶液攪拌16小時。藉由LCMS監測反應。在真空下濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析用2%至10% MeOH/DCM溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(6S,7aS)-6-(乙基胺基)-2-甲基六氫-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-酮(300 mg，1.6 mmol，57.14%產率)。LCMS ESI (+) m/z 184.2 (M+H)。

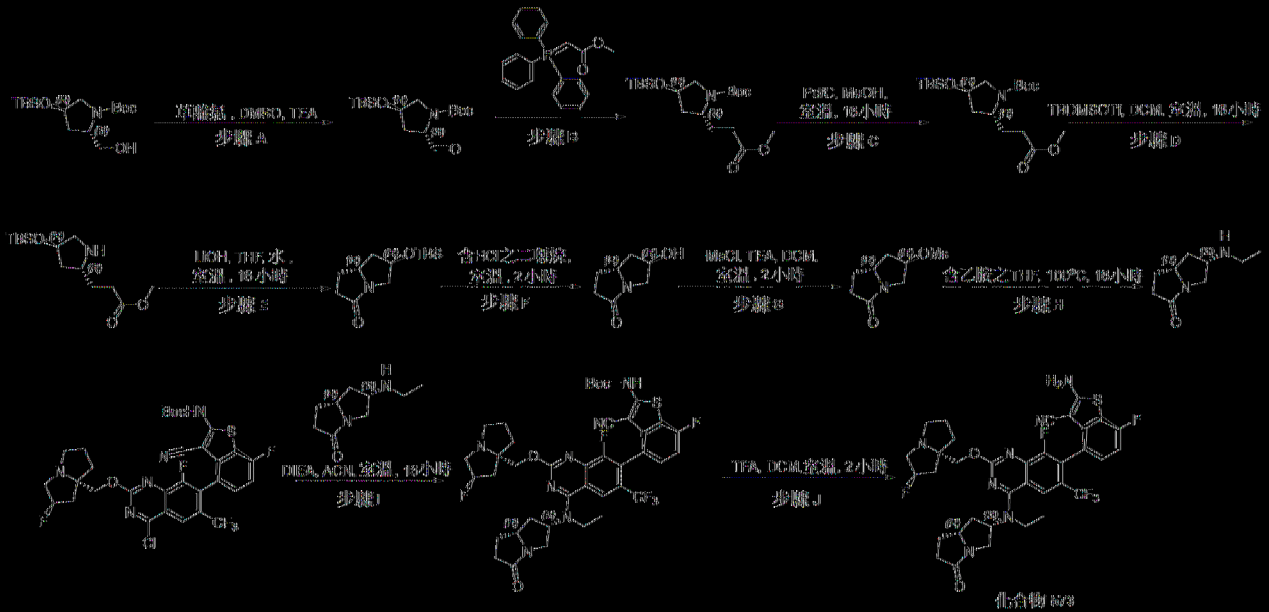
【0648】 **步驟I：**製備(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((6S,7aS)-2-甲基-3-側氧基六氫-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-6-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯：在25℃下於氮氣氛圍下向(4-((S)-4-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，100

mg，0.143 mmol)於乙腈(3 mL)中之溶液中添加(6S,7aS)-6-(乙基胺基)-2-甲基六氫-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-酮(2.00當量，52.5 mg，0.286 mmol)及DIEA (5.00當量，92.2 mg，0.715 mmol)。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用水稀釋所得混合物且用乙酸乙酯(5 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由製備型TLC (DCM:MeOH=15:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((6S,7aS)-2-甲基-3-側氧基六氫-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-6-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(50 mg，0.059 mmol，41.43%產率)。LCMS ESI (+) m/z 845.3 (M+H)。

【0649】 **步驟J**：製備2-胺基-4-((S)-4-(乙基((6S,7aS)-2-甲基-3-側氧基六氫-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-6-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈：在0℃下於氮氣氛圍下向(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((6S,7aS)-2-甲基-3-側氧基六氫-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-6-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，40 mg，0.047 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (1.0 mL)。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物2小時。藉由LCMS監測反應。用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物且用DCM (5 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由製備型TLC (DCM:MeOH=10:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-胺基-4-((S)-4-(乙基((6S,7aS)-2-甲基-3-側氧

基六氫-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-6-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(24.7 mg，0.033 mmol，70.21%產率)。LCMS ESI (+) m/z 745.2 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.22 (s, 1.5H), 4.31-4.20 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.76-3.45 (m, 6H), 3.22-3.18 (m, 3H), 2.99 (s, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.35-1.88 (m, 8H), 1.37 (s, 3H)。

合成實例28：2-胺基-4-((S)-4-(乙基((2S,7aR)-5-側氧基六氫-1H-吡咯嗪-2-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物573)



[0650] 步驟A：製備(2S,4R)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲醯基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在-78°C下於氮氣氛圍下向草醯氯(2.00當量，6.9 g，54.4 mmol)於DCM (70 mL)中之溶液中逐滴添加DMSO (4.00當量，8.5 g，108.8 mmol)。在-78°C下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物0.5小時。在-78°C下於氮氣氛圍下向上述混合物中逐滴添加(2S,4R)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲醯基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，9.0

g，27.2 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液。在-78℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物3小時。在-78℃下於氮氣氛圍下向上述混合物中逐滴添加TEA (8.00當量，22.0 g，217.6 mmol)。在0℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物1小時。藉由LCMS監測反應。藉由添加水(100 mL)淬滅反應物且用DCM (100 mL x 3)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌經合併之有機相，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用0%至30% EA/石油醚溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(2S,4R)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲醯基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(6.0 g，18.23 mmol，67.05%產率)。LCMS ESI (+) m/z 330.2 (M+H)。

【0651】 **步驟B**：製備(2S,4R)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-((E)-3-甲氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在0℃下於氮氣氛圍下向(2S,4R)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲醯基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，6.0 g，18.2 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中逐份添加2-(三苯基-15-亞磷烷基)乙酸甲酯(2.00當量，12.18 g，36.4 mmol)。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用水(100 mL)淬滅反應物且用乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌經合併之有機相，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用0%至30% EA/石油醚溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(2S,4R)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-((E)-3-甲氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(5.0 g，12.95 mmol，71.15%產率)。LCMS ESI (+) m/z 386.2 (M+H)。

【0652】 **步驟C**：製備(2R,4R)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：向(2S,4R)-4-((三級丁

基二甲基矽烷基)氧基)-2-((E)-3-甲氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，4.0 g，10.4 mmol)於MeOH (40 mL)中之溶液中添加Pd/C (1.0 g)，將反應混合物用氮氣再充三次，接著用氫氣再充三次。在室溫下於氫氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。過濾所得混合物且在真空下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之粗物質(2R,4R)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(4 g)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 388.2 (M+H)。

【0653】 **步驟D**：製備3-((2R,4R)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)吡咯啶-2-基)丙酸甲酯：在0℃下於氮氣氛圍下向(2R,4R)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，4.5 g，11.6 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中添加TBDMSOTf (1.50當量，3.9 g，17.4 mmol)及2,6-二甲基吡啶(2.00當量，3.1 g，23.2 mmol)。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用水稀釋所得混合物且用DCM (20 mL x 4)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用1%至3% MeOH/DCM溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之3-((2R,4R)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)吡咯啶-2-基)丙酸甲酯(2.0 g，6.94 mmol，59.86%產率)。LCMS ESI (+) m/z 288.1 (M+H)。

【0654】 **步驟E**：製備(6R,7aR)-6-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫-3H-吡咯嗪-3-酮：

向3-((2R,4R)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)吡咯啶-2-基)丙酸甲酯(1.00當量，2.0 g，6.9 mmol)於THF (15 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加

$LiOH.H_2O$ (2.00當量，583.3 mg，13.8 mmol)。在25℃下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用水稀釋所得混合物且用DCM (20 mL x 4)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用1%至5% MeOH/DCM溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(6R,7aR)-6-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫-3H-吡咯嗪-3-酮(1.0 g，3.91 mmol，56.67%產率)。LCMS ESI (+) m/z 256.3 (M+H)。

【0655】 **步驟F**：製備(6R,7aR)-6-羥基六氫-3H-吡咯嗪-3-酮：在25℃下於氮氣氛圍下將(6R,7aR)-6-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫-3H-吡咯嗪-3-酮(1.00當量，1.0 g，3.91 mmol)於含4M鹽酸之二噁烷(10 mL)中之溶液攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。在真空下濃縮所得混合物，得到呈黃色固體狀之粗物質(6R,7aR)-6-羥基六氫-3H-吡咯嗪-3-酮(1.0 g)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 142.2 (M+H)。

【0656】 **步驟G**：製備甲烷磺酸(2R,7aR)-5-側氧基六氫-1H-吡咯嗪-2-基酯：向(6R,7aR)-6-羥基六氫-3H-吡咯嗪-3-酮(1.00當量，1.0 g，7.1 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TEA (3.00當量，2.1 g，21.3 mmol)。接著在0℃下於氮氣氛圍下將MsCl (1.20當量，971.3 mg，8.52 mmol)逐滴添加至上述混合物中。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物2小時。藉由LCMS監測反應。用水稀釋所得混合物且用DCM (20 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之粗物質甲烷磺酸(2R,7aR)-5-側氧基六氫-1H-吡咯嗪-2-基酯(1.0 g)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI

(+) m/z 220.3 (M+H)。

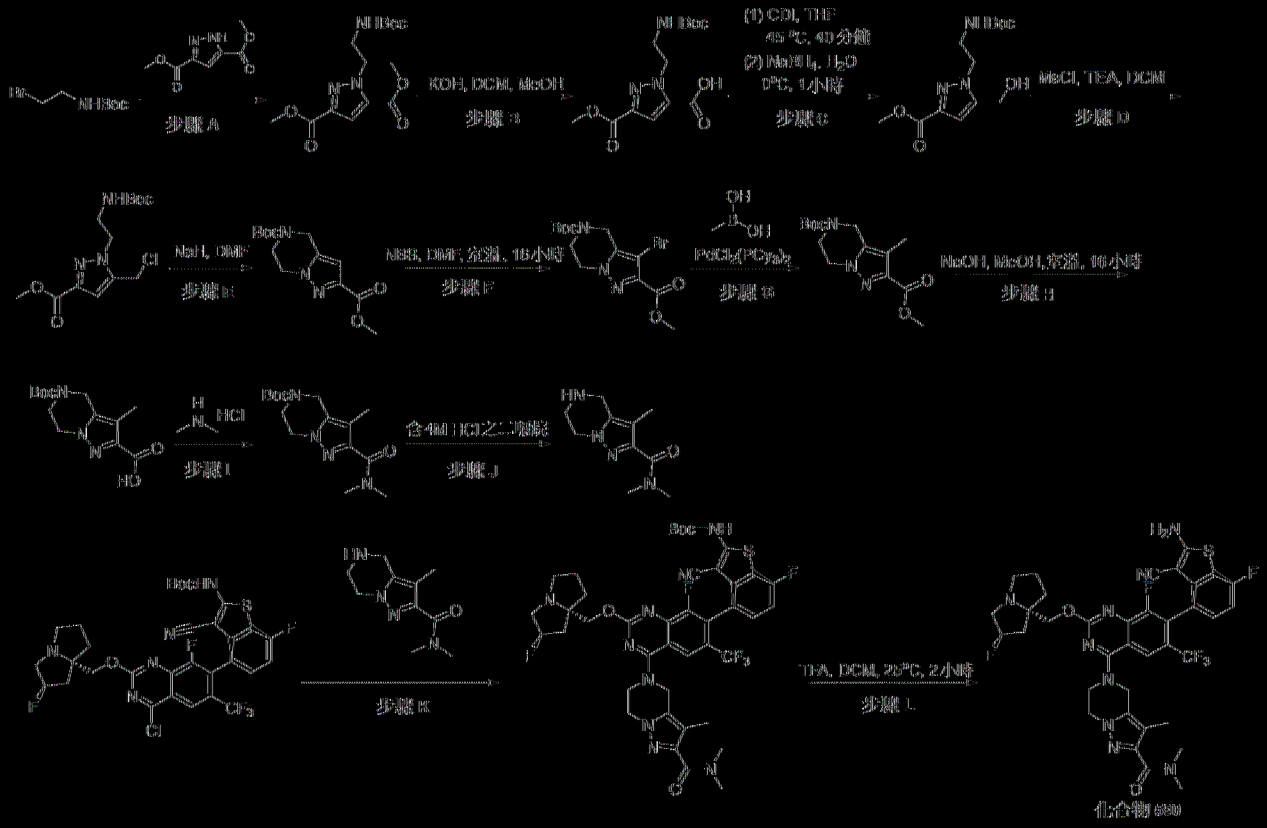
【0657】 **步驟H**：製備(6S,7aR)-6-(乙基胺基)六氫-3H-吡咯嗪-3-酮：在100℃下將甲烷磺酸(2R,7aR)-5-側氧基六氫-1H-吡咯嗪-2-基酯(1.00當量，1.0 g，4.5 mmol)於乙胺(10 mL，含10%乙胺之THF)中之溶液攪拌16小時。藉由LCMS監測反應。在真空下濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析用2%至10% MeOH/DCM溶離純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(6S,7aR)-6-(乙基胺基)六氫-3H-吡咯嗪-3-酮(150 mg，0.9 mmol，20.0%產率)。LCMS ESI (+) m/z 169.2 (M+H)。

【0658】 **步驟I**：製備(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((2S,7aR)-5-側氧基六氫-1H-吡咯嗪-2-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯：在25℃下於氮氣氛圍下向(4-((S)-4-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，80 mg，0.115 mmol)於乙腈(3 mL)中之溶液中添加(6S,7aR)-6-(乙基胺基)六氫-3H-吡咯嗪-3-酮(2.00當量，38.6 mg，0.230 mmol)及DIEA (5.00當量，74.2 mg，0.575 mmol)。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用水稀釋所得混合物且用乙酸乙酯(5 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由製備型TLC (DCM:MeOH=15:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((2S,7aR)-5-側氧基六氫-1H-吡咯嗪-2-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(50 mg，0.060

mmol，52.44%產率)。LCMS ESI (+) m/z 830.2 (M+H)。

【0659】**步驟J**：製備2-胺基-4-((S)-4-(乙基((2S,7aR)-5-側氧基六氫-1H-吡咯嗪-2-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈：在0℃下於氮氣氛圍下向(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((2S,7aR)-5-側氧基六氫-1H-吡咯嗪-2-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，50 mg，0.060 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (1.0 mL)。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物2小時。藉由LCMS監測反應。用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅反應物且用DCM (5 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由製備型TLC (DCM:MeOH=10:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-胺基-4-((S)-4-(乙基((2S,7aR)-5-側氧基六氫-1H-吡咯嗪-2-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(28.5 mg，0.039 mmol，65.16%產率)。LCMS ESI (+) m/z 730.1 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.14-5.12 (m, 1H), 4.26-4.11 (m, 4H), 3.87-3.79 (m, 3H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.23-3.19 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.75-2.66 (m, 3H), 2.41-2.12 (m, 5H), 1.99-1.88 (m, 4H), 1.49-1.46 (m, 3H)。

合成實例29：5-((S)-7-(2-胺基-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-N,N,3-三甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲醯胺(**化合物590**)



[0660] 步驟A：製備1-(2-((三級丁氧基羰基)胺基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯：在25℃下向N-(2-溴乙基)胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，60.00 g，267.6 mmol)及1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯(0.770當量，38.1 g，206.1 mmol)於DMF (300 mL)中之混合物中添加碳酸鉀(3.00當量，110.7 g，804 mmol)。在40℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物12小時。藉由TLC (PE: EA = 2:1)監測反應。用水(300 mL)淬滅反應物，且用乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取。用鹽水(300 mL)洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用0%至50% EA/石油醚溶離純化殘餘物，得到1-(2-((三級丁氧基羰基)胺基)乙基)吡唑-3,5-二甲酸二甲酯(53.5 g，151.23 mmol，56.51%產率)。LCMS ESI (+) m/z 328.1 (M+H)。

[0661] 步驟B：製備1-(2-((三級丁氧基羰基)胺基)乙基)-3-(甲氧基羰基)-1H-吡唑-5-甲酸：在0℃下向1-(2-((三級丁氧基羰基)胺基)乙基)吡

唑-3,5-二甲酸二甲酯(1.00當量，11.80 g，36.0 mmol)於DCM (35 mL)及甲醇(45 mL)中之溶液中添加KOH (1.00當量，2.02 g，36.0 mmol)。在25℃下攪拌所得溶液12小時。藉由LCMS監測反應。用水(200 mL)稀釋混合物且用DCM (100 mL x 3)萃取。用HCl (1 mol/L)將水相調整至pH=1且在真空中蒸發。接著藉由凍乾對殘餘物進行乾燥，得到2-[2-(三級丁氧基羰基胺基)乙基]-5-甲氧基羰基-吡唑-3-甲酸(6.30 g，20.0 mmol，55.46%產率)。LCMS ESI (+) m/z 314.1 (M+H)。

【0662】 **步驟C**：製備1-(2-((三級丁氧基羰基)胺基)乙基)-5-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯：向2-[2-(三級丁氧基羰基胺基)乙基]-5-甲氧基羰基-吡唑-3-甲酸(1.00當量，41.20 g，131 mmol)於THF (410 mL)中之溶液中添加N,N-羰基二咪唑(1.30當量，27.72 g，171 mmol)。在45℃下於氮氣氛圍下攪拌反應混合物40分鐘。將所得混合物冷卻至0℃。接著在0℃下於氮氣氛圍下將硼氫化鈉(4.00當量，19.90 g，526 mmol)於水(205 mL)中之溶液逐滴添加至上述混合物中。在0℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物1小時。藉由LCMS監測反應。用水(1 L)淬滅所得混合物且用乙酸乙酯(500 mL x 3)萃取。用水(1 L)及鹽水(1 L)洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用0%至2% MeOH/DCM溶離純化殘餘物，得到1-[2-(三級丁氧基羰基胺基)乙基]-5-(羥基甲基)吡唑-3-甲酸甲酯(32.00 g，105 mmol，79.51%產率)。LCMS ESI (+) m/z 300.1 (M+H)。

【0663】 **步驟D**：製備1-(2-((三級丁氧基羰基)胺基)乙基)-5-(氯甲基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯：向1-[2-(三級丁氧基羰基胺基)乙基]-5-(羥基甲基)吡唑-3-甲酸甲酯(1.00當量，26.00 g，86.9 mmol)於DCM (300 mL)中

之溶液中添加TEA (2.00當量，17.55 g，174 mmol)。將所得混合物冷卻至0℃，接著在0℃下於氮氣氛圍下將甲烷磺醯氯(2.00當量，1.1 g，9.50 mmol)逐滴添加至上述混合物中。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物2小時。藉由LCMS監測反應。用水淬滅反應物且用DCM (30 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用0%至33%乙酸乙酯/石油醚溶離純化殘餘物，得到1-[2-(三級丁氧基羰基胺基)乙基]-5-(氯甲基)吡唑-3-甲酸甲酯(26.00 g，73.6 mmol，84.77%產率)。LCMS ESI (+) m/z 318.1 (M+H)。

【0664】 **步驟E**：製備6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,5(4H)-二甲酸5-(三級丁基)酯2-甲酯：在0℃下於氮氣氛圍下向1-[2-(三級丁氧基羰基胺基)乙基]-5-(氯甲基)吡唑-3-甲酸甲酯(1.00當量，35.00 g，110 mmol)於DMF (350 mL)中之溶液中添加NaH (2.20當量，5.82 g，242 mmol)。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用水淬滅反應物且用乙酸乙酯(30 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,5(4H)-二甲酸5-(三級丁基)酯2-甲酯(5.90 g，18.5 mmol，16.84%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 282.1 (M+H)。

【0665】 **步驟F**：製備3-溴-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,5(4H)-二甲酸5-(三級丁基)酯2-甲酯：在25℃下於氮氣氛圍下向6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,5(4H)-二甲酸5-(三級丁基)酯2-甲酯(1.00當量，1.00 g，3.55 mmol)於DMF (12 mL)中之溶液中添加NBS (1.50當量，0.95 g，5.33 mmol)。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測

反應。用水淬滅反應物且用乙酸乙酯(30 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用0%至33% EA/石油醚溶離純化殘餘物，得到3-溴-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,5(4H)-二甲酸5-(三級丁基)酯2-甲酯(630 mg，1.55 mmol，43.67%產率)。LCMS ESI (+) m/z 360.0, 362 (M+H)。

【0666】 **步驟G**：製備3-甲基-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,5(4H)-二甲酸5-(三級丁基)酯2-甲酯：在25℃下於氮氣氛圍下向3-溴-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,5(4H)-二甲酸5-(三級丁基)酯2-甲酯(1.00當量，600 mg，1.67 mmol)及甲基硼酸(2.00當量，199 mg，3.33 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物中添加Cs_2CO_3 (3.00當量，1628 mg，5.00 mmol)及$PdCl_2(PCy_3)_2$ (0.200當量，246 mg，0.333 mmol)。在70℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用水淬滅反應物且用乙酸乙酯(30 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到3-甲基-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,5(4H)-二甲酸5-(三級丁基)酯2-甲酯(450 mg，1.41 mmol，84.91%產率)。LCMS ESI (+) m/z 296.2 (M+H)。

【0667】 **步驟H**：製備5-(三級丁氧基羰基)-3-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸：在25℃下向3-甲基-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,5(4H)-二甲酸5-(三級丁基)酯2-甲酯(1.00當量，450 mg，1.52 mmol)於甲醇(4 mL)中之溶液中添加2.5 M NaOH (水溶液) (4.0 mL)。在25℃下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用1N HCl將所得混合物酸化至pH=3且用乙酸乙酯(30 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到5-三級丁氧基羰基-3-甲基-

6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(380 mg，1.30 mmol，85.46%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 282.1 (M+H)。

【0668】 **步驟I**：製備2-(二甲基胺甲醯基)-3-甲基-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-甲酸三級丁酯：在25℃下於氮氣氛圍下向5-三級丁氧基羰基-3-甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(1.00當量，380 mg，1.35 mmol)及二甲胺鹽酸鹽(1.00當量，110 mg，1.35 mmol)於DCM (5 mL)中之混合物中添加EDCI (1.00當量，259 mg，1.35 mmol)、HOBt (1.00當量，182.52 mg，1.35 mmol)及DIEA (3.00當量，523 mg，4.05 mmol)。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用水淬滅反應物且用DCM (30 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由製備型TLC (DCM:MeOH=15:1)純化殘餘物，得到2-(二甲基胺甲醯基)-3-甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-甲酸三級丁酯(295 mg，0.934 mmol，69.17%產率)。LCMS ESI (+) m/z 309.2 (M+H)。

【0669】 **步驟J**：製備N,N,3-三甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲醯胺：在25℃下將2-(二甲基胺甲醯基)-3-甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-甲酸三級丁酯(1.00當量，295 mg，0.957 mmol)於含4M HCl之二噁烷(5.0 mL)中之溶液攪拌1小時。藉由LCMS監測反應。濃縮反應混合物，得到N,N,3-三甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲醯胺(230 mg，0.994 mmol)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 209.1 (M+H)。

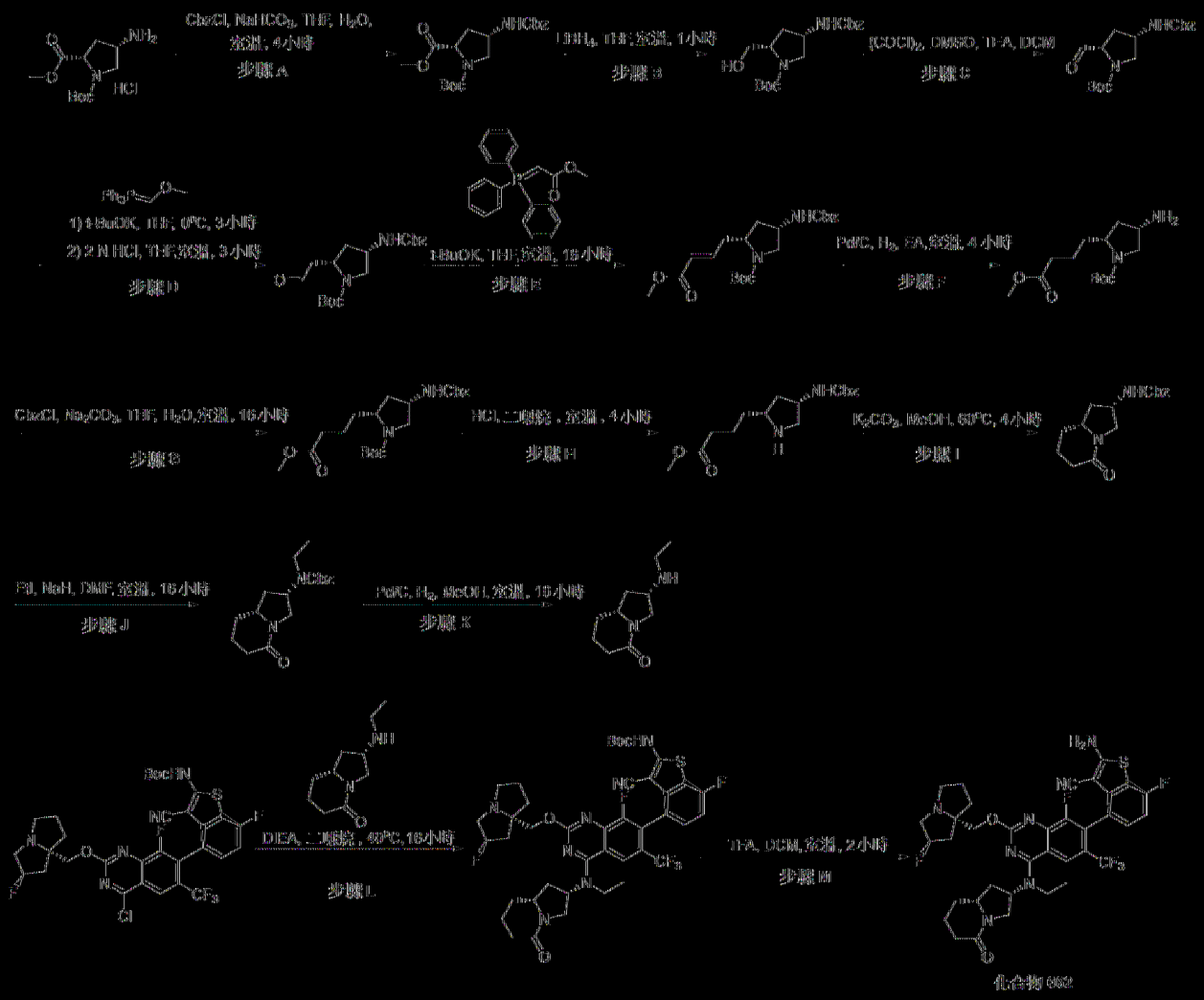
【0670】 **步驟K**：製備(3-氰基-4-((S)-4-(2-(二甲基胺甲醯基)-3-甲

基-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯：在25℃下於氮氣氛圍下向N,N,3-三甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲醯胺(2.00當量，30 mg，0.143 mmol)於乙腈(3 mL)中之溶液中添加N-[4-[4-氯-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，50 mg，0.0716 mmol)及DIEA (5.00當量，46 mg，0.358 mmol)。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用水淬滅反應物且用乙酸乙酯(30 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由製備型TLC (DCM:MeOH=15:1)純化殘餘物，得到N-[3-氰基-4-[4-[2-(二甲基胺甲醯基)-3-甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(30 mg，0.0301 mmol，42.09%產率)。LCMS ESI (+) m/z 870.3 (M+H)。

【0671】 **步驟L**：製備5-((S)-7-(2-胺基-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-N,N,3-三甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲醯胺：在0℃下於氮氣氛圍下向N-[3-氰基-4-[4-[2-(二甲基胺甲醯基)-3-甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，30 mg，0.0345 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (389當量，1.0 mL，13.4 mmol)。在25℃下

攪拌所得混合物1小時。藉由LCMS監測反應。用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅反應物且用DCM (10 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由製備型TLC (DCM:MeOH=10:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之5-[7-(2-胺基-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-N,N,3-三甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲醯胺(20 mg，0.0244 mmol，70.62%產率)。LCMS ESI (+) m/z 770.2 (M+H)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.06-6.95 (m, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.10 (s, 2H), 4.56-4.22 (m, 6H), 3.29-2.92 (m, 10H), 2.40-1.82 (m, 9H)。

合成實例30：製備2-胺基-4-((S)-4-(乙基((2S,8aR)-5-側氧基八氫吲嗪-2-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物662**)



[(06/2)] 步驟A：製備(2S,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)吡咯啶-1,2-二甲酸1-(三級丁基)酯2-甲酯：在室溫下於氮氣氛圍下向(2S,4S)-4-胺基吡咯啶-1,2-二甲酸1-(三級丁基)酯2-甲酯(1.00當量，5.00 g，0.020 mol)於THF (25 mL)中之溶液中添加水(25 mL)及$NaHCO_3$ (2.00當量，3.44 g，0.040 mol)。接著在0°C下於氮氣氛圍下將氯甲酸苯甲酯(1.20當量，4.09 g，0.024 mol)逐滴添加至上述混合物中。在室溫下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用乙酸乙酯(25 mL x 3)萃取所得混合物。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用10%至35%乙酸乙酯/石油醚溶離純化殘餘物，得到呈無色油狀之(2S,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)吡咯啶-

1,2-二甲酸1-(三級丁基)酯2-甲酯(6.51 g，0.017 mol，86.11%產率)。LCMS ESI (+) m/z 323.1 (M+H-56)。

【0673】 **步驟B**：製備(2S,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在0℃下於氮氣氛圍下向硼氫化鋰(1.50當量，0.55 g，0.026 mol)於THF (65 mL)中之混合物中逐滴添加(2S,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)吡咯啶-1,2-二甲酸1-(三級丁基)酯2-甲酯(1.00當量，6.51 g，0.017 mol)於THF (25 mL)中之溶液。在室溫下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物1小時。藉由LCMS監測反應。用冰水淬滅反應物且用乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用10%至30% EA/石油醚溶離純化殘餘物，得到呈無色油狀之(2S,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(4.5 g，0.013 mol，76.47%產率)。LCMS ESI (+) m/z 251.1 (M+H-100), 295.1 (M+H-56)。

【0674】 **步驟C**：製備(2S,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-甲醯基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在-78℃下於氮氣氛圍下經30分鐘向草醯氯(2.00當量，2.17 g，17.1 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中逐滴添加DMSO (4.00當量，2.68 g，34.2 mmol)。在-78℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物1小時。在-78℃下於氮氣氛圍下經10分鐘向上述混合物中逐滴添加(2S,4S)-4-(苯甲氧基羰基胺基)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，3.00 g，8.56 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液。在-78℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物4小時。接著在-78℃下於氮氣氛圍下經30分鐘將TEA (8.00當量，9.5 mL，68.5 mmol)逐滴添加至上述混合物中。在-78℃下於氮氣氛圍下再攪拌所得混合物1小時。藉由TLC監測反應。用冰水淬

滅所得混合物，用乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用20%至50% EA/石油醚溶離純化殘餘物，得到呈無色油狀之(2S,4S)-4-(苯甲氧基羰基胺基)-2-甲醯基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.10 g，5.73 mmol，66.89%產率)。LCMS ESI (+) m/z 248.8 (M+H-100), 292.8 (M+H-56)。

【0675】 **步驟D**：製備(2S,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(2-側氧基乙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在0℃下於氮氣氛圍下向(甲氧基亞甲基)三苯基-15-磷烷(2.00當量，4.12 g，12.06 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加三級丁醇鉀(2.50當量，1.73 g，15.07 mmol)。接著在0℃下於氮氣氛圍下將(2S,4S)-4-(苯甲氧基羰基胺基)-2-甲醯基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，2.10 g，5.73 mmol)逐滴添加至上述混合物中。在室溫下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物3小時。藉由LCMS監測反應。在0℃下藉由添加水淬滅反應物，用乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮。將殘餘物溶解於THF (50 mL)中且在0℃下於氮氣氛圍下添加2N HCl (30 mL)。在室溫下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物3小時。藉由LCMS監測反應。用冰水淬滅反應物，用乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用20%至30% EA/石油醚溶離純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(2S,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(2-側氧基乙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(910 mg，2.51 mmol，43.80%產率)。LCMS ESI (+) m/z 263.1 (M+H-100), 307.1 (M+H-56)。

【0676】 **步驟E**：製備(2R,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-((E)-4-甲氧基-4-側氧基丁-2-烯-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在0℃下於氮氣氛

圍下向(2S,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(2-側氧基乙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，910 mg，2.51 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加三級丁醇鉀(2.50當量，702 mg，6.27 mmol)。接著在0℃下於氮氣氛圍下將2-(三苯基-15-亞磷烷基)乙酸甲酯(1.50當量，1.26 g，3.76 mmol)逐滴添加至上述混合物中。在室溫下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。用水淬滅反應物且用乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用10%至30%乙酸乙酯/石油醚溶離純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(2R,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-((E)-4-甲氧基-4-側氧基丁-2-烯-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(870 mg，2.08 mmol，82.92%產率)。LCMS ESI (+) m/z 318.8 (M+H-100), 362.8 (M+H-56)。

【0677】 **步驟F**：製備(2R,4S)-4-胺基-2-(4-甲氧基-4-側氧基丁基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：向(2R,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-((E)-4-甲氧基-4-側氧基丁-2-烯-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，870 mg，2.08 mmol)於乙酸乙酯(10 mL)中之溶液中添加Pd/C (200 mg)。在25℃下於氫氣氛圍下攪拌所得混合物4小時。藉由LCMS監測反應。過濾所得混合物且在真空下濃縮濾液，得到呈無色油狀之(2R,4S)-4-胺基-2-(4-甲氧基-4-側氧基丁基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(500 mg，1.75 mmol，84.05%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 186.8 (M+H-100)。

【0678】 **步驟G**：製備(2R,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(4-甲氧基-4-側氧基丁基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在室溫下於氮氣氛圍下向(2R,4S)-4-胺基-2-(4-甲氧基-4-側氧基丁基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00

當量，500 mg，1.75 mmol)於THF (5 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加$NaHCO_3$ (2.00當量，293.7 mg，3.49 mmol)。接著在0℃下於氮氣氛圍下將氯甲酸苯甲酯(1.20當量，358.2 mg，2.10 mmol)逐滴添加至上述混合物中。在室溫下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用乙酸乙酯(10 mL x 3)萃取所得混合物。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用10%至35% EA/石油醚溶離純化殘餘物，得到呈無色油狀之(2R,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(4-甲氧基-4-側氧基丁基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(650 mg，1.55 mmol，88.43%產率)。LCMS ESI (+) m/z 320. 9 (M+H-100)。

【0679】 **步驟H：**製備4-((2R,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)吡咯啶-2-基)丁酸甲酯：在25℃下於氮氣氛圍下向(2R,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(4-甲氧基-4-側氧基丁基)吡咯啶-1-甲酸丁酯(1.00當量，650 mg，1.55 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加含4M HCl之二噁烷(5 mL)。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物4小時。藉由LCMS監測反應。在真空下移除溶劑，得到呈無色油狀之4-((2R,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)吡咯啶-2-基)丁酸甲酯(590 mg，1.84 mmol，粗物質)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 321.1 (M+H)。

【0680】 **步驟I：**製備((2S,8aR)-5-側氧基八氫吲嗪-2-基)胺基甲酸苯甲酯：在25℃下於氮氣氛圍下向4-((2R,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)吡咯啶-2-基)丁酸甲酯(1.00當量，590 mg，1.84 mmol，粗物質)於MeOH (8 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (1.50當量，380.88 mg，2.76 mmol)。在60℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物4小時。藉由LCMS監測反應。用水淬滅反應物且用乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，

經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用20%至50% EA/石油醚溶離純化殘餘物，得到呈白色固體狀之((2S,8aR)-5-側氧基八氫吲嗪-2-基)胺基甲酸苯甲酯(300 mg，1.04 mmol，56.52%產率)。LCMS ESI (+) m/z 288.9 (M+H)。

【0681】 **步驟J**：製備乙基((2S,8aR)-5-側氧基八氫吲嗪-2-基)胺基甲酸苯甲酯：在0℃下於氮氣氛圍下向DMF溶劑(10 mL)中添加NaH (1.50當量，98 mg，1.47 mmol)。接著在0℃下於氮氣氛圍下將N-[(2S,8aR)-5-側氧基-2,3,6,7,8,8a-六氫-1H-吲嗪-2-基]胺基甲酸苯甲酯(1.00當量，282 mg，0.978 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液逐滴添加至上述混合物中。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物1小時。接著在0℃下於氮氣氛圍下將含C_2H_5I (2.00當量，305 mg，1.96 mmol)之DMF (1 mL)逐滴添加至上述混合物中。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用冰水淬滅所得混合物且用乙酸乙酯(20 mL x 4)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用2%至10% MeOH/DCM溶離純化殘餘物，得到呈棕色油狀之乙基((2S,8aR)-5-側氧基八氫吲嗪-2-基)胺基甲酸苯甲酯(240 mg，0.721 mmol，73.69%產率)。LCMS ESI (+) m/z 317.2 (M+H)。

【0682】 **步驟K**：製備(2S,8aR)-2-(乙基胺基)六氫吲嗪-5(1H)-酮：向N-[(2S,8aR)-5-側氧基-2,3,6,7,8,8a-六氫-1H-吲嗪-2-基]-N-乙基-胺基甲酸苯甲酯(1.00當量，100 mg，0.316 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加Pd/C (25 mg)及$Pd(OH)_2$ (25 mg)。在25℃下於氫氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。過濾所得混合物且在真空下濃縮濾液，得到呈無色油狀之(2S,8aR)-2-(乙基胺基)六氫吲嗪-5(1H)-酮(60

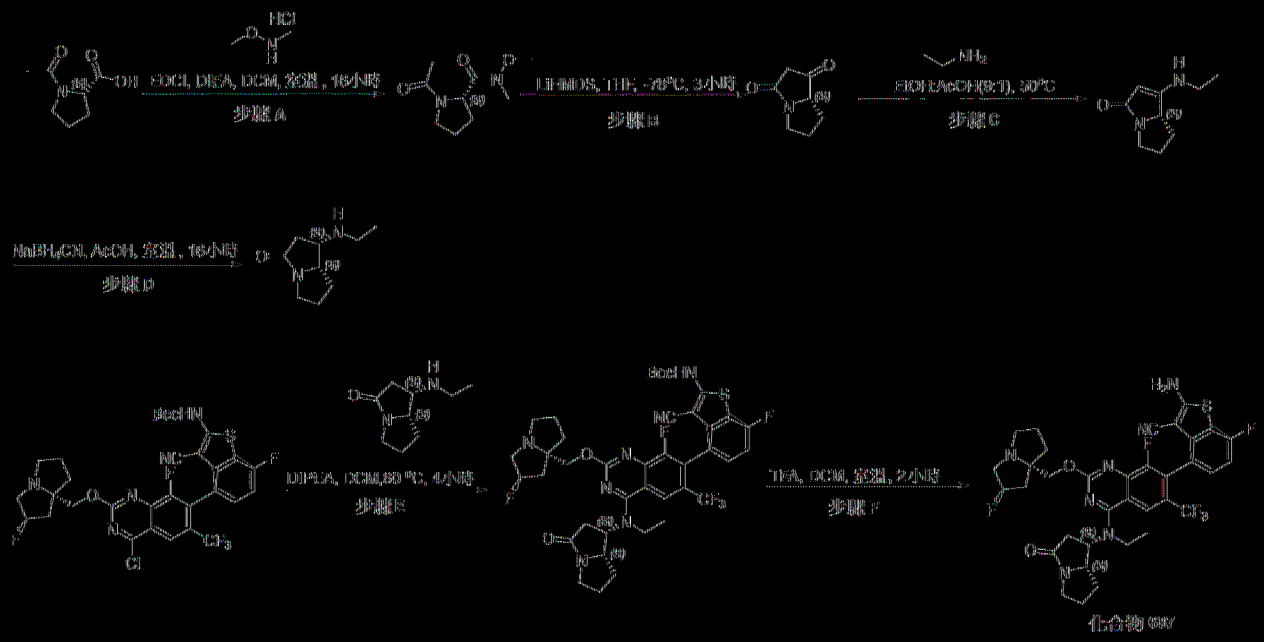
mg，0.263 mmol，83.32%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 183.1 (M+H)。

【0683】 **步驟L**：製備(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((2S,8aR)-5-側氧基八氫吲嗪-2-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯：在40℃下於氮氣氛圍下向N-[4-[4-氯-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，70 mg，0.100 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液中添加DIPEA (5.00當量，0.089 mL，0.501 mmol)及(2S,8aR)-2-(乙基胺基)六氫吲嗪-5(1H)-酮(1.20當量，22 mg，0.120 mmol)。在40℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用水稀釋所得混合物且用乙酸乙酯(10 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由製備型TLC (DCM:MeOH=20:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((2S,8aR)-5-側氧基八氫吲嗪-2-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(50 mg，0.0563 mmol，56.13%產率)。LCMS ESI (+) m/z 844.3 (M+H)。

【0684】 **步驟M**：製備2-胺基-4-((S)-4-(乙基((2S,8aR)-5-側氧基八氫吲嗪-2-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈：在25℃下向(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((2S,8aR)-5-側氧基八氫吲嗪-2-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-

7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，50 mg，0.0593 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL)。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物2小時。藉由LCMS監測反應。在真空下濃縮所得混合物且用飽和碳酸氫鈉水溶液將殘餘物調整至pH 8，接著用乙酸乙酯(10 mL x 3)萃取。用水及鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由製備型TLC (DCM:MeOH=12:1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之2-胺基-4-((S)-4-(乙基((2S,8aR)-5-側氧基八氫吲嗪-2-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(27.8 mg，0.0367 mmol，63.18%產率)。LCMS ESI (+) m/z 744.2 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (d, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.39-5.34 (m, 0.5H), 5.25-5.20 (m, 0.5H), 5.02-4.92 (m, 1H), 4.36-4.16 (m, 3H), 3.91-3.68 (m, 4H), 3.28-3.17 (m, 3H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.45-1.75 (m, 14H), 1.49-1.42 (m, 3H)。

合成實例31：製備2-胺基-4-((S)-4-(乙基((1S,7aS)-3-側氧基六氫-1H-吡咯嗪-1-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物697**)



[0685] 步驟A：製備(S)-1-乙醯基-N-甲氧基-N-甲基吡咯啶-2-甲醯胺：在室溫下於氮氣氛圍下向1-乙醯基吡咯啶-2-甲酸(1.00當量，5 g，31.8 mmol)於DCM (60 mL)中之溶液中添加EDCI (2.00當量，12.2 g，63.6 mmol)、HOBT (2.00當量，8.6 g，63.6 mmol)及DIPEA (4.00當量，16.41 g，127 mmol)。在室溫下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物10分鐘。接著添加*N,O*-二甲基羥胺(1.50當量，4.65 g，47.7 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2小時。藉由LCMS監測反應。藉由添加水(20 mL)淬滅反應物且用乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取。用水(10 mL x 2)及鹽水(10 mL x 2)洗滌經合併之有機相，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析(DCM/MeOH = 20:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(S)-1-乙醯基-N-甲氧基-N-甲基吡咯啶-2-甲醯胺(3 g，12.0 mmol，37.68%產率)。LCMS ESI (+) m/z 201.23 (M+H)。

[0686] 步驟B：製備(S)-四氫-1H-吡咯嗪-1,3(2H)-二酮：在-78°C下於氮氣氛圍下向(S)-1-乙醯基-N-甲氧基-N-甲基吡咯啶-2-甲醯胺(1.00當量，3 g，15.0 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中逐滴添加LiHMDS

(2.00當量，30 mL，30.0 mmol)。在-30℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物3小時。藉由LCMS監測反應。在0℃下藉由添加水(10 mL)淬滅所得混合物且用乙酸乙酯(10 mL x 3)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌經合併之有機相，經無水硫酸鈉乾燥，在真空下濃縮，得到(S)-四氫-1H-吡咯嗪-1,3(2H)-二酮(2 g，8.62 mmol，57.56%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 140.2 (M+H)。

【0687】 **步驟C**：製備(S)-1-(乙基胺基)-5,6,7,7a-四氫-3H-吡咯嗪-3-酮：在氮氣氛圍下向(S)-四氫-1H-吡咯嗪-1,3(2H)-二酮(1.00當量，2 g，14.3 mmol)於乙醇(9 mL)及AcOH (1 mL)中之溶液中添加乙胺於EtOH (5 mL)中之溶液。在50℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物3小時。藉由LCMS監測反應。接著藉由添加水(10 mL)淬滅所得混合物且用乙酸乙酯(10 mL x 3)萃取。用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌經合併之有機相，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮，得到(S)-1-(乙基胺基)-5,6,7,7a-四氫-3H-吡咯嗪-3-酮，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (+) m/z 167.11 (M+H)。

【0688】 **步驟D**：製備(1S,7aS)-1-(乙基胺基)六氫-3H-吡咯嗪-3-酮：在0℃下於氮氣氛圍下向(S)-1-(乙基胺基)-5,6,7,7a-四氫-3H-吡咯嗪-3-酮(1.00當量，2 g，12.05 mmol)於乙酸(15 mL)中之溶液中添加$NaBH_3CN$ (2.00當量，1.5 g，9 mmol)。在室溫下於氮氣氛圍下攪拌所得溶液16小時。藉由LCMS監測反應。接著藉由添加水(10 mL)淬滅反應物且用乙酸乙酯(10 mL x 3)萃取。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機相且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析用1%至5% MeOH/DCM溶離純化殘餘物，得到(1S,7aS)-1-(乙基胺基)六氫-3H-吡咯嗪-3-酮(400 mg，2.4 mmol，

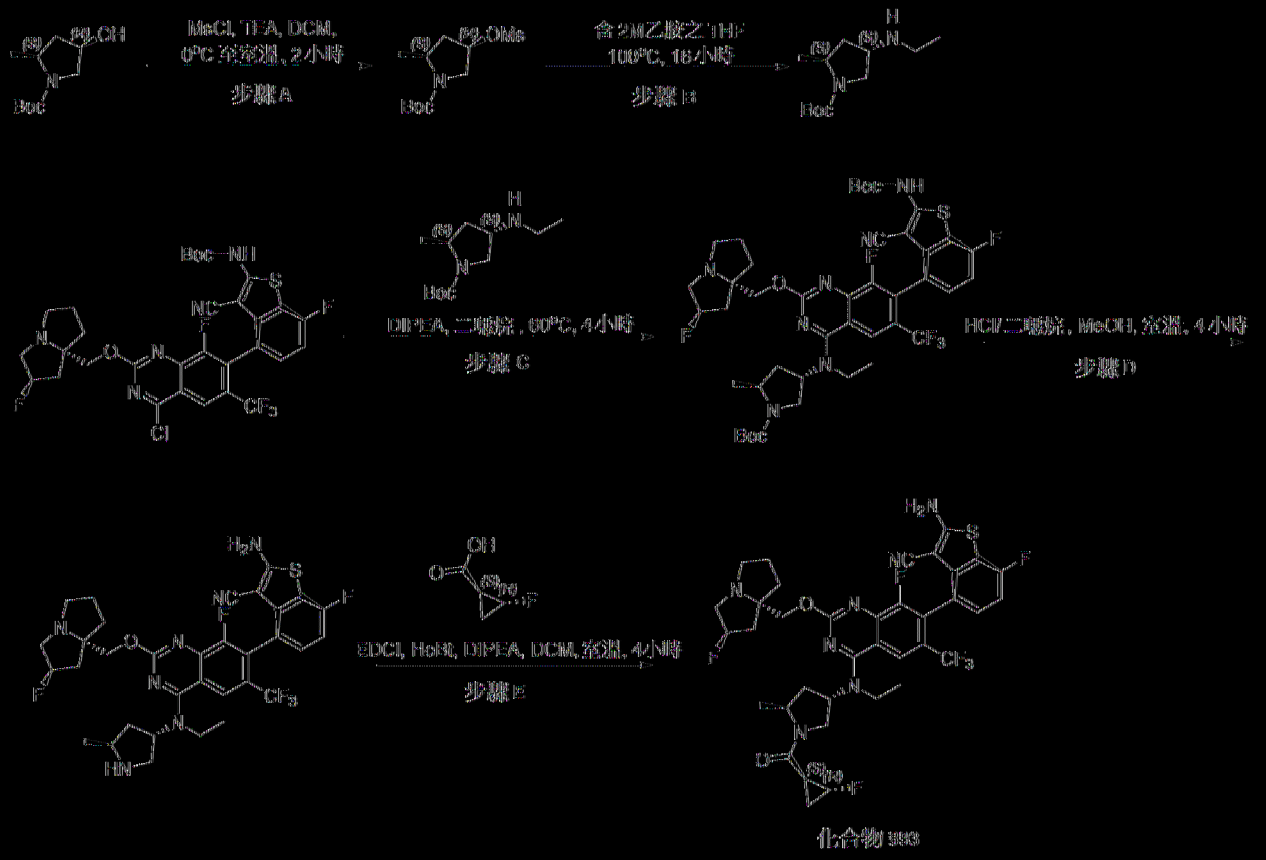
20%產率)。LCMS ESI (+) m/z 169.13 (M+H)。

【0689】 **步驟E**：製備(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((1S,7aS)-3-側氧基六氫-1H-吡咯嗪-1-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯：在氮氣氛圍下向N-[4-[4-氯-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，50 mg，0.0716 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)中之溶液中添加DIPEA (3.00當量，28 mg，0.215 mmol)及(1S,7aS)-1-(乙基胺基)六氫-3H-吡咯嗪-3-酮(2.00當量，24 mg，0.143 mmol)。在60℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物4小時。藉由LCMS監測反應。藉由添加水(5 mL)淬滅所得混合物且用乙酸乙酯(10 mL x 3)萃取。用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌經合併之有機相，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由製備型TLC (DCM/MeOH=10:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((1S,7aS)-3-側氧基六氫-1H-吡咯嗪-1-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(20 mg，0.0193 mmol，26.92%產率)。LCMS ESI (+) m/z 830.3 (M+H)。

【0690】 **步驟F**：製備2-胺基-4-((S)-4-(乙基((1S,7aS)-3-側氧基六氫-1H-吡咯嗪-1-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈：在氮氣氛圍下向(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((1S,7aS)-3-側氧基六氫-1H-吡咯嗪-1-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯

(1.00當量，30 mg，0.0362 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL)。在室溫下於氮氣氛圍下攪拌所得溶液2小時。藉由LCMS監測反應。用CH_2Cl_2 (2 mL)稀釋所得混合物且用碳酸氫鈉溶液鹼化至pH 9且用CH_2Cl_2 (5 mL x 3)萃取。用水(3 mL)及鹽水(2 mL)洗滌經合併之有機相，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-胺基-4-((S)-4-(乙基((1S,7aS)-3-側氧基六氫-1H-吡咯嗪-1-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(5.4 mg，0.00736 mmol，20.35%產率)。LCMS ESI (+) m/z 730.2 (M+H)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.47 (s, 0.5H), 5.34 (s, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 4.41-4.34 (m, 3H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.61-3.48 (m, 5H), 3.30-3.15 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.87-1.98 (m, 9H), 1.54-1.36 (m, 4H)。

合成實例32：製備2-胺基-4-((S)-4-(乙基((3S,5S)-1-((1S,2R)-2-氟環丙烷-1-羰基)-5-甲基吡咯啶-3-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物893**)



[0691] 步驟A：製備(2S,4R)-2-甲基-4-((甲基磺醯基)氧基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：在室溫下於氮氣氛圍下向(2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，1.00 g，4.97 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TEA (3.00當量，1506 mg，14.9 mmol)。接著在0°C下於氮氣氛圍下將MsCl (1.50當量，854 mg，7.45 mmol)逐滴添加至上述混合物中。在室溫下於氮氣氛圍下攪拌所得溶液2小時。藉由LCMS監測反應。用水淬滅所得混合物，用DCM (10 mL x 3)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌經合併之有機相，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之(2S,4R)-2-甲基-4-甲基磺醯氧基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.50 g，4.56 mmol，91.86%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS (ESI, m/z): 280.2 [M+H]。

[0692] 步驟B：製備(2S,4S)-4-(乙基胺基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸

三級丁酯：向(2S,4R)-2-甲基-4-甲基磺醯氧基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，1.50 g，5.37 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加含4M乙胺之EtOH (20 mL)。在100℃下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。在真空下濃縮所得混合物。藉由管柱層析(DCM/MeOH =15/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(2S,4S)-4-(乙基胺基)-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(329 mg，1.41 mmol，26.30%產率)。LCMS (ESI, m/z): 229.2 [M+H]。

【0693】 **步驟C**：製備(2S,4S)-4-(((S)-7-(2-((三級丁氧基羰基)胺基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(乙基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯：向(4-((S)-4-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，700 mg，1.00 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加(2S,4S)-4-(乙基胺基)-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.40當量，321 mg，1.40 mmol)及DIPEA (5.00當量，0.89 mL，5.01 mmol)。在60℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物4小時。藉由LCMS監測反應。藉由添加水(10 mL)淬滅所得混合物且用乙酸乙酯(10 mL x 3)萃取。用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌有機相，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。藉由製備型TLC (DCM/MeOH =10/1)純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之(2S,4S)-4-(((S)-7-(2-((三級丁氧基羰基)胺基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(乙基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(620 mg，0.620 mmol，61.83%產率)。LCMS (ESI, m/z): 890

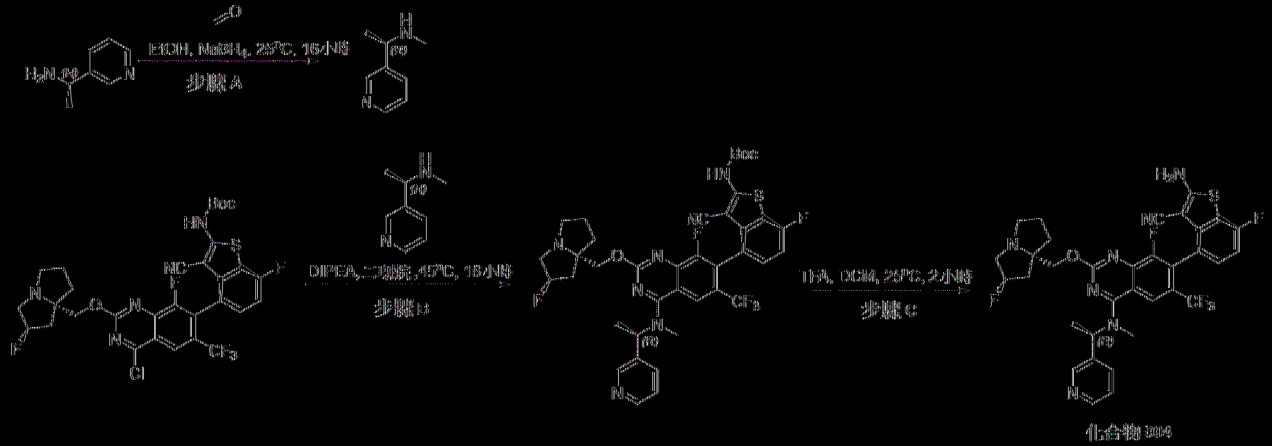
[M+H]。

【0694】 **步驟D**：製備2-胺基-4-[4-[乙基-[(3S,5S)-5-甲基吡咯啶-3-基]胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈：在室溫下向(2S,4S)-4-(((S)-7-(2-((三級丁氧基羰基)胺基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(乙基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.00當量，620 mg，0.697 mmol)於甲醇(4 mL)中之溶液中添加HCl/二噁烷(4.0 mL)。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得溶液4小時。藉由LCMS監測反應。在真空下濃縮所得溶液，得到呈黃色固體狀之粗物質2-胺基-4-[4-[乙基-[(3S,5S)-5-甲基吡咯啶-3-基]胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(535 mg，0.621 mmol，89.07%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS (ESI, m/z): 690 [M+H]。

【0695】 **步驟E**：製備2-胺基-4-((S)-4-(乙基((3S,5S)-1-((1S,2R)-2-氟環丙烷-1-羰基)-5-甲基吡咯啶-3-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈：在0℃下於氮氣氛圍下向2-胺基-4-[4-[乙基-[(3S,5S)-5-甲基吡咯啶-3-基]胺基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(1.00當量，70.0 mg，0.101 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加EDCI (2.00當量，38.0 mg，0.202 mmol)、HOBt (2.00當量，27.5 mg，0.202 mmol)、(1S,2R)-2-氟環丙烷甲酸(1.00當量，11 mg，0.101 mmol)及DIPEA (5.00當量，

0.090 mL，0.507 mmol)。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌混合物4小時。藉由LCMS監測反應。用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌所得混合物。經硫酸鈉乾燥有機相且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-胺基-4-((S)-4-(乙基((3S,5S)-1-((1S,2R)-2-氟環丙烷-1-羰基)-5-甲基吡咯啶-3-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(3-氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(35.0 mg，0.044 mmol，44.04%產率)。LCMS ESI (+) m/z 776.2 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (brs, 1H), 8.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.52 (s, 0.5H), 5.37 (s, 0.5H), 5.31-5.22 (m, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.61-4.37 (m, 3H), 4.29-3.57 (m, 7H), 3.31-3.20 (m, 1H), 2.65-2.01 (m, 9H), 1.47-1.25 (m, 8H)。

合成實例33：製備2-胺基-7-氟-4-((S)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-1-(吡啶-3-基)乙基)胺基)-6-(3-氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物904)



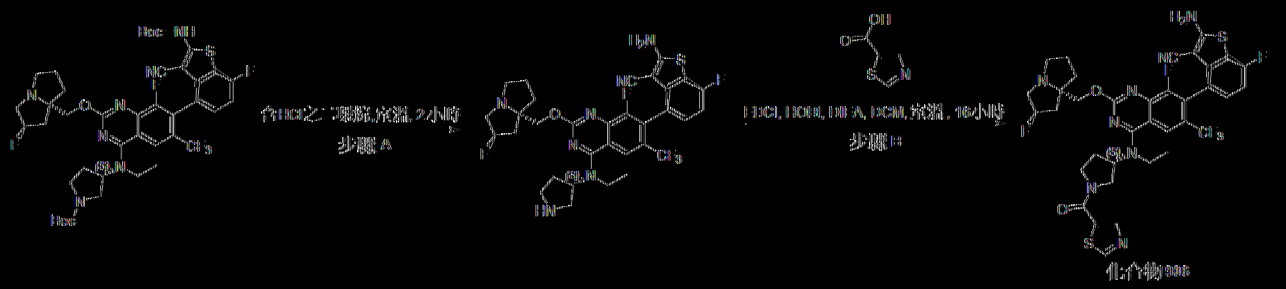
[0696] 步驟A：製備(R)-N-甲基-1-(吡啶-3-基)乙-1-胺：在25℃下於氮氣氛圍下向(R)-1-(吡啶-3-基)乙-1-胺(1.00當量，201 mg，1.65 mmol)於乙醇(2 mL)中之溶液中添加甲醛(2.00當量，267 mg，3.30 mmol，37%，於水中)。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。

接著將$NaBH_4$ (2.00當量，125 mg，3.30 mmol)逐份添加至上述混合物中。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物2小時。藉由LCMS監測反應。用飽和NH_4Cl水溶液淬滅所得混合物。用乙酸乙酯(10 mL x 4)萃取水溶液。用鹽水洗滌經合併之有機相，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。藉由製備型TLC (DCM/MeOH=20:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(R)-N-甲基-1-(吡啶-3-基)乙-1-胺(50 mg，0.335 mmol，20.31%產率)。LCMS ESI (+) m/z 137.2 (M+H)。

【0697】 **步驟B**：製備(3-氰基-7-氟-4-((S)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-1-(吡啶-3-基)乙基)胺基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯：在室溫下於氮氣氛圍下向N-[4-[4-氯-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，50 mg，0.0716 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液中添加DIEA (3.00當量，0.038 mL，0.215 mmol)及(R)-N-甲基-1-(吡啶-3-基)乙-1-胺(1.20當量，12 mg，0.0860 mmol)。在45℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用水稀釋所得混合物且用乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由製備型TLC (DCM/MeOH=10/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(3-氰基-7-氟-4-((S)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-1-(吡啶-3-基)乙基)胺基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(40 mg，0.0301 mmol，42.00%產率)。LCMS ESI (+) m/z 798.2 (M+H)。

【0698】 **步驟C**：製備2-胺基-7-氟-4-((S)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-1-(吡啶-3-基)乙基)胺基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈：在25℃下於氮氣氛圍下向(3-氰基-7-氟-4-((S)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-1-(吡啶-3-基)乙基)胺基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸三級丁酯(1.00當量，40 mg，0.0501 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (77.7當量，0.30 mL，3.89 mmol)。在25℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物2小時。藉由LCMS監測反應。在真空下濃縮所得混合物。用飽和碳酸氫鈉溶液將殘餘物調整至pH 8且用乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由製備型TLC (DCM/MeOH=10/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-胺基-7-氟-4-((S)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-1-(吡啶-3-基)乙基)胺基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(8.6 mg，0.0114 mmol，22.83%產率)。LCMS ESI (+) m/z 698.2 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.26-6.33 (m, 1H), 5.35 (s, 0.5H), 5.21 (s, 0.5H), 4.16-4.25 (m, 2H), 3.35-3.48 (m, 2H), 3.16-3.26 (m, 3H), 3.06-3.35 (m, 1H), 2.95-3.02 (m, 1H), 2.13-2.36 (m, 3H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.91-1.99 (m, 2H), 1.84 (d, 3H)。

合成實例34：製備2-胺基-4-((S)-4-(乙基((S)-1-(噻唑-5-羰基)吡咯啶-3-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(**化合物906**)



[0699] 步驟A：製備2-胺基-4-((S)-4-(乙基((S)-吡咯啶-3-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈：向(S)-3-((S)-7-(2-((三級-丁氧基羰基)胺基)-3-氧基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(乙基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級-丁酯(1當量，60 mg，0.07 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加HCl/二噁烷(2 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。藉由LCMS監測反應。在真空下蒸發溶劑，得到呈黃色固體狀之粗物質2-胺基-4-((S)-4-(乙基((S)-吡咯啶-3-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(40 mg，0.06 mmol，87%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS (ESI, m/z): 676.2 [M+H]。

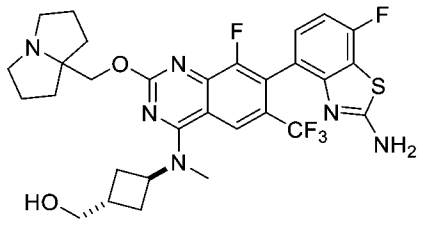
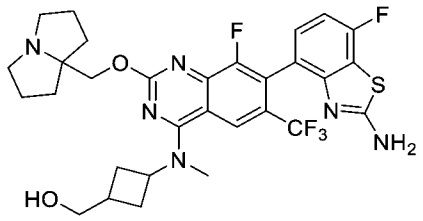
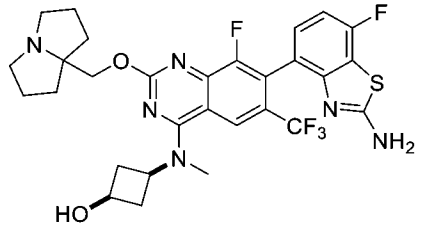
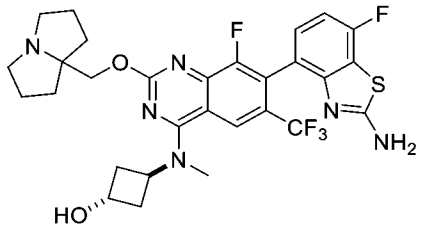
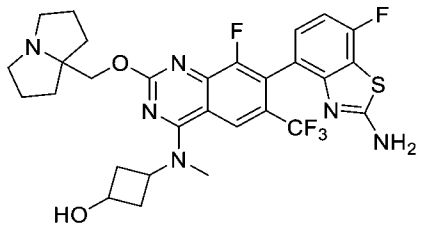
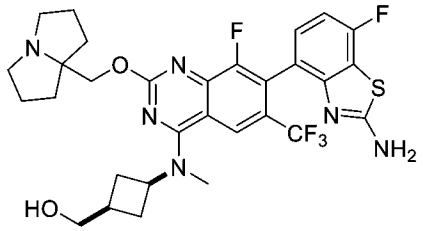
[0700] 步驟B：製備2-胺基-4-((S)-4-(乙基((S)-1-(噻唑-5-羰基)吡咯啶-3-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈：在室溫下於氮氣氛圍下向噻唑-5-甲酸(0.700當量，5.4 mg，0.0414 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加DIPEA (3.00當量，23 mg，0.18 mmol)、EDCI (2.00當量，22 mg，0.12 mmol)及HOBt (2.00當量，16 mg，0.12 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物10分鐘。接著在室溫下將2-胺基-4-[4-[乙基-[(3S)-吡咯啶-3-基]胺基]-8-氟-2-[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲

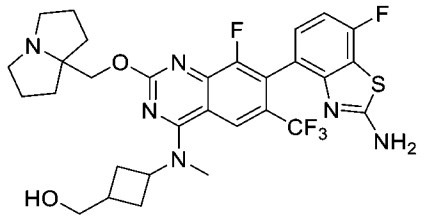
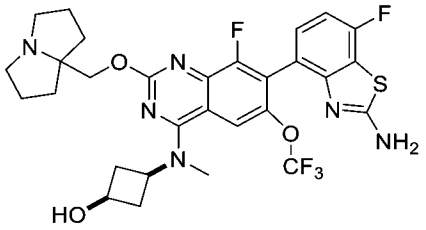
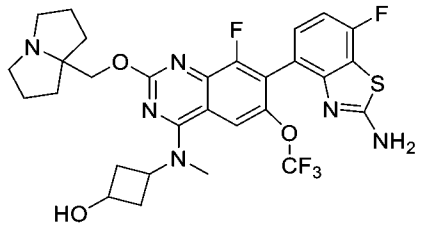
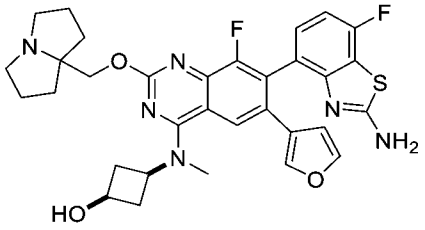
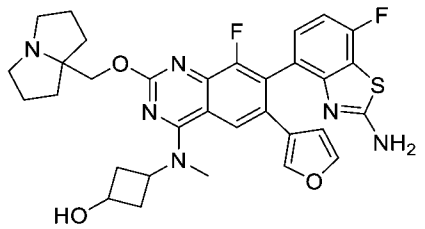
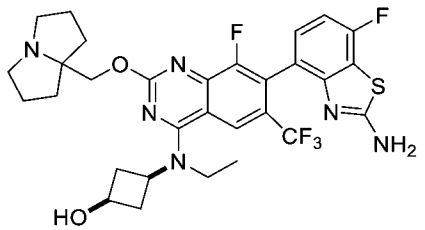
氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(1.00當量，40 mg，0.0592 mmol)添加至上述混合物中。在室溫下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。用水(3 mL)淬滅反應物且用乙酸乙酯(5 mL x 3)萃取。用水(2 mL)及鹽水(2 mL)洗滌經合併之有機相，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。藉由製備型TLC (DCM/MeOH=10/1)純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之2-胺基-4-((S)-4-(乙基((S)-1-(噻唑-5-羰基)吡咯啶-3-基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(25 mg，0.0314 mmol，53.07%產率)。LCMS ESI (+) m/z 787.20 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.17-9.15 (m, 1H), 8.54-8.42 (m, 1H), 8.38-8.26 (s, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H)。7.03-6.99 (m, 1H), 5.32 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 5.19-5.08 (m, 1H), 4.28 (m, 0.5H), 4.28-4.18 (m, 3H), 4.00-3.89 (m, 4H), 3.69 (m, 0.5H), 3.31-3.14 (m, 3H), 2.64 (s, 1H), 2.64-2.22 (m, 2H), 2.13-1.82 (m, 6H), 1.49 (s, 3H)。

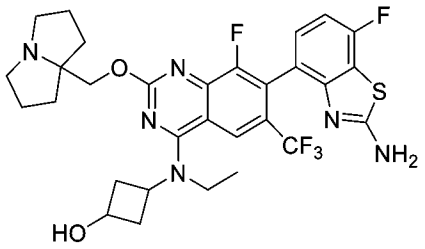
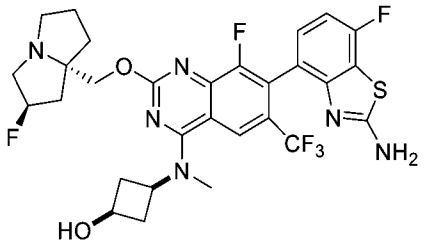
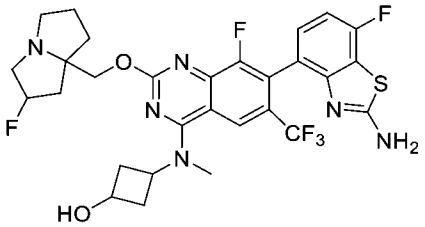
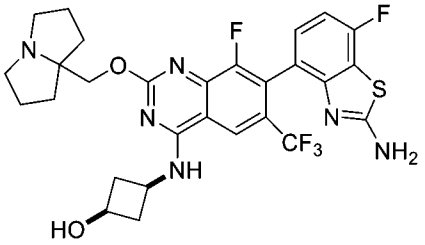
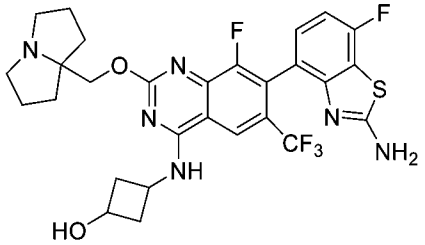
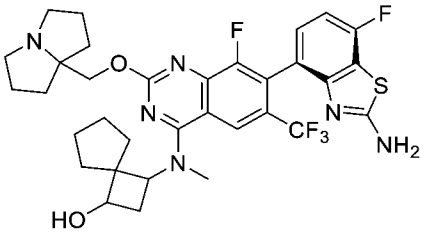
【0701】 本揭示案之化合物，諸如表5、表6、表7、表8、表9或表10中所包括之式的化合物，可根據合成實例1-29中所概述之一般途徑之一或藉由此項技術中一般已知之各種其他方法來合成。

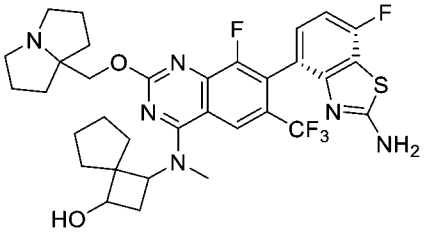
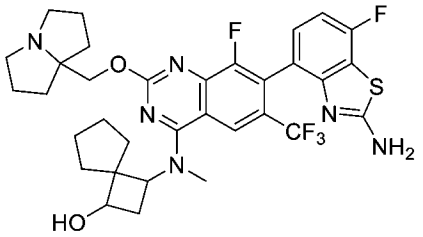
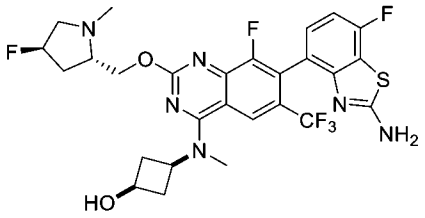
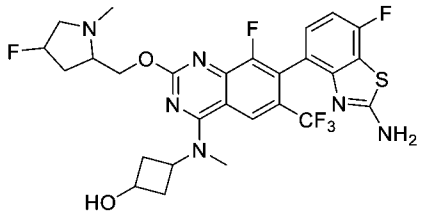
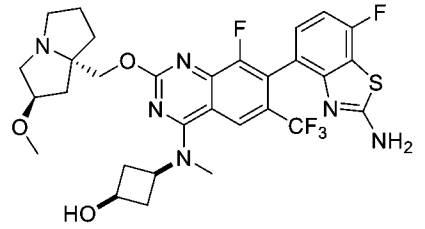
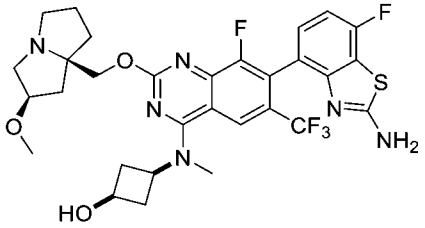
【0702】 表5包括本揭示案之所選化合物。

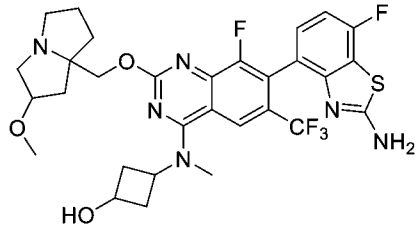
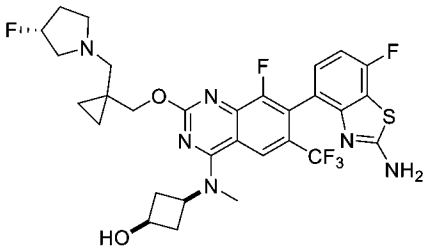
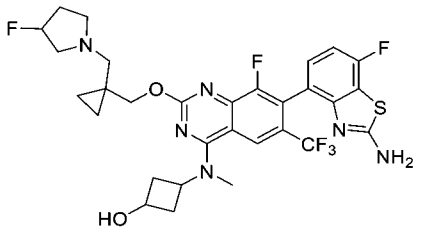
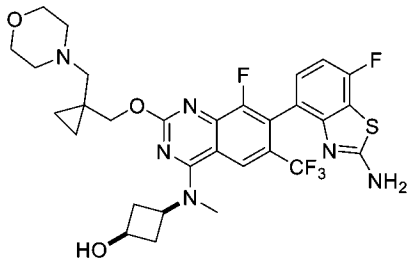
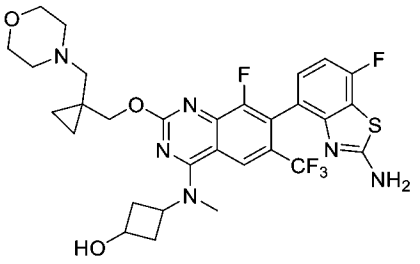
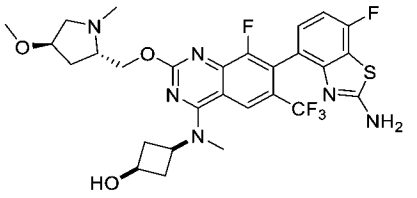
表5. 本揭示案之所選化合物

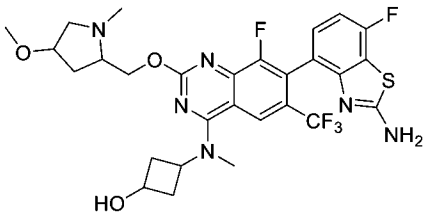
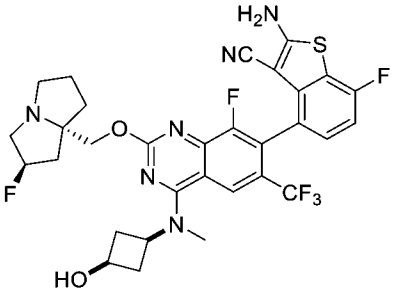
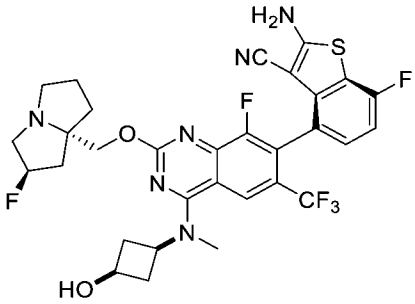
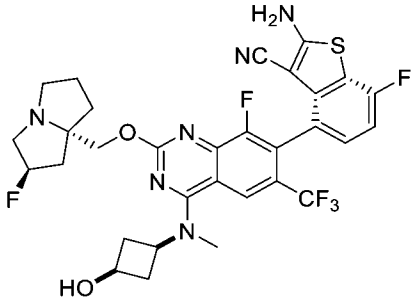
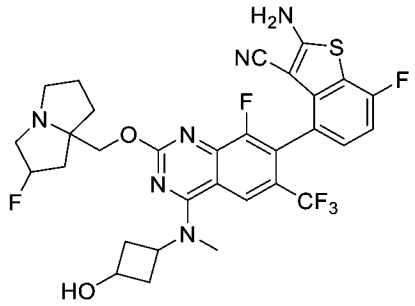
化合物編號	結構	分析數據
1		LCMS m/z [M+1]: 635.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.25 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.98-4.95 (m, 1H)。4.65 (s, 2H), 3.68 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.80-2.00 (m, 13H)。
1a		
2		LCMS m/z [M+1]: 621.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.28 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.38 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.40-2.05 (m, 10H)。
3		LCMS m/z [M+1]: 621.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.20 -5.15 (m, 1H)。4.66 (s, 2H), 4.46 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.50-2.00 (m, 10H)。
3a		
4		LCMS m/z [M+1]: 635.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.25 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.59 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.15-3.02 (m, 2H), 2.60-2.45 (m, 2H), 2.40-2.00 (m, 11H)。

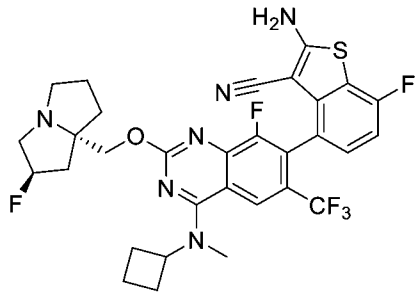
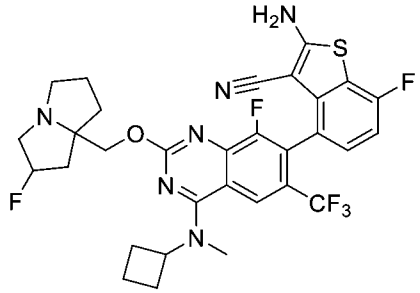
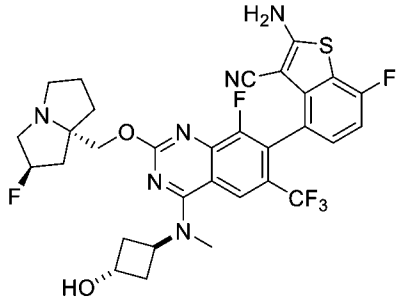
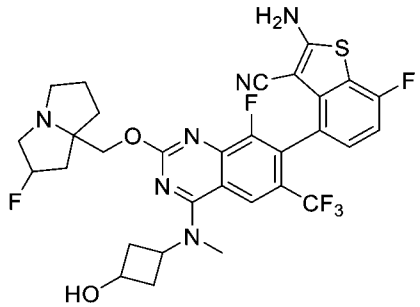
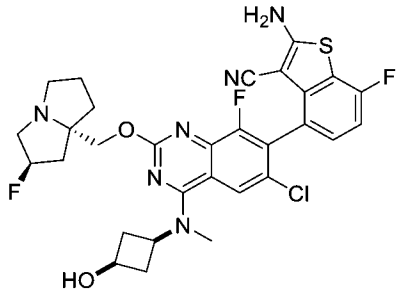
化合物編號	結構	分析數據
4a		
5		LCMS m/z [M+1]: 635.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 7.88 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.84 (dd, J = 6.8, 4.4 Hz, 2H), 2.50-2.00 (m, 10H)。
5a		
6		LCMS m/z [M+1]: 619.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.02 (s, 1H), 7.34 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.96 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.55-4.45 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.50-2.00 (m, 10H)。
6a		
7		LCMS m/z [M+1]: 635.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.25 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.50-2.00 (m, 10H), 1.45-1.35 (m, 3H)。

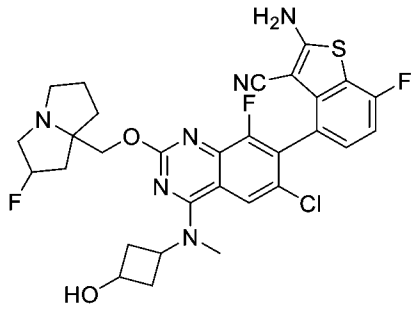
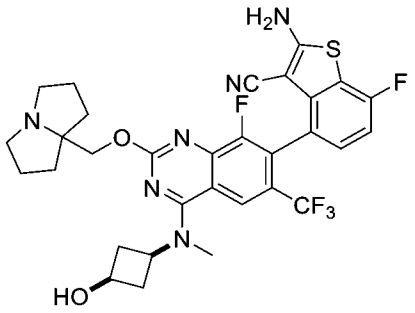
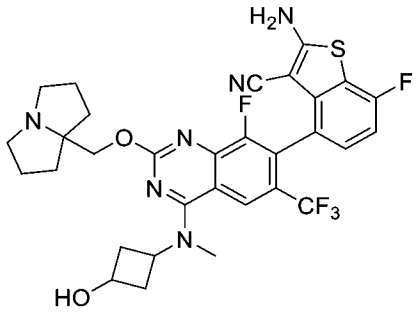
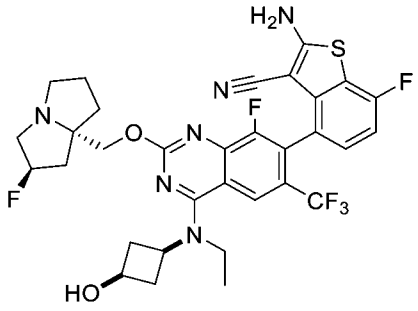
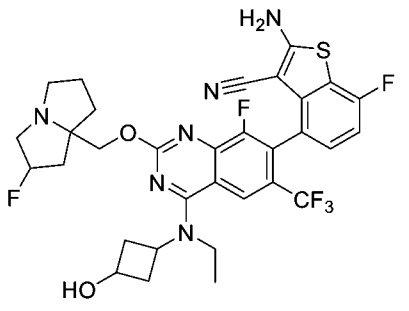
化合物編號	結構	分析數據
7a		
8		LCMS m/z [M+1]: 639.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.24 (s, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 52.8 Hz, 1H), 4.70-4.40 (m, 2H), 4.40-4.28 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.80-3.50 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.60-1.95 (m, 8H)。
8a		
9		LCMS m/z [M+1]: 607.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.65 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.40-2.00 (m, 10H)。
9a		
10		LCMS m/z [M+1]: 675.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.35 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.55-4.46 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.40-2.00 (m, 8H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.70-1.20 (m, 7H)。

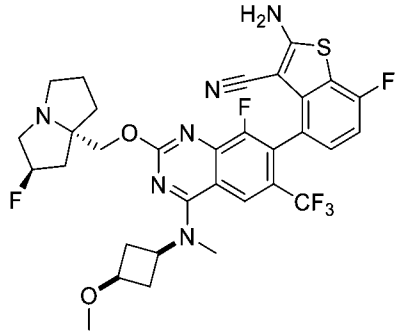
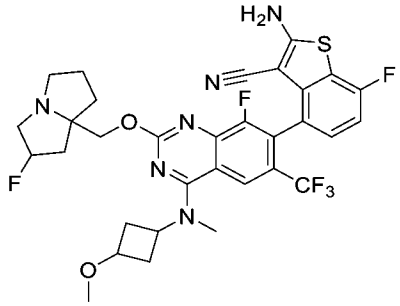
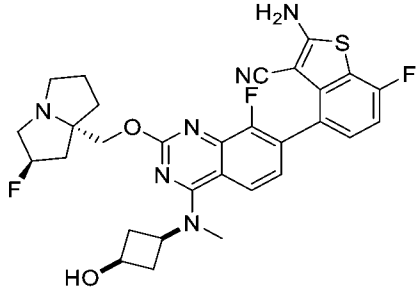
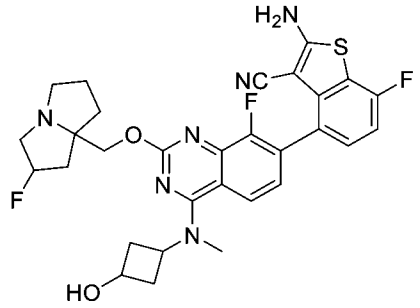
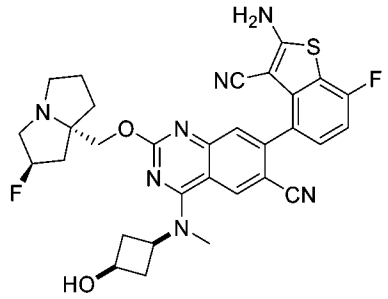
化合物編號	結構	分析數據
11		LCMS m/z [M+1]: 675.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.34 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.55-4.46 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.40-2.00 (m, 8H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.70-1.20 (m, 7H)。
11a		
12		LCMS m/z [M+1]: 613.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.29 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 5.46 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 5.04-4.98 (m, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.32-4.22 (m, 1H), 4.15-3.95 (m, 2H), 3.75-3.62 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 2H)。
12a		
13		LCMS m/z [M+1]: 651.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.29 (s, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 4.67-4.62 (m, 2H), 4.42-4.38 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.05-4.12 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.49 (s, 4H), 3.44-3.38 (m, 4H), 2.91-2.82 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.38-2.25 (m, 5H), 2.18-2.08 (m, 1H)。
14		LCMS m/z [M+1]: 651.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.28 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 4.71-4.59 (m, 2H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.68-3.60 (m 1H), 3.55-3.46 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 2.91-2.82 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.38-2.20 (m, 5H), 2.15-2.-05 (m, 1H)。

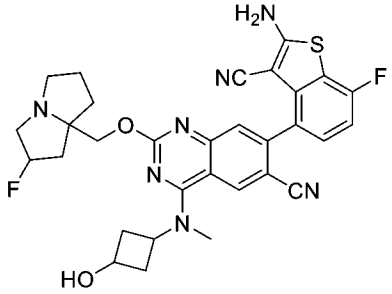
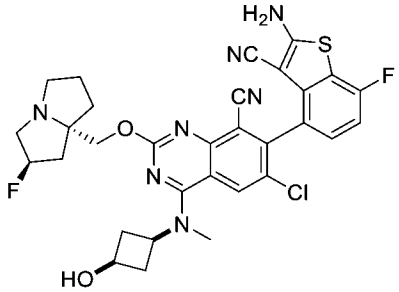
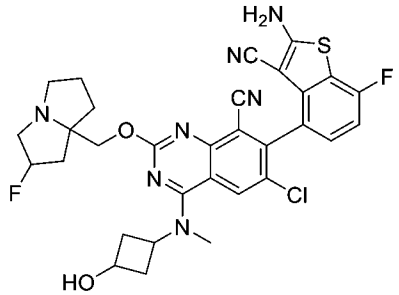
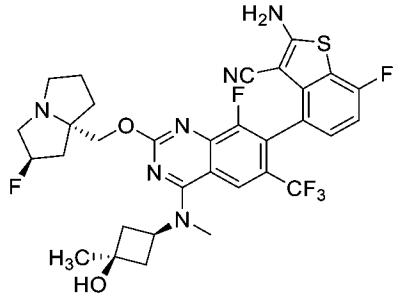
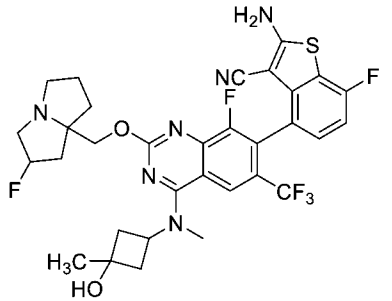
化合物編號	結構	分析數據
14a		
15		LCMS m/z [M+1]: 651.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.28 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 5.55-5.40 (m, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.48-4.37 (m, 2H), 4.20-4.35 (m, 9H), 3.26-3.12 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.50-2.18 (m, 4H), 1.01-0.82 (m, 4H)。
15a		
16		LCMS m/z [M+1]: 651.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.29 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 4.78-4.68 (m, 1H), 4.51-4.38 (m, 2H), 4.15-3.60 (m, 7H), 3.50 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.30-3.15 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.38-2.26 (m, 2H), 1.03-0.90 (m, 4H)。
16a		
17		LCMS m/z [M+1]: 625.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.28 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 4.75-4.65 (m, 2H), 4.38-4.35 (m, 1H), 4.22-4.05 (m, 3H), 3.95-3.73 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.39 (br s, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 1H)。

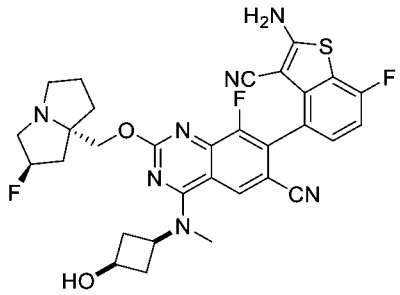
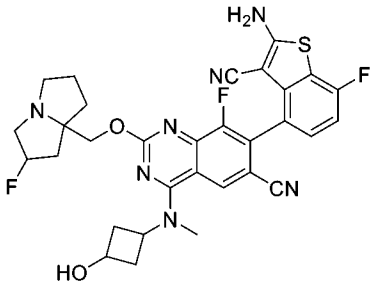
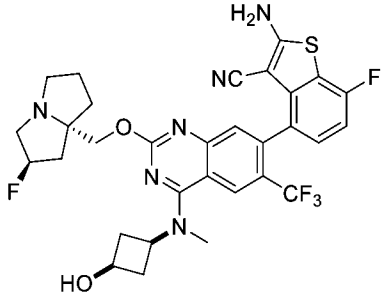
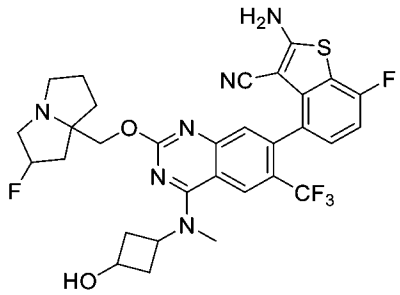
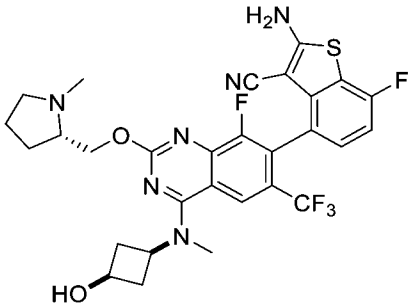
化合物編號	結構	分析數據
17a		
18		LCMS m/z [M+1]: 663.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.27 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 5.57 (d, J=51.6 Hz, 1H), 4.80-4.60 (m, 3H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.15-4.00 (m, 2H), 4.00-3.80 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.75-2.50 (m, 2H), 2.48-2.05 (m, 6H)。
19		LCMS m/z [M+1]: 663.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.02-7.06 (t, 1H), 5.40 (m, 0.5H), 5.26 (m, 0.5H), 4.32-4.35 (m, 2H), 4.24-4.26 (m, 1H), 4.09-4.12 (m, 1H), 3.45 (s，3H), 3.22-3.27 (m, 3H), 3.03-3.05 (m, 1H), 2.88-2.89 (m, 2H), 2.15-2.36 (m, 6H), 1.92-2.04 (m, 3H)。
20		LCMS m/z [M+1]: 663.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.02-7.06 (t, 1H), 5.40 (m, 0.5H), 5.26 (m, 0.5H), 4.32-4.37 (m, 2H), 4.24-4.26 (m, 1H), 4.09-4.12 (m, 1H), 3.45 (s，3H), 3.22-3.27 (m, 3H), 3.03-3.05 (m, 1H), 2.85-2.91 (m, 2H), 2.15-2.36 (m, 6H), 1.92-2.04 (m, 3H)。
20a		

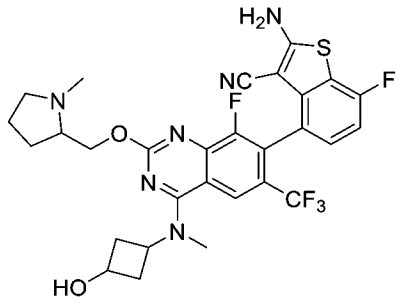
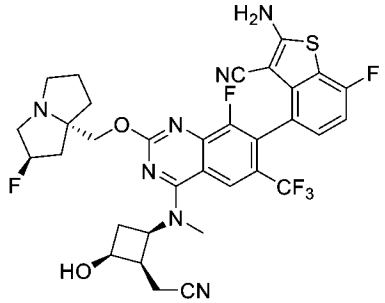
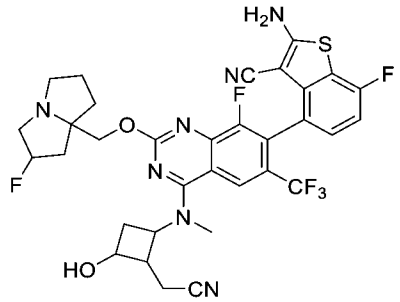
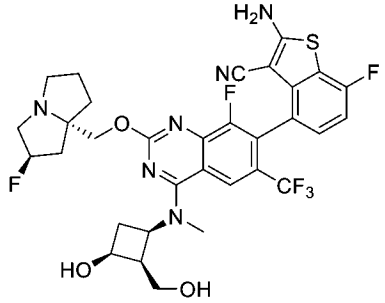
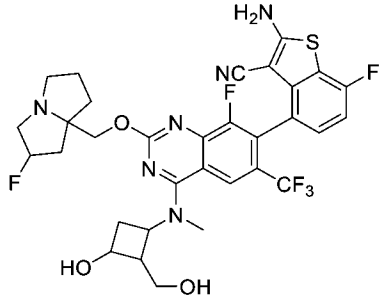
化合物編號	結構	分析數據
22		LCMS m/z [M+1]: 647.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.04 (t, 1H), 5.63 (s, 0.5H), 5.50 (s, 0.5H), 4.85 (d, 1H), 4.73 (t, 1H), 4.60-4.68 (m, 1H), 3.99-4.10 (m, 1H), 3.85-3.94 (m, 2H), 3.42-3.51 (m, 3H), 3.14 (s, 1H), 2.30-2.64 (m, 8H), 2.15 (s, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H)。
22a		
23		LCMS m/z [M+1]: 663.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.2 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.50 (s, 0.6H), 5.37 (s, 0.6H), 5.14-5.06 (m, 1H), 4.56-4.42 (m, 4H), 3.72-3.50 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 2.73-2.66 (m, 2H), 2.57-2.36 (m, 5H), 2.29-1.93 (m, 6H)。
23a		
24		LCMS m/z [M+1]: 629.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.51 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 5.49 (s, 0.52H), 5.35 (s, 0.59H), 4.52-4.24 (m, 3H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.67-3.48 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.32 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 2.87 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 2.54-2.01 (m, 9H)。

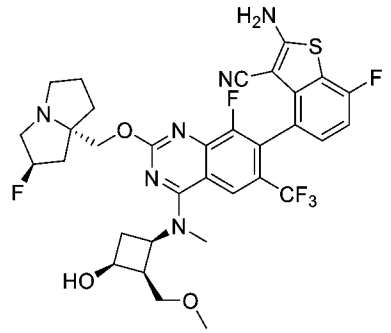
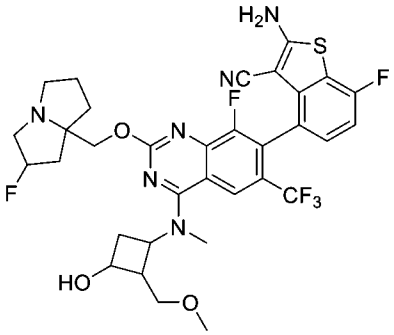
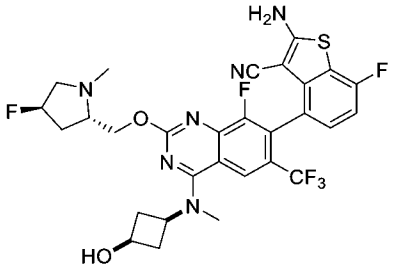
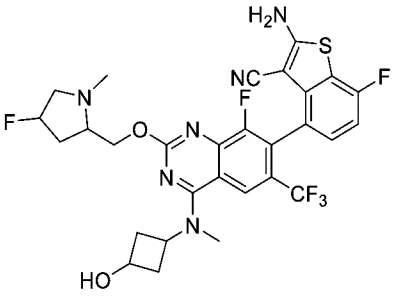
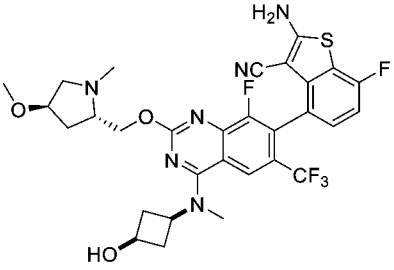
化合物編號	結構	分析數據
24a		
25		LCMS m/z [M+1]: 645.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.50 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.00-7.05 (t, 1H), 4.60-4.69 (m, 2H),4.36 (m, 1H), 4.07-4.10 (m, 1H), 3.67-3.71 (m, 2H), 3.45 (s，3H), 3.25-3.28 (m, 2H), 2.84-2.86 (m, 2H), 2.08-2.34 (m, 10H)。
25a		
26		LCMS m/z [M+1]: 677.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.54 (d, 1H), 4.74-4.58 (m, 3H), 4.41-4.29 (m, 1H), 4.07-3.85 (m, 6H), 2.86 (s, 2H), 2.41-2.27 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.38 (t, 3H), 1.02 (t, 2H)。
26a		

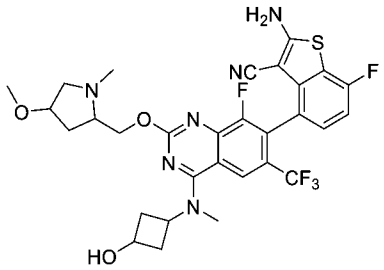
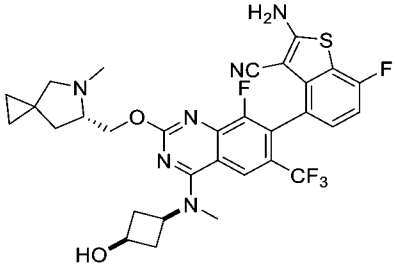
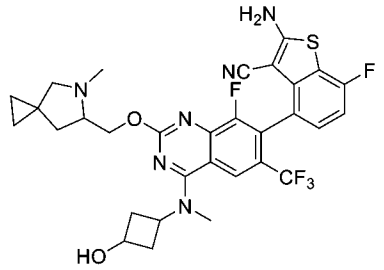
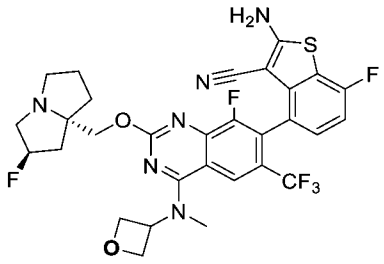
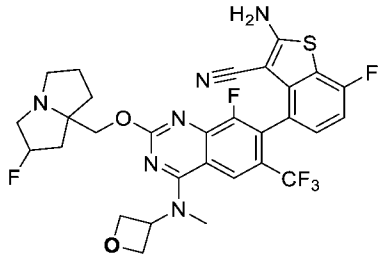
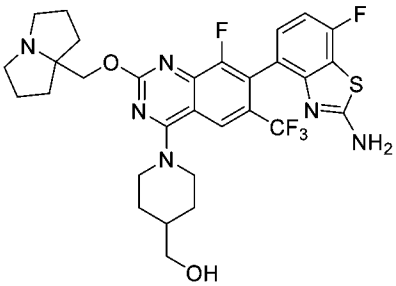
化合物編號	結構	分析數據
27		LCMS m/z [M+1]: 677.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.40 (d, 1H), 4.49-4.36 (m, 3H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.24-3.16 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.51-1.98 (m, 10H)。
27a		
28		LCMS m/z [M+1]: 595 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.41-7.21 (m, 2H), 7.04 (t, J=7.2Hz, 1H), 5.61-5.38 (m, 1H), 4.76-4.65 (m, 1H), 4.64-4.48 (m, 1H), 4.41-4.29 (m, 1H), 4.13-4.01 (m, 1H), 4.01-3.72 (m, 3H), 3.47-3.36 (m, 3H), 2.93-2.75 (m, 2H), 2.75-1.88 (m, 8H)。
28a		
29		LCMS m/z [M+1]: 602.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.51 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 5.56-5.43 (d, 1H), 4.57-4.45 (m, 2H), 4.39-4.31(m, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.81-3.67 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.62-2.31 (m, 4H), 2.23-2.08 (m, 5H)。

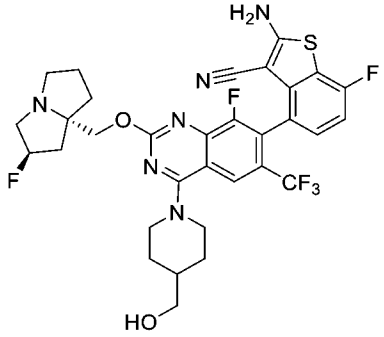
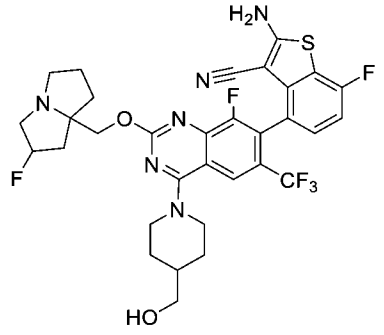
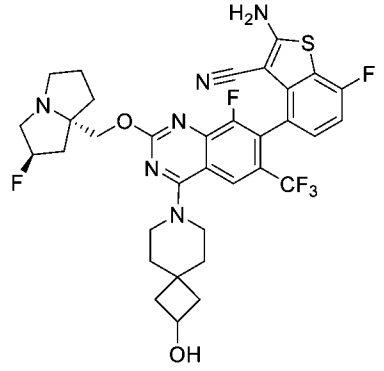
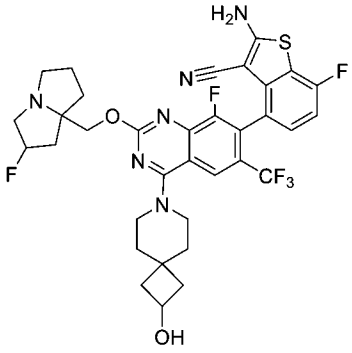
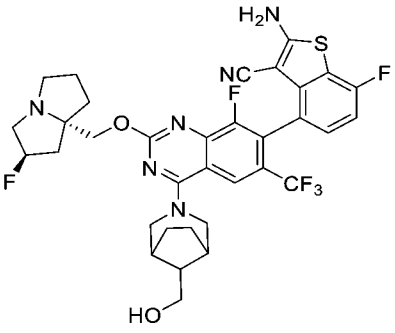
化合物編號	結構	分析數據
29a		
30		LCMS m/z [M+1]: 636 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.39 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.08 (t, 1H), 5.61 (s, 0.5H), 5.48 (s, 0.5H), 4.60-4.77 (m, 2H), 4.29-4.33 (m, 1H), 3.87-4.09 (m, 4H), 3.42-3.47 (m, 4H), 2.82-2.87 (m, 2H), 2.58-2.63 (m, 2H), 2.43-2.46 (m, 1H), 2.33-2.36 (m, 2H), 2.19-2.20 (m, 3H)。
30a		
31		LCMS m/z [M+1]: 677 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.48-5.37 (d, 1H), 4.54-4.38 (m, 3H), 3.67-3.48 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.58-2.00 (m, 10H), 1.37 (s, 3H)。
31a		

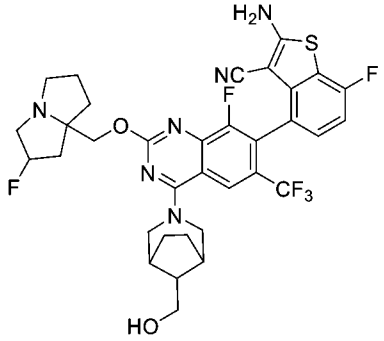
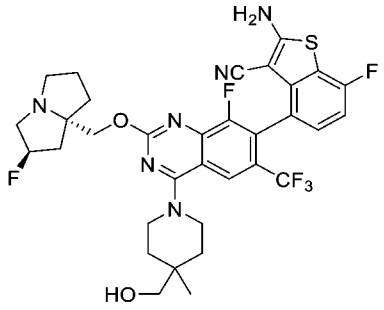
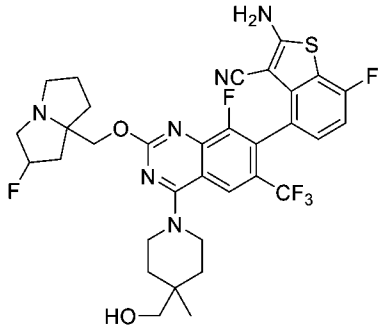
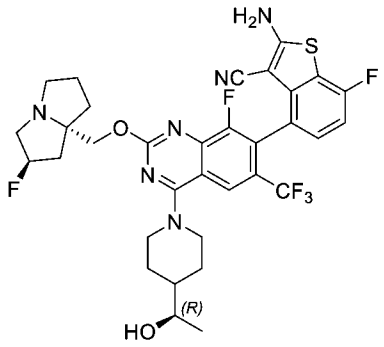
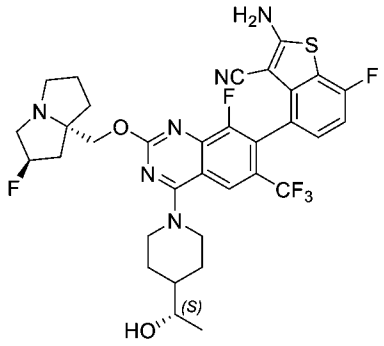
化合物編號	結構	分析數據
32		LCMS m/z [M+1]: 620.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.34-7.32 (s, 1H), 7.10-7.06 (s, 1H), 5.51 (s, 0.49H), 5.40 (s, 0.51H), 4.58-4.34 (m, 4H), 4.10-4.08 (m, 1H), 3.76-3.57 (m, 5H), 3.46 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 2.55-2.40 (m, 3H), 2.32-2.21 (m, 6H)。
32a		
33		LCMS m/z [M+1]: 645.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 4.39-4.27 (m, 3H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.48-3.33 (m, 6H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.41-2.18 (m, 5H), 2.08-1.93 (m, 3H)。
33a		
35		LCMS m/z [M+1]: 619.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 6.99-7.04 (t, 1H), 4.69-4.73 (m, 1H), 4.56-4.60 (m, 1H), 4.33-4.37 (m, 1H), 4.04-4.09 (t, 1H), 3.48-3.50 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.81-2.93 (m, 6H), 2.22-2.32 (m, 3H), 1.96-2.08 (m, 3H)。

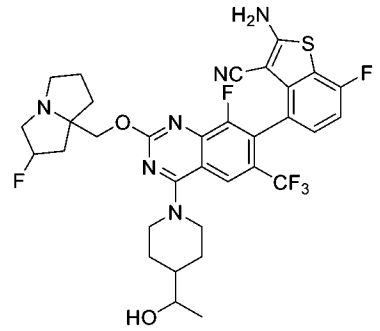
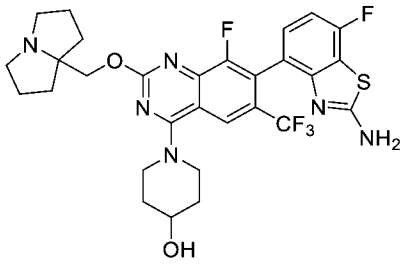
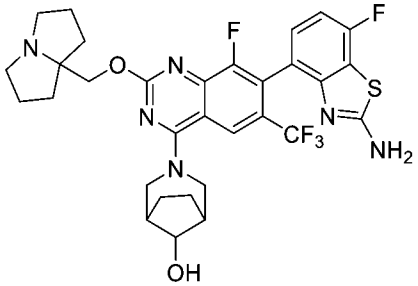
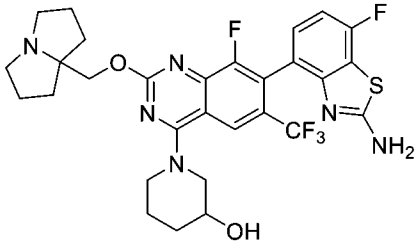
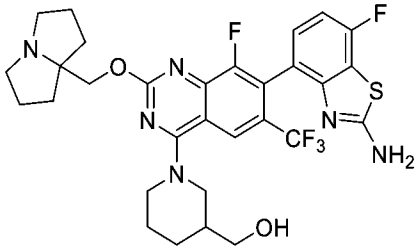
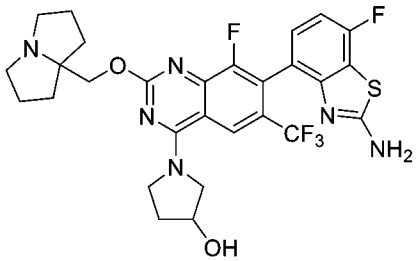
化合物編號	結構	分析數據
35a		
36		
36a		
37		LCMS m/z [M+1]: 693.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.52 (s, 0.52H), 5.39 (s, 0.48H), 4.53-4.33 (m, 4H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.75-3.35 (m, 4H), 3.52 (d, J=3.2 Hz, 3H), 2.85-1.93 (m, 10H)。
37a		

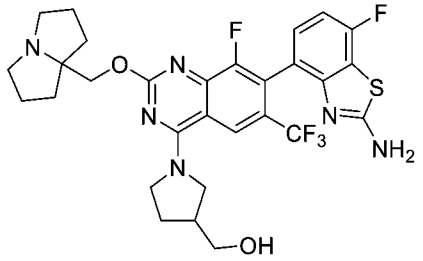
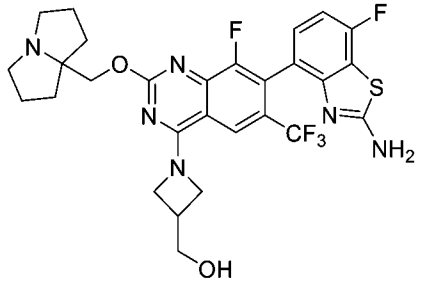
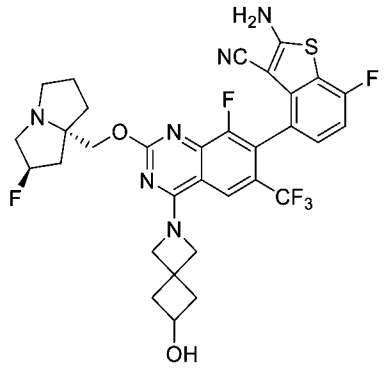
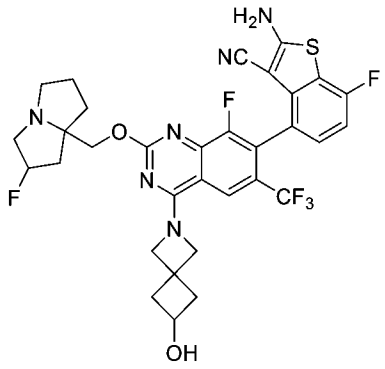
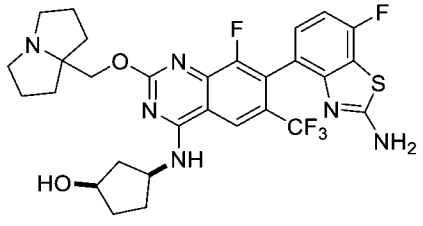
化合物編號	結構	分析數據
38		
38a		
39		LCMS m/z [M+1]: 638.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 5.38 (s, 0.58H), 5.25 (s, 0.57H), 4.73-4.68 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.08 (d,*J*= 4 Hz, 1H), 3.87-3.64 (m, 3H), 3.44 (d,*J*= 3.6 Hz, 3H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.84-2.82 (m, 6H), 2.51-2.42 (m, 1H), 2.25 (s, 3H)。
39a		
40		LCMS m/z [M+1]: 649.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.79-4.75 (m, 2H), 4.61-4.57 (m, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 4.11-4.03 (m, 2H), 3.76-3.61 (m, 2H), 3.45-3.43 (m, 3H), 3.36-3.33 (m, 3H), 3.12 (d, 1H), 2.93 (d, 2H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 1H)。

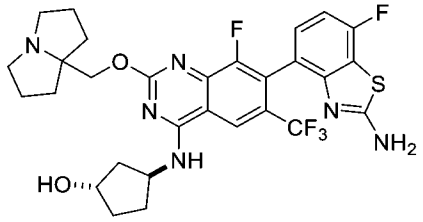
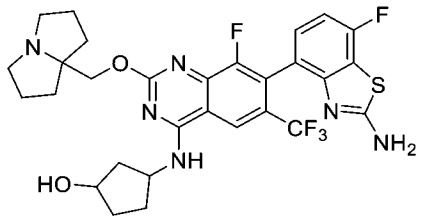
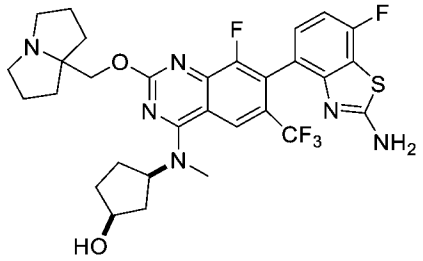
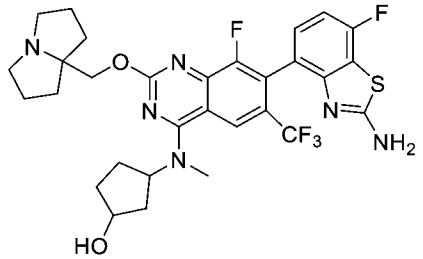
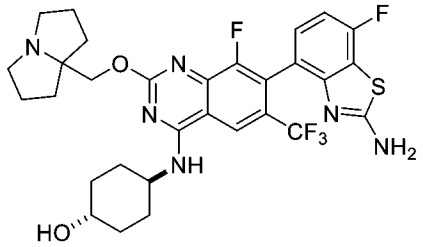
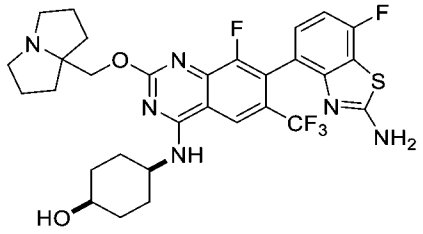
化合物編號	結構	分析數據
40a		
41		LCMS m/z [M+1]: 645.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.80-4.76 (m, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.39-4.31 (m, 1H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.44 (d, 3H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.96 (d, 3H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.40-2.22 (m, 3H), 1.94-1.89 (m, 1H), 0.78-0.62 (m, 4H)。
41a		
42		
42a		
43		LCMS m/z [M+1]: 635.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.18 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 4H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.30-1.95 (m, 11H), 1.60-1.50 (m, 2H)。

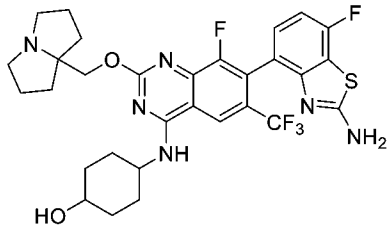
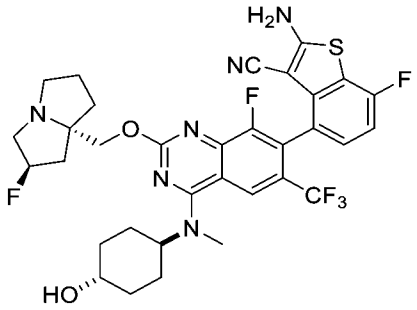
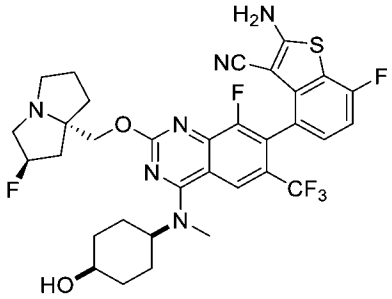
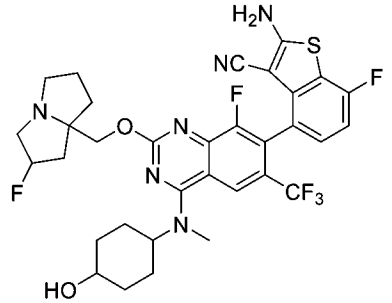
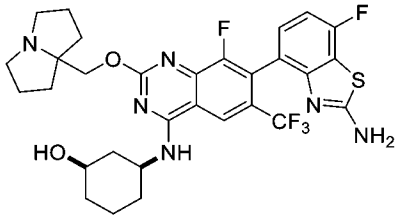
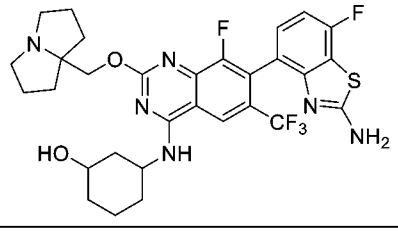
化合物編號	結構	分析數據
44		LCMS m/z [M+1]: 677.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.61 (s, 0.5H), 5.48 (s, 0.5H), 4.57-4.74 (m, 4H), 3.81-4.03 (m, 3H), 3.38-3.51 (m, 5H), 3.52-3.74 (m, 2H), 2.33-2.41 (m, 3H), 2.14 (s, 1H), 1.96-1.99 (m, 3H), 1.47-1.53 (m, 2H)。
44a		
45		LCMS m/z [M+1]: 703 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.61 (s, 0.5H), 5.48 (s, 0.5H), 4.58-4.74 (m, 2H), 4.28-4.35 (m, 1H), 3.81-4.07 (m, 7H), 3.45 (s, 1H), 2.15-2.72 (m, 8H), 1.79-1.83 (m, 6H)。
45a		
47		LCMS m/z [M+1]: 703.1 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.60-5.65 (m, 0.5H), 5.47-5.52 (m, 0.5H), 4.55-4.80 (m, 4H), 3.95-4.10 (m, 1H), 3.80-3.95 (m, 2H), 3.55-3.68 (m, 2H), 3.35-3.50 (m, 3H), 2.65-2.78 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.42-2.54 (m, 1H), 2.25-2.41 (m, 4H), 2.05-2.23 (m, 2H), 1.68-1.80 (m, 2H) 1.48-1.62 (m, 2H)。

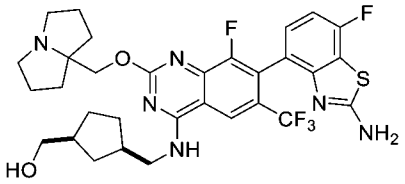
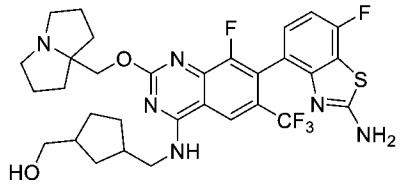
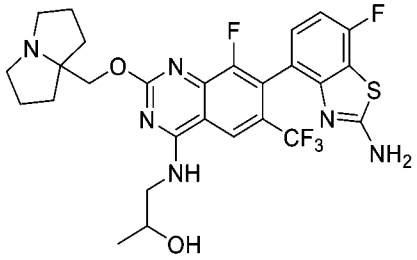
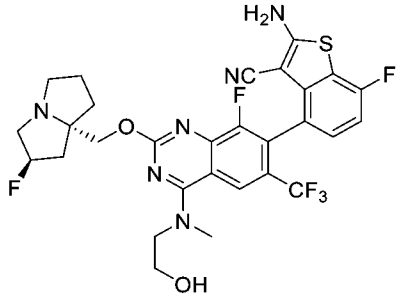
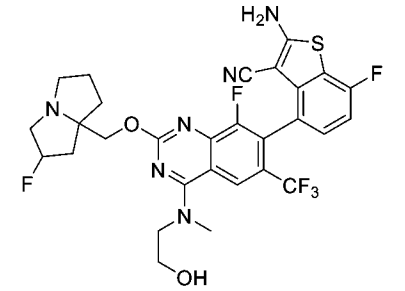
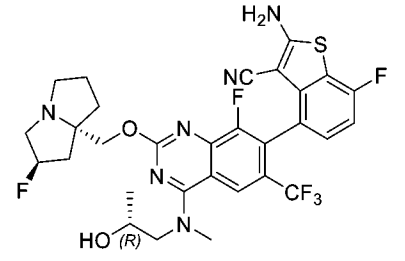
化合物編號	結構	分析數據
47a		
48		LCMS m/z [M+1]:691.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.43 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 4.44-4.30 (m, 2H), 4.19 (d, 2H), 3.79 (t, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.12 (s, 1H), 2.46-1.95 (m, 8H), 1.81 (m, 2H), 1.53 (d, 2H), 1.11 (s, 3H)。
48a		
49		LCMS m/z [M+1]: 691.22 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.29-7.15 (m, 1H), 7.09-6.93 (m, 1H), 5.45-5.37 (m, 0.5H), 4.78-4.39 (m, 0.5H), 4.78-4.39 (m, 4H), 3.96-3.50 (m, 4H), 3.41-3.30 (m, 5H), 2.72-1.98 (m, 7H), 1.92-1.48 (m, 4H), 1.34-1.08 (m, 3H)。
50		LCMS m/z [M+1]: 691.22 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 5.49 (s, 0.5H), 5.36 (s, 0.5H), 4.67-4.39 (m, 5H), 3.65-3.45 (m, 4H), 2.61-1.98 (m, 10H), 1.88-1.83 (d, J=20Hz, 1H), 1.74-1.68 (m, 10H), 1.65-1.44 (m, 3H), 1.24-1.16 (m, 3H)。

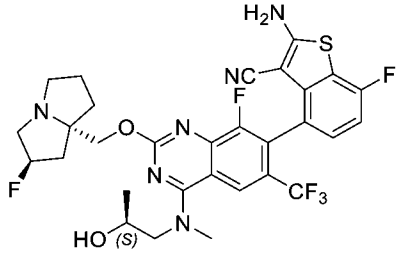
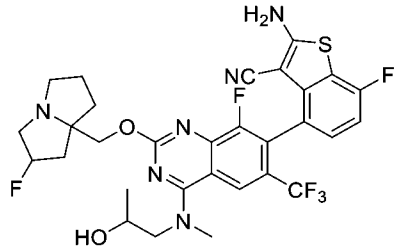
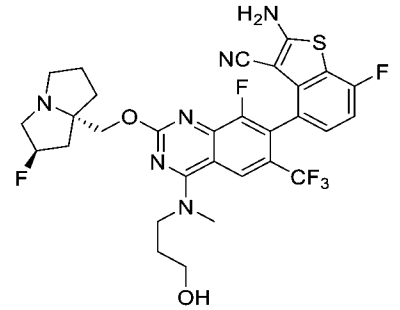
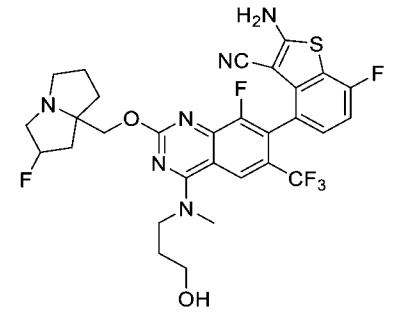
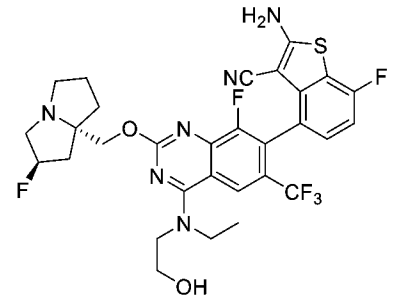
化合物編號	結構	分析數據
50a		
51		LCMS m/z [M+1]: 621.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.18 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.40-4.30 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.85-3.65 (m, 4H), 3.40-3.45 (m, 2H), 2.40-2.05 (m, 10H), 1.80-1.70 (m, 2H)。
52		LCMS m/z [M+1]: 647.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.28 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.58-4.38 (m, 2H), 4.20-4.05 (m, 3H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.40-2.05 (m, 12H), 1.90-1.80 (m, 2H)。
53		LCMS m/z [M+1]: 621.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.38 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.15-4.10 (m, 1H), 4.10-3.90 (m, 4H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.40-3.45 (m, 2H), 2.40-2.05 (m, 10H), 1.95-1.80 (m, 2H)。
54		LCMS m/z [M+1]: 635.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.23 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.75-4.65 (m, 3H), 4.55-4.45 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.40-1.95 (m, 11H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H)。
55		LCMS m/z [M+1]: 607.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.51 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.40-4.15 (m, 3H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.40-1.95 (m, 10H)。

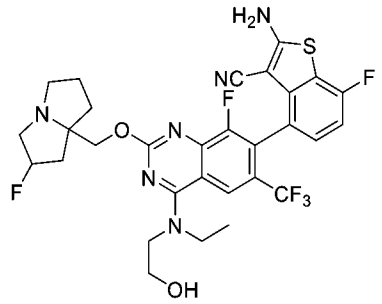
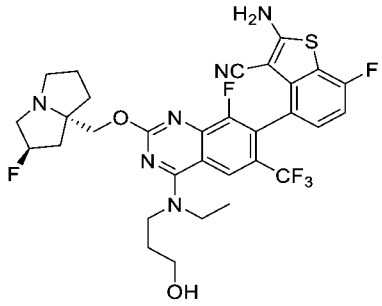
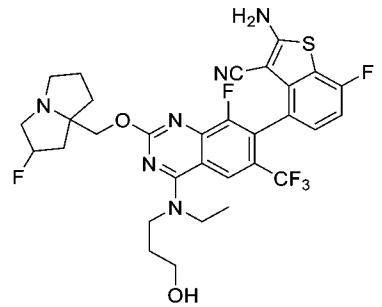
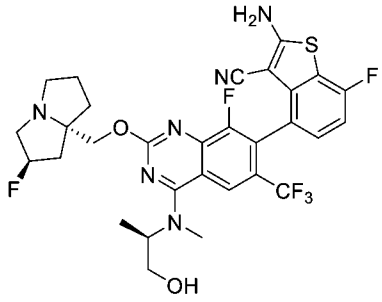
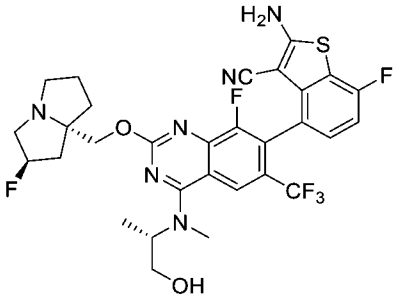
化合物編號	結構	分析數據
56		LCMS m/z [M+1]: 621.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.51 (s, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.30-4.00 (m, 3H), 4.00-3.80 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 5H), 2.30-1.90 (m, 11H)。
57		LCMS m/z [M+1]: 607.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.14 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.65-4.40 (m, 1H), 4.40-4.20 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.35-1.95 (m, 9H)。
58		LCMS m/z [M+1]: 675.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.09 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.80-4.60 (m, 3H), 4.60-4.30 (m, 2H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.10-3.80 (m, 3H), 3.50-3.40 (m, 2H), 2.75-2.55 (m, 4H), 2.50-2.00 (m, 6H)。
58a		
60		LCMS m/z [M+1]: 621.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.58 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.55-4.45 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.60-1.70 (m, 14H)。

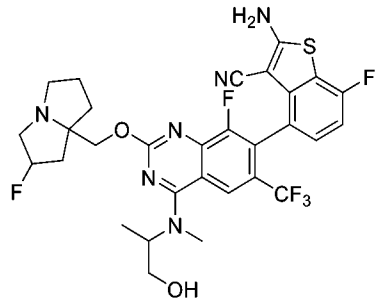
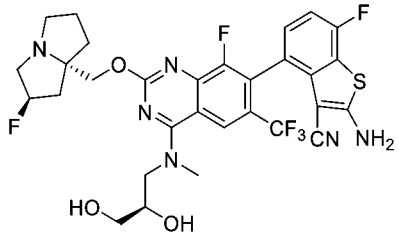
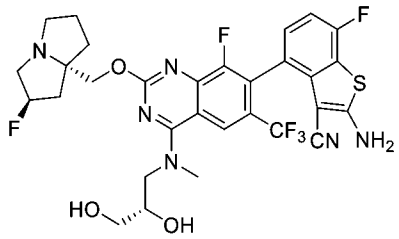
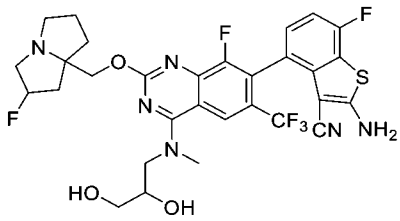
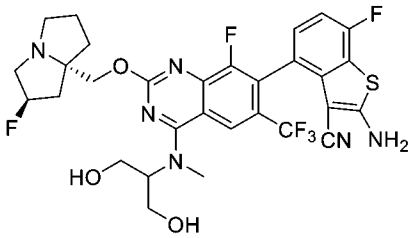
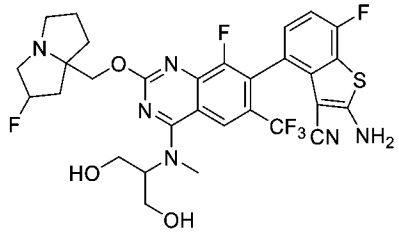
化合物編號	結構	分析數據
61		LCMS m/z [M+1]: 621.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.62 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.55-4.45 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.60-1.70 (m, 14H)。
61a		
62		LCMS m/z [M+1]: 635.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.34 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.50-2.00 (m, 11H), 1.90-1.80 (m, 3H)。
62a		
63		LCMS m/z [M+1]: 635.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.61 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.40-2.00 (m, 12H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 1H)。
64		LCMS m/z [M+1]: 635.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.65 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.40-4.28 (m, 1H), 4.02 (br s, 1H), 3.80-3.67 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.40-1.70 (m, 16H)。

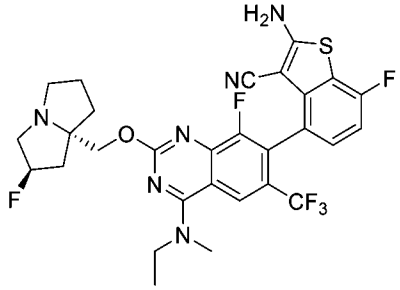
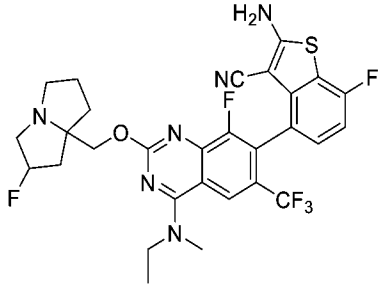
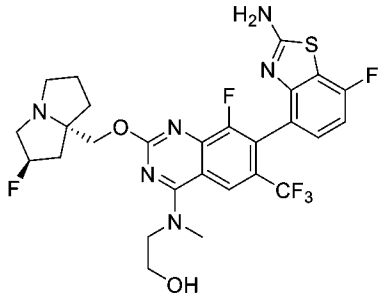
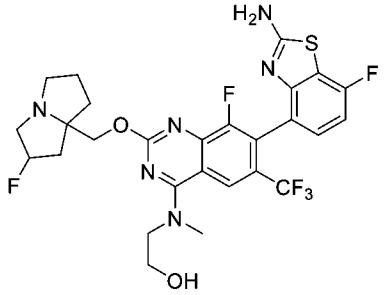
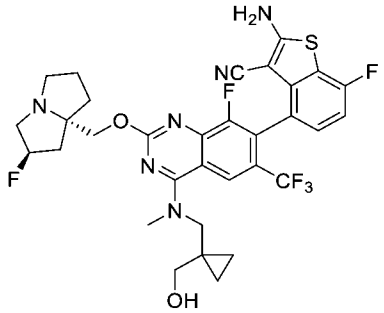
化合物編號	結構	分析數據
64a		
65		LCMS m/z [M+1]: 691 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 5.63 (s, 0.5H), 5.50 (s, 0.5H), 4.62-4.78 (m, 3H), 3.87-4.06 (m, 3H), 3.64-3.69 (m, 1H), 3.42-3.46 (m, 3H), 1.90-2.73 (m, 13H), 1.45-1.54 (m, 2H)。
66		LCMS m/z [M+1]: 691.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.61 (s, 0.5H), 5.47 (s, 0.5H), 4.51-4.71 (m, 3H), 3.87-4.03 (m, 4H), 3.42-3.47 (m, 4H), 2.56-2.62 (m, 2H), 1.95-2.33 (m, 6H), 1.73-1.76 (m, 2H), 1.64-1.76 (m, 4H)。
66a		
67		LCMS m/z [M+1]: 635.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.58 (s, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.47-4.37 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 4H), 2.40-1.90 (m, 12H), 1.60-1.48 (m, 3H), 1.40-1.30 (m, 1H)。
67a		

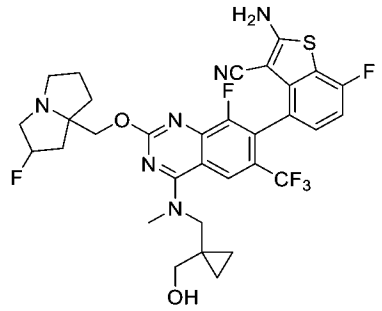
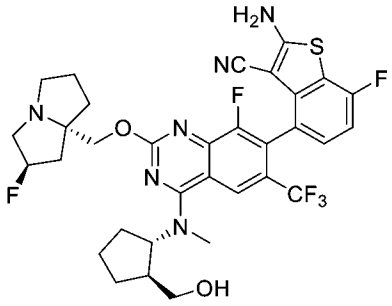
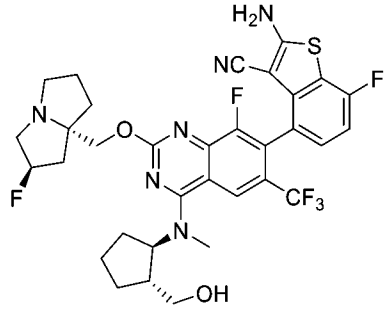
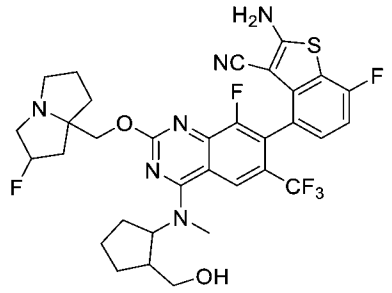
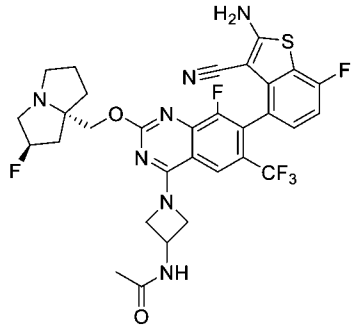
化合物編號	結構	分析數據
68		LCMS m/z [M+1]: 649.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.55 (s, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.80-3.62 (m, 4H), 3.52-3.40 (m, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.60-2.00 (m, 12H), 2.00-1.75 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 1H)。
68a		
69		LCMS m/z [M+1]: 505.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.54 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 4H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.40-2.05 (m, 8H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
70		LCMS m/z [M+1]: 637.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.65 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.61 (s, 0.5H), 5.48 (s, 0.5H), 4.74-4.57 (m, 2H), 4.07-3.86 (m, 6H), 3.70-3.55 (m, 3H), 3.49-3.41 (m, 1H), 2.71-2.13 (m, 7H)。
70a		
71		LCMS m/z [M+1]: 651.19 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.67-8.57 (m, 1H), 7.29-7.16 (m, 1H), 7.11-6.95 (m, 1H), 5.51-5.28 (m, 1H), 4.55-4.24 (m, 3H), 3.97-3.77 (m, 2H), 3.68-3.59 (m, 3H), 3.58-3.36 (m, 3H), 3.24-3.11 (m, 1H), 2.52-1.89 (m, 6H), 1.39-1.18 (m, 3H)。

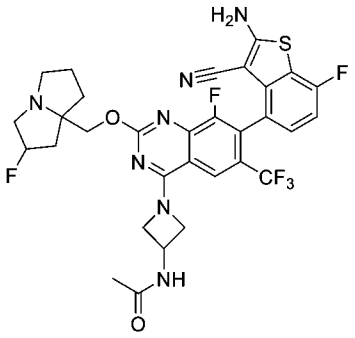
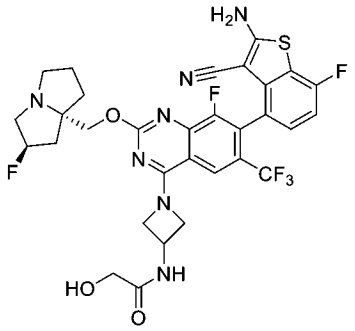
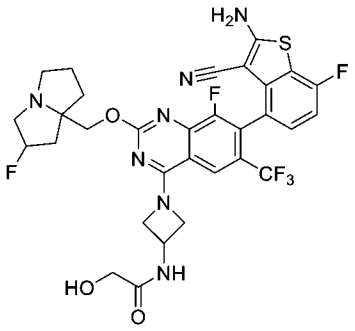
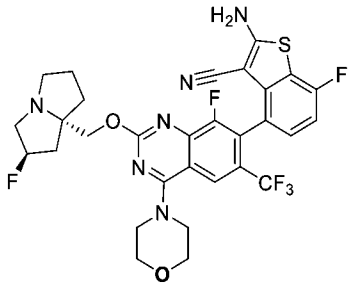
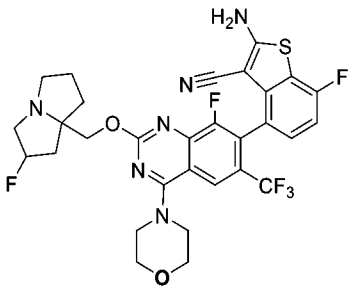
化合物編號	結構	分析數據
72		LCMS m/z [M+1]: 651.19 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.67-8.60 (d,1H), 8.49 (s,1H), 7.24-7.18 (m,1H), 7.06-6.98 (m,1H), 5.55-5.50 (m, 0.5H), 5.42-5.36 (m, 0.5H), 4.58-4.44 (m, 2H), 4.40-4.30 (m,1H), 3.95-3.84 (m, 2H), 3.80-3.57 (m, 6H), 6.30-3.25 (m, 1H), 2.60-2.00 (m, 7H), 1.32-1.24 (d, 3H)。
72a		
73		LCMS m/z [M+1]: 651.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.43 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.61 (s, 0.5H), 5.48 (s, 0.5H), 4.59-4.75 (m, 2H), 3.87-4.06 (m, 5H), 3.71 (t, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 2.33-2.68 (m, 5H), 2.06-2.09 (m, 3H)。
73a		
74		LCMS m/z [M+1]: 651.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.54 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 5.53 (m, 0.5H), 5.40 (m, 0.5H), 4.45-4.59 (m, 2H), 3.97-4.00 (m, 4H), 3.66 (m, 2H), 2.03-2.57 (m, 10H), 1.48-1.52 (m, 3H)。

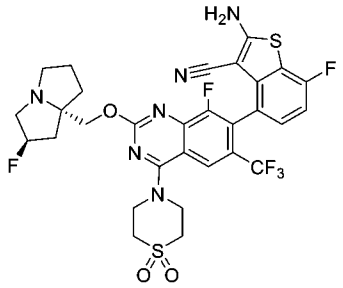
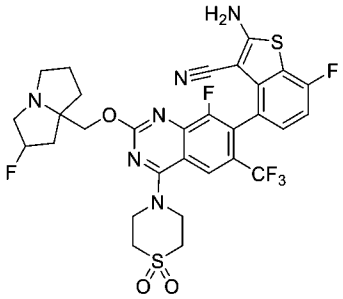
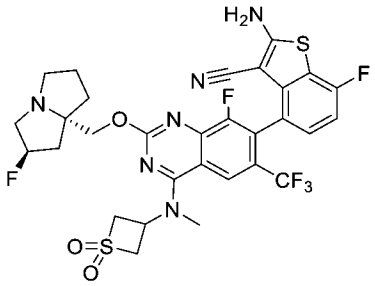
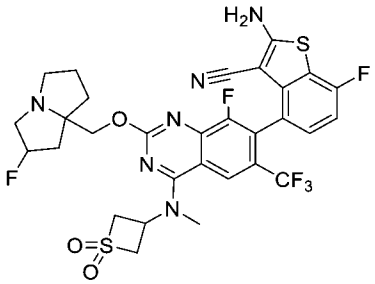
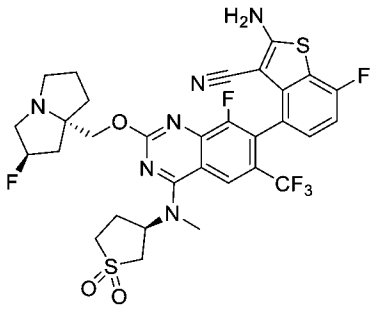
化合物編號	結構	分析數據
74a		
75		LCMS m/z [M+1]: 665.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.35-4.24 (m, 2H), 3.96-3.863 (m, 4H), 3.71 (t, 2H), 3.36 (d, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.41-1.88 (m, 9H), 1.50 (t, 3H)。
75a		
76		LCMS m/z [M+1]: 651.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.49 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.49-5.45 (m, 0.5H), 5.35-5.34 (m, 0.5H), 4.99-4.94 (m, 1H), 4.50-4.38 (m, 2H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.73-3.49 (m, 4H), 3.37-3.36 (m, 3H), 3.22-3.20 (m, 1H) 2.42-1.99 (m, 7H), 1.36-1.29 (m, 5H)。
77		LCMS m/z [M+1]: 652.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.49 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 5.47-5.46 (m, 0.5H), 5.34-5.32 (m, 0.5H), 5.03-4.95 (m, 1H), 4.50-4.33 (m, 2H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.64-3.44 (m, 3H), 3.38-3.37 (m, 3H), 3.20-3.17 (m, 1H), 2.36-2.10 (m, 4H), 2.10-1.97 (m, 4H) 1.35-1.32 (m, 3H)。

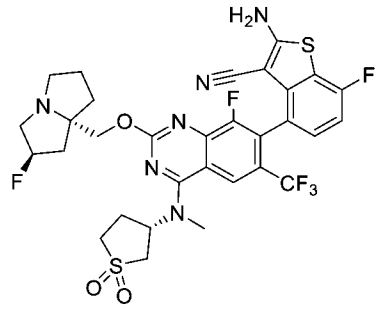
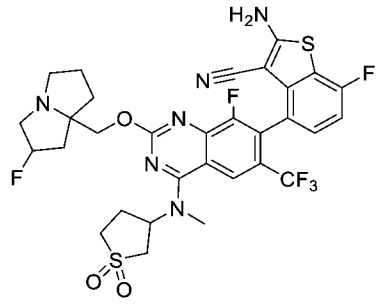
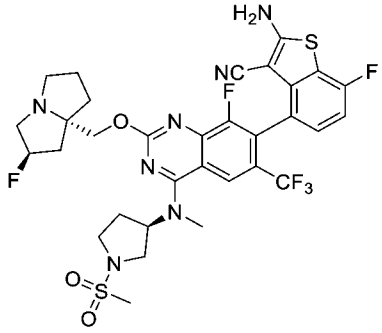
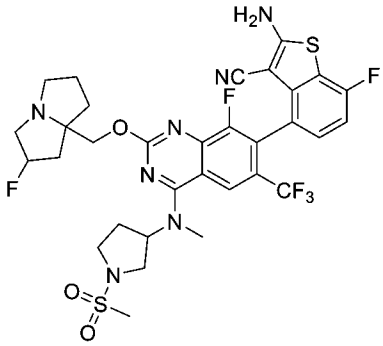
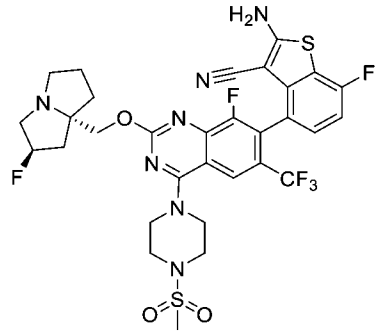
化合物編號	結構	分析數據
77a		
78		LCMS m/z [M+1]: 667.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.61 (s,1H), 7.23-7.19 (m,1H), 7.04-6.98 (m,1H), 5.53-5.50 (m,0.5H), 5.40-5.37 (m, 0.5H), 4.58-4.45 (m, 2H), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.92-3.84 (m,1H), 3.72-3.57 (m, 7H), 2.59-2.32 (m, 3H), 2.23-1.99 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 1H)。
79		LCMS m/z [M+1]: 667 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.62 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.53-5.40 (m, 1H), 4.60-4.47 (m, 2H), 4.22-4.12 (m, 2H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.73-3.58 (m, 6H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.62-2.04 (m, 6H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.47-1.37 (m, 1H)。
79a		
80		LCMS m/z [M+1]: 667 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.80 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.55 (m, 0.5H), 5.42 (m, 0.5H), 4.98 (m, 1H), 4.74-4.44 (m, 2H), 3.98-3.79 (m, 4H), 3.70 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.42-1.94 (m, 8H)。
80a		

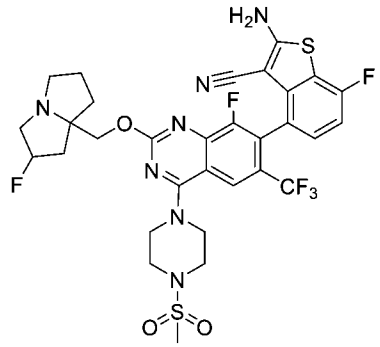
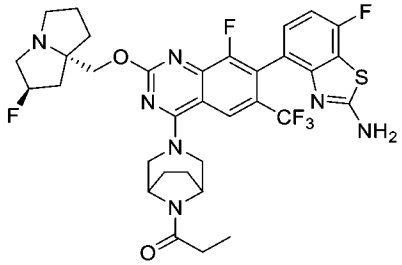
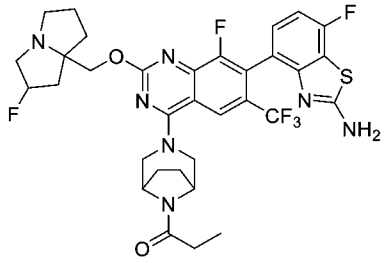
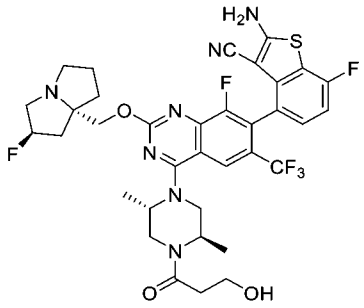
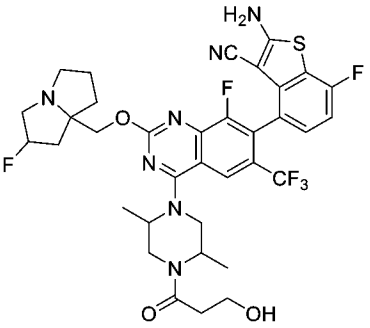
化合物編號	結構	分析數據
81		LCMS m/z [M+1]: 621.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.03-6.90 (m, 1H), 5.44 (s, 0.5H), 5.31 (s, 0.5H), 4.42-4.31 (m, 2H), 3.96-3.87 (m, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.46-3.37 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.40-2.16 (m, 3H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.44 (t, 3H)。
81a		
82		LCMS m/z [M+1]: 613.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.62 (s, 1H), 8.46 (s, 0.5H), 7.18 (t, 1H), 6.97 (t, 1H), 5.43 (s, 0.5H), 5.41 (s, 0.5H), 4.59-4.49 (m, 3H), 4.04-3.99 (m, 3H), 3.82-3.60 (m, 6H), 2.61-2.03 (m, 7H)。
82a		
83		LCMS m/z [M+1]: 677 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.45 (s, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.29-4.40 (m, 2H), 3.94-4.07 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.38-3.49 (m, 2H), 1.91-2.35 (m, 8H), 1.36 (d, 2H), 0.58-0.75 (m, 4H)。

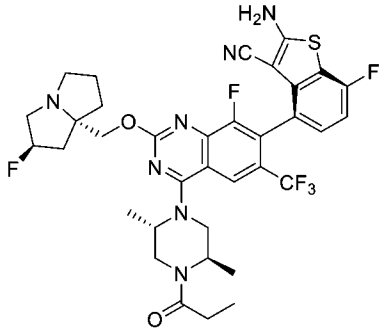
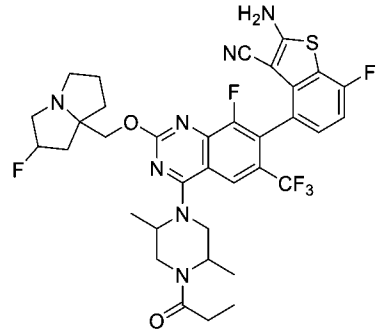
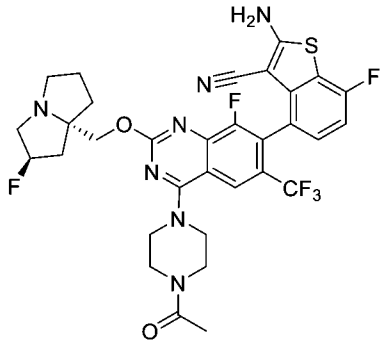
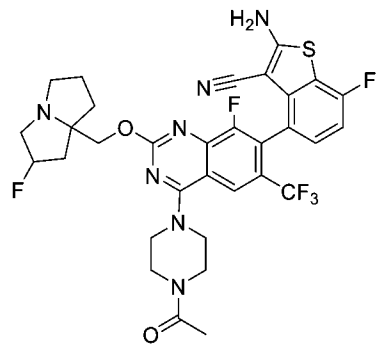
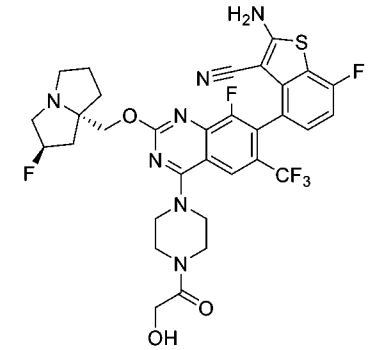
化合物編號	結構	分析數據
83a		
86		LCMS m/z [M+1]: 691.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.55 (d, J=3.6 Hz, 0.54H), 5.42 (s, 0.53H), 4.98-4.93 (m, 1H), 4.65-4.49 (m, 2H), 3.88-3.53 (m, 5H), 3.42 (s, 3H), 2.60-1.63 (m, 14H), 1.61-1.52 (m, 1H)。
87		LCMS m/z [M+1]: 691.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 6.99-7.03 (t, 1H), 5.42 (m, 0.5H), 5.28 (m, 0.5H), 4.90-4.93 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.52-3.61 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 2.18-2.40 (m, 5H), 2.18-2.40 (m, 2H), 1.57-1.97-2.07 (m, 7H)。
87a		
88		LCMS m/z [M+1]: 675.7 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.77-4.82 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.21-4.33 (m, 2H), 3.21-3.26 (m, 3H), 2.99-3.05 (m, 1H), 2.07-2.37 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.85-1.98 (m, 3H)。

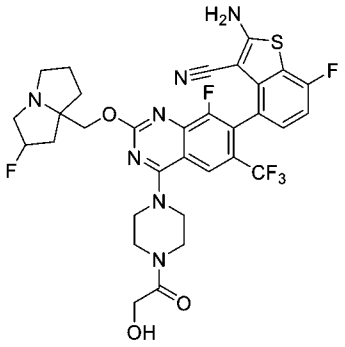
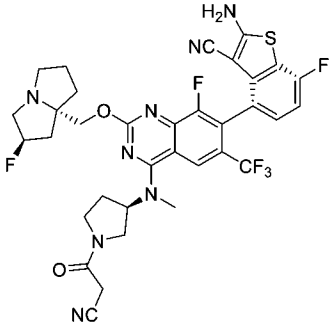
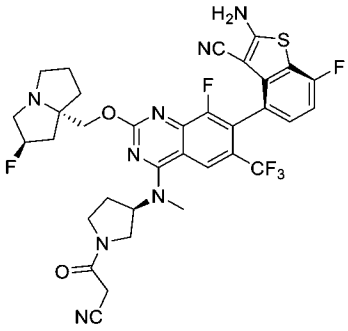
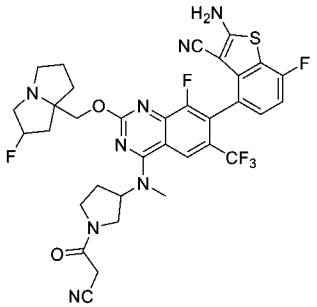
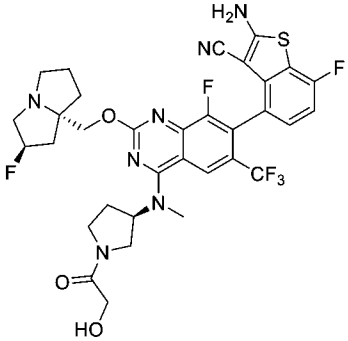
化合物編號	結構	分析數據
88a		
89		LCMS m/z [M+1]: 691.1 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.80 (s, 0.5H), 5.47 (s, 0.5H), 4.90-5.15 (m, 5H), 4.52-4.75 (m, 2H), 3.81-4.09 (m, 4H), 3.41-3.48 (m, 1H), 2.52-2.72 (m, 2H), 2.21-2.49 (m, 3H) 1.92-2.20 (m, 2H)。
89a		
90		LCMS m/z [M+1]: 649 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.19 (S, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.62 (s, 0.5H), 5.48 (s, 0.5H), 4.59-4.75 (m, 2H), 3.82-4.09 (m, 11H), 3.43-3.47 (m, 1H), 2.15-2.72 (m, 6H)。
90a		

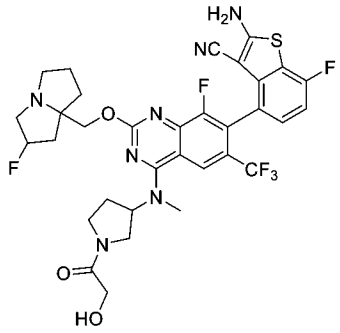
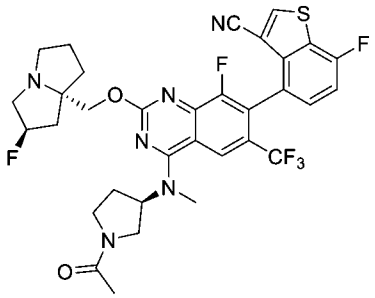
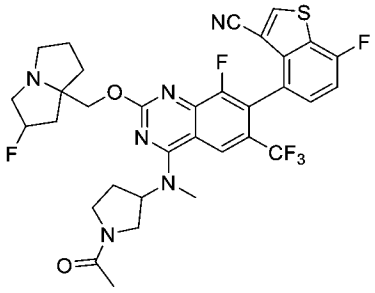
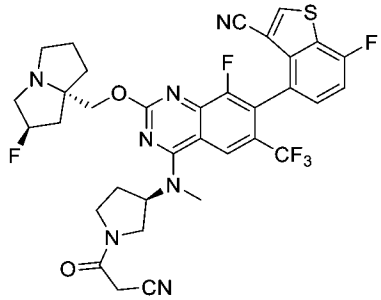
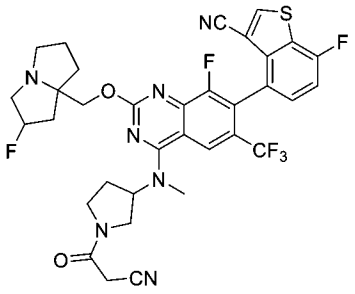
化合物編號	結構	分析數據
91		LCMS m/z [M+1]: 697.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 5.65 (s, 0.5H), 5.52 (s, 0.5H), 4.60-4.81 (m, 2H), 4.39-4.46 (m, 3H), 3.88-4.08 (m, 3H), 3.41-3.58 (m, 4H), 2.33-2.79 (m, 8H)。
91a		
92		
92a		
93		LCMS m/z [M+1]: 711.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.26-7.17 (m, 1H), 7.07-6.95 (m, 1H), 5.57-5.52 (m, 0.5H), 5.47-5.37 (m, 1.5H), 4.63-4.49 (m, 2H), 3.88-3.61 (m, 4H), 3.60-3.49 (m, 3H), 3.49-3.37 (m, 2H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.75-1.96 (m, 9H)。

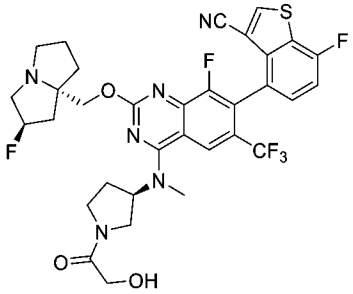
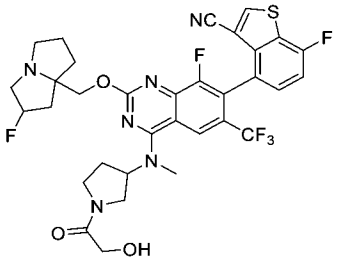
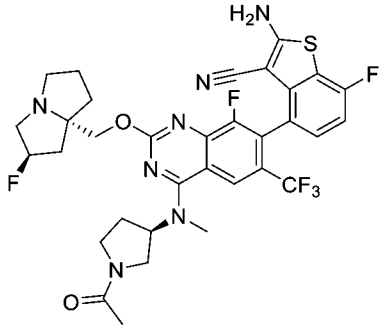
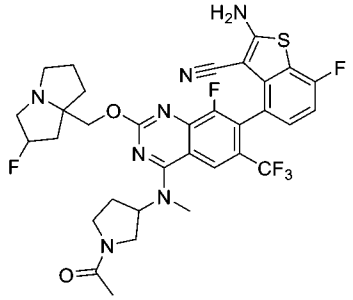
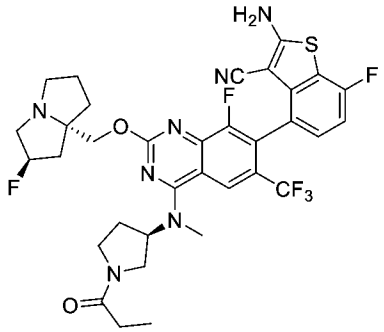
化合物編號	結構	分析數據
94		LCMS m/z [M+1]: 711.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.48-5.44 (m, 1.5H), 5.32 (s, 0.5H), 4.46-4.37 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.46-3.36 (m, 4H), 3.26-3.13 (m, 2H), 2.68-1.99 (m, 9H)。
94a		
95		LCMS m/z [M+1]: 741.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.49 (s, 0.5H), 8.32 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.48 (s, 0.5H), 5.31 (s, 0.5H), 5.26-5.29 (m, 1H), 4.40-4.59 (m, 2H), 3.79-3.82 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.46-3.49 (m, 7H), 3.37-3.46 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.38-2.49 (m, 4H), 2.24-2.29 (m, 1H), 2.03-2.14 (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 1H)。
95a		
96		LCMS m/z [M+1]: 726.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.51 (s, 0.61H), 5.38 (s, 0.51H), 4.56-4.44 (m, 2H), 4.11-4.09 (m, 3H), 3.76-3.58 (m, 3H), 3.48-3.46 (m, 3H), 3.30-3.23 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.58-2.03 (m, 7H)。

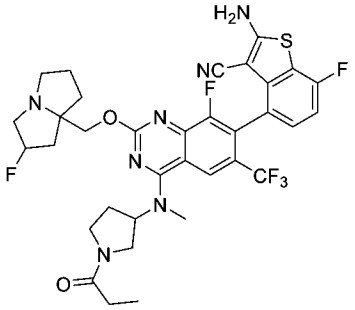
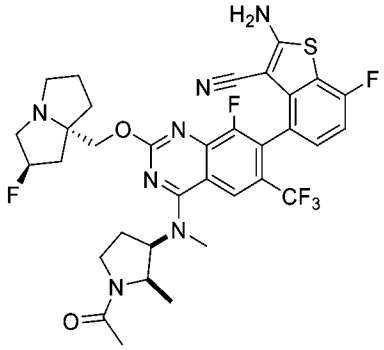
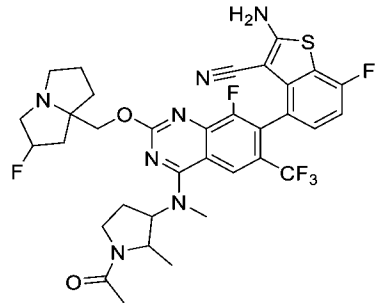
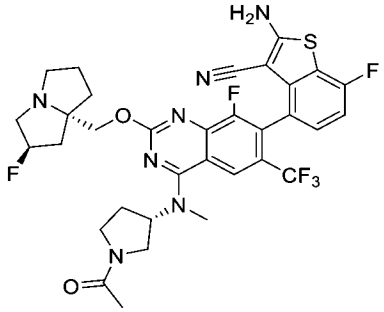
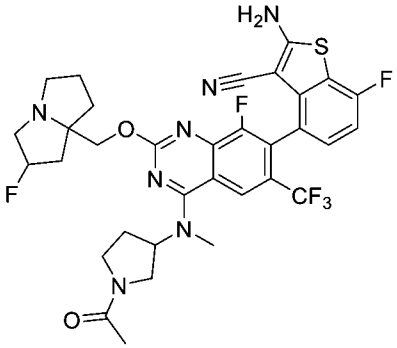
化合物編號	結構	分析數據
96a		
97		LCMS m/z [M+1]: 706.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.55 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.80-4.50 (m, 6H), 4.10-3.80 (m, 4H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 2.80-2.30 (m, 7H), 2.25-2.00 (m, 2H), 2.00-1.75 (m, 3H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
97a		
98		LCMS m/z [M+2]/2: 376.4 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.23 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.04 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 52 Hz, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.50-4.25 (br s, 1H), 4.23-4.12 (m ,1 H), 4.10-3.85 (m, 4H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.70-3.58 (m ,1H), 3.55-3.45 (m, 3H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.50-2.35 (m, 3H), 2.30-2.10 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 3H), 1.50-1.35 (m, 3H)。
98a		

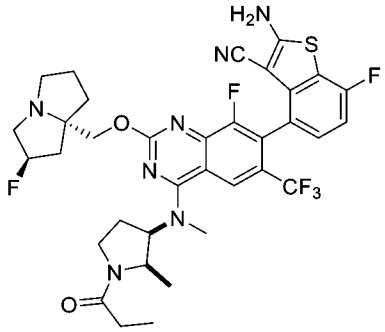
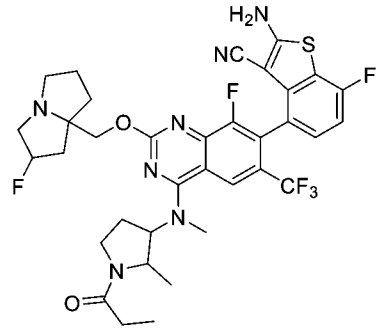
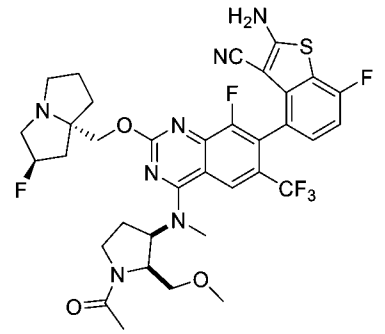
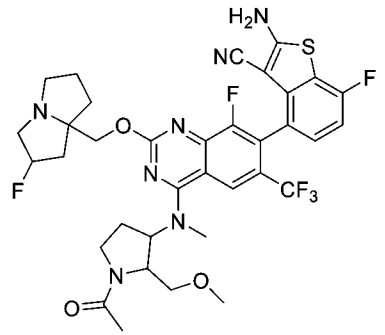
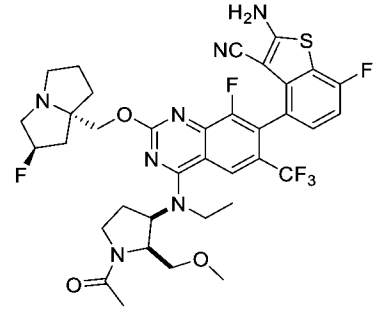
化合物編號	結構	分析數據
99		LCMS m/z [M+1]: 732.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.19 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 59 Hz, 1H), 5.00-4.85 (m, 1H), 4.80-4.63 (m, 2H), 4.45-4.30 (m, 2H), 4.10-3.75 (m, 5H), 3.53-3.45 (m, 2H), 2.75-2.00 (m, 8H), 1.60-1.45 (m, 3H), 1.40-1.32 (m, 3H), 1.30-1.12 (m, 3H)。
99a		
100		LCMS m/z [M+1]: 690.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.54 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.37 (s, 0.42H), 5.23 (s, 0.64H), 4.34-4.23 (m, 2H), 4.08-3.99 (m, 4H), 3.82 (d,J=10Hz, 4H), 3.25-3.20 (m, 3H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.36-2.21 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.03-1.88 (m, 4H), 1.30 (s, 2H)。
100a		
101		LCMS m/z [M+1]: 706.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05-7.00 (s, 1H), 5.49 (s, 0.42H), 5.35 (s, 0.54H), 4.51-4.41 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.09 (s, 5H), 3.86 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.50-2.04 (m, 6H)。

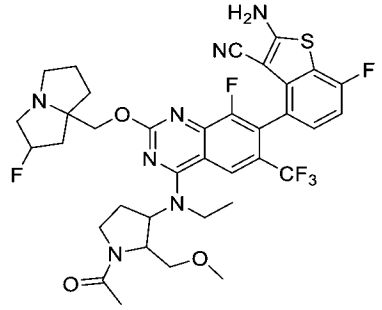
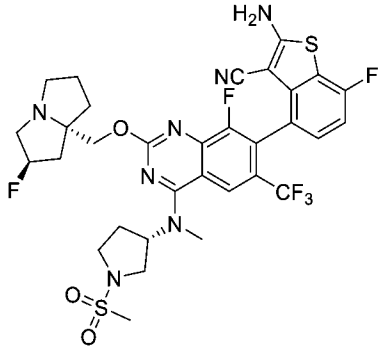
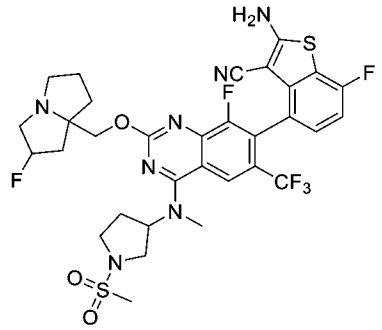
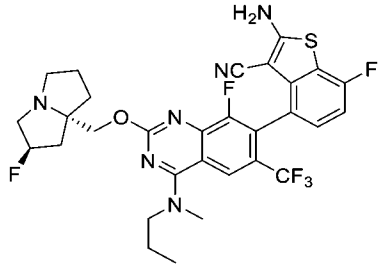
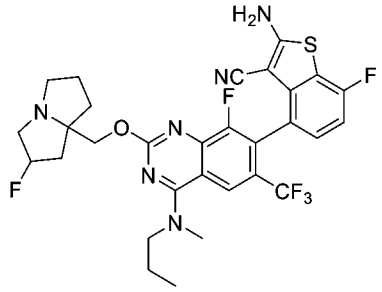
化合物編號	結構	分析數據
101a		
102		LCMS m/z [M+1]: 729.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.37 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 59 Hz, 1H), 5.42-5.22 (m, 1H), 4.80-4.60 (m, 2H), 4.15-3.80 (m, 7H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 5H), 2.80-2.30 (m, 7H), 2.26-2.12 (m, 1H)。
103		LCMS m/z [M+1]: 729.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.37 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 59 Hz, 1H), 5.45-5.25 (m, 1H), 4.80-4.60 (m, 2H), 4.30-4.17 (m, 2H), 4.10-3.75 (m, 5H), 3.70-3.40 (m, 6H), 2.80-2.30 (m, 7H), 2.22-2.10 (m, 1H)。
103a		
104		LCMS m/z [M+1]: 729.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.37 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 59 Hz, 1H), 5.45-5.25 (m, 1H), 4.80-4.60 (m, 2H), 4.30-4.17 (m, 2H), 4.10-3.75 (m, 5H), 3.70-3.40 (m, 6H), 2.80-2.30 (m, 7H), 2.22-2.10 (m, 1H)。

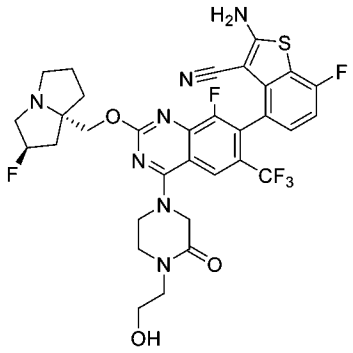
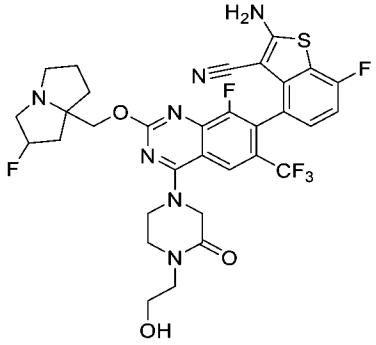
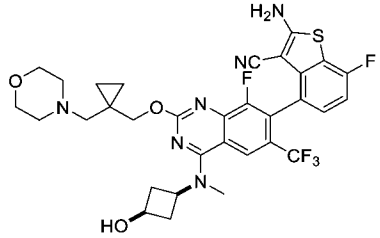
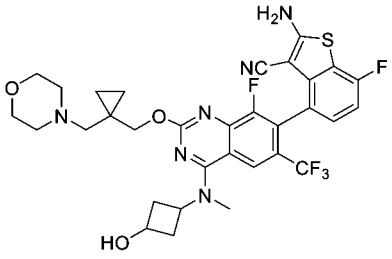
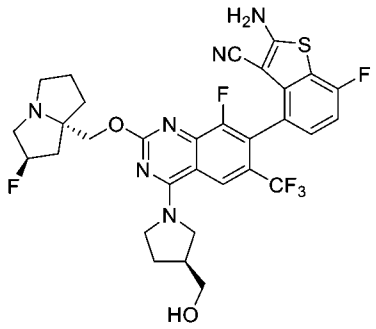
化合物編號	結構	分析數據
104a		
105		LCMS m/z [M+1]: 689.4 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.70 (s, 1H), 8.42 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 5.50-5.28 (m, 1H), 4.80-4.60 (m, 2H), 4.10-3.80 (m, 4H), 3.78-3.60 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 5H), 2.75-2.30 (m, 7H), 2.25-2.10 (m, 4H)。
105a		
106		LCMS m/z [M+1]: 714.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.70 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.46 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 56.4 Hz, 1H), 5.45-5.25 (m, 1H), 4.75-4.60 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.05-3.80 (m, 4H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.65-3.40 (m, 4H), 2.55-2.30 (m, 7H), 2.25-2.10 (m, 1H)。
106a		

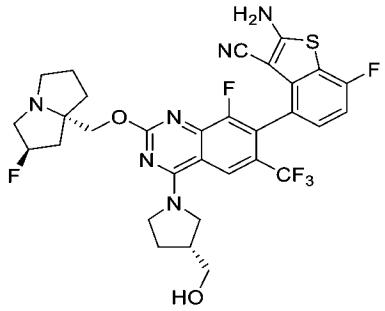
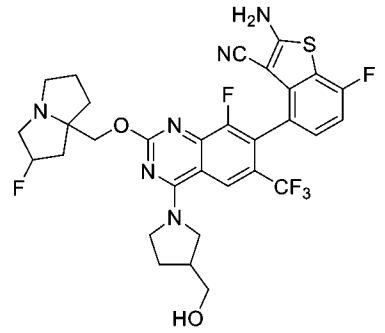
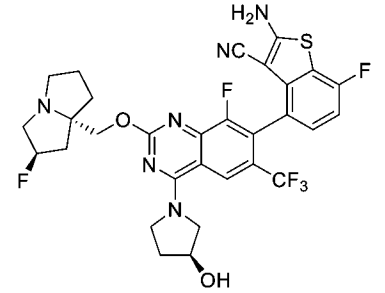
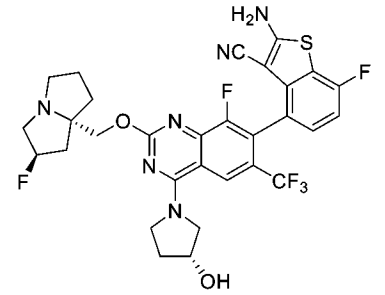
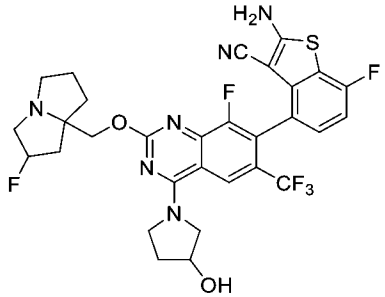
化合物編號	結構	分析數據
107		LCMS m/z [M+1]: 705.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.70 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.47 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 57.6 Hz, 1H), 5.42-5.22 (m, 1H), 4.80-4.60 (m, 3H), 4.35-4.20 (m, 2H), 4.15-3.70 (m, 5H), 3.65-3.40 (m, 5H), 2.80-2.00 (m, 8H)。
107a		
112		LCMS m/z [M+1]: 704.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 5.52-5.49 (m, 3H), 5.40-5.19 (m, 2H), 4.55-4.44 (m, 2H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 4H), 3.55-3.42 (m, 3H), 2.76-2.33 (m, 5H), 2.30-2.04 (m, 6H)。
112a		
113		LCMS m/z [M+1]: 718.4 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.49-5.19 (m, 3H), 4.61-4.31 (m, 2H), 4.09-3.99 (m, 2H), 3.86-3.83(m, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.59-3.35 (m, 6H), 3.16-3.13 (m, 1H), 2.49-1.95 (m, 10H), 1.18-1.14 (m, 3H)。

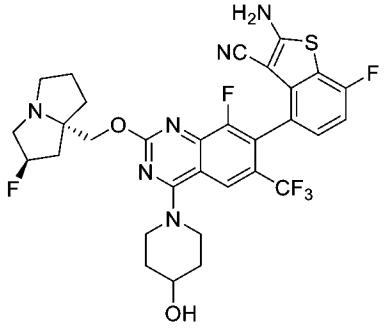
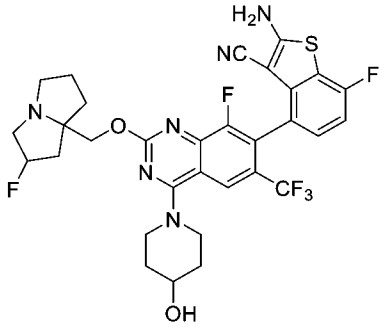
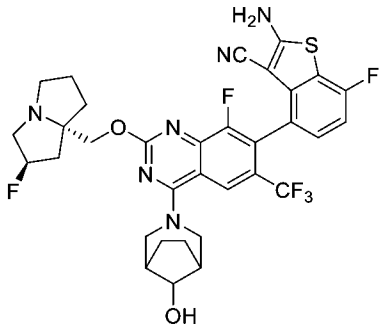
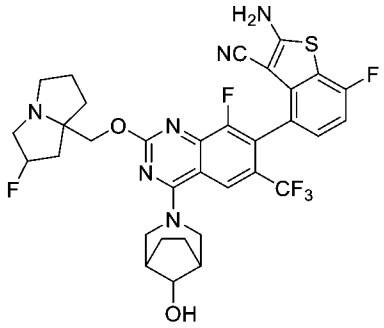
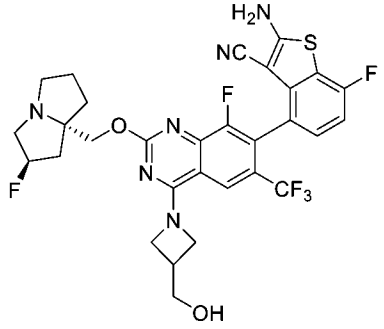
化合物編號	結構	分析數據
113a		
114		LCMS m/z [M+1]: 718.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.39 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.04 (t, 1H), 5.53-5.53 (m, 1H), 5.02-4.98 (m, 1H), 4.62-4.44 (m, 2H), 3.65-3.62 (m, 6H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 2H), 2.17 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.33 (m, 5H), 1.18-1.17 (m, 1H), 1.11-1.07 (m, 2H)。
114a		
115		LCMS m/z [M+1]: 704.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.17-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.22-5.40 (m, 2H), 4.20-4.35 (m, 2H), 3.95-4.10 (m, 1H), 3.77-3.87 (m, 1H), 3.47-3.72 (m, 2H), 3.40-3.45 (m, 3H), 3.17-3.27 (m, 2H), 2.98-3.08 (m, 1H), 2.20-2.50 (m, 4H), 2.13-2.20 (m, 1H), 2.05-2.13 (d, 3H), 1.75-2.05 (m, 4H)。
115a		

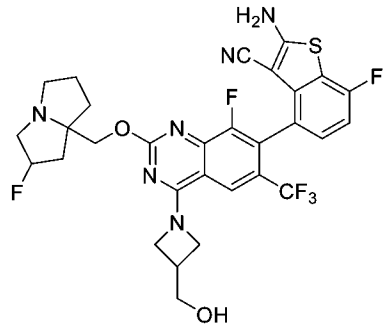
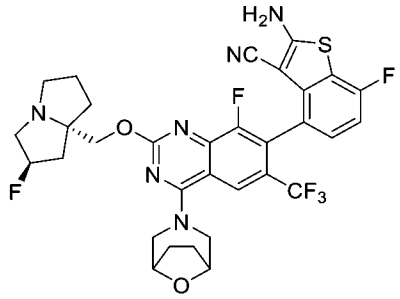
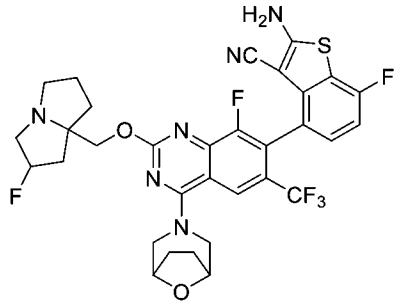
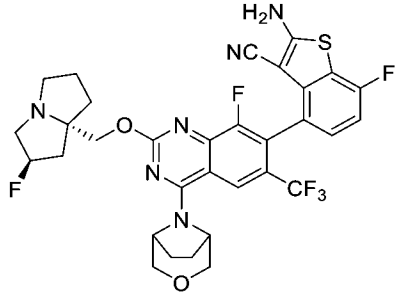
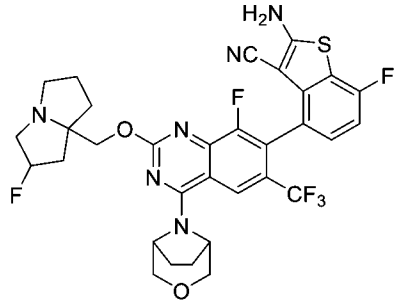
化合物編號	結構	分析數據
116		LCMS m/z [M+1]: 732.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.50-5.33 (m, 1H), 4.99-4.95 (m, 1H), 4.56-4.41 (m, 2H), 3.62-3.43 (m, 7H), 2.46-2.34 (m, 4H), 2.23-2.03 (m, 5H), 1.28 (s, 4H), 1.19-1.04 (m, 6H)。
116a		
117		LCMS m/z [M+1]: 748.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.37(d, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.99-4.92 (m, 1H), 4.36-4.17 (m, 2H), 3.81-3.61 (m, 6H), 3.45-3.33 (m, 1H), 3.29-3.15 (m, 6H), 3.03 (t, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.35-1.89 (m, 11H)。
117a		
118		LCMS m/z [M+1]: 762.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.18-7.28 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.87-4.95 (m, 2H), 4.19-4.39 (m, 2H), 3.97-4.14 (m, 2H), 3.78 (t, 1H), 3.54-3.72 (m, 2H), 3.14-3.23 (m, 3H), 2.95-3.10 (m, 2H), 2.68-2.94 (m, 3H), 2.54-2.67 (m, 1H), 2.19-2.49 (m, 4H), 2.14-2.19 (m, 1H), 2.10 (s, 2H), 1.88-2.07 (m, 3H), 1.35-1.53 (m, 3H)。

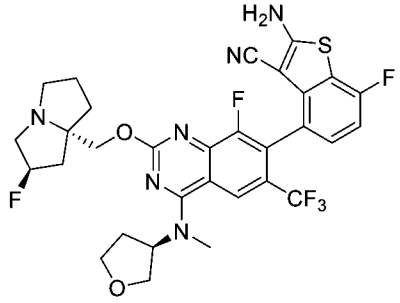
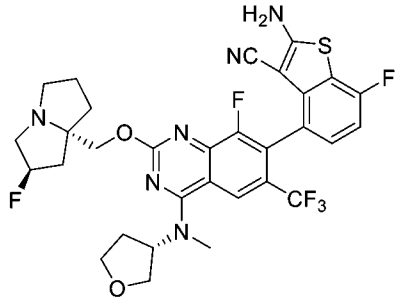
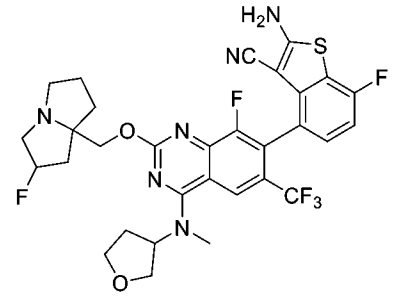
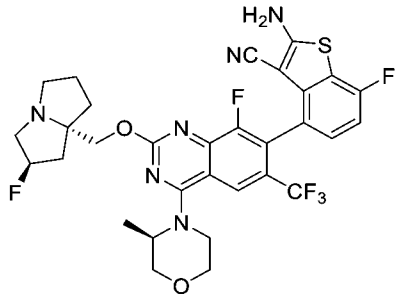
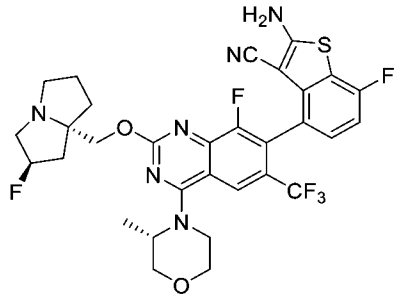
化合物編號	結構	分析數據
118a		
119		LCMS m/z [M+1]: 740.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.17-7.27 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.22-5.42 (m, 4H), 4.59 (s, 3H), 4.27-4.38 (m, 1H), 3.77-3.87 (m, 1H), 3.58-3.68 (m, 1H), 3.33-3.53 (m, 4H), 3.03-3.12 (m, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.35-2.53 (m, 2H), 2.23-2.33 (m, 1H), 2.18 (t, 2H), 1.97-2.07 (m, 3H), 1.52-1.65 (m, 2H)。
119a		
120		LCMS m/z [M+1]: 635 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.16-7.26 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.51 (s, 0.5H), 5.38 (s, 0.5H), 4.38-4.61 (m, 2H), 3.77-3.90 (m, 2H), 3.59-3.76 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.31-3.34 (m, 1H), 3.25-3.29 (m, 1H), 1.99-2.63 (m, 6H), 1.83-1.99 (m, 2H), 1.05 (t, 3H)。
120a		

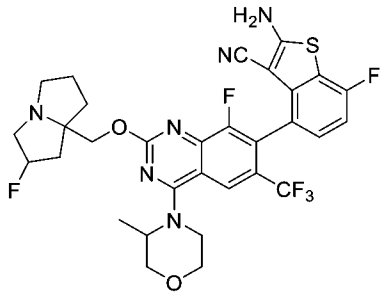
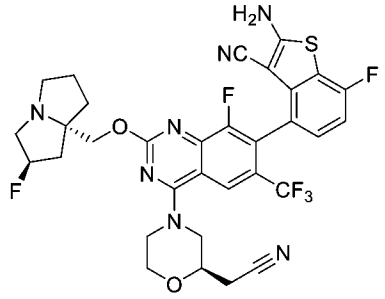
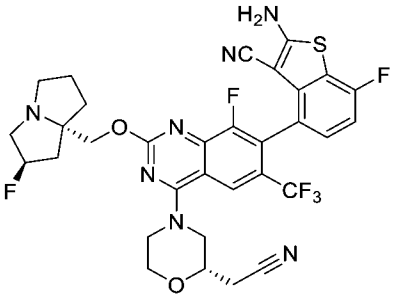
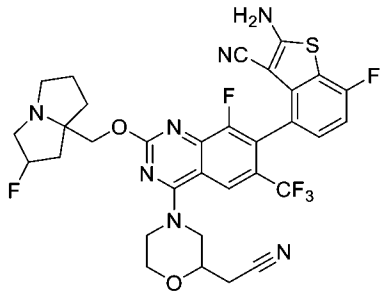
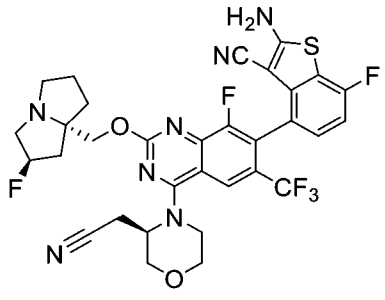
化合物編號	結構	分析數據
121		LCMS m/z [M+1]: 706.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.30-7.14 (m, 1H), 7.09-6.93 (m, 1H), 5.45 (s, 0.5H), 5.31 (s, 0.5H), 4.65 (s, 1H), 4.53-4.16 (m, 3H), 3.85-3.69 (m, 2H), 3.66-3.34 (m, 3H), 3.29-3.07 (m, 5H), 2.95-2.65 (m, 2H), 2.52-1.80 (m, 6H)。
121a		
122		LCMS m/z [M+1]: 675.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 6.99-7.03 (t, J=8.8Hz, 1H), 4.43-4.44 (m, 2H), 4.30-4.33 (m, 1H),4.05-4.09 (m, 1H), 3.69-3.71 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.61-2.87 (m, 8H), 2.24-2.27 (m, 2H), 1.29-1.33 (m, 3H), 0.74-0.77 (m, 2H), 0.55-0.57 (m, 2H)。
122a		
123		LCMS m/z [M+1]: 663.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.49 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.59 (d, J=3.6 Hz, 0.52H), 5.46 (d, J=3.6 Hz, 0.53H), 4.71-4.55 (m, 2H), 4.17-3.62 (m, 9H), 3.48-3.37 (m, 1H), 2.71-1.91 (m, 9H)。

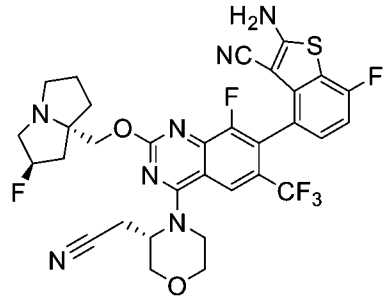
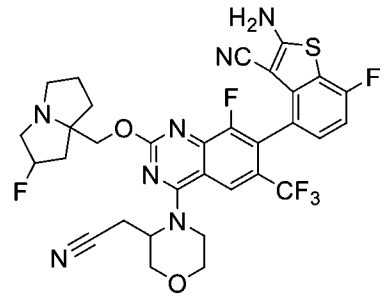
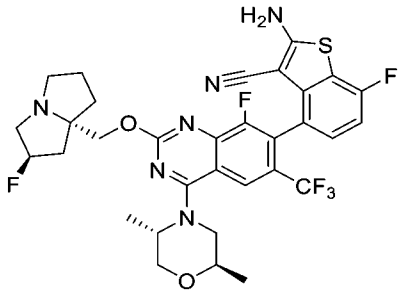
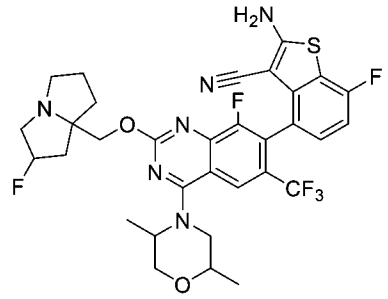
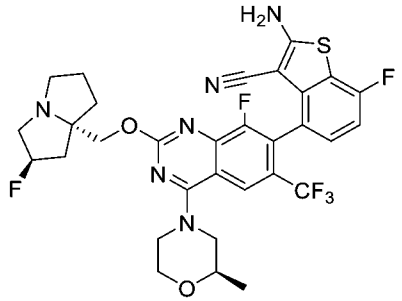
化合物編號	結構	分析數據
124		LCMS m/z [M+1]: 663.19 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.45 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.04-6.95 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.40-4.25 (m, 2H), 4.21-3.99 (m, 3H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.74-3.60 (m, 2H), 3.49-3.38 (m, 1H), 3.14-2.99 (m, 2H), 2.68-2.51 (m, 2H), 2.45-1.76 (m, 10H)。
124a		
125		LCMS m/z [M+1]: 649.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.47 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.52 (s, 0.47H), 5.38 (s, 0.50H), 4.61-4.46 (m, 3H), 4.14-3.56 (m, 7H), 3.28-3.13 (m, 2H), 2.48-2.02 (m, 8H)。
126		LCMS m/z [M+1]: 649.17 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.60 (s, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.28-4.06 (m, 4H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.49-3.37 (m, 1H), 3.14-3.00 (m, 2H), 2.42-1.85 (m, 10H)。
126a		

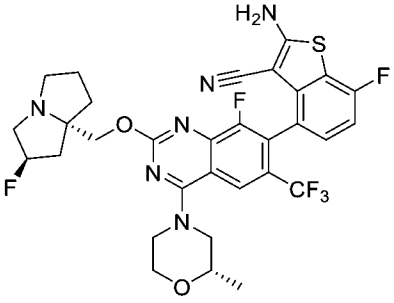
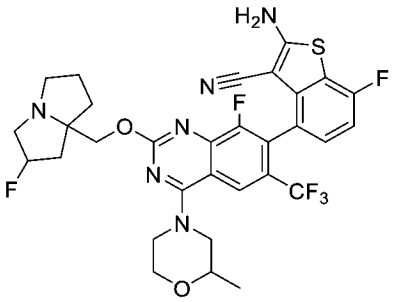
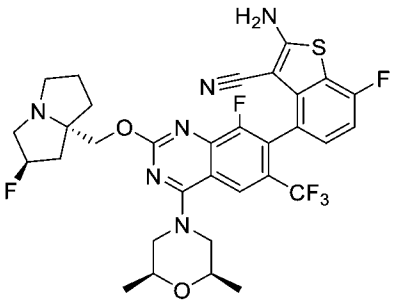
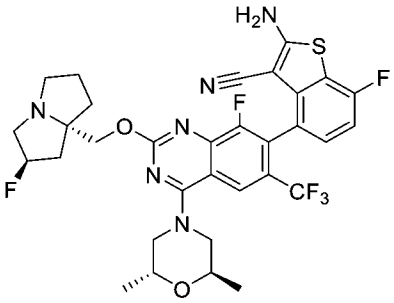
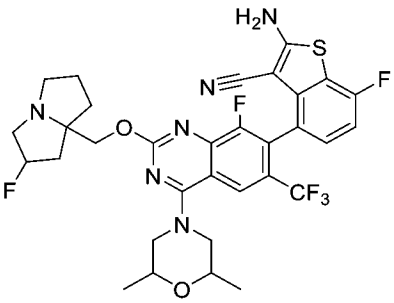
化合物編號	結構	分析數據
127		LCMS m/z [M+1]: 663.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.51 (s, 0.5H), 5.38 (s, 0.6H), 4.56-4.42 (m, 2H), 4.33-4.30 (m, 2H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.74-3.48 (m, 5H), 3.29-3.22 (m, 1H), 2.59-2.03 (m, 8H), 1.78-1.70 (m, 2H)。
127a		
128		LCMS m/z [M+1]: 689.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.04-6.95 (m, 1H), 5.39-5.34 (m, 0.5H), 5.25-5.21 (m, 0.5H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.38-4.26 (m, 2H), 4.24-4.16 (m, 1H), 4.13-3.97 (m, 3H), 3.27-3.15 (m, 4H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 3H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 2H)。
128a		
129		LCMS m/z [M+1]: 649.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.59 (s, 2H), 4.33-4.36 (m, 1H), 4.24-4.27 (m, 1H), 3.81-3.82 (m, 2H), 3.38-3.42 (m, 1H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.02-3.10 (m, 2H), 2.81 (s, 1H), 1.88-2.41 (m, 8H)。

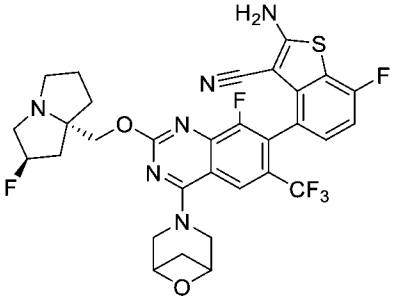
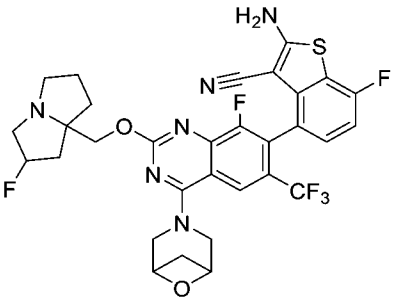
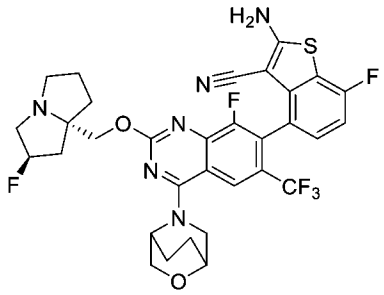
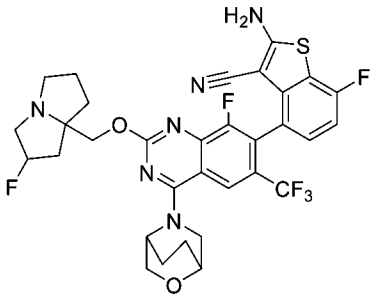
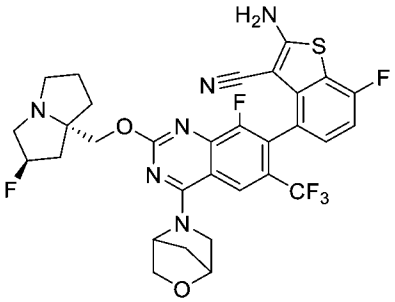
化合物編號	結構	分析數據
129a		
130		LCMS m/z [M+1]: 675.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.42-4.55 (m, 3H), 4.35-4.42 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 4.18-4.23 (m, 1H), 3.70-3.83 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 3H), 2.97-3.05 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.10-2.30 (m, 3H), 1.82-2.02 (m, 6H)。
130a		
131		LCMS m/z [M+1]: 675.1 1H NMR (400 MHz, DMCO) 8.08 (t, 3H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 5.33 (s, 0.5H), 5.20 (s, 0.5H), 4.80 (d, 2H), 4.10-4.14 (m, 1H), 4.02-4.04 (m, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.76 (t., 2H), 3.00-3.08 (m, 3H), 2.81-2.89 (m, 1H), 1.96-2.12 (m, 7H), 1.76-1.84 (m, 3H)。
131a		

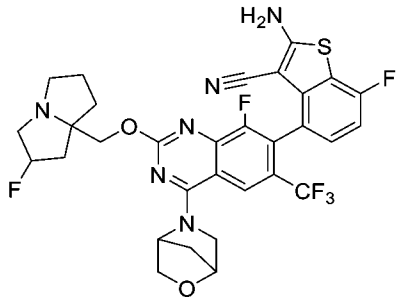
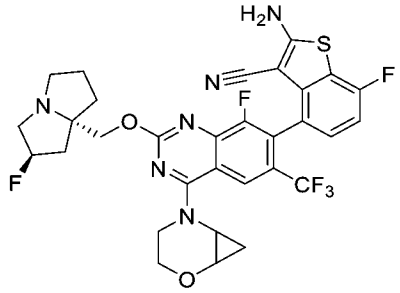
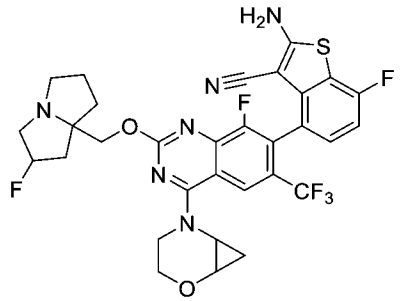
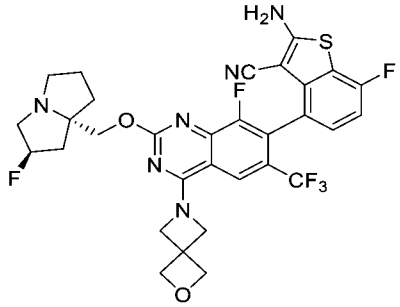
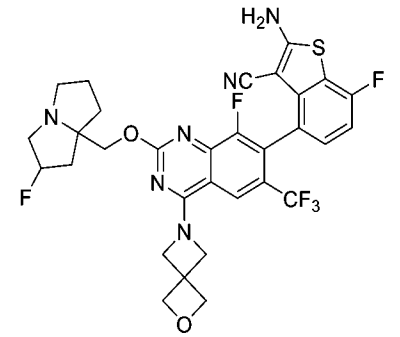
化合物編號	結構	分析數據
132		LCMS m/z [M+1]: 663.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.31-5.43 (s, 1.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.20-4.35 (m, 2H), 4.15-4.20 (m, 1H), 4.03-4.12 (m, 1H), 3.91-4.00 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.40-3.55 (d, 3H), 3.17-3.27 (m, 3H), 2.97-3.05 (m, 1H), 2.48-2.60 (m, 1H), 2.10-2.40 (m, 4H), 1.83-2.05 (m, 3H)。
133		LCMS m/z [M+1]: 663.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 1.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.32 (d, 1H), 4.20-4.26 (m, 1H), 4.04-4.18 (m, 2H), 3.91-3.99 (m, 1H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.39-3.49 (m, 3H), 3.19-3.25 (m, 2H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.50-2.58 (m, 1H), 2.17-2.38 (m, 5H), 1.86-2.02 (m, 3H)。
133a		
134		LCMS m/z [M+1]: 663 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.06 (t, 3H), 7.24 (t, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.20 (s, 0.5H), 4.60-4.69 (m, 1H), 4.02-4.14 (m, 3H), 3.91-3.97 (m, 1H), 3.85 (t, 1H), 3.71-3.74 (m, 2H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.00-3.09 (m, 3H), 2.81-2.85 (m, 1H), 2.00-2.14 (m, 3H), 1.76-1.84 (m, 3H), 1.45-1.49 (m, 3H)。
135		LCMS m/z [M+1]: 663 1H NMR (400 MHz, DMSO_d6) δ 8.07 (t, 3H), 7.24 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.21 (s, 0.5H), 4.59-4.69 (m, 1H), 4.01-4.12 (m, 2H), 3.82-3.97 (m, 2H), 3.54-3.77 (m, 4H), 3.01-3.09 (m, 3H), 2.83 (s, 1H), 2.05 (t, 3H), 1.77-1.85 (m, 3H), 1.44-1.49 (m, 3H)。

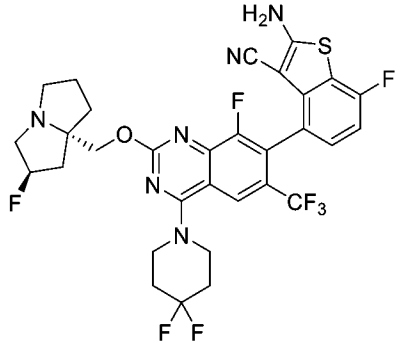
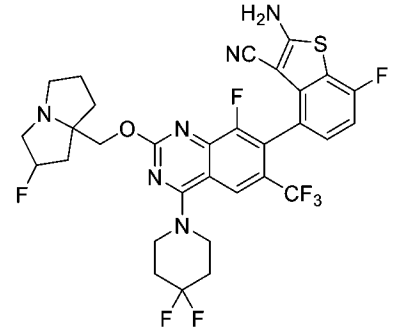
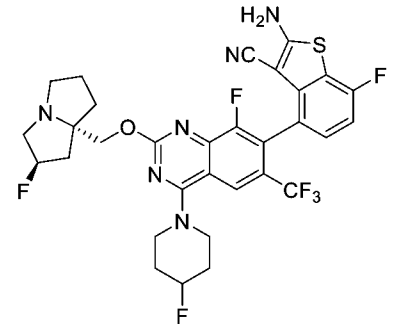
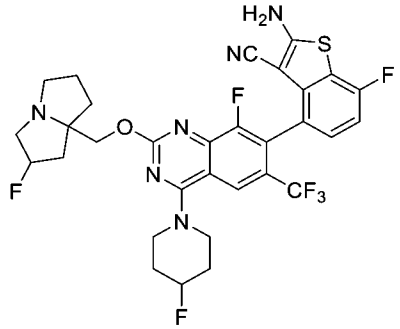
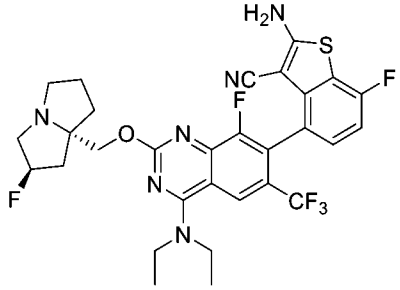
化合物編號	結構	分析數據
135a		
136		LCMS m/z [M+1]: 688.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.45 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.52 (s, 0.5H), 5.39 (s, 0.5H), 4.47-4.63 (m, 3H), 4.36-4.39 (m, 1H), 3.97-4.06 (m, 2H), 3.63-3.84 (m, 5H), 3.37-3.44 (m, 1H), 2.76-2.89 (m, 2H), 2.43-2.60 (m, 2H), 2.31-2.39 (m, 1H), 2.16-2.23 (m, 2H), 2.05-2.06 (m, 1H)。
137		LCMS m/z [M+1]: 688.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.50-4.59 (m, 1H), 4.27-4.38 (m, 3H), 3.98-4.06 (m, 2H), 3.79-3.83 (m, 1H), 3.67-3.70 (m, 1H), 3.32-3.42 (m, 3H), 3.03-3.13 (m, 1H), 2.75-2.87 (m, 2H), 2.16-2.43 (m, 3H), 1.99-2.08 (m, 2H), 1.90-1.96 (m, 1H)。
137a		
138		

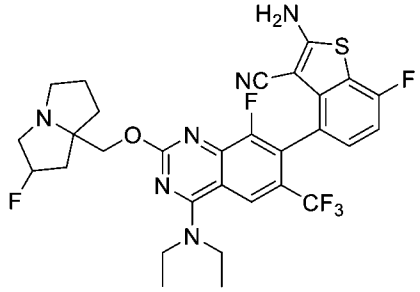
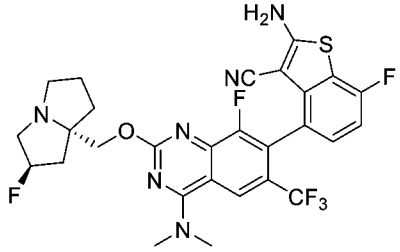
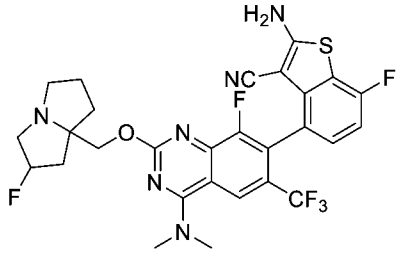
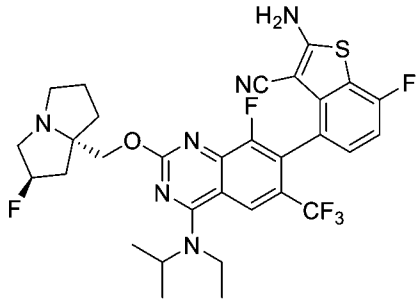
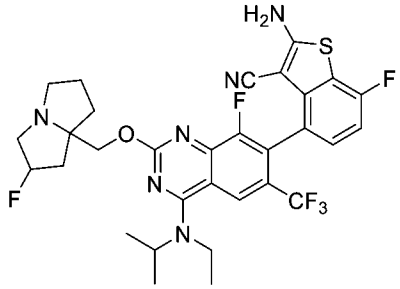
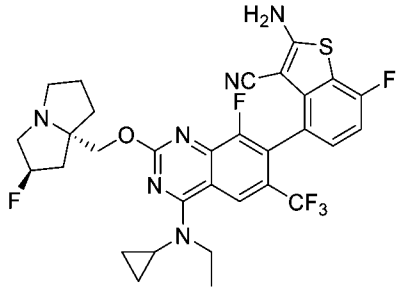
化合物編號	結構	分析數據
139		
139a		
140		LCMS m/z [M+1]: 677.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.00-7.05 (t, J = 9.0 Hz,1H), 5.51-5.63 (d, J = 51.4 Hz, 1H), 4.62-4.74 (m, 2H), 3.83-4.48 (m, 8H), 3.30-3.63 (m, 2H), 2.32-2.63 (m, 6H), 1.53-1.54 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.28-1.31 (m, 3H)。
140a		
141		LCMS m/z [M+1]: 663.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.00-7.05 (t, J = 9.0 Hz,1H), 5.49-5.62 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.59-4.75 (m, 2H), 4.48-4.49 (m, 2H), 3.47-4.40 (m, 9H), 2.33-2.62 (m, 6H), 1.24 -1.56 (m, 3H)。

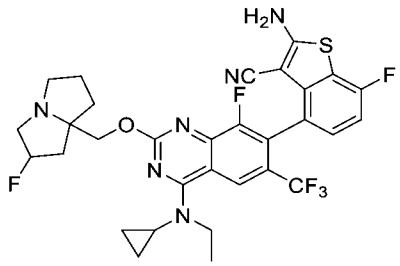
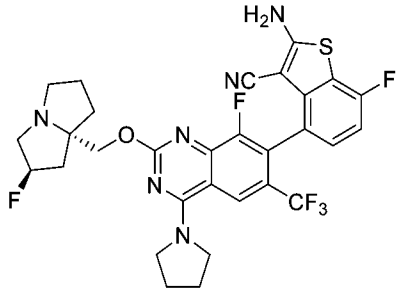
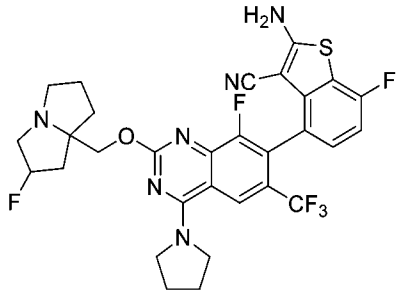
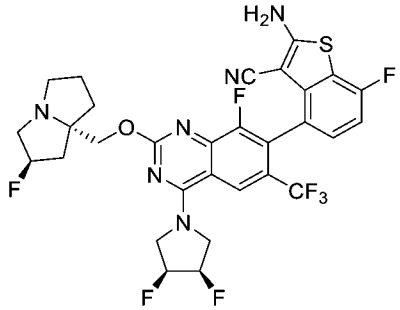
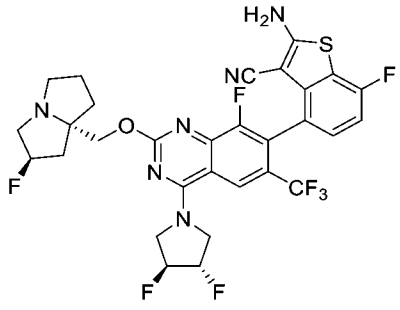
化合物編號	結構	分析數據
142		LCMS m/z [M+1]: 663.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 52.8 Hz, 1H), 4.62-4.75 (m, 2H), 4.42-4.50 (m, 2H), 3.71-4.09 (m, 6H), 3.57-3.69 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.20-3.27 (m, 1H), 2.51-2.78 (m, 2H), 2.33-2.42 (m, 3H), 2.10-2.15 (m, 1H), 1.25 (d, J = 5.6 Hz, 3H)。
142a		
143		LCMS m/z [M+1]: 677.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 51.9 Hz, 1H), 4.59-4.76 (m, 2H), 4.43-4.51(m, 2H), 3.78-4.07 (m, 5H), 3.42-3.52 (s, 1H), 3.12-3.23 (m, 2H), 2.54-2.77 (m, 2H), 2.30-2.47 (m, 3H), 2.15 (s, 1H), 1.24 (d, J = 6 Hz, 6H)。
144		LCMS m/z [M+1]: 677.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.19 - 7.27 (m, 1H), 6.99-7.07 (t, J = 9.0 Hz,1H), 5.56 (d, J = 51.4 Hz, 1H), 4.59 - 4.76 (m, 2H), 4.21- 4.31 (m, 2H), 3.79-4.12 (m, 7H), 3.42-3.51 (m, 1H), 2.55 -2.75 (m, 2H), 2.28-2.48 (m, 3H), 2.05-2.20 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6 Hz, 6H)。
144a		

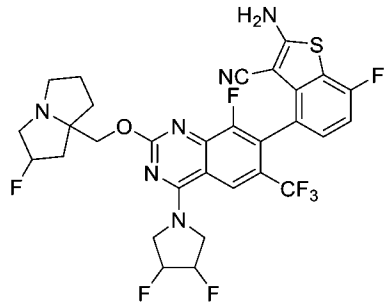
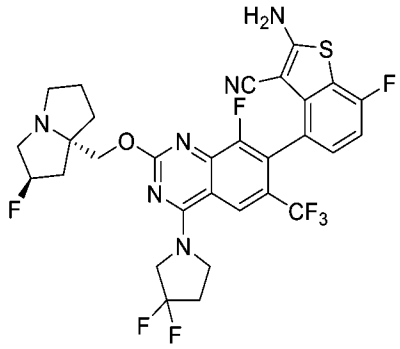
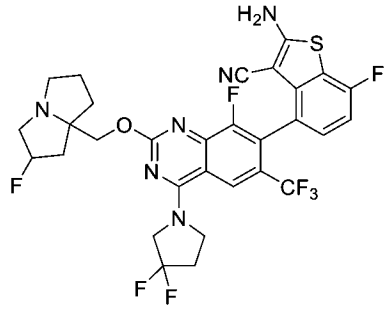
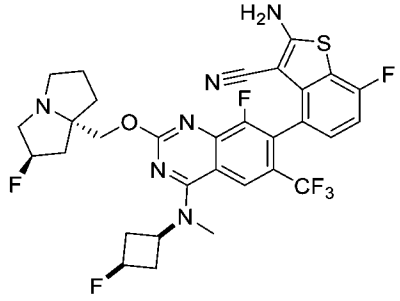
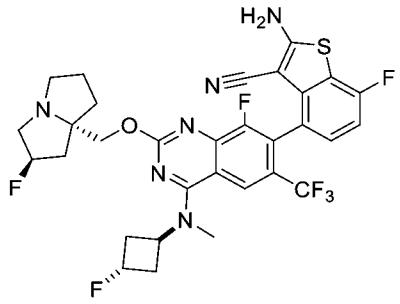
化合物編號	結構	分析數據
145		LCMS m/z [M+1]: 661.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.63 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 51.9 Hz, 1H), 4.43-4.59 (m, 5H), 4.30-4.38 (m, 2H), 3.47-3.78 (m, 3H), 1.95-2.56 (m, 8H), 1.29 (s, 2H)。
145a		
146		LCMS m/z [M+1]: 675.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 50.5 Hz, 1H), 4.90-4.99 (m, 1H), 4.56-4.75 (m, 3H), 4.30-4.35 (m, 1H), 4.10-4.25 (m, 3H), 3.95-4.09 (m, 1H), 3.81-3.93 (m, 2H), 3.41-3.50 (m, 1H), 2.50- 2.75 (m, 2H), 2.05-2.46 (m, 7H), 1.82-1.93 (s, 1H)。
146a		
147		LCMS m/z [M+1]: 661.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.34 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.54 (d, J= 50.8 Hz, 1H), 4.60-4.84 (m, 3H), 4.30-4.34 (m, 1H), 3.85-4.07 (m, 6H), 3.40-3.55 (m, 1H), 2.52-2.62 (m, 2H), 2.33-2.46 (m, 3H), 2.08-2.18 (m, 4H)。

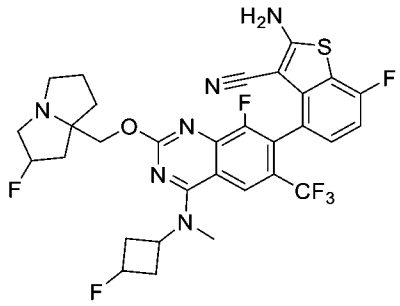
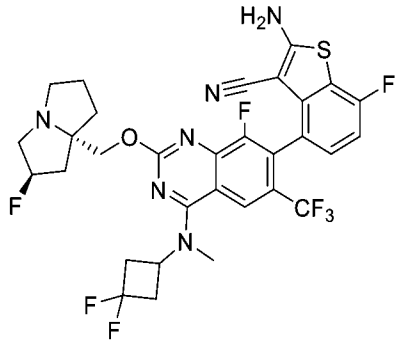
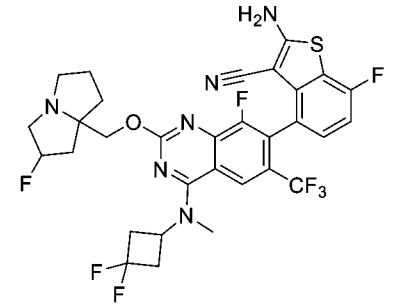
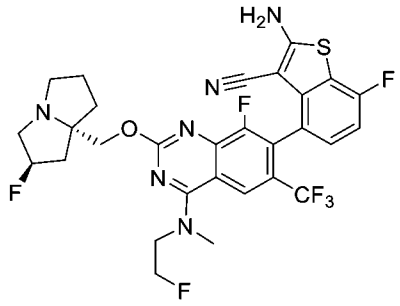
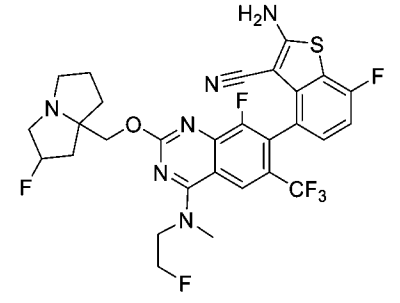
化合物編號	結構	分析數據
147a		
148		LCMS m/z [M+1]: 661.0 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.15-7.26 (m, 1H), 6.95-7.05 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.10-4.36 (m, 3H), 4.00-4.08 (m, 1H), 3.87-3.98 (m, 2H), 3.54-3.65 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.15-3.28 (m, 3H), 2.97-3.07 (m, 1H), 2.10-2.42 (m, 3H), 1.83-2.06 (m, 3H), 1.12-1.25 (m, 2H)。
148a		
149		LCMS m/z [M+1]: 661.17 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.44 (s, 0.5H), 5.31 (s, 0.5H), 4.91 (s, 7H), 4.47-4.40 (m, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 3.60-3.37 (m, 3H), 3.19-3.11 (m,1H), 2.50-1.86 (m, 7H)。
149a		

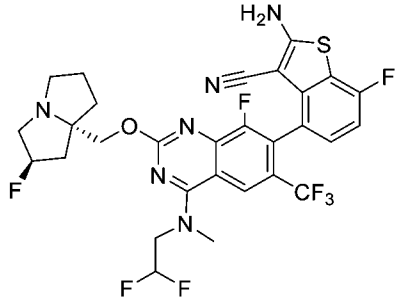
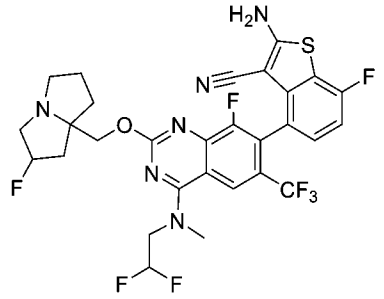
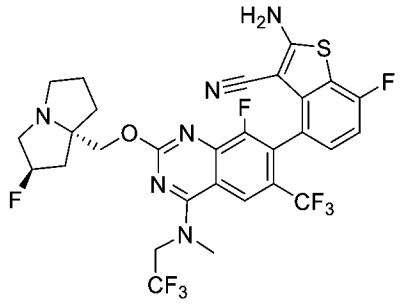
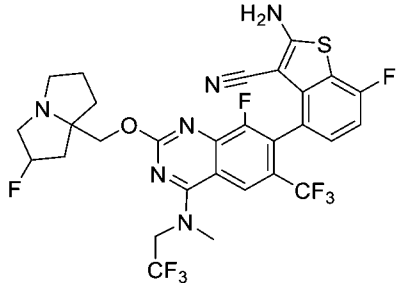
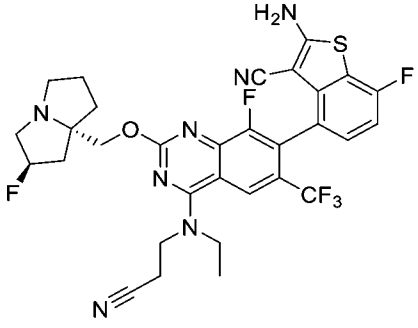
化合物編號	結構	分析數據
150		LCMS m/z [M+1]: 683.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.13 (d, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 5.37 (m, 0.5H), 5.23 (m, 0.5H), 4.31-4.34 (m, 1H), 4.23-4.27 (m, 1H), 4.04-4.05 (m, 4H), 3.19-3.25 (m, 3H), 2.98-3.02 (m, 1H), 2.12-2.34 (m, 7H), 1.95-2.03 (m, 2H), 1.87-1.93 (m, 1H)。
150a		
151		LCMS m/z [M+1]: 665.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.10 (s, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 6.90 (t, 1H), 5.27 (s, 0.5H), 5.14 (s, 0.5H), 4.95 (s, 0.5H), 4.52 (s, 0.5H), 4.21-4.24 (m, 1H), 4.13-4.16 (m, 1H), 3.87-3.95 (m, 4H), 3.10-3.17 (m, 3H), 2.69-2.95 (m, 1H), 2.00-2.26 (m, 5H), 1.78-1.96 (m, 5H)。
151a		
152		LCMS m/z [M+1]: 635.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.25-7.16 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 5.44-5.37 (m, 0.5H), 5.30-5.24 (m, 0.5H), 4.43-4.24 (m, 2H), 3.98-3.75 (m, 4H), 3.49-3.32 (m, 2H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.46-1.83 (m, 7H), 1.47 (t, J=7.2Hz, 6H)。

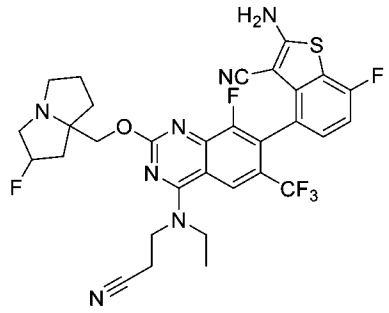
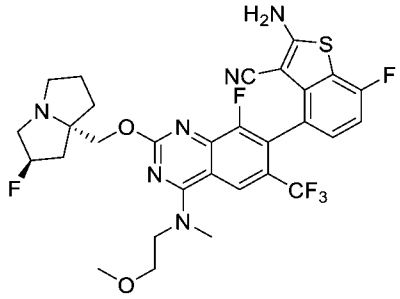
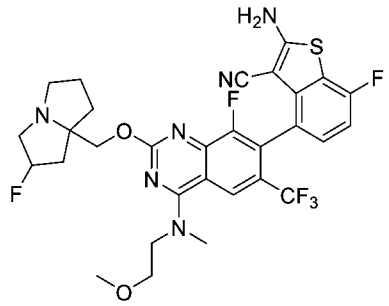
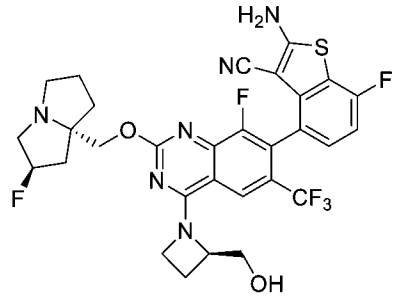
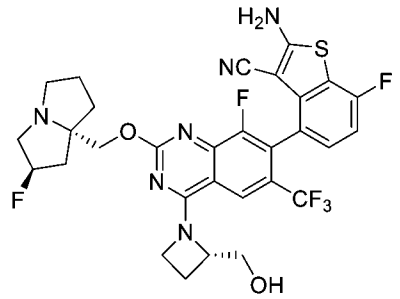
化合物編號	結構	分析數據
152a		
153		LCMS m/z [M+1]: 607.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.352 (s, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 5.385 (s, 0.5H), 5.252 (s, 0.5H), 4.38-4.32 (m, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.57-3.446 (m, 6H), 3.29-3.20 (m, 3H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.35-2.13 (m, 3H), 2.05-1.88 (m, 3H)。
153a		
154		LCMS m/z [M+1]: 649 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.17-7.25 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.80-4.86 (m, 2H), 4.18-4.37 (m, 2H), 3.71-3.85 (m, 2H), 3.21-3.25 (m, 1H), 2.98-3.07 (m, 1H), 1.83-2.40 (m, 7H), 1.33-1.48 (m, 9H)。
154a		
155		LCMS m/z [M+1]: 646.9 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.84 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.29 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 4.05-4.12 (m, 1H), 3.92-3.98 (m, 1H), 3.50-3.54 (m, 1H), 3.21-3.26 (m, 3H), 2.99-3.05 (m, 1H), 2.21-2.37 (m, 2H), 2.11-2.16 (m, 1H), 1.86-2.01 (m, 3H), 1.43 (t, 3H), 1.04-1.10 (m, 2H), 0.81-

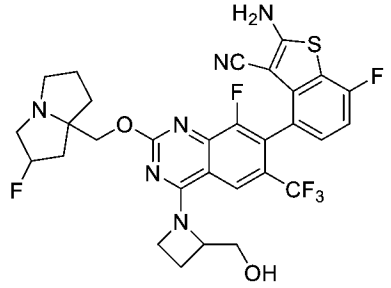
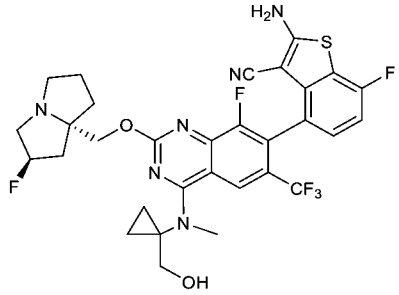
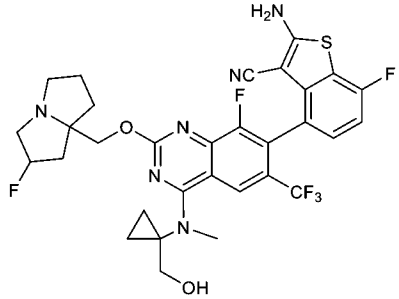
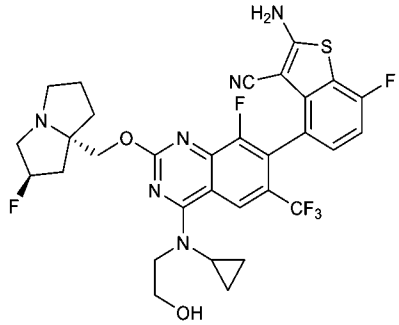
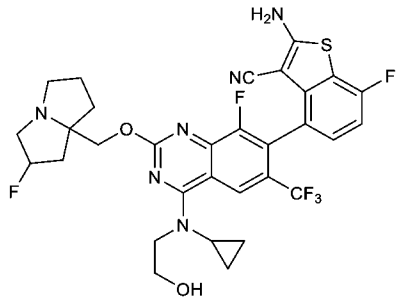
化合物編號	結構	分析數據
		0.85 (m, 2H)。
155a		
156		LCMS m/z [M+1]: 633.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.38 (s, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.94-6.90 (m, 1H), 5.42 (s, 0.55H), 5.29 (s, 0.55H), 4.65 (s, 1H), 4.50-4.35 (m, 2H), 3.95 (s, 4H), 3.66-3.38 (m, 3H), 3.03 (s, 1H), 2.59-1.94 (m, 10H)。
156a		
157		LCMS m/z [M+1]: 669.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 1H), 5.62-5.57 (m, 0.5H), 5.52-5.49 (m, 0.5H), 5.48-5.43 (m, 1H), 5.39-5.32 (m, 1H), 4.72-4.56 (m, 2H), 4.53-4.20 (m, 4H), 4.02-3.66 (m, 3H), 3.49-3.34 (m, 1H), 2.70-2.07 (m, 6H)。
158		LCMS m/z [M+1]: 669.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.45 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.54-5.36 (m, 3H), 4.57-4.39 (m, 5H), 3.66-3.48 (m, 3H), 3.24-3.13 (m, 2H), 2.52-2.01 (m, 6H)。

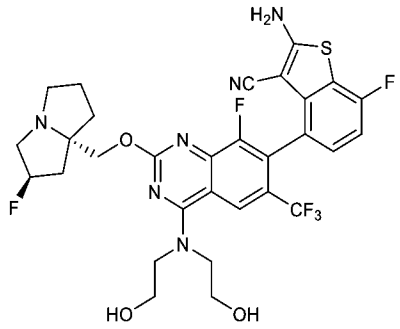
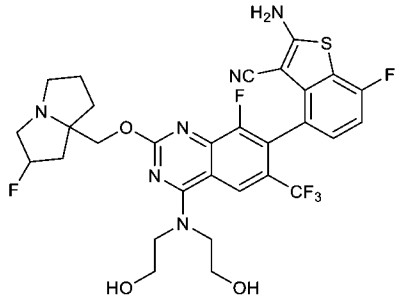
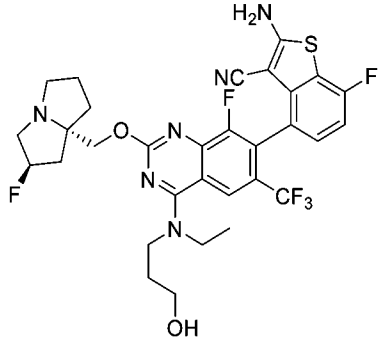
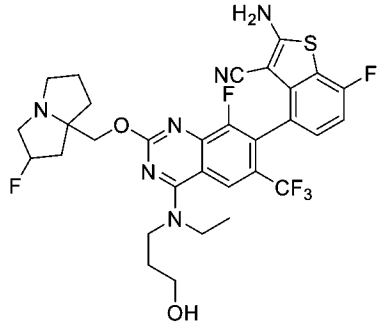
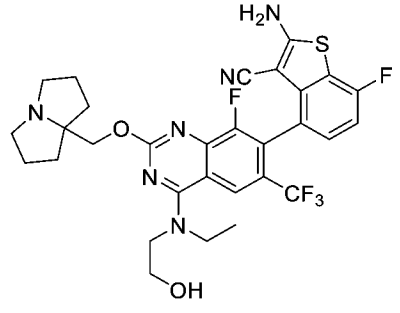
化合物編號	結構	分析數據
158a		
159		LCMS m/z [M+1]: 669.16 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.37 (m, 0.5H), 5.23 (m, 0.5H), 4.46-4.18 (m, 6H), 3.27-3.07 (m, 3H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.69-2.57 (m, 2H), 2.39-1.83 (m, 7H)。
159a		
160		
161		LCMS m/z [M+1]: 655.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.269 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.028 (t, 1H), 5.620 (s, 0.5H), 5.49 (s, 0.5H), 5.317 (s, 0.5H), 5.174 (s, 0.5H), 5.16-5.11 (m, 1H), 4.76-4.59 (m, 3H), 4.09-3.83 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.85-2.55 (m, 6H), 2.52-2.16 (m, 4H)。

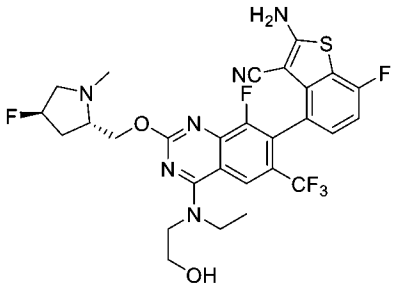
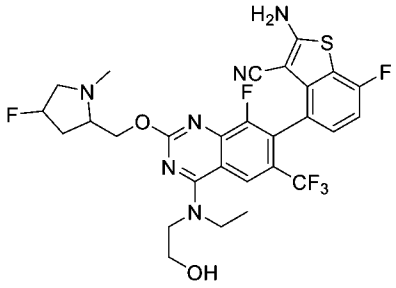
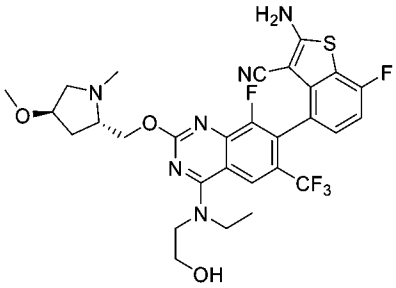
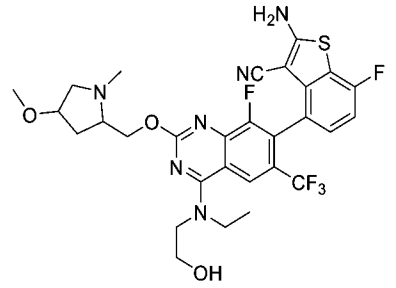
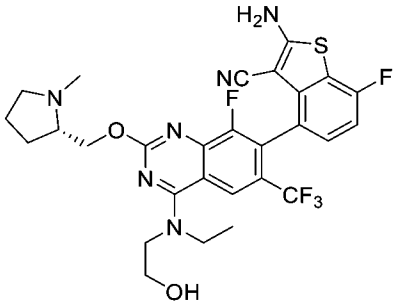
化合物編號	結構	分析數據
161a		
162		LCMS m/z [M+1]: 683.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.31-4.20 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.25-2.92 (m, 8H), 2.36-2.12 (m, 3H), 2.03-1.87 (m, 3H)。
162a		
163		
163a		

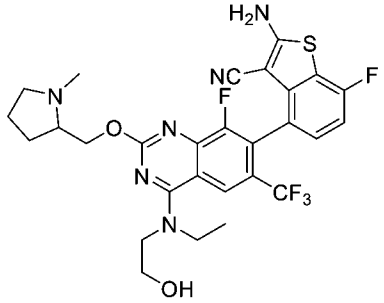
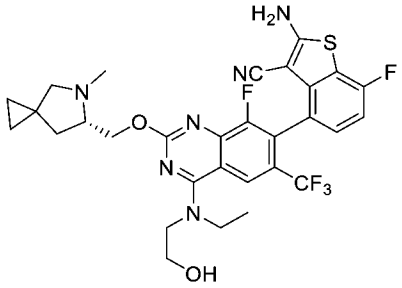
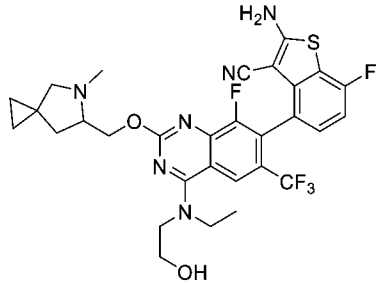
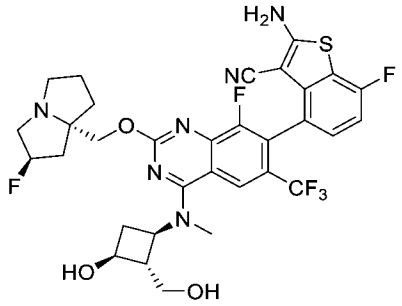
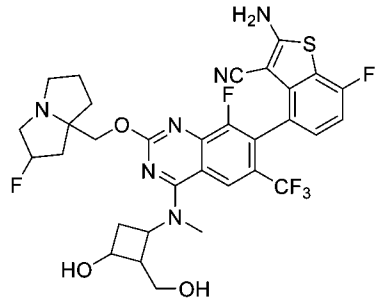
化合物編號	結構	分析數據
164		LCMS m/z [M+1]: 657.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.43 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 6.51-6.53 (m, 0.3H), 6.37-6.39 (m, 0.5H), 6.23-6.25 (m, 0.3H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.22-4.32 (m, 4H), 3.66-3.72 (m, 3H), 3.18-3.26 (m, 3H), 2.99-3.05 (m, 1H), 2.11-2.39 (m, 3H), 1.88-2.02 (m, 3H)。
164a		
165		LCMS m/z [M+1]: 674.7 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.486 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.031 (t, 1H), 5.630 (s, 0.5H), 5.500 (s, 0.5H), 4.87-4.82 (m, 2H), 4.72-4.600 (m, 2H), 4.037-3.862 (m, 3H), 3.766 (s, 3H), 3.49-3.43 (m, 1H), 2.80-2.46 (m, 3H), 2.44-2.30 (m, 3H)。
165a		
166		

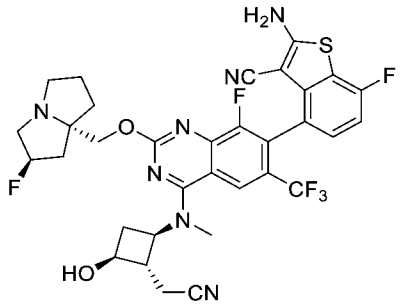
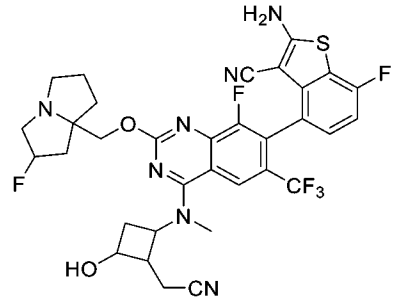
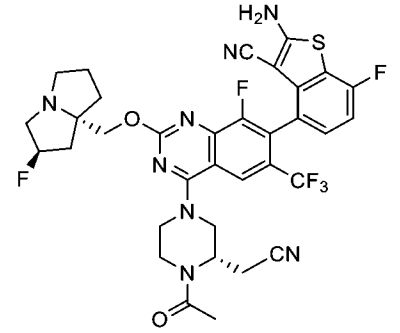
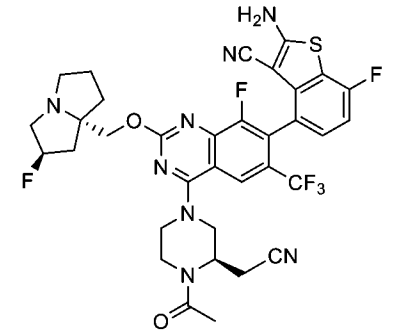
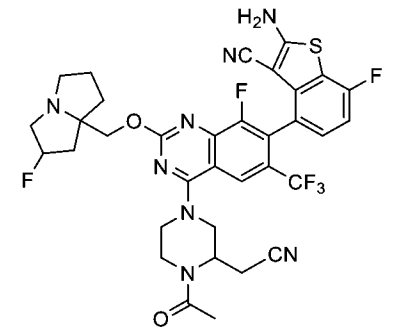
化合物編號	結構	分析數據
166a		
167		LCMS m/z [M+1]: 651.0 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.69 (s, 1H), 7.17-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.61 (s, 0.5H), 5.49 (s, 0.5H), 4.57-4.75 (m, 2H), 4.05-4.15 (m, 2H), 3.77-4.05 (m, 5H), 3.58 (s, 3H), 3.37-3.51 (m, 4H), 2.55-2.75 (m, 2H), 2.25-2.45 (m, 3H), 2.08-2.20 (m, 1H)。
167a		
168		LCMS m/z [M+1]: 649.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.089 (d, 1H), 7.15-7.23 (m, 1H), 6.96-7.04 (m, 1H), 5.368 (s, 0.5H), 5.231 (s, 0.5H), 4.975 (s, 1H), 4.77-4.82 (m, 1H), 4.63-4.72 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 2H), 3.802-3.875 (m, 1H), 3.183-3.275 (m, 3H), 2.987-3.053 (m, 1H), 2.605-2.67 (m, 1H), 2.49-2.56 (m, 1H), 2.29-2.395 (m, 1H), 2.07-2.29 (m, 3H), 1.855-2.045 (m, 3H)。
169		LCMS m/z [M+1]: 649.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.15-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.97 (s, 1H), 4.62-4.82 (m, 2H), 4.27-4.35 (m, 1H), 4.12-4.25 (m, 2H), 3.80-3.86 (m, 1H), 3.19-3.27 (m, 2H), 2.97-3.05 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 1H), 2.50-2.57 (m, 1H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.07-2.27 (m, 3H), 1.82-2.03 (m, 3H)。

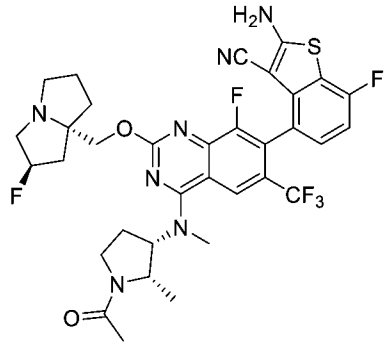
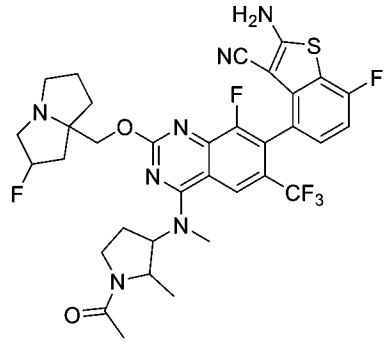
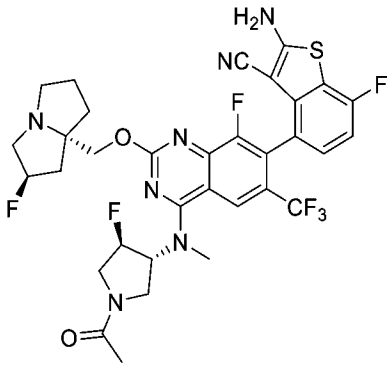
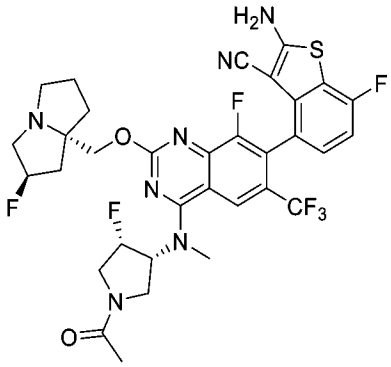
化合物編號	結構	分析數據
169a		
170		LCMS m/z [M+1]: 663.1. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 9.05 (d, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.35-4.24 (m, 2H), 4.07 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.26 (s, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.36-2.13 (m, 4H), 2.04-1.88 (m, 4H), 1.01-1.02 (m, 4H)。
170a		
171		LCMS m/z [M+1]: 663.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.90 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 4.17-4.28 (m, 3H), 3.95-4.04 (m, 3H), 3.56-3.59 (m, 1H), 3.19-3.26 (m, 3H), 3.00-3.01 (m, 1H), 2.10-2.32 (m, 3H), 1.85-1.99 (m, 3H), 1.07-1.10 (m, 2H), 0.80-0.83 (m, 2H)。
171a		

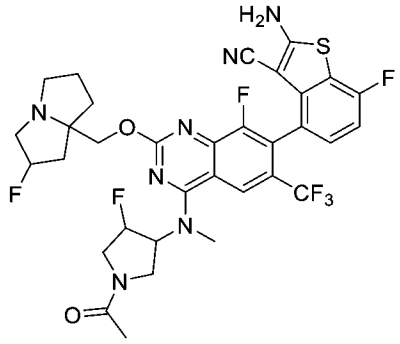
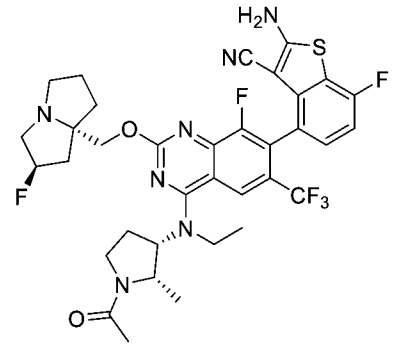
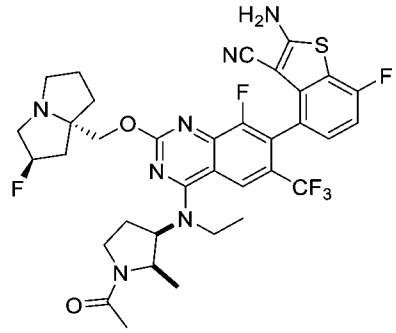
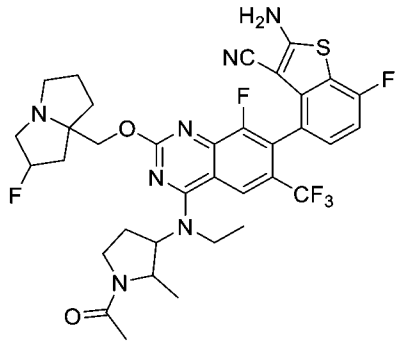
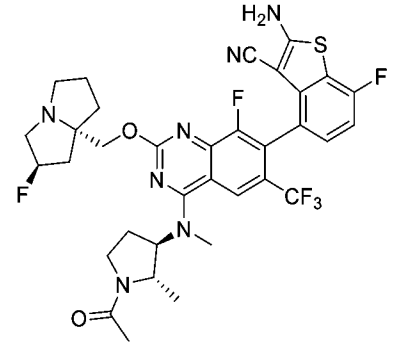
化合物編號	結構	分析數據
174		LCMS m/z [M+1]: 667.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.81 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 6.97-7.06 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.25-4.41 (m, 2H), 3.98-4.10 (m, 6H), 3.66-3.82 (m, 1H), 3.33-3.41 (m, 1H), 2.95-3.15 (m, 2H), 1.81-2.48 (m, 8H)。
174a		
175		LCMS m/z [M+1]: 665.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.35-4.24 (m, 2H), 3.96-3.863 (m, 4H), 3.71 (t, 2H), 3.36 (d, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.41-1.88 (m, 9H), 1.50 (t, 3H)。
175a		
176		LCMS m/z [M+1]: 633.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.51 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 5.39-5.28 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.45-4.33 (m, 2H), 4.08-3.86 (m, 6H), 2.97-2.87 (m, 2H), 2.22-1.81 (m, 10H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 3H)。

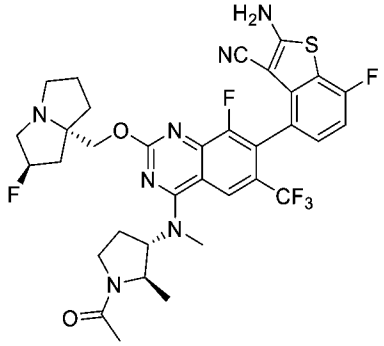
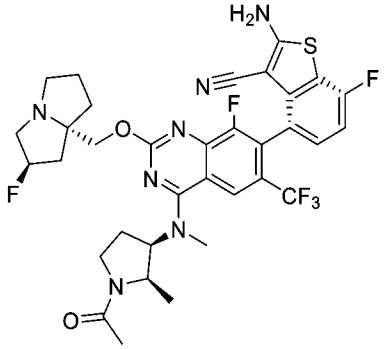
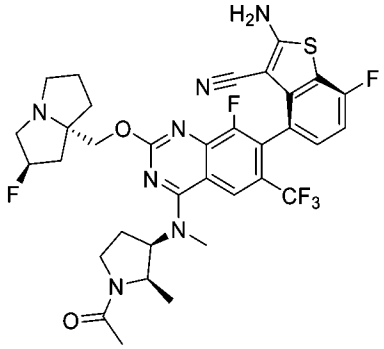
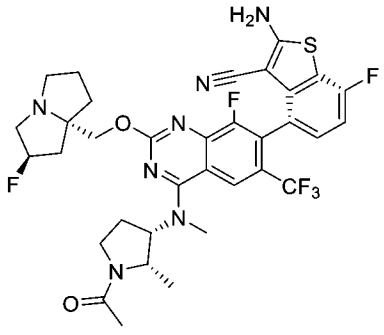
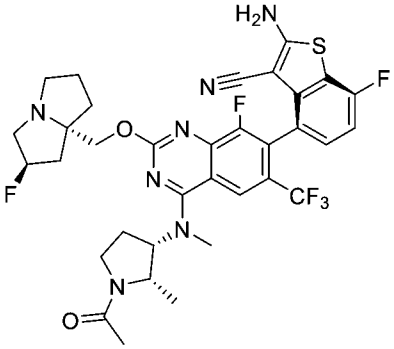
化合物編號	結構	分析數據
177		LCMS m/z [M+1]: 625.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.51 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 5.29 (s, 0.61H), 5.15 (s, 0.61H), 4.61-4.51 (m, 3H), 4.03-3.91 (m, 6H), 3.64-3.47 (m, 2H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.65 (d, J=2.8 Hz, 3H), 2.41-2.30(m, 1H), 2.14-1.97 (m, 1H), 1.52-1.48 (m, 3H)。
177a		
178		LCMS m/z [M+1]: 637.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.53 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 4.58-4.56 (m, 3H), 4.06-3.96 (m, 6H), 3.61-3.47 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.85-2.79 (m, 4H), 2.31-2.26 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.51-1.48 (m, 3H)。
178a		
179		LCMS m/z [M+1]: 607.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.55 (s, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.08-6.98 (m, 1H), 4.80-4.66 (m, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 4.11-3.87 (m, 5H), 3.56-3.41 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 1H), 2.99-2.76 (m, 4H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.13-1.89 (m, 3H), 1.52 (t, J=6.8Hz, 3H)。

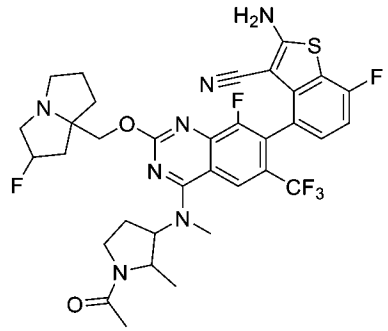
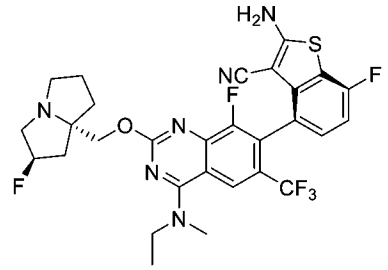
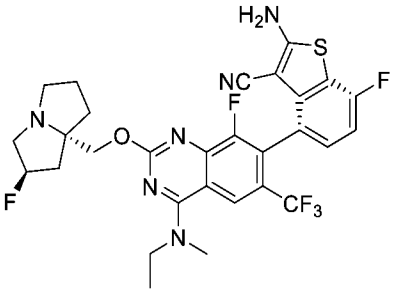
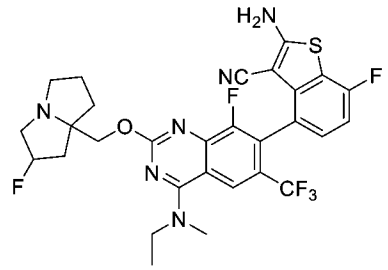
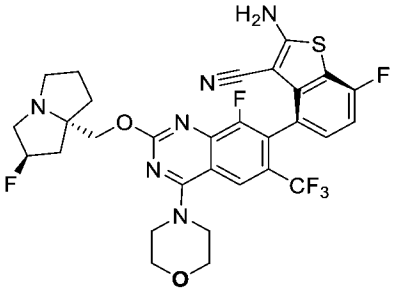
化合物編號	結構	分析數據
179a		
180		LCMS m/z [M+1]: 633.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.56-8.49 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 1H), 4.70-4.54 (m, 2H), 4.06-3.90 (m, 5H), 3.50-3.38 (m, 1H), 3.09-2.57 (m, 6H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.58-1.37 (m, 3H), 0.74-0.51 (m, 4H)。
180a		
181		LCMS m/z [M+1]: 693.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.53 (s, 0.55H), 5.40 (s, 0.56 H), 4.61-4.55 (m, 1H), 4.50-4.41 (m, 2H), 3.93-3.59 (m, 7H), 3.51 (m, 3H), 2.79-2.03 (m, 10H)。
181a		

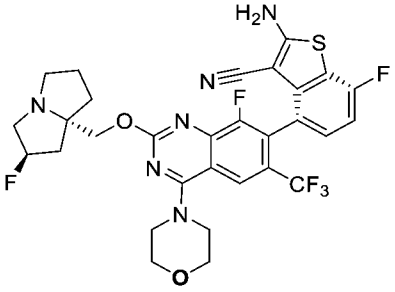
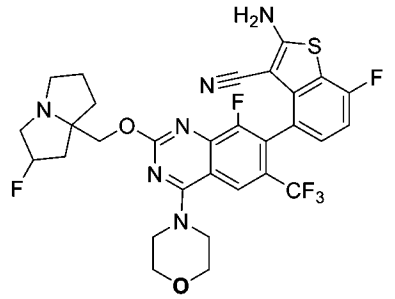
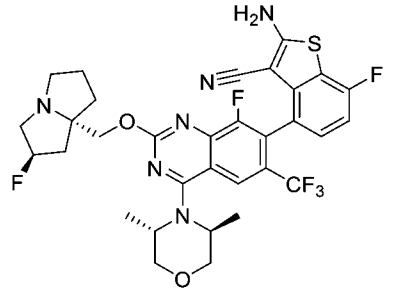
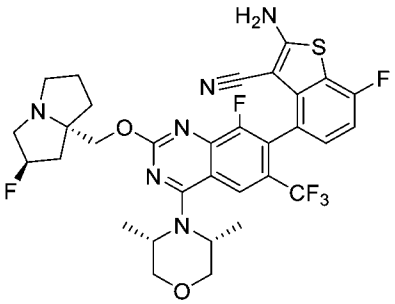
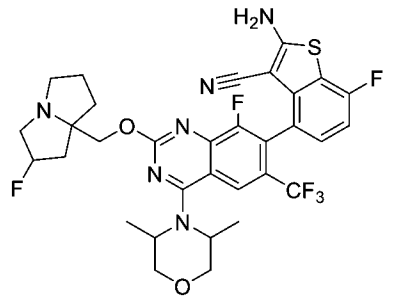
化合物編號	結構	分析數據
182		LCMS m/z [M+1]: 702.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.48 (s, 0.56H), 5.35 (s, 0.57H), 4.51-4.43 (m, 3H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.65-3.42 (m, 6H), 3.23 (s, 1H), 2.97-2.01 (m, 13H)。
182a		
183		LCMS m/z [M+1]: 729.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.20 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.00 (s, 1H), 4.65-4.25 (m, 5H), 4.00-3.65 (m, 4H), 3.20-2.80 (m, 5H), 2.45-2.14 (m, 6H), 2.07-1.89 (m, 3H)。
184		LCMS m/z [M+1]: 729.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.19 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 5.07-4.96 (m, 1H), 4.72-4.28 (m, 5H), 4.02-3.35 (m, 5H), 3.23-2.87 (m, 4H), 2.45-2.14 (m, 6H), 2.06-1.91 (m, 3H)。
184a		

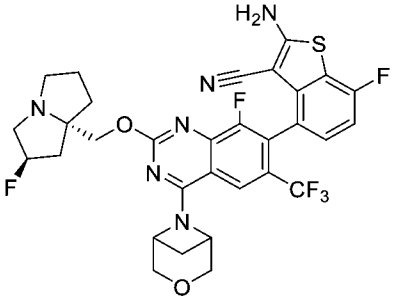
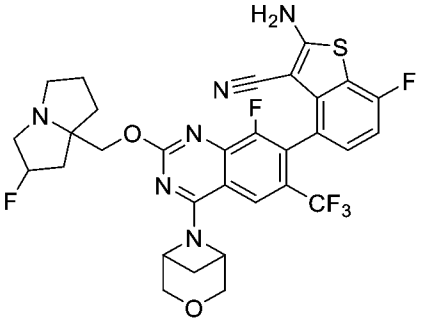
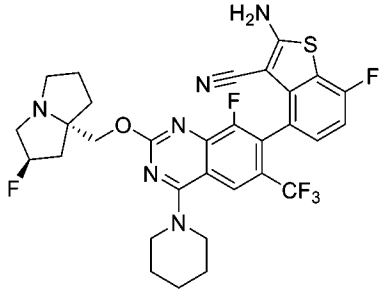
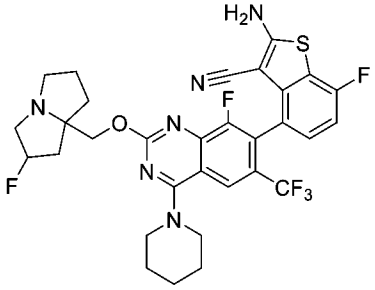
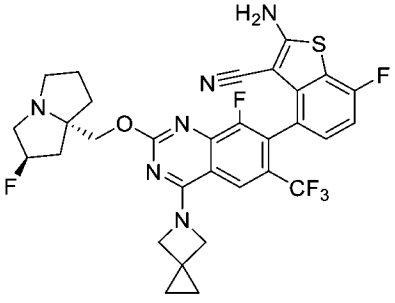
化合物編號	結構	分析數據
185		
185a		
186		LCMS m/z [M+1]: 722.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.91 (t, 1H), 5.62 (s, 0.5H), 5.50 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 5.23-5.25 (m, 1H), 5.15 (s, 0.5H), 4.51 (s, 1H), 3.96-4.24 (m, 3H), 3.53-3.85 (m, 2H), 3.39-3.43 (m, 3H), 3.02-3.13 (m, 3H), 2.88-2.97 (m, 1H), 2.09 (t, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.88-1.95 (m, 4H)。
187		LCMS m/z [M+1]: 722.1. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.80 (d, 0.5H), 5.66 (d, 0.5H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.28-4.15 (m, 3H), 4.04-3.80 (m, 3H), 3.63 (d, 3H), 3.24 (d, 3H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 2H), 2.14 (d, 4H), 2.0.1-1.87 (m, 4H)。

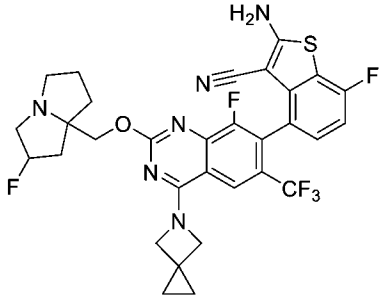
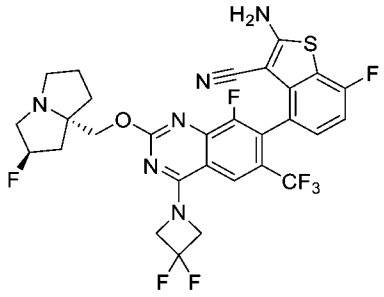
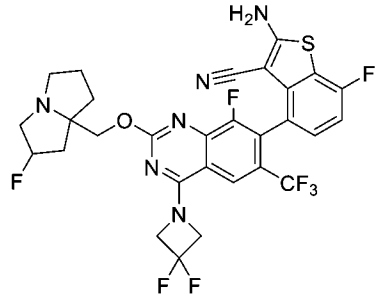
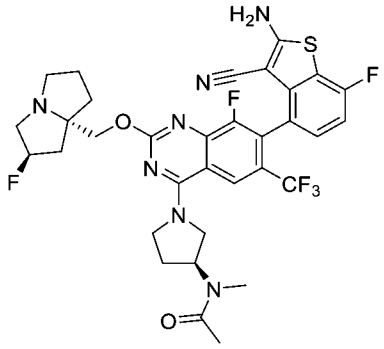
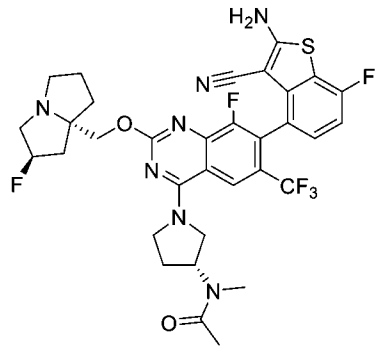
化合物編號	結構	分析數據
187a		
188		
189		LCMS m/z [M+1]: 732.1 1H NMR (400 MHz, CDOD) δ 8.31 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.98-4.94 (m, 1H), 4.79-4.71 (m, 1H), 4.37-4.25 (m, 2H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.97-3.87 (m, 1H), 3.81 (t, 1H), 3.70-3.46 (m, 2H), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 1H), 2.53-2.44 (m, 2H), 2.14-1.80 (m, 7H), 1.44-1.33 (m, 3H), 1.11-1.97 (m, 3H)
189a		
190		LCMS m/z [M+1]: 718.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.05-5.02 (m, 1H), 4.38-4.24 (m, 3H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.75-3.88 (m, 1H), 3.48-3.36 (m, 3H), 3.27-3.23 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.38-2.11 (m, 7H), 2.01-1.90 (m, 3H), 1.48-1.37 (m, 3H)。

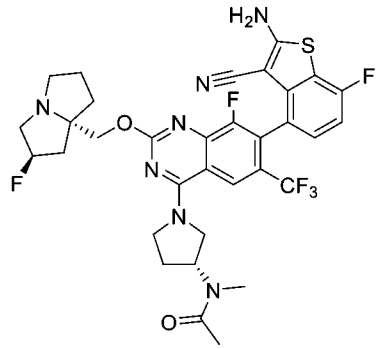
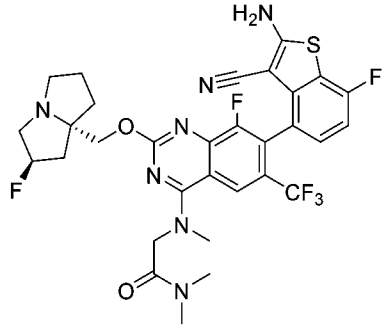
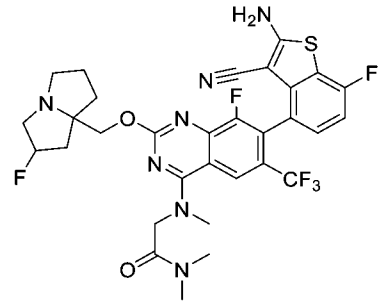
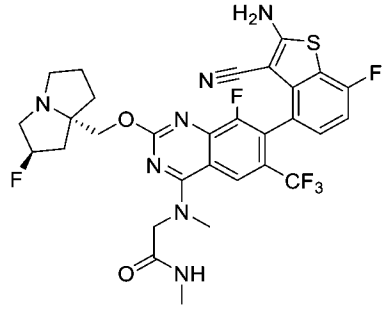
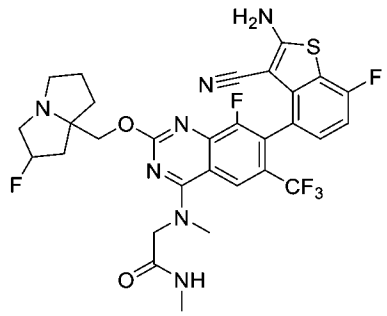
化合物編號	結構	分析數據
191		LCMS m/z [M+1]: 718.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.38-4.26 (m, 3H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.56-3.36 (m, 4H), 3.29-3.18 (m, 2H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.60-2.58 (m, 1H), 2.40-2.37 (m, 3H), 2.28-1.91 (m, 7H), 1.50-1.39 (m, 3H)。
192		LCMS m/z [M+1]: 718.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.62 (s, 0.5H), 5.49 (s, 0.5H), 4.98 (t, 1H), 4.83-4.66 (m, 3H), 4.02-3.80 (m, 4H), 3.71-3.44 (m, 5H), 2.77-2.58 (m, 3H), 2.49-2.30 (m, 4H), 2.20-2.06 (m, 4H), 1.18-1.07 (m, 3H)。
193		LCMS m/z [M+1]: 718.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.63 (s, 0.5H), 5.50 (s, 0.5H), 5.00 (t, 1H), 4.83-4.60 (m, 3H), 4.08-3.81 (m, 4H), 3.77-3.57 (m, 4H), 3.48-3.42 (m, 1H), 2.77-2.58 (m, 3H), 2.49-2.30 (m, 4H), 2.20-2.03 (m, 4H), 1.19-1.07 (m, 3H)。
194		LCMS m/z [M+1]: 718.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.62 (s, 0.5H), 5.49 (s, 0.5H), 5.00 (t, 1H), 4.80-4.63 (m, 3H), 4.05-3.81 (m, 4H), 3.71-3.65 (m, 4H), 3.49-3.43 (m, 1H), 2.76-2.56 (m, 3H), 2.49-2.30 (m, 4H), 2.16-2.09 (m, 4H), 1.17-1.05 (m, 3H)。
195		LCMS m/z [M+1]: 718.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.62 (s, 0.5H), 5.49 (s, 0.5H), 4.98 (t, 1H), 4.81-4.58 (m, 3H), 4.04-3.80 (m, 4H), 3.71-3.56 (m, 4H), 3.49-3.42 (m, 1H), 2.73-2.57 (m, 3H), 2.49-2.30 (m, 4H), 2.14-2.09 (m, 4H), 1.16-1.05 (m, 3H)。

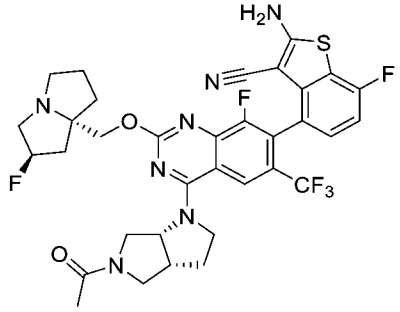
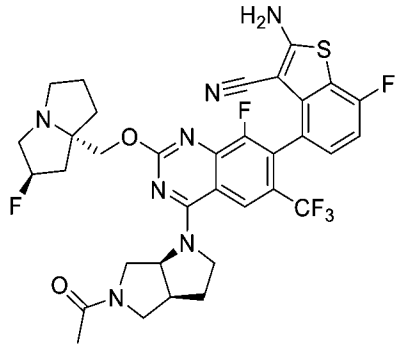
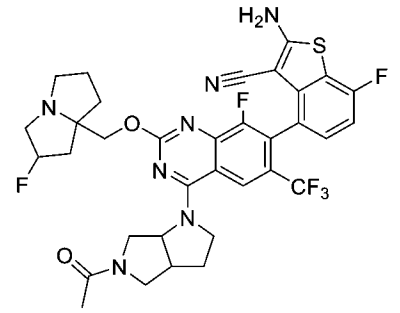
化合物編號	結構	分析數據
195a		
196		LCMS m/z [M+1]: 621.0. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.35 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 4.31-4.19 (m, 2H), 3.96-3.82 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.24-3.13 (m, 3H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.36-2.11 (m, 3H), 1.98-1.85 (m, 3H), 1.44 (t, 3H)。
197		LCMS m/z [M+1]: 621.0. ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.50 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 4.31-4.20 (m, 2H), 3.93-3.82 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.22-3.17 (m, 3H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.38-2.10 (m, 3H), 2.03-1.82 (m, 3H), 1.44 (t, 3H)。
197a		
198		LCMS m/z [M+1]: 649.0. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.09 (d, 3H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 5.35 (s, 0.5H), 5.21 (s, 0.5H), 4.15 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.93-3.96 (m, 2H), 3.78-3.88 (m, 6H), 3.03-3.11 (m, 3H), 2.82-2.84 (m, 1H), 2.01-2.16 (m, 3H), 1.77-1.86 (m, 3H)。

化合物編號	結構	分析數據
199		LCMS m/z [M+1]: 649.0 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.09 (d, 3H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.21 (s, 0.5H), 4.14 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.93-3.96 (m, 2H), 3.78-3.82 (m, 6H), 3.02-3.10 (m, 3H), 2.82-2.83 (m, 1H), 2.01-2.15 (m, 3H), 1.77-1.85 (m, 3H)。
199a		
200		LCMS m/z [M+1]: 677.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.33 (s, 2H), 4.02-4.10 (m, 4H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.18-3.24 (m, 3H), 2.98-3.04 (m, 1H), 2.22-2.39 (m, 2H), 2.14-2.18 (m, 1H), 1.89-2.04 (m, 3H), 1.12-1.17 (m, 6H)。
201		LCMS m/z [M+1]: 677.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.85-4.75 (m, 2H), 4.32-4.20 (m, 2H), 3.86-3.73 (m, 4H), 3.28-3.19 (m, 3H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.35-2.12 (m, 3H),2.03-1.87 (m, 3H), 1.66-1.63 (m, 6H)
201a		

化合物編號	結構	分析數據
202		LCMS m/z [M+1]: 661.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.14-4.98 (m, 2H), 4.53-4.33 (m, 2H), 4.30-4.19 (m, 2H), 4.00 (d, 2H), 3.25-3.18 (m, 2H), 3.07-2.95 (m, 2H), 2.31-1.88 (m, 8H)
202a		
203		LCMS m/z [M+1]: 647.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.29-4.33 (m, 1H), 4.20-4.24 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.15-3.25 (m, 4H), 3.00 (s, 1H), 2.34-2.37 (m, 1H), 2.12-2.26 (m, 3H), 1.95-1.99 (m, 2H), 1.87-1.93 (m, 1H), 1.83 (s, 5H)。
203a		
204		LCMS m/z [M+1]: 645.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 4.48-4.82 (m, 4H), 4.37-4.39 (m, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H), 3.43-3.51 (m, 1H), 3.35-3.40 (m, 2H), 3.07-3.13 (m, 1H), 2.14-2.37 (m, 3H), 1.93-2.07 (m, 3H), 0.84 (s, 4H)。

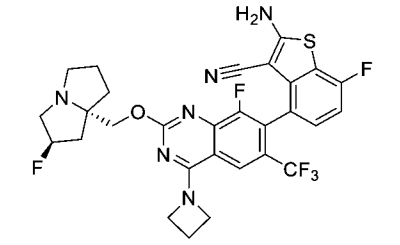
化合物編號	結構	分析數據
204a		
205		LCMS m/z [M+1]: 655.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.34 (s, 0.68H), 5.24 (s, 0.59H), 5.07-5.01 (m, 4H), 4.34-4.23 (m, 2H), 3.26-2.99 (m, 6H), 2.38-2.12 (m, 3H), 2.03-1.88 (m, 3H)。
205a		
206		LCMS m/z [M+1]: 704 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.21-4.41 (m, 3H), 3.92-4.21 (m, 3H), 3.22-3.38 (m, 1H), 3.18-3.29 (m, 3H), 2.99-3.14 (m, 3H), 2.94 (d, 1H), 2.10-2.42 (m, 8H), 1.87-2.05 (m, 3H)。
207		LCMS m/z [M+1]: 704.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.35-4.10 (m, 5H), 4.03-3.92 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 3H), 3.09-2.97 (m, 3H), 2.94 (s, 1H), 2.38-2.11 (m, 8H), 2.06-1.82 (m, 4H)。

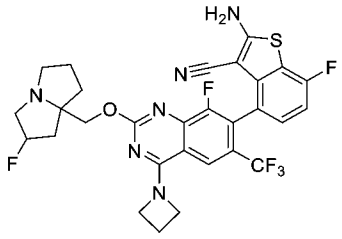
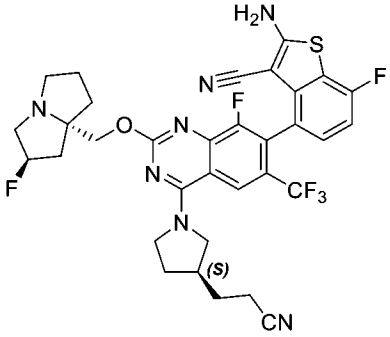
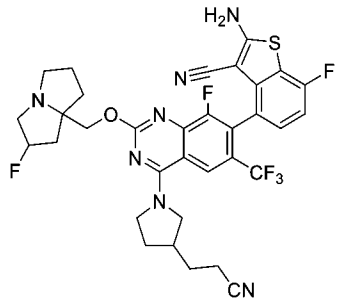
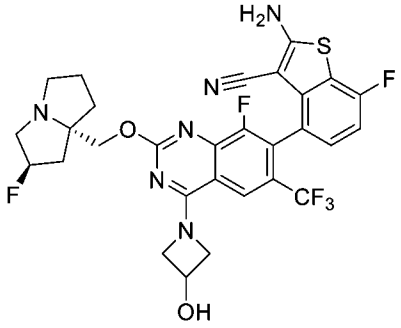
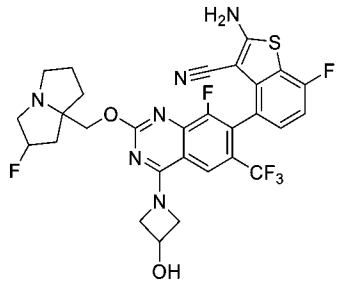
化合物編號	結構	分析數據
207a		
208		LCMS m/z [M+1]: 678.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.287 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.008 (t, 1H), 5.393 (s, 0.5H), 5.258 (s, 0.5H), 4.803 (t, 1H), 4.66-4.59 (m, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.204 (d, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.45-3.36 (m, 1H), 3.28-3.23 (m, 2H), 3.168 (s, 3H), 3.09-3.05 (m, 1H), 3.036 (s, 3H), 2.40-2.17 (m, 3H), 2.10-1.93 (m, 3H)。
208a		
209		LCMS m/z [M+1]: 664.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.38 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.60 (s, 1H), 4.37-4.48 (m, 2H), 4.17-4.27 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.17-3.27 (m, 3H), 2.98-3.03 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.09-2.36 (m, 3H), 1.87-2.03 (m, 3H)。
209a		

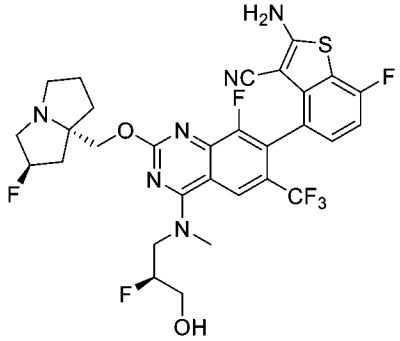
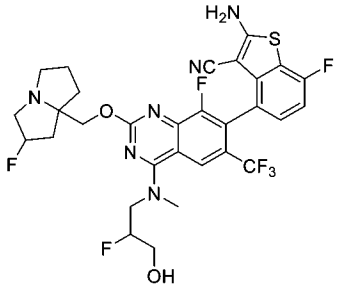
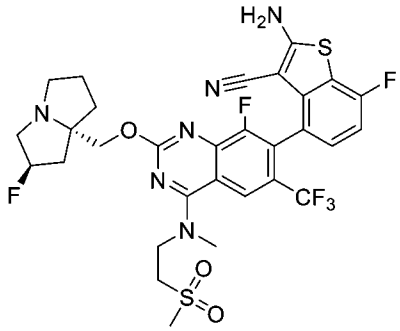
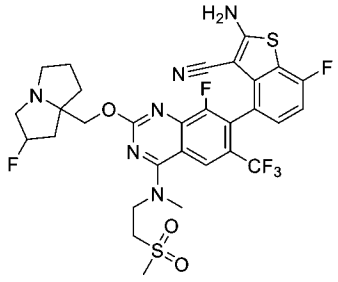
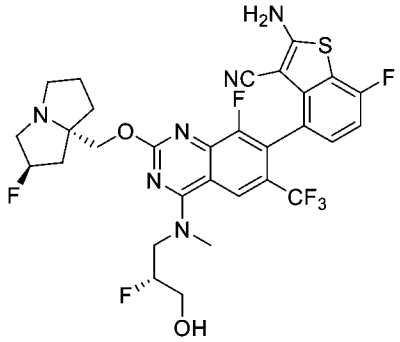
化合物編號	結構	分析數據
210		LCMS m/z [M+1]: 716.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.43 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 5.01-5.15 (m, 1H), 4.16-4.47 (m, 4H), 3.87-4.13 (m, 2H), 3.68-3.86 (m, 2H), 3.43-3.67 (m, 2H), 2.99-3.18 (m, 2H), 1.73-2.49 (m, 12H)。
211		LCMS m/z [M+1]: 716.1. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.43 (d, 0.5H), 5.30 (d, 0.5H), 5.12 (s, 0.5H), 5.02 (s, 0.5H), 4.47-4.21 (m, 4H), 4.06-3.72 (m, 3H), 3.65-3.36 (m, 3H), 3.23-3.08 (m, 2H), 2.49-1.93 (m, 12H)。
211a		

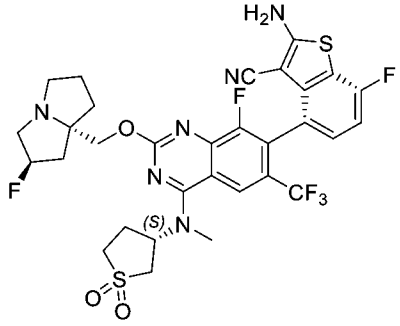
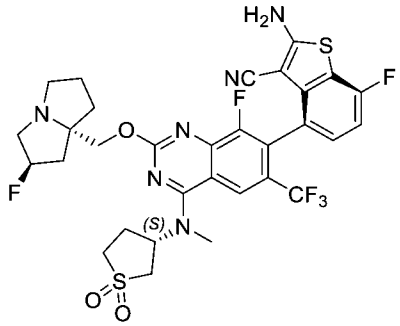
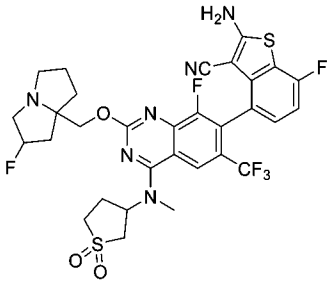
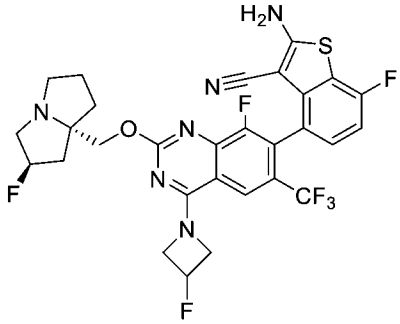
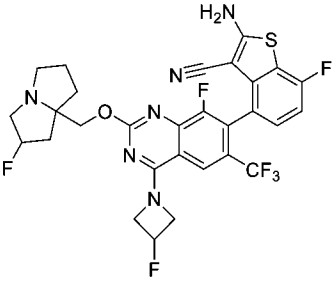
【0703】 表6包括本揭示案之所選化合物。

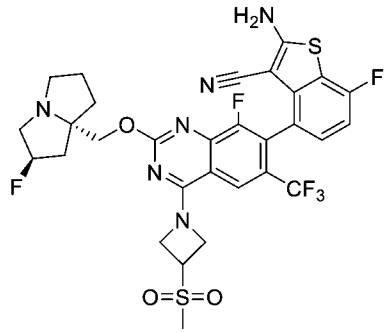
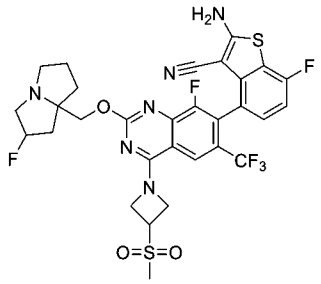
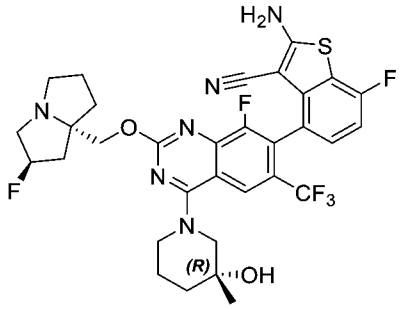
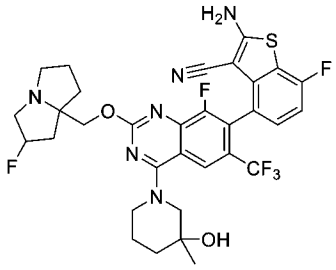
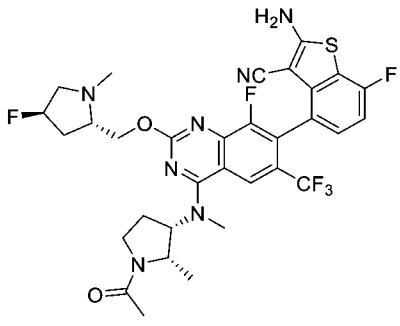
表6. 本揭示案之所選化合物

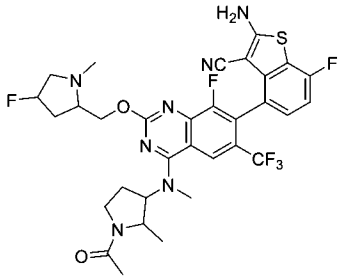
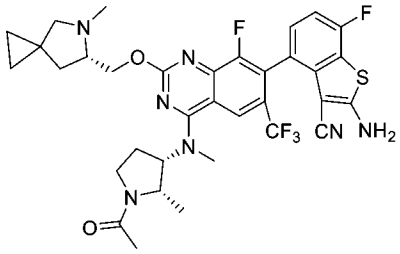
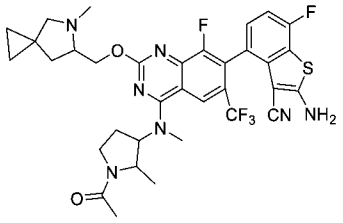
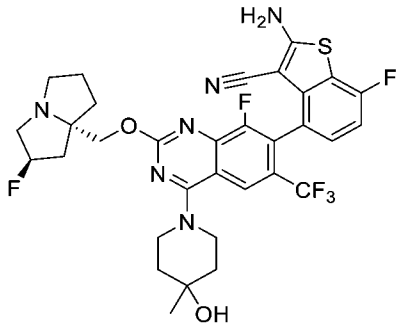
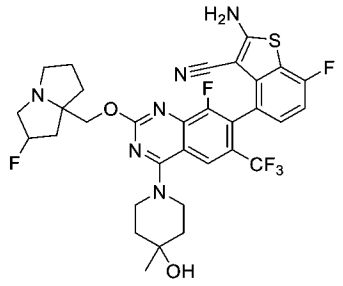
化合物編號	結構	分析數據
212		LCMS m/z [M+1]: 619.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 6.99-7.03 (m, 1H), 5.52-5.53 (m, 0.5H), 5.39-5.40 (m, 0.5H), 4.40-4.68 (m, 4H), 3.54-3.94 (m, 4H), 3.18-3.29 (m, 2H), 2.57-2.65 (m, 2H), 2.38-2.55 (m, 2H), 2.29-2.35 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 2H), 1.99-2.08 (m, 1H)。

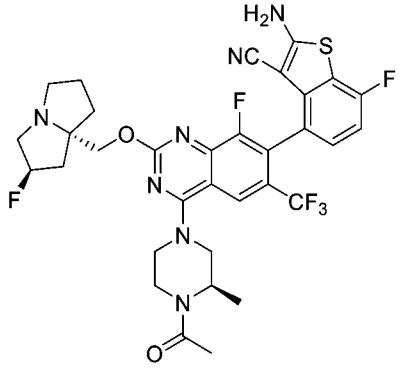
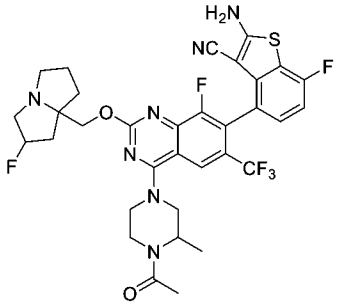
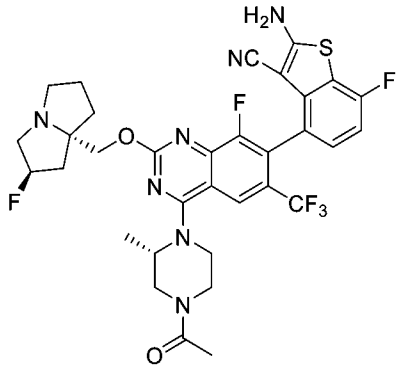
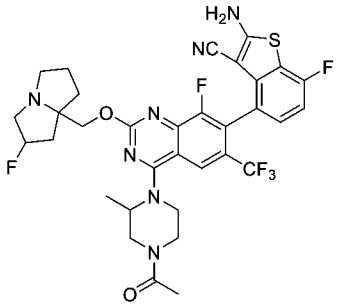
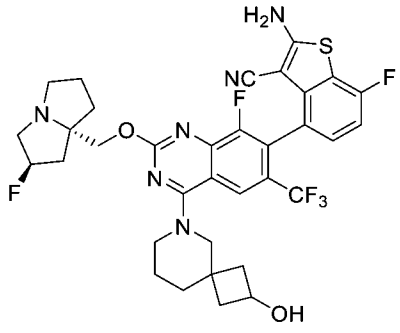
化合物編號	結構	分析數據
212a		
214		LCMS m/z [M+1]: 686.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.43 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 5.39-5.33 (m, 0.58H), 5.26 (s, 0.58H), 4.38-4.35 (m, 1H), 4.24-4.08 (m, 4H), 3.70 (s, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.08-3.20 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.50-2.14 (m, 6H), 2.05-1.84 (m, 7H)。
214a		
215		LCMS m/z [M+1]: 635.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.80-4.81(m, 3H), 4.28-4.52 (m, 3H), 4.22-4.26 (m, 1H), 3.36-3.40 (m, 1H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.01-3.05 (m, 1H), 2.13-2.36 (m, 3H), 1.89-2.03 (m, 3H)。
215a		

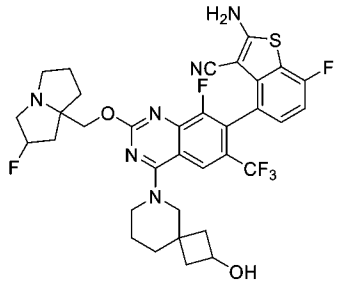
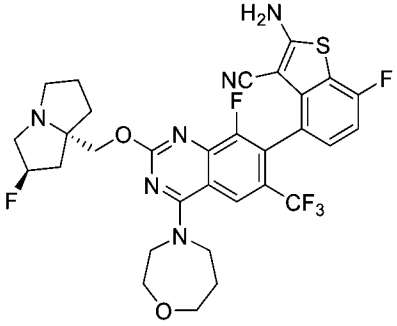
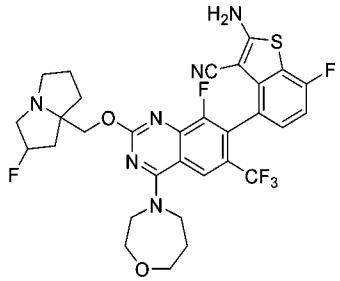
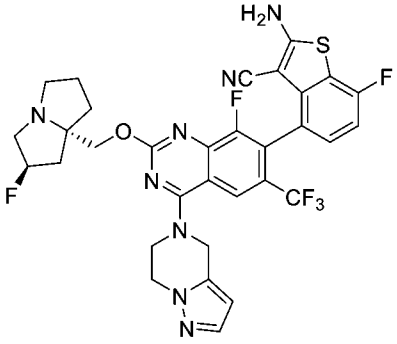
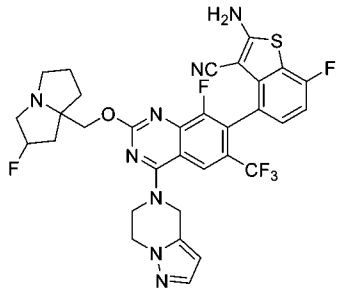
化合物編號	結構	分析數據
216		LCMS m/z [M+1]: 669.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.46 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 5.41-5.37 (s, 0.5H), 5.27-5.24 (s, 0.5H), 5.16-5.11 (m, 0.5H), 5.04-5.00 (m, 0.5H), 4.42-4.21 (m, 3H), 4.10-3.99 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 2H), 3.73-3.62 (m, 3H), 3.29-3.12 (m, 3H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.40-2.12 (m, 3H), 2.05-1.88 (m, 3H)。
216a		
217		LCMS m/z [M+1]: 699.16 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.38 (s, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.43-4.20 (m, 4H), 3.79-3.58 (m, 5H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 2H), 3.13-2.97 (m, 4H), 2.44-2.26 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 2H), 2.04-1.87 (m, 3H)。
217a		
218		LCMS m/z [M+1]: 669.18 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.45 (s, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.15-5.09 (m, 0.5H), 5.04-4.97 (m, 0.5H), 4.43-4.16 (m, 3H), 4.11-3.96 (m, 1H), 3.92-3.73 (m, 2H), 3.73-3.58 (m, 3H), 3.28-3.13 (m, 3H), 3.07-2.95 (m, 3H), 2.41-2.07 (m, 3H), 2.05-1.82 (m, 3H)。

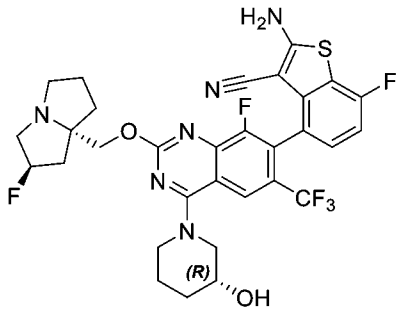
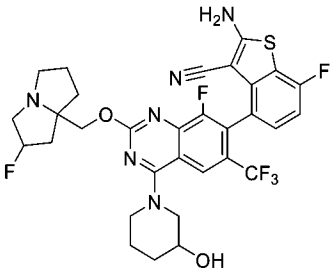
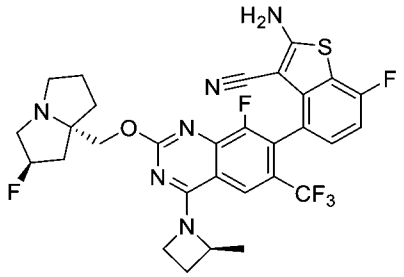
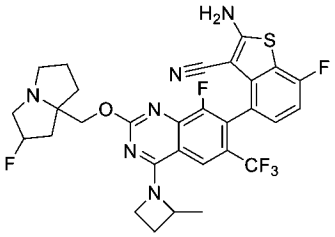
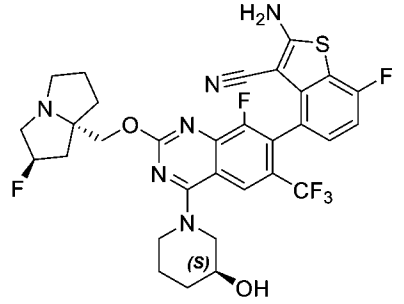
化合物編號	結構	分析數據
220		LCMS m/z [M+1]: 711.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.06-6.96 (m, 1H), 5.53-5.44 (m, 1H), 5.40-5.36 (m, 0.5H), 5.26-5.22 (m, 0.5H), 4.36-4.21 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.54-3.34 (m, 5H), 3.27-3.15 (m, 4H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.73-2.54 (m, 2H), 2.39-2.13 (m, 3H), 2.06-1.87 (m, 3H)。
221		LCMS m/z [M+1]: 711.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 5.53-5.43 (m, 1H), 5.39-5.35 (m, 0.5H), 5.26-5.22 (m, 0.5H), 4.35-4.21 (m, 2H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.53-3.33 (m, 5H), 3.26-3.14 (m, 4H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.71-2.55 (m, 2H), 2.38-2.12 (m, 3H), 2.04-1.86 (m, 3H)。
221a		
222		LCMS m/z [M+1]: 637.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.63 (s, 0.5H), 5.49 (s, 0.5H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.05-4.92 (m, 2H), 4.80-4.65 (m, 2H), 4.33-4.22 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 3H), 3.03-3.00 (m, 1H), 2.38-2.12 (m, 3H), 2.01-1.87 (m, 3H)。
222a		

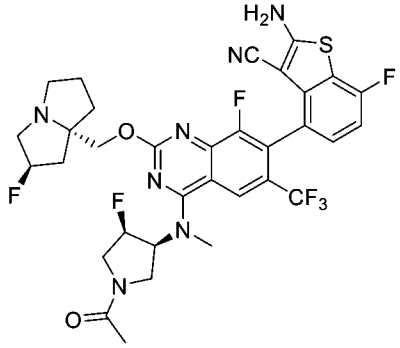
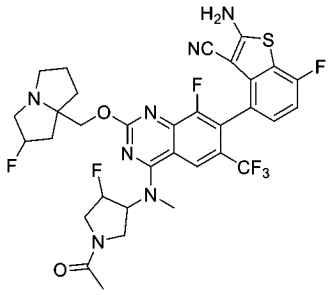
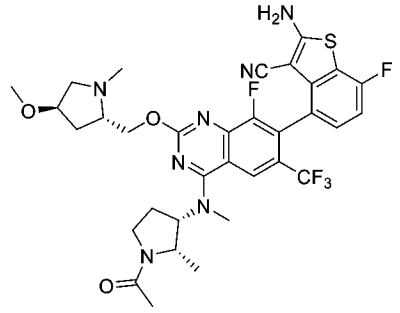
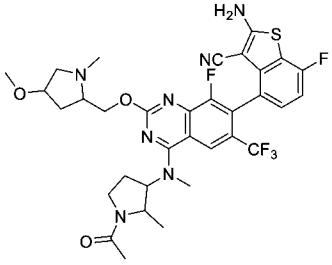
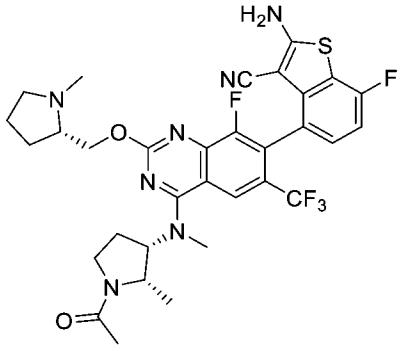
化合物編號	結構	分析數據
223		LCMS m/z [M+1]: 697.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.56-4.52 (m, 1H), 4.33-4.22 (m, 2H), 3.30-3.15 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.37-2.12 (m, 3H), 2.01-1.87 (m, 3H)。
223a		
224		LCMS m/z [M+1]: 677.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.30-4.33 (d, 2H), 4.23 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.16-3.27 (m, 3H), 2.98-3.04 (m, 1H), 2.12-2.38 (m, 4H), 1.74-2.03 (m, 6H), 1.26 (d, 3H)。
224a		
226		LCMS m/z [M+1]: 692.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.40 (s, 1H), 7.20 - 7.26 (m, 1H), 7.00 - 7.06 (m, 1H), 5.47 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 4.92 - 5.03 (m, 2H), 4.66 - 4.77 (m, 2H), 4.23 - 4.29 (m, 1H), 3.97 - 4.09 (m, 1H), 3.80 - 3.86 (m, 1H), 3.57 - 3.72 (m, 5H), 3.14 - 3.21 (m, 3H), 2.63 - 2.76 (m, 2H), 2.38 - 2.49 (m, 2H), 2.03 - 2.14 (m, 3H), 1.07 - 1.19 (m, 3H)。

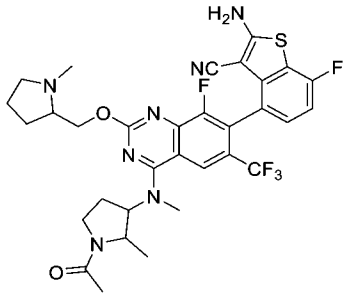
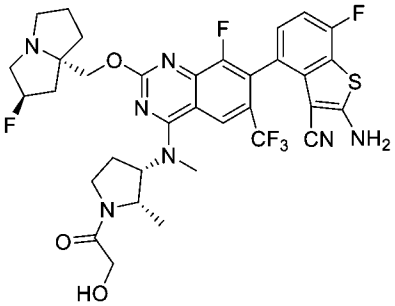
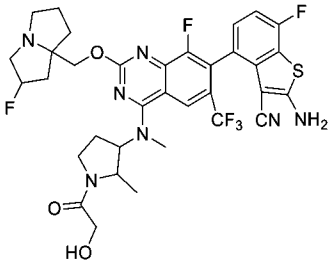
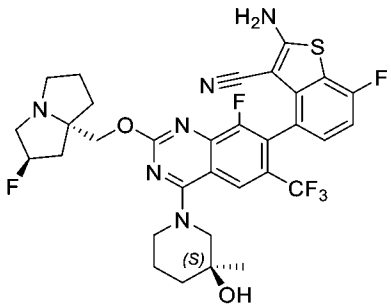
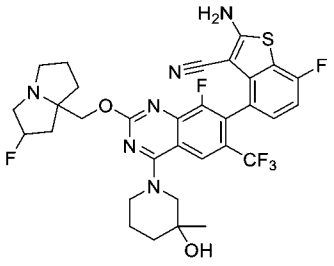
化合物編號	結構	分析數據
226a		
227		LCMS m/z [M+1]: 700.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.06 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.91-4.98 (m, 1H), 4.63-4.78 (m, 1H), 4.05-4.10 (m, 1H), 3.80-3.85 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.56-3.62 (m, 1H), 3.36-3.53 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.58-2.73 (m, 1H), 2.38-2.49 (m, 2H), 2.11(d, J = 19.4 Hz, 3H), 1.90-1.98 (m, 1H), 1.29.(d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.15-1.18 (m, 1H), 1.06-110 (m, 2H), 0.72-0.92 (m, 5H)。
227a		
228		LCMS m/z [M+1]: 677.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.11 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.31-4.35 (m, 1H), 4.23-4.26 (m, 3H), 3.75-3.80 (m, 2H), 3.20-3.26 (m, 3H), 3.01-3.04 (m, 1H), 2.14-2.29 (m, 3H), 1.97-2.03 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 5H), 1.32 (s, 3H)。
228a		

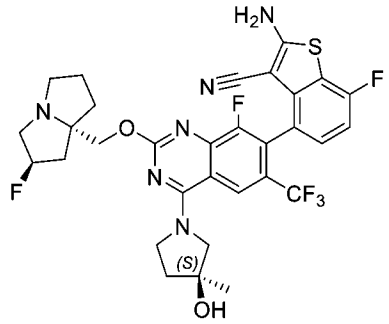
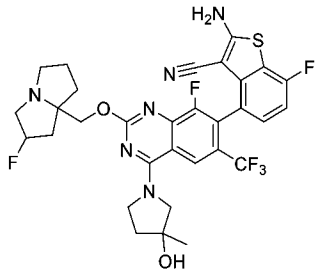
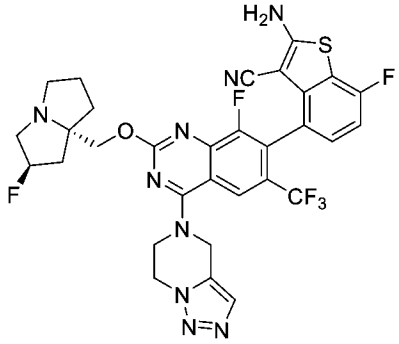
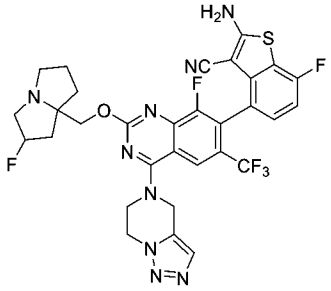
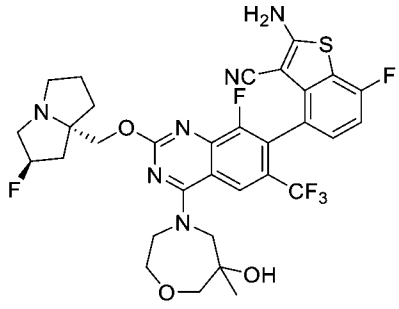
化合物編號	結構	分析數據
229		LCMS m/z [M+1]: 704.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.20 (d, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H,), 5.38 (d, 0.5H), 5.24 (d, 0.5H), 4.82-4.74 (m, 1H), 4.48-4.18 (m, 5H), 3.96-3.65 (m, 3H), 3.28-3.18 (m, 3H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.40-2.11 (m, 6H), 2.03-1.87 (m, 3H), 1.44-1.29 (m, 3H)。
229a		
230		LCMS m/z [M+1]: 704.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.11 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (d, 0.5H), 5.23 (d, 0.5H), 4.47-4.22 (m, 4H), 4.04-3.50 (m, 4H), 3.27-3.13 (m, 4H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.39-2.10 (m, 6H), 2.04-1.86 (m, 3H), 1.56-1.43 (m, 3H)。
230a		
231		LCMS m/z [M+1]: 703.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.60 (s, 0.5H), 5.47 (s, 0.5H), 4.69-4.59 (m, 2H), 4.28-4.24 (m, 1H), 4.00-3.86 (m, 6H), 3.41 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.59-2.16 (m, 8H), 1.81-1.68 (m, 6H)。

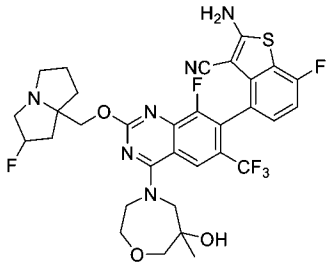
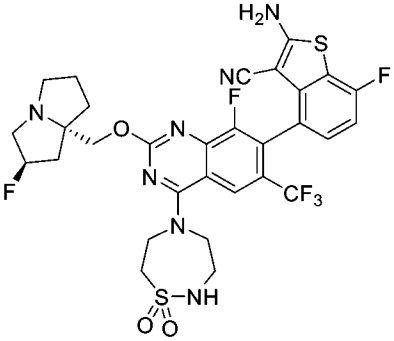
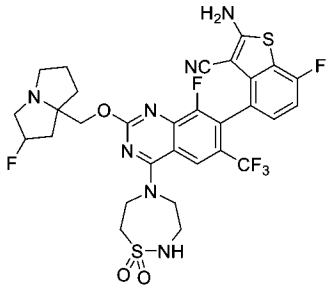
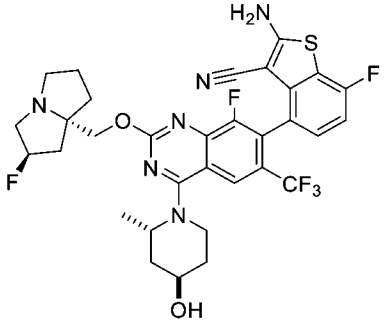
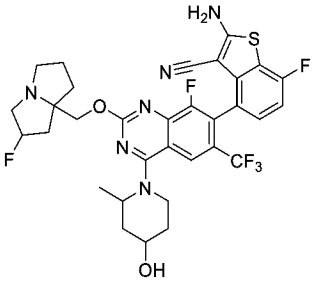
化合物編號	結構	分析數據
231a		
232		LCMS m/z [M+1]: 663.19 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 4H), 4.07-3.96 (m, 2H), 3.89-3.78 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 4H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.39-2.10 (m, 5H), 2.04-1.84 (m, 3H)。
232a		
233		LCMS m/z [M+1]: 685.19 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.54-7.47 (d, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.27-6.20 (m, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 2.5H), 4.52-4.22 (m, 6H), 3.27-3.16 (m, 3H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.38-2.11 (m, 3H), 2.03-1.84 (m, 3H)。
233a		

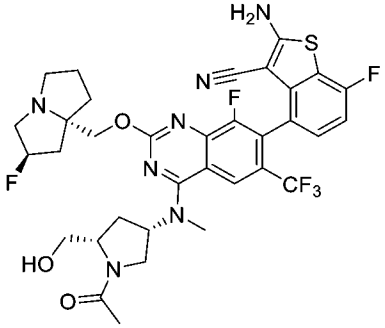
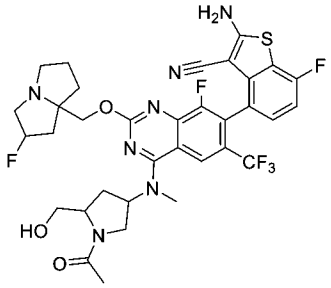
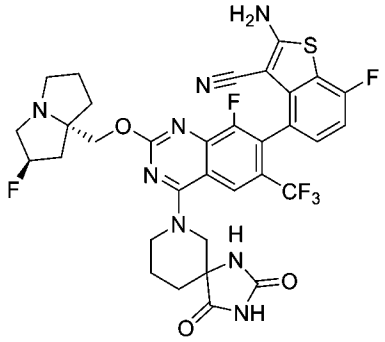
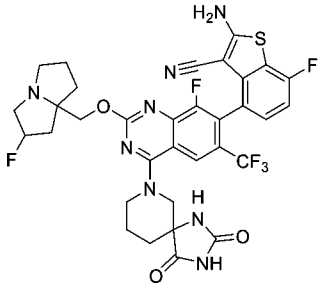
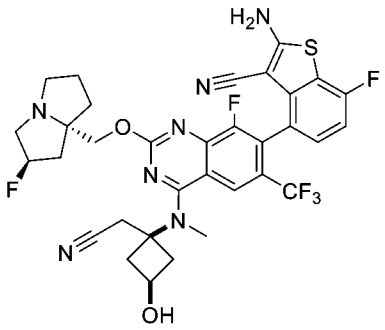
化合物編號	結構	分析數據
234		LCMS m/z [M+1]: 663.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26-8.28 (d, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.32-4.36 (m, 1H), 4.23-4.27 (m, 1H), 4.11-4.17 (m, 1H), 3.86-3.94 (m, 3H), 3.63-3.70 (m, 1H), 3.21-3.25 (m, 3H), 3.00-3.07 (m, 1H), 2.14-2.31 (m, 3H), 1.97-2.06 (m, 4H), 1.88-1.94 (m, 1H), 1.71-1.73 (m, 2H)。
234a		
235		LCMS m/z [M+1]: 633.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.06 (s, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.99 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.25-4.32 (m, 2H), 3.39-3.42 (m, 1H), 3.16-3.24 (m, 2H), 3.03-3.07 (m, 1H), 2.75-2.79 (m, 1H), 2.08-2.48 (m, 5H), 1.98-2.04 (m, 2H), 1.88-1.91 (m, 1H), 1.66-1.69 (m, 3H)。
235a		
236		LCMS m/z [M+1]: 663.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.31-4.35 (m, 1H), 4.24-4.29 (m, 1H), 4.13-4.16 (m, 1H), 3.85-3.94 (m, 3H), 3.63-3.70 (m, 1H), 3.19-3.29 (m, 3H), 3.00-3.07 (m, 1H), 2.14-2.35 (m, 3H), 1.88-2.06 (m, 5H), 1.69-1.75 (m, 2H)。

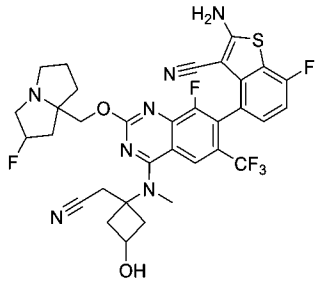
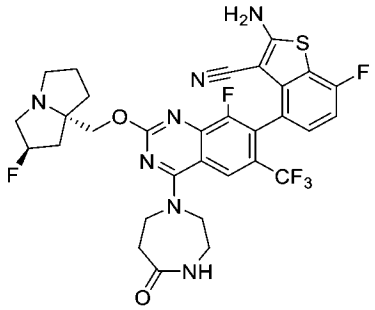
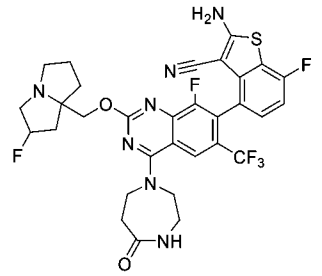
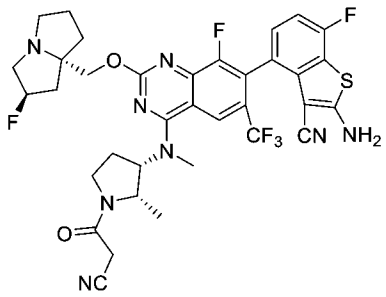
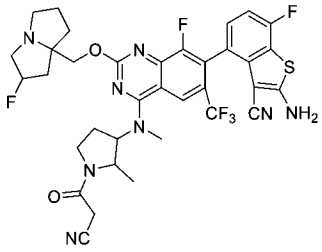
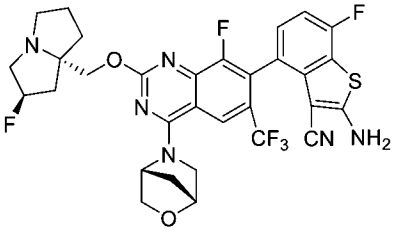
化合物編號	結構	分析數據
237		LCMS m/z [M+1]: 722.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35 (d, 1H), 7.17-7.27 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.80 (d, 0.5H), 5.66 (d, 0.5H), 5.35 (s, 0.5H), 5.11-5.29 (m, 1.5H), 4.14-4.32 (m, 3H), 3.73-4.07 (m, 3H), 3.63 (d, 3H), 3.16-3.29 (m, 3H), 2.96-3.06 (m, 1H), 1.81-2.04 (m, 3H)。
237a		
238		LCMS m/z [M+1]: 704.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 6.99 - 7.04 (m, 1H), 4.89 - 4.99 (m, 1H), 4.43 - 4.61 (m, 4H), 3.95 - 4.02 (m, 1H), 3.77 - 3.85 (m, 1H), 3.39 - 3.71 (m, 6H), 3.26 - 3.28 (m, 1H), 3.02 - 3.10 (m, 1H), 2.60 - 2.71 (m, 1H), 2.50 - 2.56 (m, 3H), 2.39 - 2.48 (m, 2H), 1.91 - 2.20 (m, 7H)。
238a		
239		LCMS m/z [M+1]: 674.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.19 - 7.26 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.91 - 5.00 (m, 1H), 4.41 - 4.62 (m, 3H), 3.76 - 3.86 (m, 1H), 3.46 - 3.70 (m, 5H), 3.13 - 3.20 (m, 1H), 2.91 - 3.00 (m, 1H), 2.42 - 2.69 (m, 6H), 2.00 - 2.22 (m, 5H), 1.72 - 1.91 (m, 4H)。

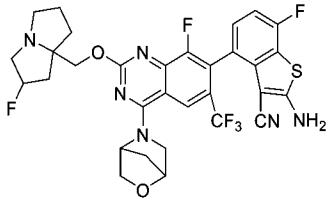
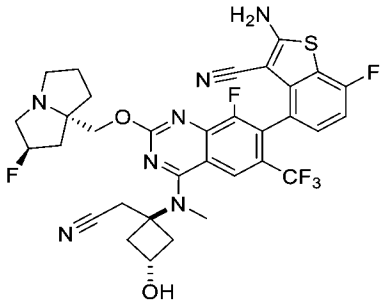
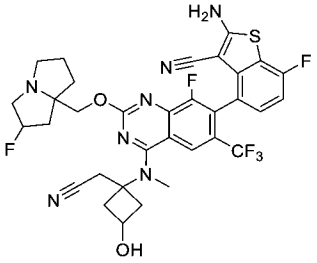
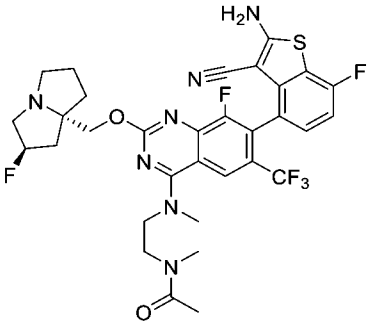
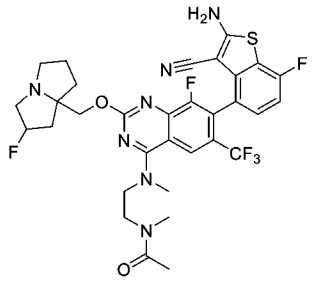
化合物編號	結構	分析數據
239a		
240		LCMS m/z [M+1]: 734.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 5.01-5.05 (m, 1H), 4.65-4.82 (m, 1H), 4.24-4.28 (m, 2H), 3.84-4.16 (m, 3H), 3.72-3.77 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.43-3.59 (m, 2H), 2.33-2.74 (m, 7H), 2.17-2.36 (m, 2H), 1.26-1.34 (m, 2H), 1.12-1.15 (m, 3H)。
240a		
241		LCMS m/z [M+1]: 677.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.40 (d, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.25-4.36 (m, 3H), 4.12 (d, 1H), 3.52-3.56 (m, 1H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.21-3.26 (m, 2H), 3.02-3.08 (m, 1H), 2.24-2.40 (m, 2H), 2.13-2.20 (m, 2H), 1.76-2.04 (m, 6H), 1.27 (d, 3H)。
241a		

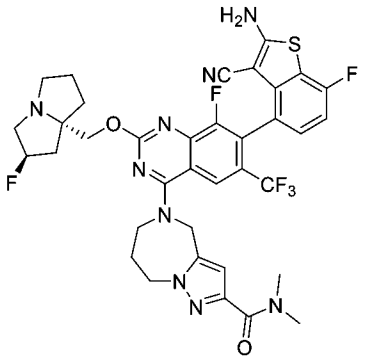
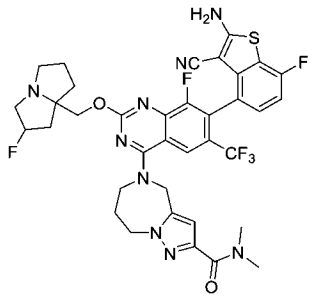
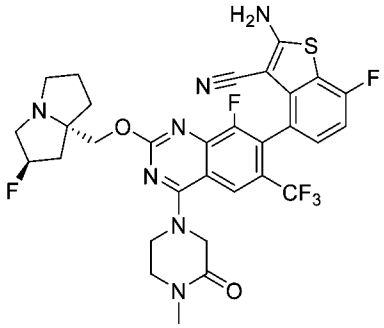
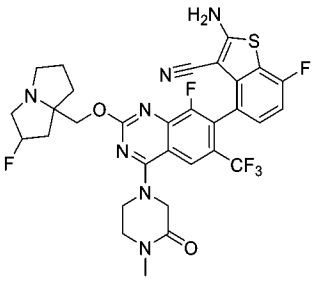
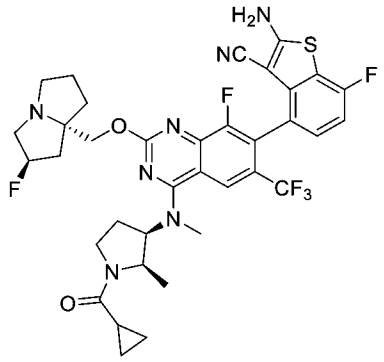
化合物編號	結構	分析數據
242		LCMS m/z [M+1]: 663.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.436 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.027 (t, 1H), 5.409 (s, 0.5H), 5.274 (s, 0.5H), 4.42-4.23 (m, 3H), 4.20-4.12 (m, 1H), 4.05-3.91 (m, 2H), 3.45-3.34 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.47-2.34 (m, 1H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.23-2.09 (m, 3H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.547 (s, 3H)。
242a		
243		LCMS m/z [M+1]: 686.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 5.40 (s, 0.58H), 5.35 (s, 2H), 5.27 (s, 0.52H), 4.80-4.77 (m, 2H), 4.51-4.30 (m, 4H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.42-2.17 (m, 3H), 2.05-1.92 (m, 3H)。
243a		
244		LCMS m/z [M+1]: 693.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.94 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 5.55 (s, 0.5H), 5.41 (s, 0.5H), 4.62-4.44 (m, 5H), 4.16-3.68 (m, 9H), 2.47-2.05 (m, 6H), 1.28 (s, 3H)。

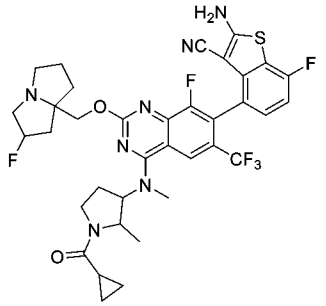
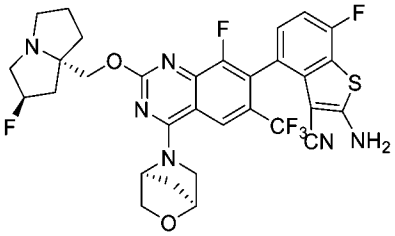
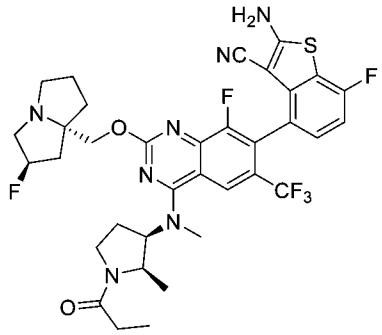
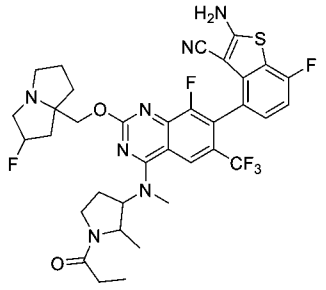
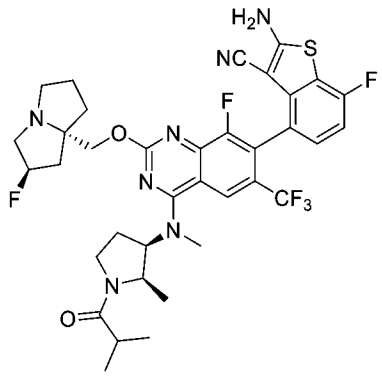
化合物編號	結構	分析數據
244a		
245		LCMS m/z [M+1]: 712.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.44 (s, 0.5H), 5.31 (s, 0.5H), 4.46-4.31 (m, 5H), 3.74-3.36 (m, 8H), 3.18-2.98 (m, 1H), 2.46-2.22 (m, 3H), 2.10-1.95 (m, 3H)。
245a		
246		LCMS m/z [M+1]: 677.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.96 (s, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.23-4.37 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.55-3.61 (m, 1H), 3.19-3.29 (m, 3H), 3.02-3.06 (m, 1H), 2.24-2.41 (m, 2H), 1.90-2.20 (m, 6H), 1.68-1.75 (m, 2H), 1.55 (t, 3H)。
246a		

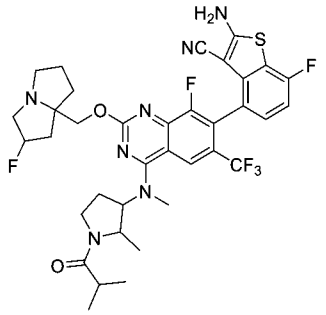
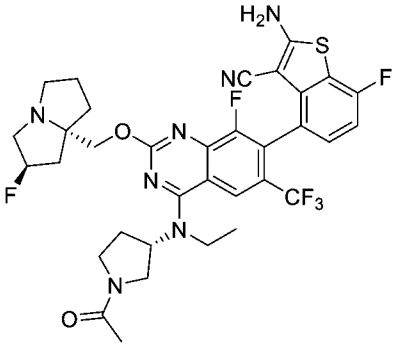
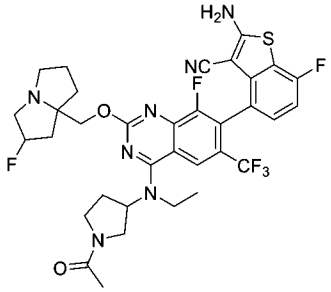
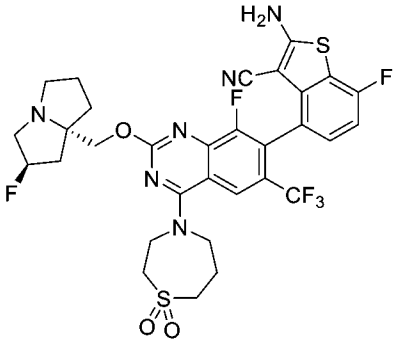
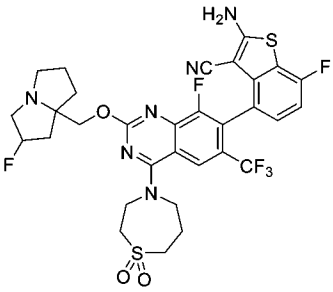
化合物編號	結構	分析數據
247		LCMS m/z [M+1]: 734.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.40 (s, 1H), 7.21-7.29 (m, 1H), 7.04 (t, 1H), 5.64 (s, 0.5H), 5.51 (s, 0.5H), 5.20-5.38 (m, 1H), 4.61-4.80 (m, 2H), 4.19-4.30 (m, 1H), 3.82-4.15 (m, 5H), 3.62-3.79 (m, 2H), 3.42-3.61 (m, 4H), 2.10-2.78 (m, 1H)。
247a		
248		LCMS m/z [M+1]: 732.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 4.25-4.56 (m, 4H), 3.33-3.70 (m, 5H), 3.04-3.14 (m, 1H), 1.86-2.49 (m, 11H)。
248a		
249		LCMS m/z [M+1]: 702.2 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.22-4.37 (m, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.22-3.30 (m, 2H), 3.01-3.09 (m, 2H), 2.20-2.56 (m, 5H), 1.88-2.20 (m, 5H)。

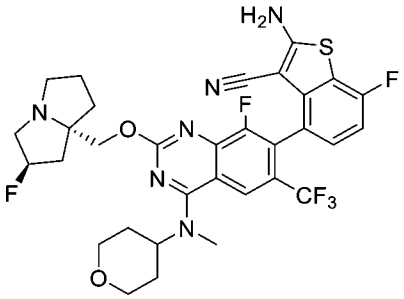
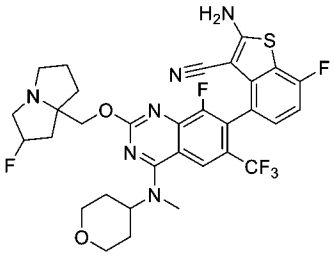
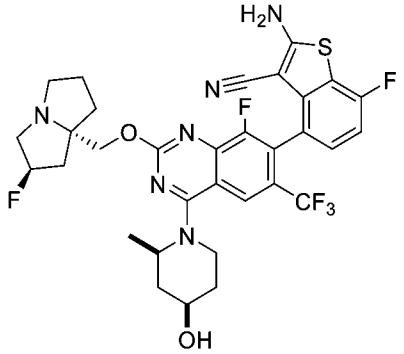
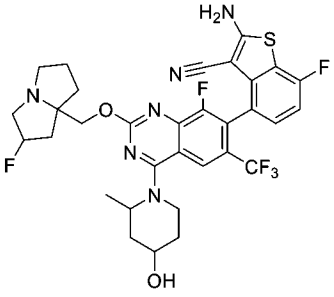
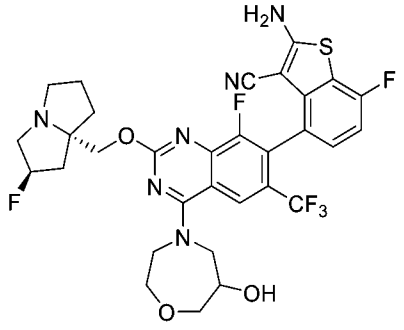
化合物編號	結構	分析數據
249a		
251		LCMS m/z [M+1]: 676.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.25-4.34 (m, 2H), 4.05-4.13 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.12-3.25 (m, 3H), 2.99-3.04 (m, 3H), 2.13-2.34 (m, 3H), 1.88-2.03 (m, 3H)。
251a		
252		LCMS m/z [M+1]: 743.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.04 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 51.88 Hz, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 4.60-4.76 (m, 2H), 3.71-4.05 (m, 6H), 3.41-3.66 (m, 6H), 2.33-2.76 (m, 7H), 2.16-2.21 (m, 1H), 1.07-1.10 (m, 3H)。
252a		
253		LCMS m/z [M+1]: 661.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, J = 9.3, Hz, 1H), 5.48-5.61 (m, 2H), 4.56-4.76 (m, 2H), 4.33 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.80-4.12 (m, 6H), 3.41-3.49 (m, 1H), 2.05-2.79 (m, 9H)。

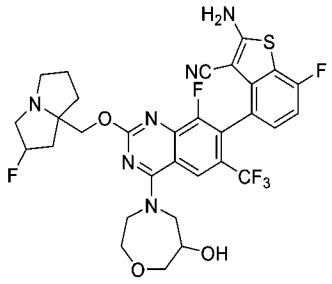
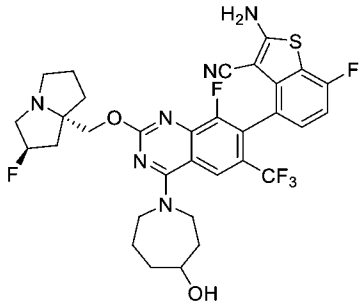
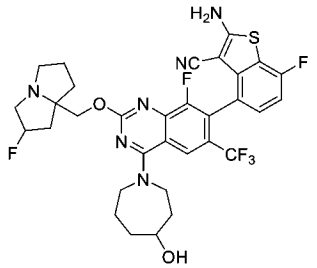
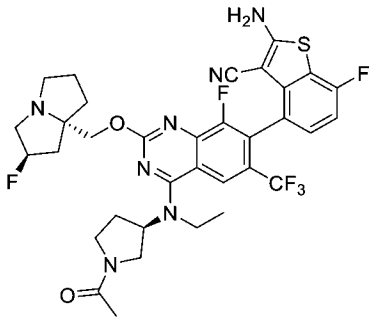
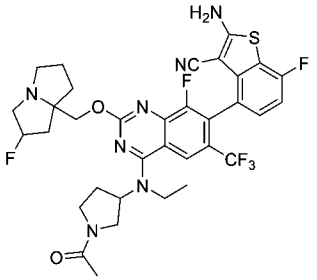
化合物編號	結構	分析數據
253a		
254		LCMS m/z [M+1]: 702.1 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.38 (s, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.49 (s, 0.5H), 5.36 (s, 0.5H), 4.61 (s, 1H), 4.37-4.45 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.15-3.27 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 2H), 2.35-2.48 (m, 3H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.10-2.18 (m, 1H), 1.97-2.07 (m, 5H)。
254a		
255		LCMS m/z [M+1]: 692 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.38-8.34 (m, 1H),7.21-7.18 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.32-4.28 (m, 2H), 4.13-4.07 (m, 2H), 3.87-3.74 (m, 2H), 3.72-3.56 (m, 3H), 3.29-3.19 (m, 4H), 3.13-3.01 (m, 3H), 2.41-2.10 (m, 4H), 2.07-1.78 (m, 5H)
255a		

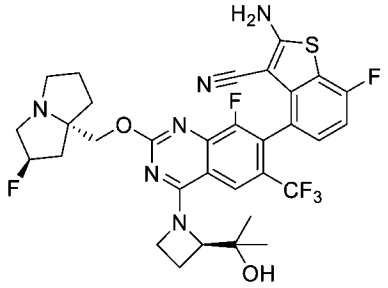
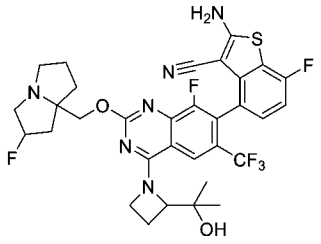
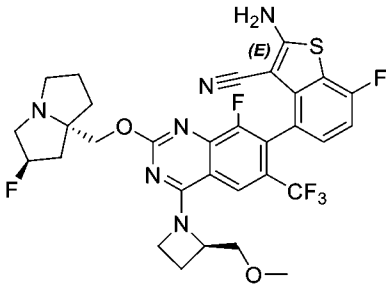
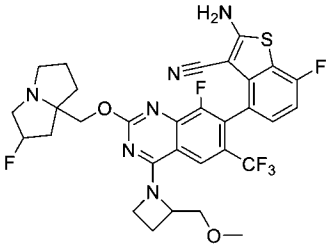
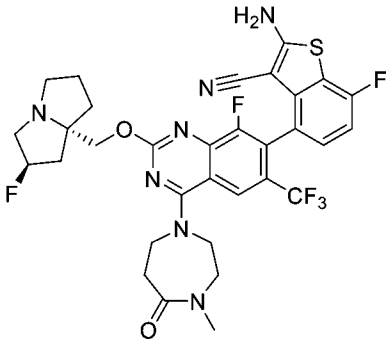
化合物編號	結構	分析數據
256		LCMS m/z [M+1]: 770.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.17-7.25 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.13 (s, 2H), 4.53 (t, 2H), 4.15-4.40 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.15-3.27 (m, 3H), 2.94-3.12 (m, 4H), 2.11-2.45 (m, 5H), 1.84-2.04 (m, 3H)。
256a		
257		LCMS m/z [M+1]: 676.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 6.99-7.03 (m, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 4.62 (m, 2H), 4.30-4.41 (m, 3H), 4.18-4.23 (m, 1H), 3.61-3.68 (m, 2H), 3.35-3.47 (m, 3H), 3.01-3.12 (m, 4H), 2.16-2.39 (m, 3H), 1.93-2.07 (m, 3H)。
257a		
258		LCMS m/z [M+1]: 744.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.39 - 8.46 (m, 1H), 7.24 (dd, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 4.95 - 5.10 (m, 2H), 4.58 - 4.76 (m, 2H), 3.71 -4.07 (m, 5H), 3.62 - 3.71 (m, 3H), 3.44 - 3.50 (m, 1H), 2.46 - 2.77 (m, 4H), 2.28 - 2.45 (m, 3H), 2.07 - 2.21 (m, 1H), 1.81 - 1.90 (m, 1H), 0.84 - 1.26 (m, 7H)。

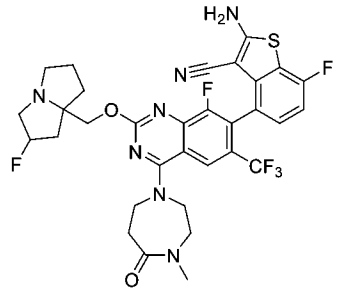
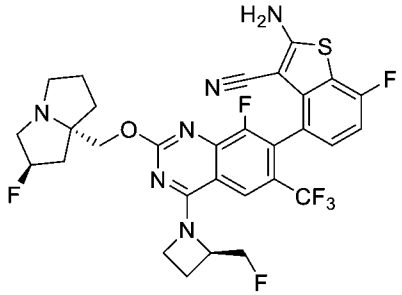
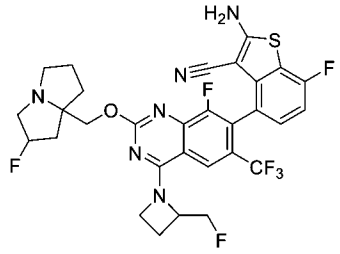
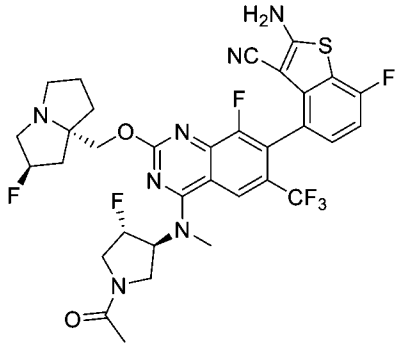
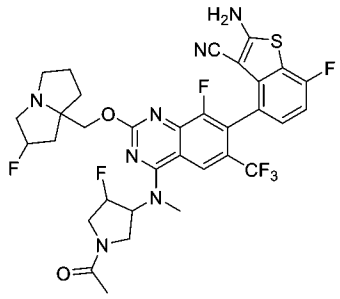
化合物編號	結構	分析數據
258a		
259		LCMS m/z [M+1]: 661.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.19 - 7.26 (m, 1H), 6.99 -7.06 (m, 1H), 5.54 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 5.53 - 5.58 (m, 1H), 4.59 - 4.78 (m, 2H), 4.29 - 4.37 (m, 1H), 3.97 -4.12 (m, 4H), 3.78 - 3.97 (m, 3H), 3.42 - 3.52 (m, 1H), 2.57 - 2.75 (m, 2H), 2.31 - 2.48 (m, 3H), 2.08 - 2.20 (m, 3H)。
260		LCMS m/z [M+1]: 732.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 52.2 Hz, 1H), 4.97 -5.04 (m, 1H), 4.58 - 4.82 (m, 3H), 3.79 -4.06 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.45 - 3.61 (m, 2H), 2.56 - 2.75 (m, 3H), 2.28 - 2.49 (m, 6H), 2.07 - 2.21 (m, 1H), 1.04 - 1.21 (m, 6H)。
260a		
261		LCMS m/z [M+1]: 746.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 52.8 Hz, 1H), 4.96-5.04 (m, 1H), 4.59-4.82 (m, 3H), 3.82-4.07 (m, 4H), 3.62-3.73 (m, 4H), 3.43-3.50 (m, 1H), 2.55-2.83 (m, 4H), 2.30-2.48 (m, 4H), 2.13 (s, 1H), 1.03-1.20 (m, 9H)。

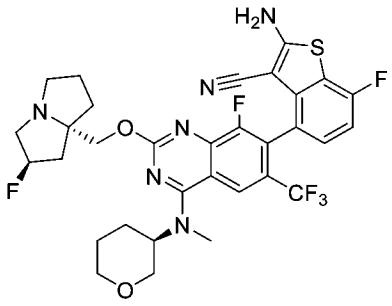
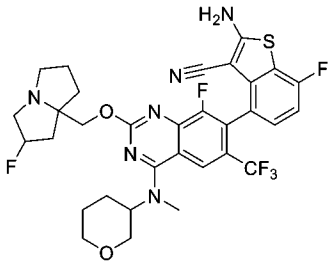
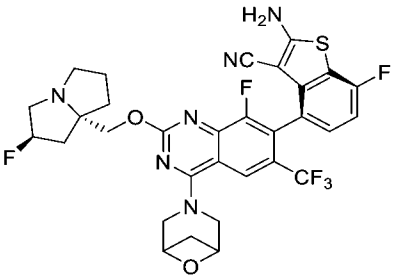
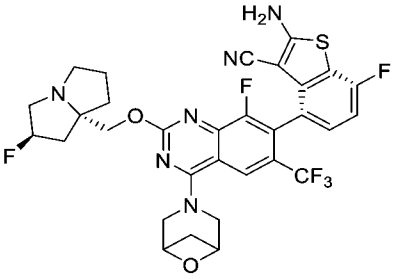
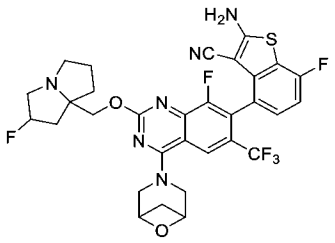
化合物編號	結構	分析數據
261a		
262		LCMS m/z [M+1]: 718.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.98-5.06 (m, 1H), 4.21-4.30 (m, 2H), 3.41-4.07 (m, 6H), 3.20-3.25 (m, 3H), 2.98-3.02 (m, 1H), 2.20-2.54 (m, 4H), 2.08-2.17 (m, 4H), 1.87-2.01 (m, 3H), 1.40-1.48 (m, 3H)。
262a		
263		LCMS m/z [M+1]: 711.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.21-4.36 (m, 6H), 3.69-3.70 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 3.20-3.25 (m, 3H), 2.99-3.02 (m, 1H), 2.43-2.50 (m, 2H), 2.12-2.37 (m, 3H), 1.87-2.01 (m, 3H)。
263a		

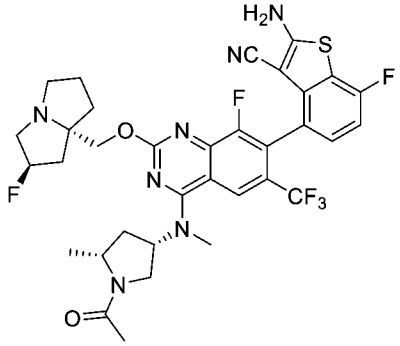
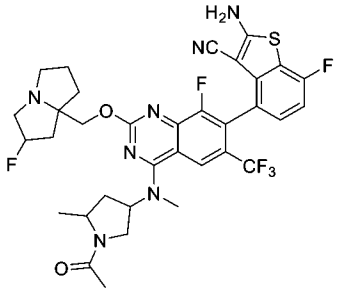
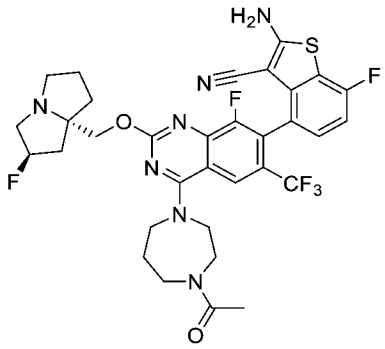
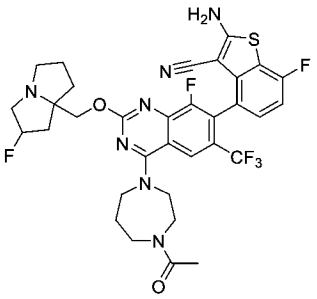
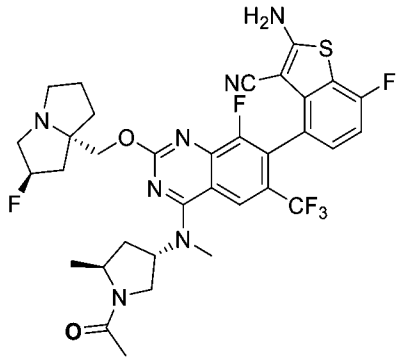
化合物編號	結構	分析數據
264		LCMS m/z [M+1]: 677.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.273 (s, 1H), 7.198-7.232 (s, 1H), 6.989-7.031 (s, 1H), 5.382 (s, 0.5H), 5.248 (s, 0.5H), 4.234-4.312 (m, 2H), 4.081-4.110 (m, 2H), 3.570-3.634 (m, 2H), 3.404 (m, 3H), 3.344 (s, 1H), 3.249 (m, 3H), 3.017-3.054 (s, 1H), 2.341-2.391 (m, 2H), 1.881-2.288 (m, 8H)。
264a		
265		LCMS m/z [M+1]: 677.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.087-8.104 (s, 1H), 7.198-7.232 (s, 1H), 6.989-7.033 (s, 1H), 5.443 (s, 0.5H), 5.310 (s, 0.5H), 4.733 (s, 1H), 4.400 (m, 2H), 4.182 (m, 2H), 3.886 (s, 1H), 3.438-3.558 (m, 3H)。2.319-2.459 (m, 2H), 2.213-2.233 (s, 1H), 1.961-2.097 (m, 5H), 2.233 (s, 1H), 1.838-1.871 (m, 2H), 1.688-1.716 (m, 3H)。
265a		
266		LCMS m/z [M+1]: 679.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.59-8.45 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.06-6.96 (m, 1H), 5.40-5.35 (s, 0.5H), 5.27-5.22 (s, 0.5H), 4.37-3.90 (m, 9H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.30-3.16 (m, 4H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.39-2.13 (m, 3H), 2.05-1.86 (m, 3H)。

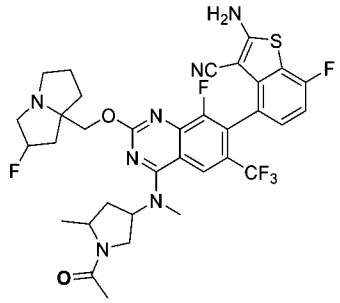
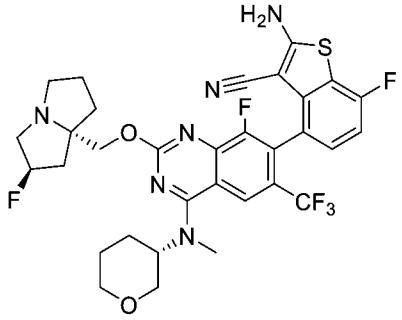
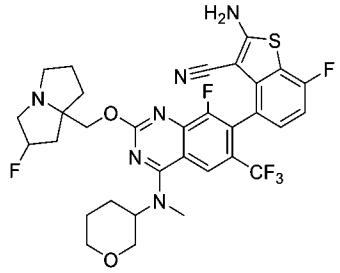
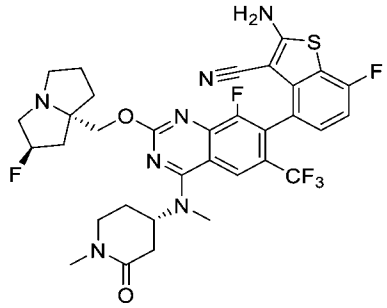
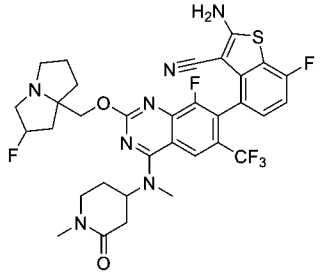
化合物編號	結構	分析數據
266a		
267		LCMS m/z [M+1]: 677.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.48 (s, 0.5H), 5.34 (s, 0.5H), 4.48-4.38 (m, 2H), 4.11-3.96 (m, 5H), 3.66-3.53 (m, 3H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.49-1.77 (m, 12H)。
267a		
268		LCMS m/z [M+1]: 718.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.98-5.09 (m, 1H), 4.19-4.35 (m, 2H), 3.72-4.05 (m, 4H), 3.53-4.61 (m, 1H), 3.38-3.50 (m, 1H), 3.19-3.28 (m, 3H), 2.98-3.07 (m, 1H), 2.05-2.60 (m, 8H), 1.95-2.04 (m, 2H), 1.84-1.93 (m, 1H), 1.35-1.52 (m, 3H)。
268a		

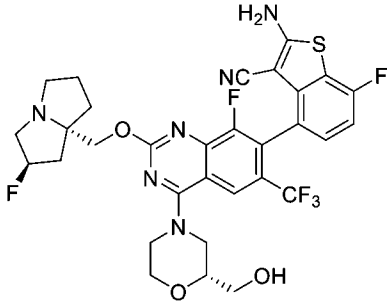
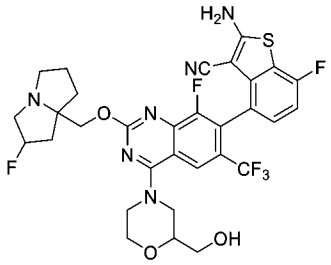
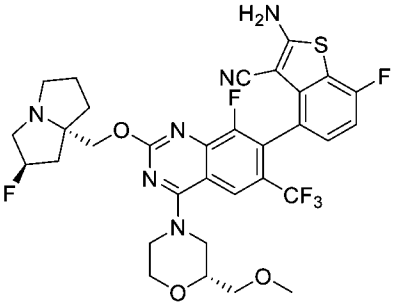
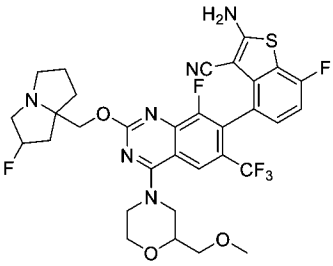
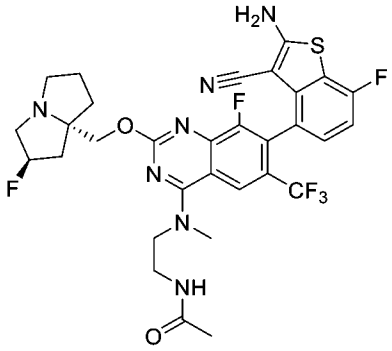
化合物編號	結構	分析數據
269		LCMS m/z [M+1]: 677.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.84-4.78 (m, 2H), 4.68-4.62 (m, 1H), 4.30-4.22 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 3H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.45-2.08 (m, 4H), 2.05-1.89 (m, 3H), 1.36-1.30 (m, 3H), 1.28-1.21 (m, 3H)
269a		
270		LCMS m/z [M+1]: 663.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.09-8.08 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 5.03 (s, 1H), 4.82-4.73 (m, 1H), 4.66-4.54 (m, 1H), 4.43-4.20 (m, 2H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 3H), 3.33-3.31 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.08-3.07 (m, 1H), 2.73-2.49 (m, 2H), 2.44-1.89 (m, 6H)。
270a		
271		LCMS m/z [M+1]: 690.0 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.18-7.26 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.23-4.37 (m, 2H), 3.96-4.20 (m, 4H), 3.73-3.90 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.20-3.28 (m, 2H), 2.97-3.12 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.13-2.37 (m, 3H), 1.82-2.05 (m, 3H)。

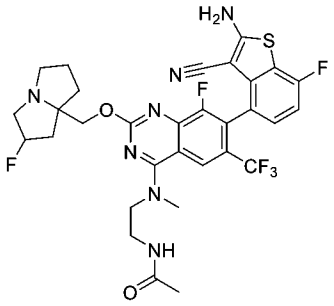
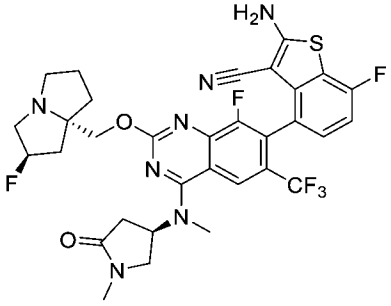
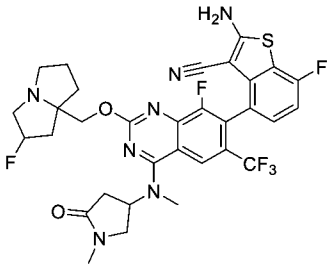
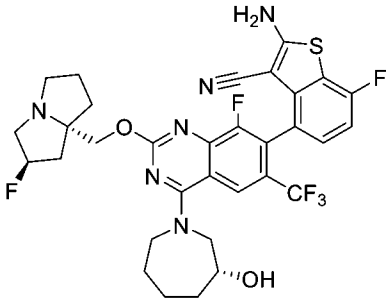
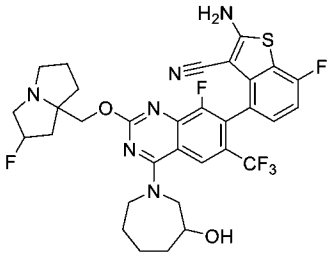
化合物編號	結構	分析數據
271a		
272		LCMS m/z [M+1]: 651.2 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.11 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.51 (s, 0.5H), 5.38 (s, 0.5H), 5.02-5.25 (m, 2H), 4.80-4.86 (m, 1H), 4.58-4.77 (m, 2H), 4.38-4.55 (m, 2H), 3.57-3.83 (m, 3H), 3.23-3.28 (m, 1H), 2.37-2.78 (m, 4H), 2.12-2.35 (m, 3H) 1.97-2.10 (m, 1H)。
272a		
273		LCMS m/z [M+1]: 722.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.71-5.72 (m, 0.5H), 5.57-5.60 (m, 0.5H), 5.38 (s, 0.5H), 5.19-5.24 (m, 1.5H), 4.06-4.32 (m, 4H), 3.75-3.94 (m, 2H), 3.48-3.53 (m, 3H), 3.23-3.27 (m, 3H), 3.00-3.04 (m, 1H), 2.10-2.34 (m, 6H), 1.89-2.04 (m, 3H)。
273a		

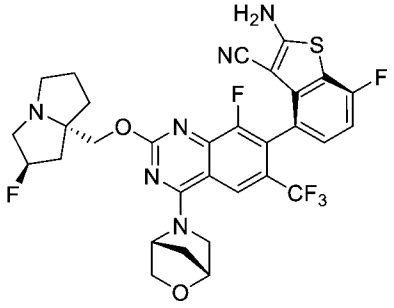
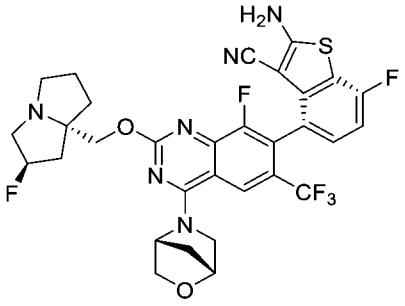
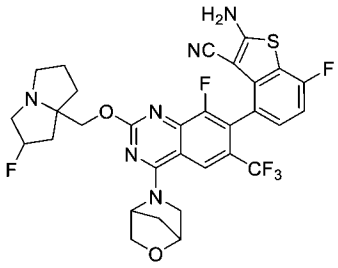
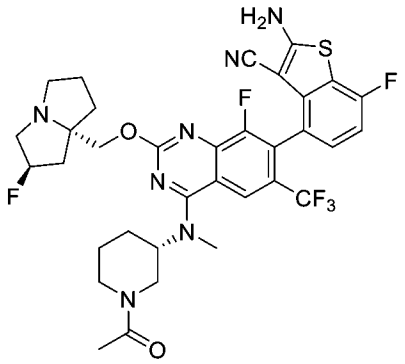
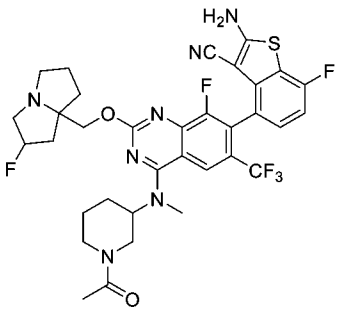
化合物編號	結構	分析數據
274		LCMS m/z [M+1]: 677.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.71-4.74 (m, 1H), 4.31-4.34 (d, 1H), 4.23-4.25 (d, 1H), 4.11-4.15 (m, 1H), 3.91-3.93 (d, 1H), 3.63-3.71 (m, 1H), 3.44-3.48 (m, 1H), 3.41 (d, 3H), 3.15-3.24 (m, 3H), 2.98-3.04 (m, 1H), 2.20-2.39 (m, 2H) 2.07-2.14 (m, 3H) 1.85-2.03 (m, 5H)。
274a		
275		LCMS m/z [M+1]: 661.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.59 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.22-5.37 (m, 1H), 4.46-4.59 (m, 3H), 4.21-4.39 (m, 4H), 3.12-3.26 (m, 4H), 2.96-3.04 (m, 1H), 2.09-2.40 (m, 4H), 1.84-2.03 (m, 4H)。
276		LCMS m/z [M+1]: 661.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.59 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.21-5.38 (m, 1H), 4.44-4.64 (m, 3H), 4.18-4.42 (m, 4H), 3.10-3.29 (m, 4H), 2.93-3.03 (m, 1H), 1.81-2.40 (m, 8H)。
276a		

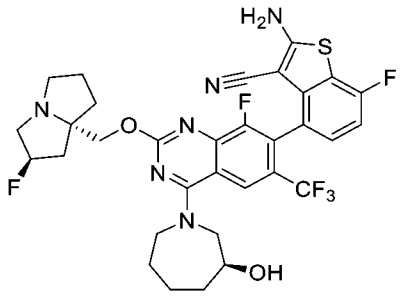
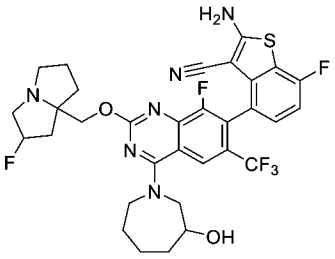
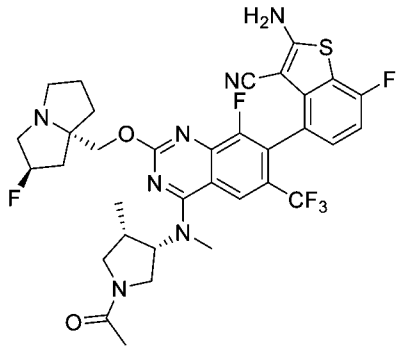
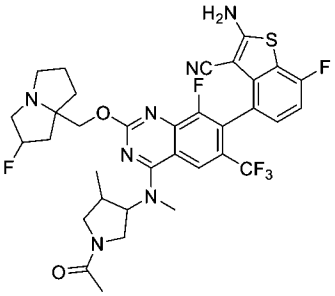
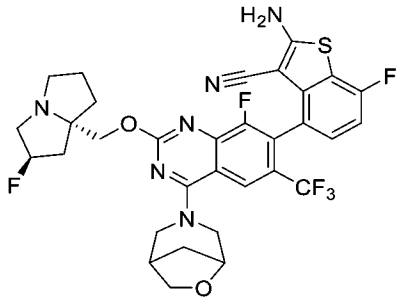
化合物編號	結構	分析數據
277		LCMS m/z [M+1]: 718.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.97-5.15 (m, 1H), 4.05-4.42 (m, 4H), 3.59-3.75 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.17-3.29 (m, 3H), 2.97-3.06 (m, 1H), 2.56-2.83 (m, 1H), 2.08-2.38 (m, 6H), 1.82-2.05 (m, 4H), 1.38-1.50 (m, 3H)。
277a		
278		LCMS m/z [M+1]: 704.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.19-4.34 (m, 4H), 3.71-4.15 (m, 5H), 3.57-3.70 (m, 1H), 3.12-3.28 (m, 3H), 2.98-3.06 (s, 1H), 2.12-2.45 (m, 5H), 2.09 (d, 3H), 1.96-2.03 (m, 2H), 1.84-1.94 (s, 1H)。
278a		
279		LCMS m/z [M+1]: 718.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34-8.23 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.54-5.42 (m, 1H), 5.39-5.35 (s, 0.5H), 5.27-5.21 (s, 0.5H), 4.42-4.22 (m, 3H), 4.11-3.85 (m, 1H), 3.76-3.61 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 3H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.65-2.48 (m, 1H), 2.38-1.81 (m, 11H), 1.32-1.28 (m, 3H)。

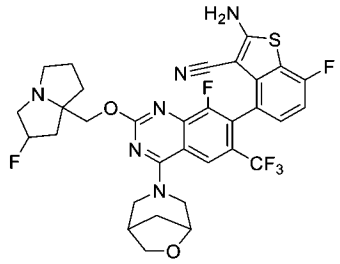
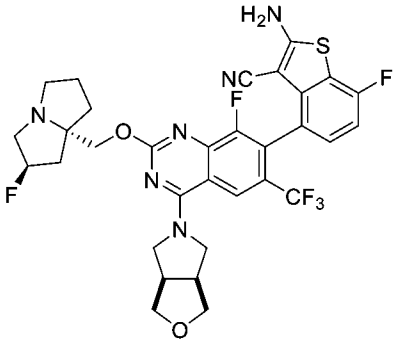
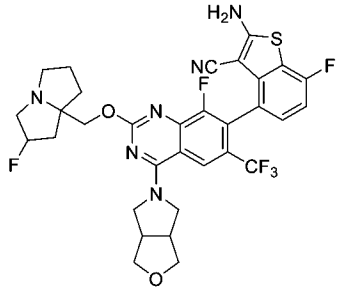
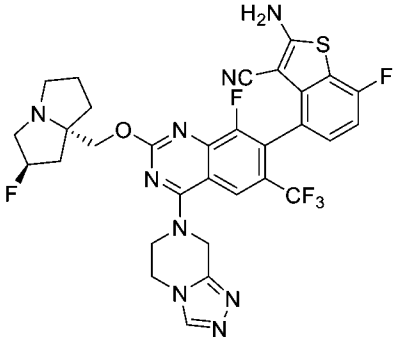
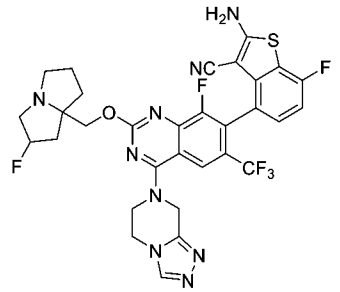
化合物編號	結構	分析數據
279a		
280		LCMS m/z [M+1]: 677.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.49 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01 (t, 1H) 5.52 (s, 0.5H), 5.38 (s, 0.5H), 4.73-4.80 (m, 1H), 4.54-4.56 (m, 2H), 4.11-4.14 (m, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.62-3.78 (m, 4H), 3.46-3.55 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.23-3.28 (m, 1H), 2.40-2.61 (m, 2H), 2.01-2.36 (m, 6H), 1.81-1.90 (m, 2H)。
280a		
281		LCMS m/z [M+1]: 704.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.40 (d, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.11-4.30 (m, 2H), 3.47-3.64 (m, 4H), 3.33-3.41 (m, 2H), 3.20-4.27 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.16-2.35 (m, 4H), 1.95-2.13 (m, 5H), 1.86-1.90 (m, 1H)。
281a		

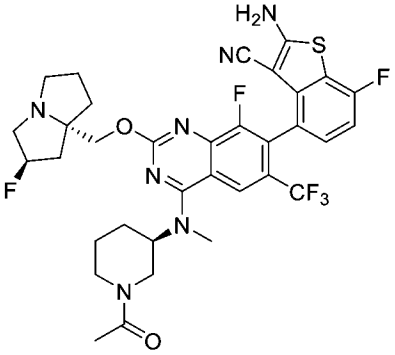
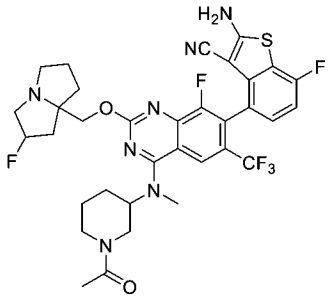
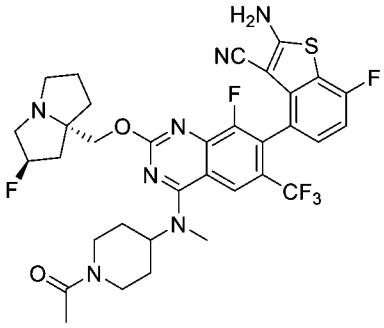
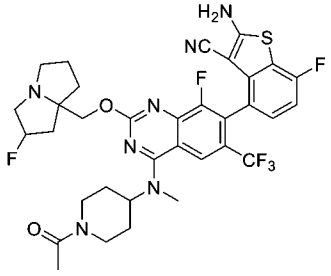
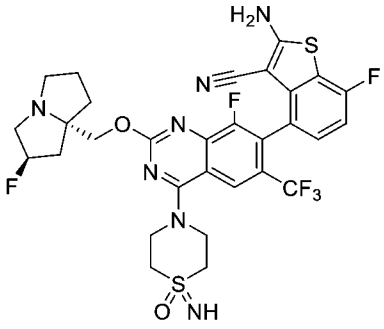
化合物編號	結構	分析數據
282		LCMS m/z [M+1]: 679.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.39-4.22 (m, 3H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.66-3.55 (m, 3H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 3H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.38-2.12 (m, 3H), 2.03-1.87 (m, 3H)。
282a		
283		LCMS m/z [M+1]: 693.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 4.50-4.30 (m, 3H), 4.24-4.21 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.90-3.77 (m, 2H), 3.64-3.47 (m, 3H), 3.40-3.34 (m, 4H), 3.27-3.18 (m, 3H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.37-2.11 (m, 3H), 2.03-1.87 (m, 3H)。
283a		
284		LCMS m/z [M+1]: 678.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 4.02 (t, 2H), 3.67-3.56 (m, 5H), 3.28-3.16 (m, 3H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.40-2.05 (m, 4H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.88 (s, 3H)。

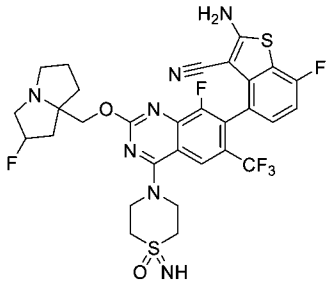
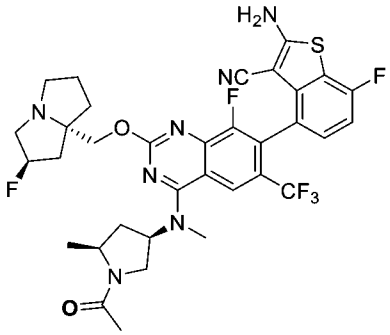
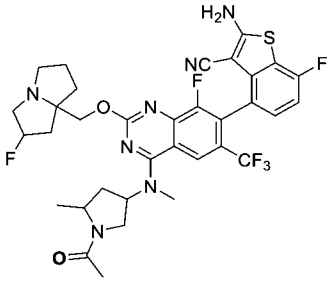
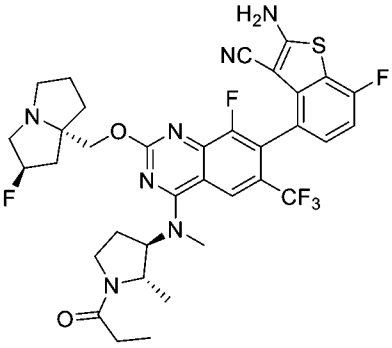
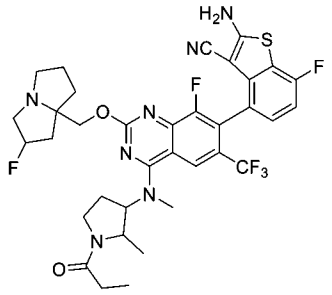
化合物編號	結構	分析數據
284a		
285		LCMS m/z [M+1]: 690.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.33 (t, 1H), 5.29 (s, 0.5H), 4.37-4.24 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.45-2.16 (m, 4H), 2.08-1.91 (m, 4H), 1.62-1.56 (m, 1H)。
285a		
286		LCMS m/z [M+1]: 677.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.39-8.42 (s, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.30-4.39 (m, 2H), 4.19-4.25 (m, 2H), 4.03-4.07 (m, 2H), 3.69-3.76 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.22-3.26 (m, 2H), 2.99-3.03 (m, 1H), 2.13-2.37 (m, 4H), 1.89-2.03 (m, 6H), 1.64-1.67 (m, 1H), 1.46-1.51 (m, 1H)。
286a		

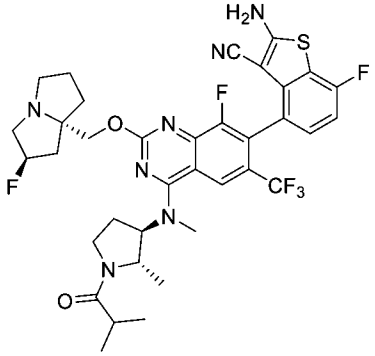
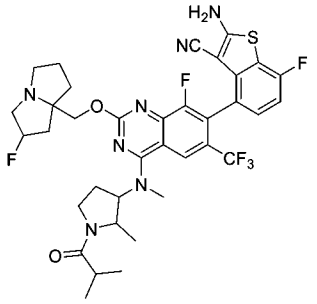
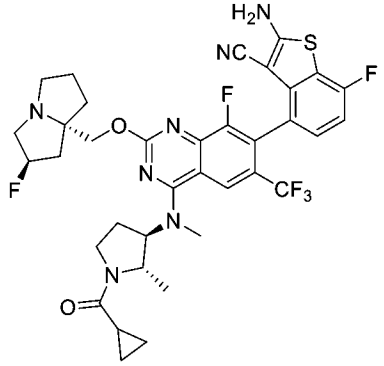
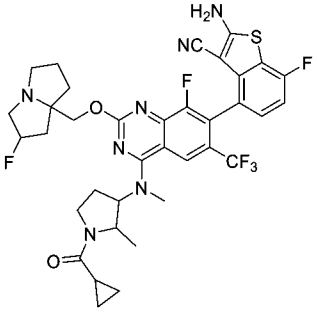
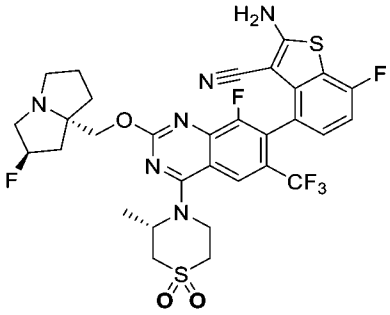
化合物編號	結構	分析數據
287		LCMS m/z [M+1]: 661.2 1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.30 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.41 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.21-4.35 (m, 3H), 3.98-4.10 (m, 3H), 3.31-3.38 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 3H), 3.01-3.07 (m, 1H), 1.88-2.37 (m, 8H)。
288		LCMS m/z [M+1]: 661.2 1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.30 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.41 (t, J = 53.7 Hz, 1H), 4.27-4.39 (m, 3H), 3.99-4.11 (m, 3H), 3.31-3.38 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 3H), 3.01-3.07 (m, 1H), 1.88-2.37 (m, 8H)。
288a		
289		LCMS m/z [M+1]: 718.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.49-4.74 (m, 2H), 4.15-4.45 (m, 3H), 3.87-4.02 (m, 1H), 3.43-3.50 (m, 3H), 3.14-3.27 (m, 3H), 2.83-3.06 (m, 2H), 1.84-2.30 (m, 13H)。
289a		

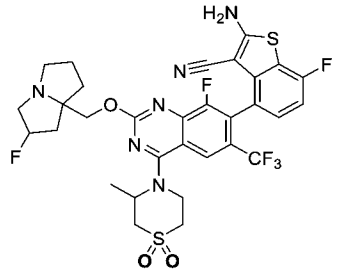
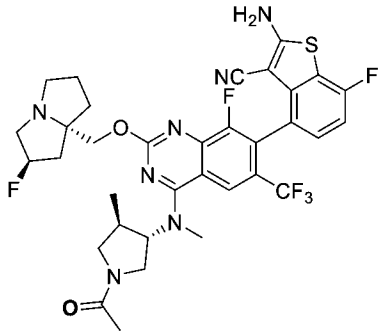
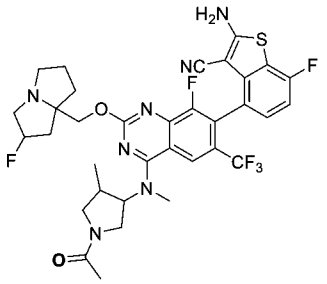
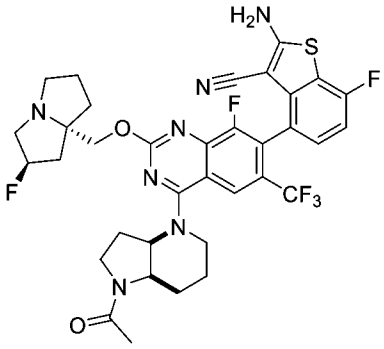
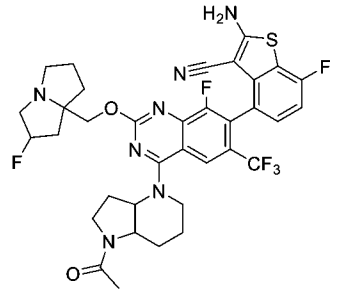
化合物編號	結構	分析數據
290		LCMS m/z [M+1]: 677.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.40-8.43 (d, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.30-4.40 (m, 2H), 4.18-4.26 (m, 2H), 4.06-4.07 (m, 2H), 3.69-3.76 (m, 1H), 3.23-3.27 (m, 3H), 3.00-3.03 (m, 1H), 2.14-2.39 (m, 4H), 1.97-2.03 (m, 4H), 1.88-1.94 (m, 2H), 1.65-1.67 (m, 1H), 1.45-1.51 (m, 1H)。
290a		
291		LCMS m/z [M+1]: 718.23 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 1H), 5.48-5.39 (m, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.34-4.21 (m, 2H), 4.14-3.98 (m, 1H), 3.95-3.79 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 3H), 3.27-3.16 (m, 3H), 3.07-2.92 (m, 2H), 2.39-1.82 (m, 10H), 1.17-1.10 (m, 3H)。
291a		
292		LCMS m/z [M+1]: 675.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.46 (s, 0.5H), 5.33 (s, 0.5H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.57-4.34 (m, 4H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.76-3.56 (m, 3H), 3.54-3.46 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.59-2.20 (m, 4H), 2.19-2.02 (m, 4H)。

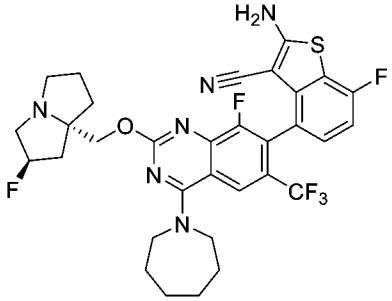
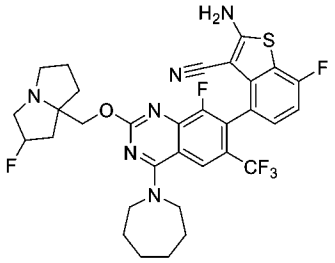
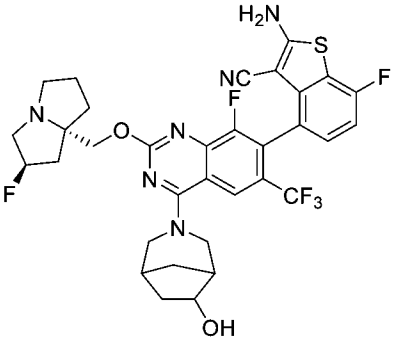
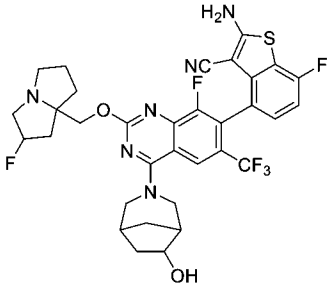
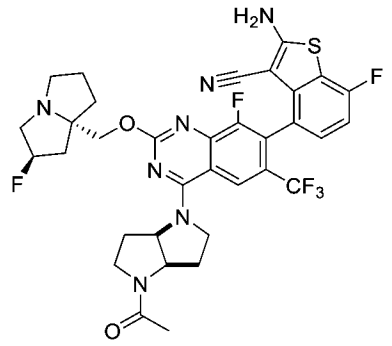
化合物編號	結構	分析數據
292a		
293		LCMS m/z [M+1]: 675.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.42-4.30 (m, 3H), 4.28-4.22 (m, 1H), 4.09-4.00 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.25-3.18 (m, 3H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.45-2.12 (m, 4H), 2.10-1.85 (m, 4H)
293a		
294		LCMS m/z [M+1]: 686.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.57 (d, J=16.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J=16 Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 5.40-5.27 (m, 3H), 4.61 (s, 1H), 4.50-4.34 (m, 5H), 3.07 (s, 3H), 2.41-2.16 (m, 3H), 2.03-1.95 (m, 3H)。
294a		

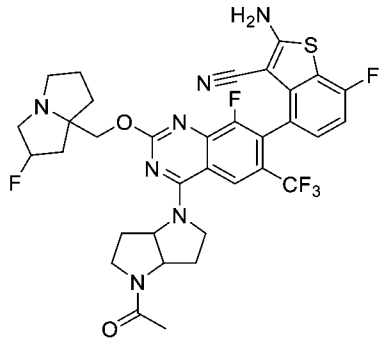
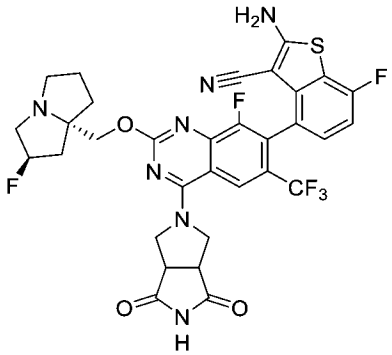
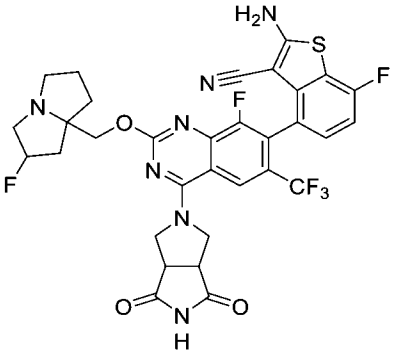
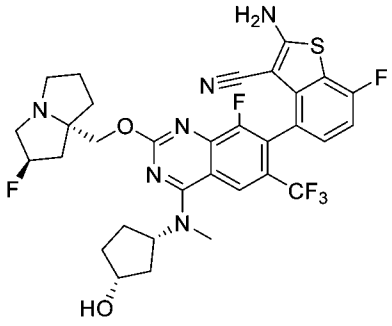
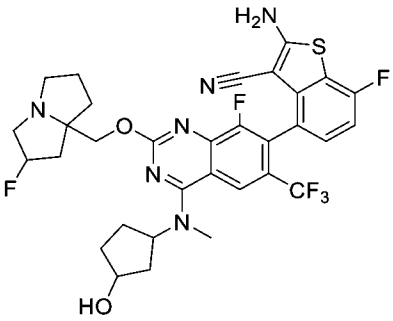
化合物編號	結構	分析數據
295		LCMS m/z [M+1]: 718.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.32-8.28 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.41-5.34 (d, 0.5H), 5.27-5.20 (d, 0.5H), 4.76-4.51 (m, 2H), 4.50-4.14 (m, 3H), 4.03-4.87 (d, 1H), 3.58-3.38 (m, 3H), 3.26-2.95 (m, 4H), 2.94-2.80 (m, 1H), 2.46-1.47 (m, 13H)。
295a		
296		LCMS m/z [M+1]: 718.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.03-6.98 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.74 (d, 1H), 4.34-4.23 (m, 2H), 4.10 (d, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.37-3.31 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 3H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.82-2.74 (t, 1H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.20-2.12 (m, 4H), 2.08-1.96 (m, 5H), 1.94-1.86 (m, 2H)。
296a		
297		LCMS m/z [M+1]: 696.0 1H NMR (400 MHz, DMSO_d6 & D2O) δ 8.15 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.30-4.05 (m, 6H), 3.41-3.13 (m, 7H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.24-2.06 (m, 3H), 1.95-1.75 (m, 3H)。

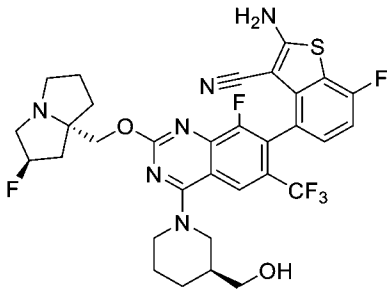
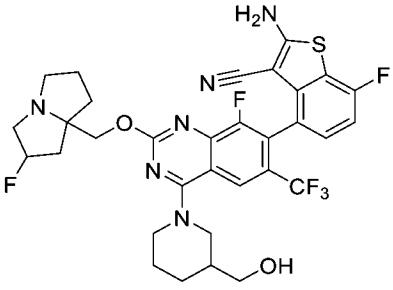
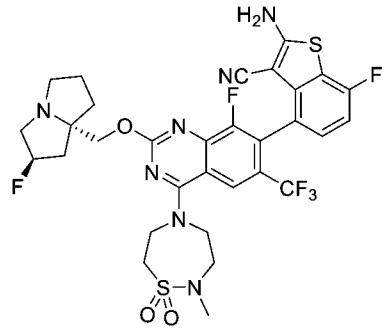
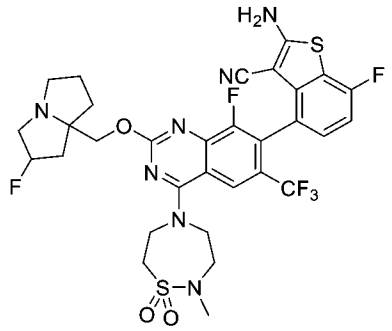
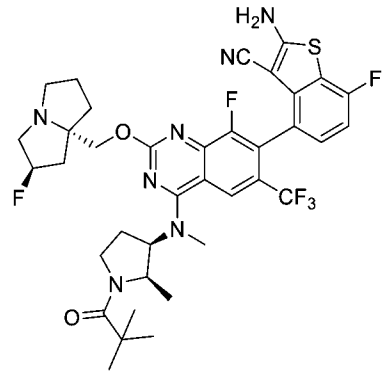
化合物編號	結構	分析數據
297a		
298		LCMS m/z [M+1]: 718.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.26-4.06 (m, 3H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.34-1.87 (m, 11H), 1.47-1.41 (m, 3H)。
298a		
299		LCMS m/z [M+1]: 732.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.88 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 51.72 Hz, 1H), 4.93-5.04 (m, 2H), 4.60-4.74 (m, 2H), 3.47-4.41 (m, 9H), 2.12-2.76 (m, 10H), 1.37-1.46 (m, 3H), 1.12-1.16 (m, 3H)。
299a		

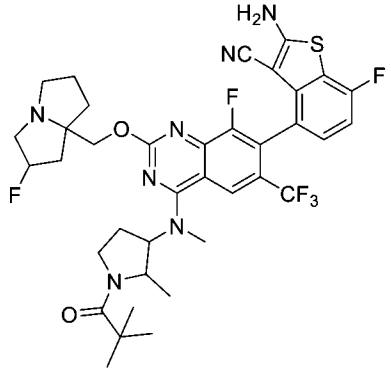
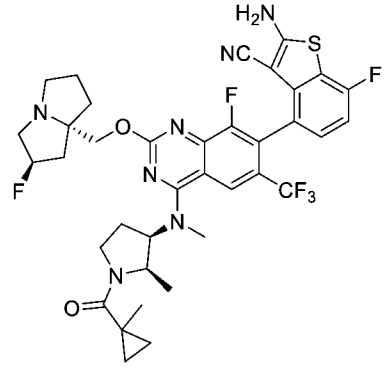
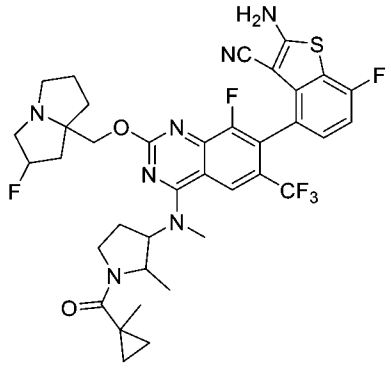
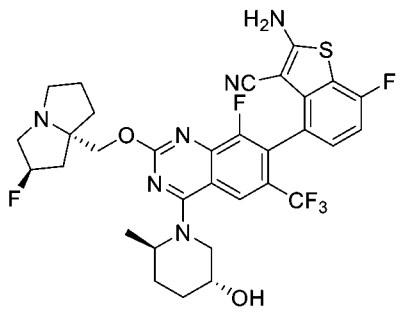
化合物編號	結構	分析數據
300		LCMS m/z [M+1]: 746.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.88 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 51.72 Hz, 1H), 5.05-5.10 (m, 2H), 4.61-4.75 (m, 2H), 3.45-4.43 (m, 9H), 2.11-2.87 (m, 9H), 1.36-1.48 (m, 3H), 1.12-1.16 (m, 6H)。
300a		
301		LCMS m/z [M+1]: 744.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.88 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 51.72 Hz, 1H), 5.05-5.14 (m, 2H), 4.61-4.75 (m, 2H), 3.47-4.41 (m, 10H), 1.83-2.71 (m, 9H), 1.54-1.56 (m, 1H), 1.36-1.40 (m, 2H), 0.81-1.02 (m, 4H)。
301a		
302		LCMS m/z [M+1]: 711.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.07 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.44 (d, J=5.4 Hz, 0.51H), 5.31 (s, 0.59H), 5.17-5.13 (m, 1H), 4.69 (d, J=15.6 Hz, 1H), 4.48-4.34 (m, 2H), 4.19-4.11 (m, 1H), 3.69-3.36 (m, 5H), 3.25-3.11 (m, 3H), 2.47-1.82 (m, 9 H)。

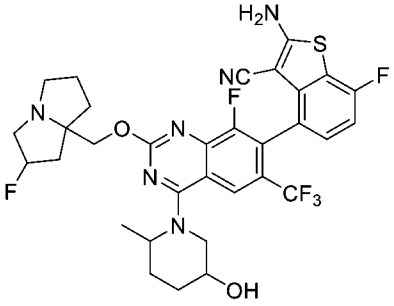
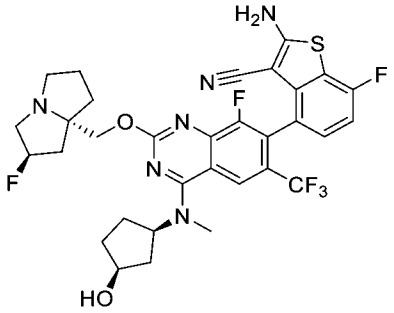
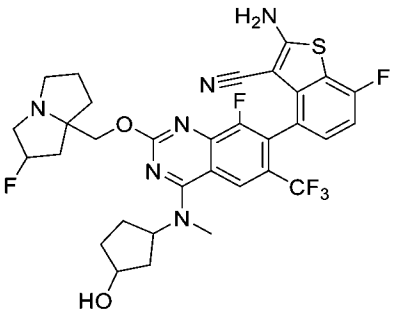
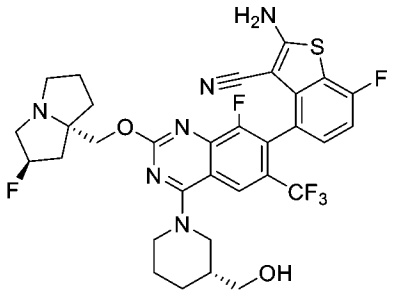
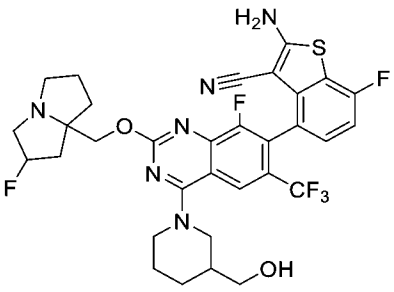
化合物編號	結構	分析數據
302a		
303		LCMS m/z [M+1]: 718.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.44-8.34 (m, 1H), 7.28-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8Hz, 1H), 5.61 (s, 0.5H), 5.48 (s, 0.5H) 4.75-4.60 (m, 2H), 4.11-3.78 (m, 5H), 3.75-3.62 (m, 1H), 3.54-3.39 (m, 4H), 3.25-3.16 (m, 2H), 2.75-2.51 (m, 3H), 2.47-2.28 (m, 3H), 2.23-2.02 (m, 4H), 1.22-1.08 (m, 3H)。
303a		
304		LCMS m/z [M+1]: 730.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8Hz, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.18-5.07 (m, 1H), 4.42-4.03 (m, 4H), 3.87-3.50 (m, 4H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.74-2.53 (m, 1H), 2.46-1.51 (m, 15H)。
304a		

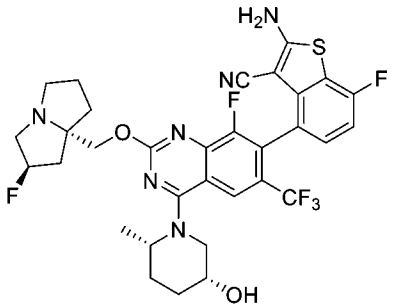
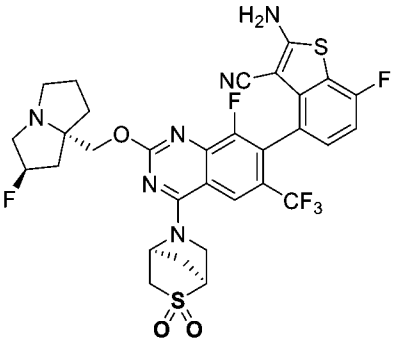
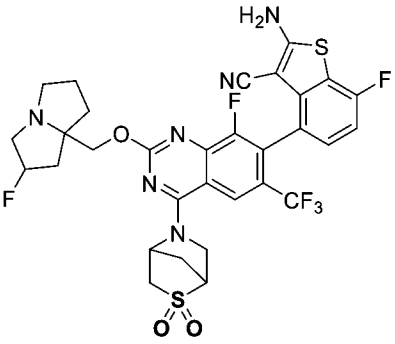
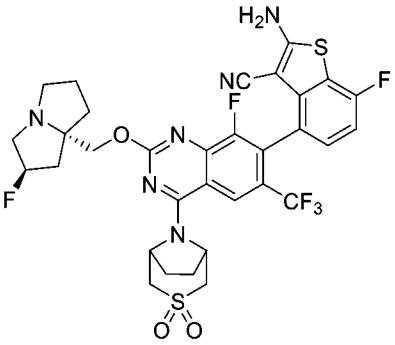
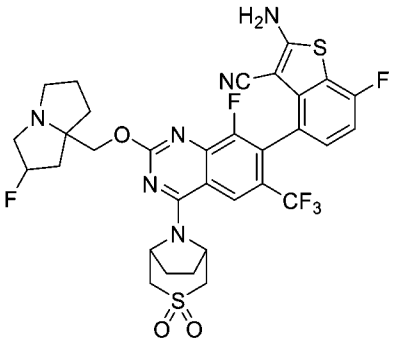
化合物編號	結構	分析數據
305		LCMS m/z [M+1]: 661.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.308 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.004 (t, 1H), 5.420 (s, 0.5H), 5.286 (s, 0.5H), 4.42-4.35 (m, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.061 (t, 4H), 3.51-3.33 (m, 3H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.44-2.18 (m, 3H), 2.10-1.86 (m, 7H), 1.717 (s, 4H)。
305a		
306		LCMS m/z [M+1]: 689.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.00 (t, J=9.2Hz,1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.32 (s, 0.5H), 4.79-4.62 (m, 1H), 4.53-4.25 (m, 3H), 4.22-4.14 (m, 1H), 3.64-3.42 (m, 3H), 3.40-3.33 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.57-2.37 (m, 2H), 2.35-2.17 (m, 3H), 2.11-1.88 (m, 5H), 1.78 (d, J=11.2Hz,1H), 1.61-1.53 (m, 1H)。
306a		
307		LCMS m/z [M+1]: 716.22 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.43-8.33 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 5.45-5.22 (m, 2H), 4.73-4.61 (m, 1H), 4.48-3.95 (m, 5H), 3.89-3.73 (m, 1H), 3.66-3.52 (m, 1H), 3.49-3.33 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.69-2.53 (m, 1H), 2.45-2.12 (m, 9H), 2.10-1.86 (m, 3H)。

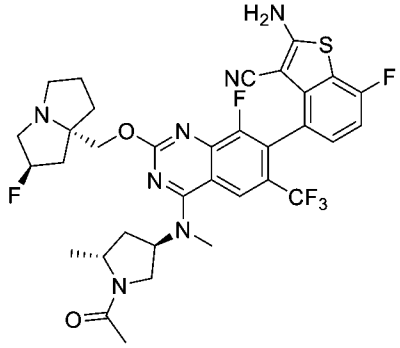
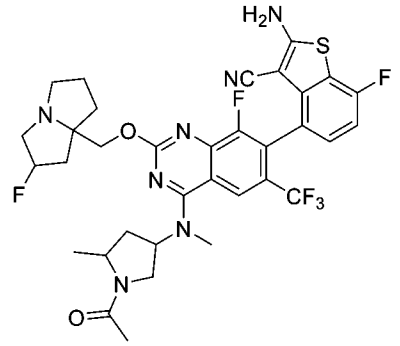
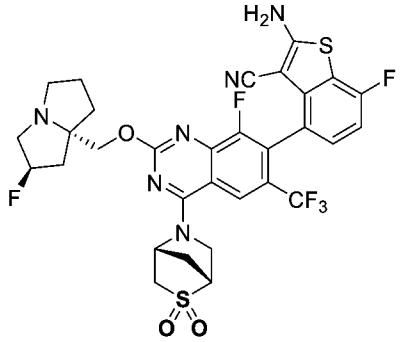
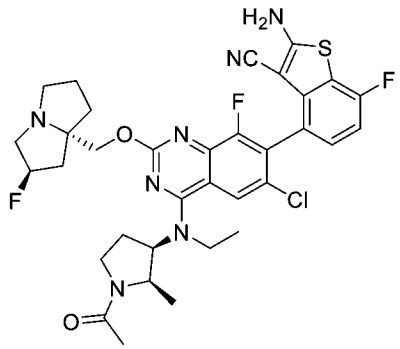
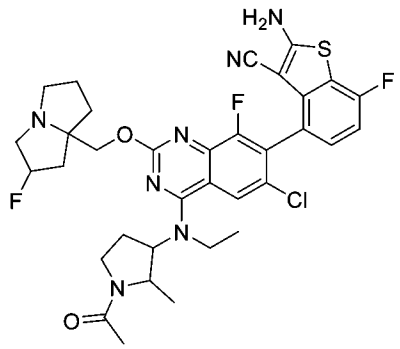
化合物編號	結構	分析數據
307a		
308		LCMS m/z [M+1]: 702.16 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.28-7.16 (m, 1H), 7.08-6.94 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.38-5.20 (m, 1.5H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.42-4.24 (m, 2H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.67-3.33 (m, 4H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.49-1.88 (m, 8H)。
308a		
309		LCMS m/z [M+1]: 677.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.10-5.19 (m, 1H), 4.23-4.43 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.06-3.12 (m, 1H), 2.26-2.49 (m, 3H), 1.98-2.24 (m, 5H), 1.93 (s, 1H), 1.71-1.87 (m, 3H)。
309a		

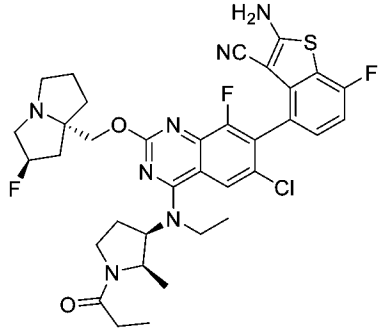
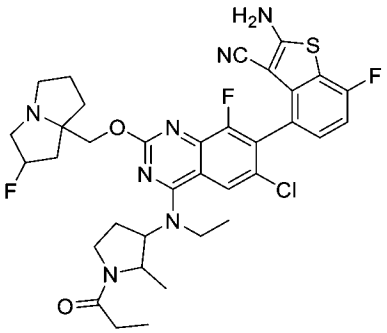
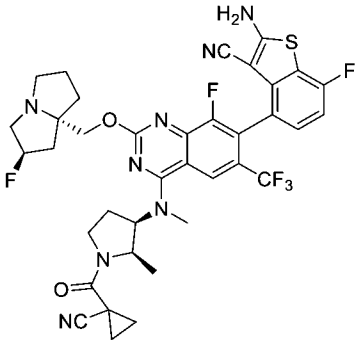
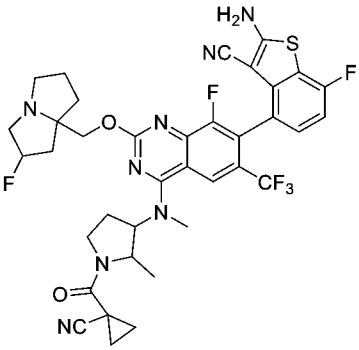
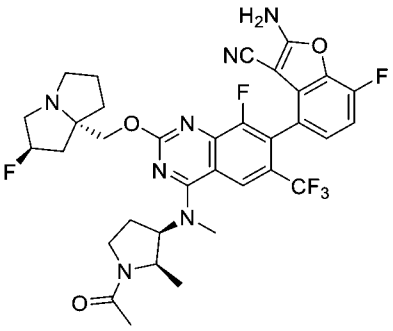
化合物編號	結構	分析數據
310		LCMS m/z [M+1]: 677.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 6.99-7.03 (m, 1H), 5.50 (s, 0.5H), 5.37 (s, 0.5H), 4.57-4.62 (m, 1H), 4.42-4.55 (m, 3H), 3.69-3.74 (m, 1H), 3.55-3.60 (m, 3H), 3.41-3.50 (m, 2H), 3.19-3.27 (m, 2H), 2.40-2.56 (m, 2H), 2.26-2.32 (m, 1H), 2.13-2.19 (m, 2H), 1.93-2.02 (m, 4H), 1.79 (s, 1H) 1.42-1.50 (m, 1H)。
310a		
311		LCMS m/z [M+1]: 726.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.22-4.27 (m, 6H), 3.80-3.35 (m, 7H), 3.15-3.04 (m, 4H), 2.42-2.15 (m, 3H), 2.06-1.91 (m, 3H)。
311a		
312		LCMS m/z [M+1]: 760.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.31-7.18 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.34-5.62 (m, 1H), 5.13-5.04 (m, 1H), 4.61-4.78 (m, 3H), 3.71-4.05 (m, 5H), 3.62 (s, 3H), 3.44-3.50 (m, 1H), 2.55-2.74 (m, 3H), 2.32-2.40 (m, 4H), 2.14-2.17 (m, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.05-1.07 (m, 3H)。

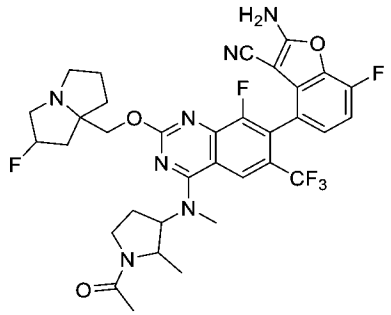
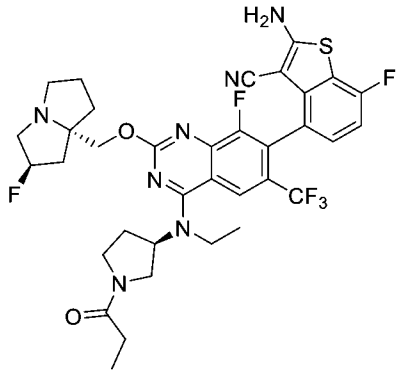
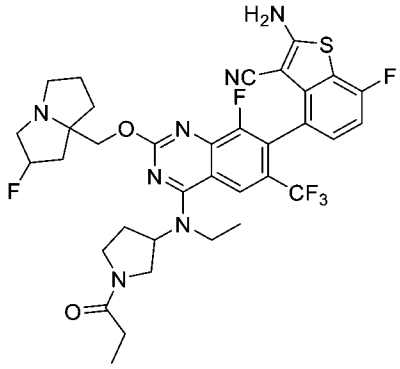
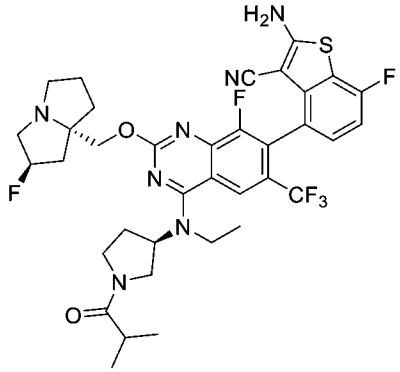
化合物編號	結構	分析數據
312a		
313		LCMS m/z [M+1]: 758.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.01-7.05 (t, 1H), 5.49-5.62 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.76-4.84 (m, 3H), 3.78-3.75 (m, 5H), 3.65 (s, 3H), 3.46-3.47 (m, 1H), 2.54-2.73 (m, 3H), 2.31-2.47 (m, 4H), 2.13-2.15 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 0.93 -1.08 (m, 5H), 0.62-0.68 (m, 2H)。
313a		
314		LCMS m/z [M+1]: 677.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.62 (d, 1H), 7.27-7.15 (m, 1H), 7.06-6.91 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.96 (s, 1H), 4.38-4.23 (m, 3H), 4.09 (s, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.36-3.32 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.42-2.20 (m, 3H), 2.20-2.08 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.55-1.48 (m, 1H), 1.47-1.42 (m, 3H)。

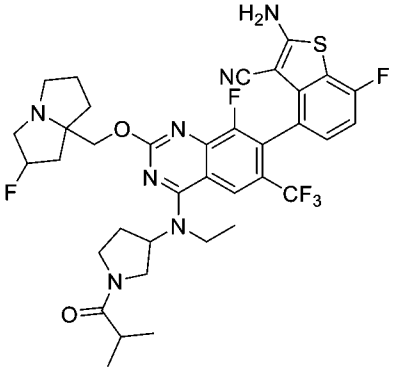
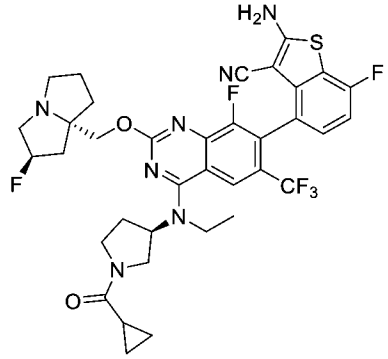
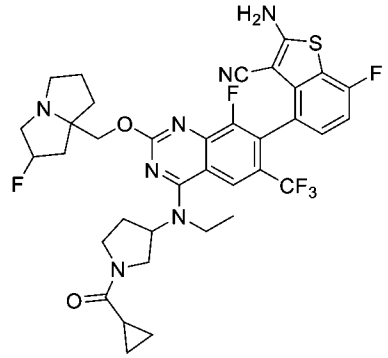
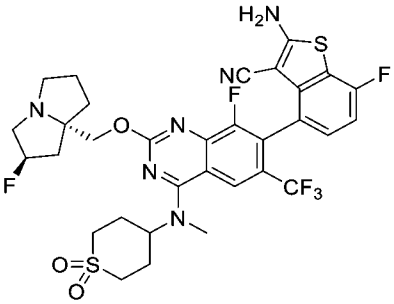
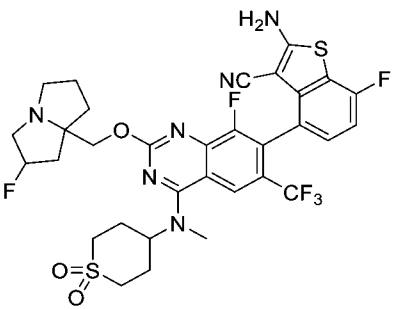
化合物編號	結構	分析數據
314a		
315		LCMS m/z [M+1]: 677.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.11-5.16 (m, 1H), 4.24-4.33 (m, 3H), 3.41-3.47 (m, 3H), 3.33-3.38 (m, 3H), 3.05 (s, 1H), 2.27-2.43 (m, 3H), 2.16-2.20 (m, 2H), 2.01-2.03 (m, 3H), 1.83-1.91 (m, 4H)。
315a		
316		LCMS m/z [M+1]: 677.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.55 (t, 1H), 4.37-4.66 (m, 1H), 4.30-4.33 (m, 1H), 4.21-4.25 (m, 1H), 3.54-3.59 (m, 1H), 3.44-3.501 (m, 1H), 3.58-3.41(m, 1H), 3.12-3.23 (m, 4H), 2.97-3.03 (m, 1H), 2.11-2.38 (m, 3H), 1.77-2.00 (m, 7H), 1.42-1.51 (m, 1H)。
316a		

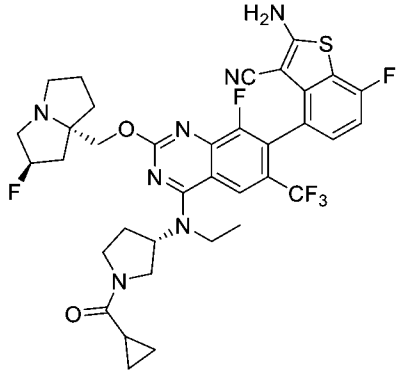
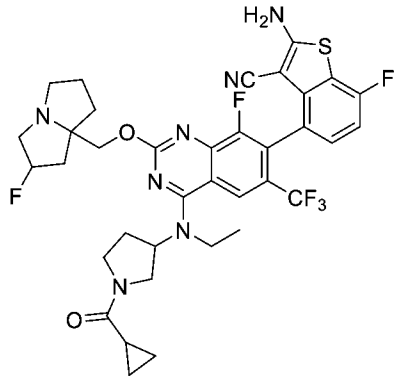
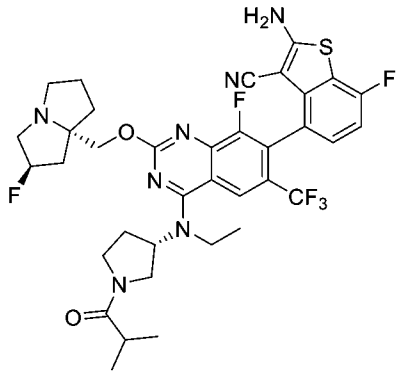
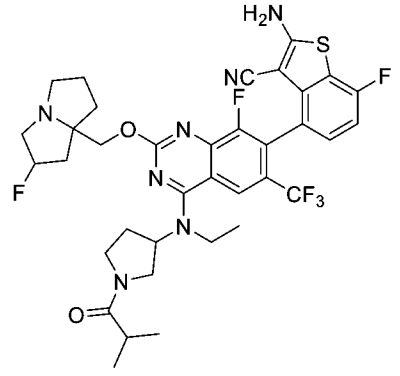
化合物編號	結構	分析數據
317		LCMS m/z [M+1]: 677.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.46 (s, 0.5H), 5.34 (s, 0.5H), 4.79-4.82 (m, 1H), 4.44-4.50 (m, 2H), 4.34-4.38 (m, 1H), 3.84-3.88 (m, 1H), 3.42-3.58 (m, 3H), 3.12-3.25 (m, 2H), 2.38-2.51 (m, 1H), 2.23-2.28 (m, 1H), 1.98-2.13 (m, 5H), 1.75-1.84 (m, 2H), 1.58-1.60 (m, 1H), 1.54-1.56 (m, 3H)。
319		LCMS m/z [M+1]: 709.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34-8.28 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.63-4.55 (m, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.34-4.22 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 2H), 2.42-1.79 (m, 8H)。
319a		
320		LCMS m/z [M+1]: 723.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 5.52-5.40 (m, 2H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.37-4.23 (m, 2H), 3.90-3.76 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.62-2.51 (m, 2H), 2.38-2.11 (m, 5H), 2.04-1.85 (m, 3H)。
320a		

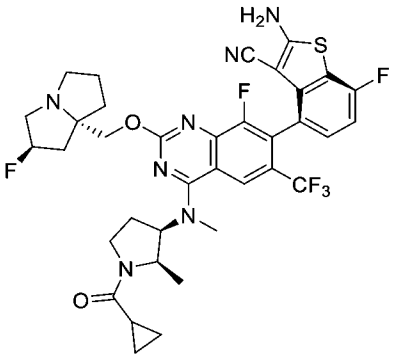
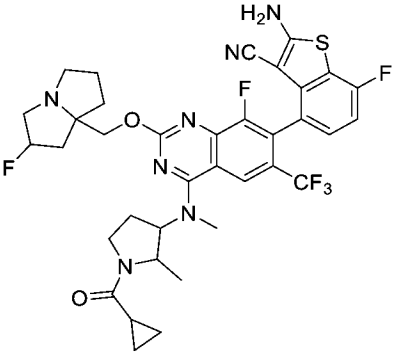
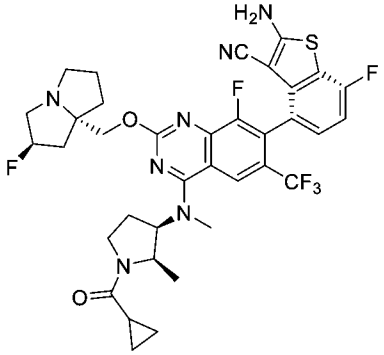
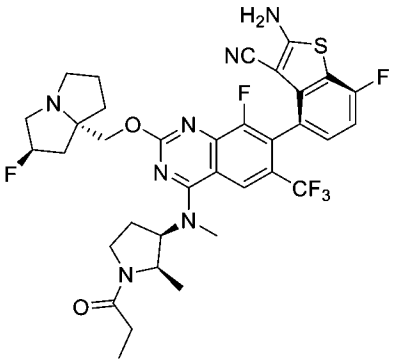
化合物編號	結構	分析數據
321		LCMS m/z [M+1]: 718.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.31 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.49-5.48 (m, 1H), 5.40 (m, 0.5H), 5.27 (m, 0.5H), 4.43-4.28 (m, 3H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.44-3.41 (m, 3H), 3.08-3.06 (m, 1H), 2.67-2.49 (m, 2H), 2.42-1.91 (m, 11H), 1.44-1.30 (m, 3H)。
321a		
322		LCMS m/z [M+1]: 709.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.54 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.63-4.57 (m, 1H), 4.48-4.43 (m, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 2H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.40-1.88 (m, 7H)。
323		LCMS m/z [M+1]: 698.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.10 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.05 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.57 (d, J =51.6 Hz, 1H), 4.94-4.99 (m, 1H), 4.60-4.78 (m, 3H), 3.43-4.14 (m, 8H), 2.31-2.80 (m, 8H), 2.07- 2.11 (m, 3H), 1.26-1.37 (m, 3H), 0.93-1.06 (m, 3H)。
323a		

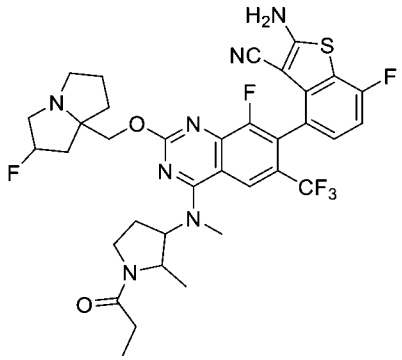
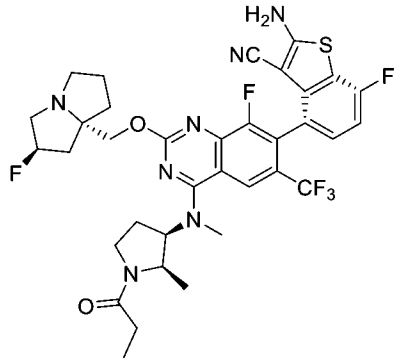
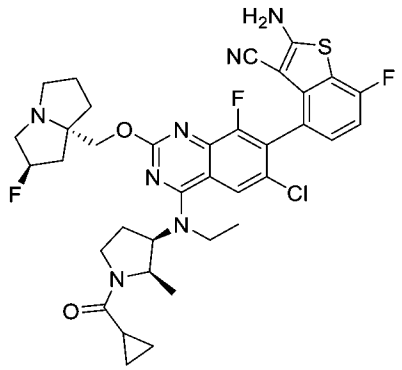
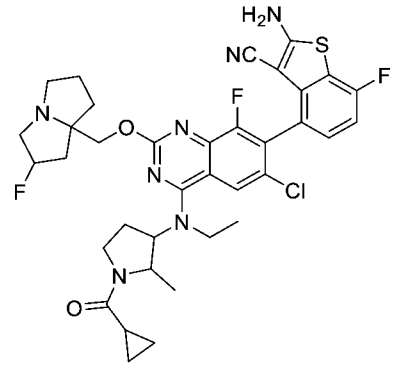
化合物編號	結構	分析數據
324		LCMS m/z [M+1]: 712.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.10 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.05 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.57 (d, J =51.6 Hz, 1H), 4.94-4.99 (m, 1H), 4.60-4.80 (m, 2H), 3.43-4.14 (m, 9H), 2.31-2.77 (m, 9H), 2.14- 2.17 (m, 1H), 1.28-1.37 (m, 3H), 1.12-1.22 (m, 3H), 0.93-1.06 (m, 3H)。
324a		
325		LCMS m/z [M+1]: 769.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.03 (t, J = 9.28 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 52.56 Hz, 1H), 4.60-5.02 (m, 3H), 3.86-4.27 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.43-3.48 (m, 1H), 2.16-2.73 (m, 8H), 1.10-1.64 (m, 7H)。
325a		
326		LCMS m/z [M+1]: 702.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 6.98-7.06 (m, 1H), 5.56 (d, J = 52.1 Hz, 1H), 4.96-5.04 (m, 1H), 4.59-4.83 (m, 3H), 3.80-4.05 (m, 4H), 3.55-3.73 (m, 4H), 3.44-3.51 (m, 1H), 2.55-2.79 (m, 3H), 2.28-2.50 (m, 4H), 2.06-2.24 (m, 4H), 1.05-1.20 (m, 3H)。

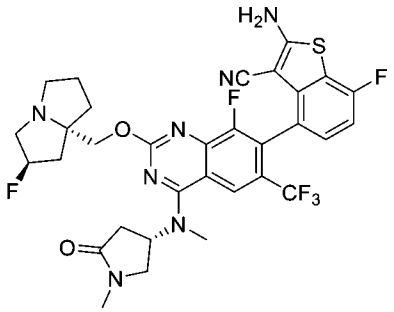
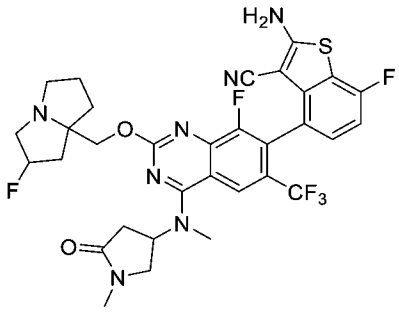
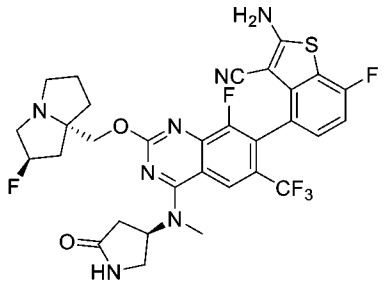
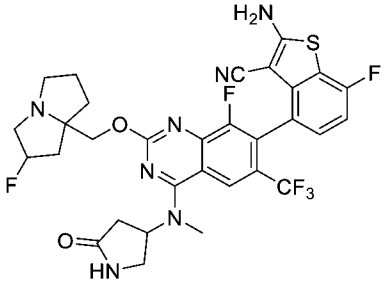
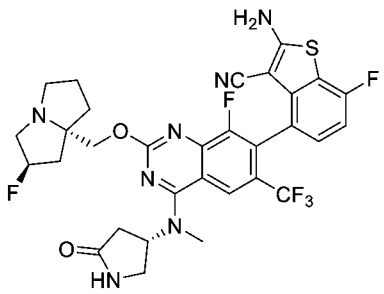
化合物編號	結構	分析數據
326a		
327		LCMS m/z [M+1]: 732.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.97-5.09 (m, 1H), 4.19-4.37 (m, 2H), 3.69-4.05 (m, 4H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.34-3.51 (m, 1H), 3.15-3.29 (m, 3H), 2.98-3.08 (m, 1H), 1.84-2.60 (m, 10H), 1.37-1.52 (m, 3H), 1.07-1.21 (m, 3H)。
327a		
328		LCMS m/z [M+1]: 746.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.18-7.26 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.99-5.11 (m, 1H), 4.22-4.38 (m, 2H), 3.80-4.19 (m, 4H), 3.62-3.75 (m, 1H), 3.40-3.61 (m, 1H), 3.19-3.29 (m, 3H), 2.98-3.09 (m, 1H), 2.75-2.89 (m, 1H), 2.11-2.56 (m, 5H), 1.85-2.06 (m, 3H), 1.36-1.53 (m, 3H), 1.02-1.21 (m, 6H)。

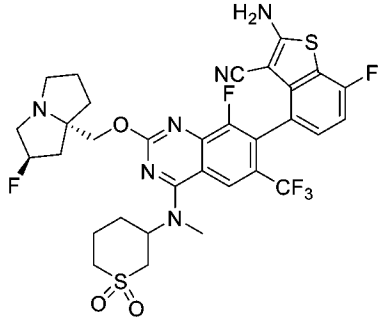
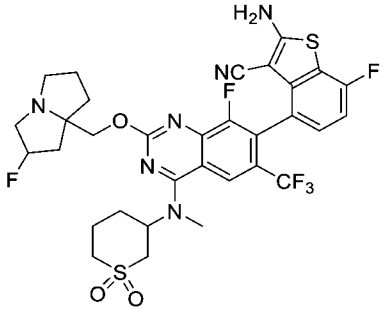
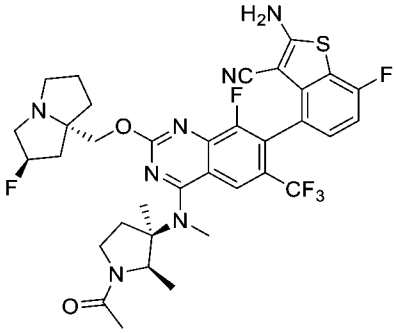
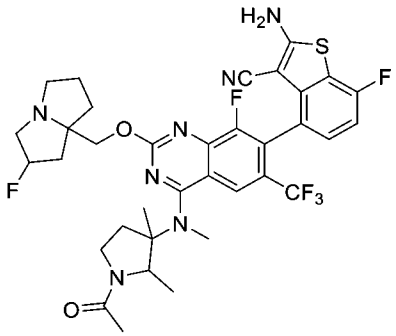
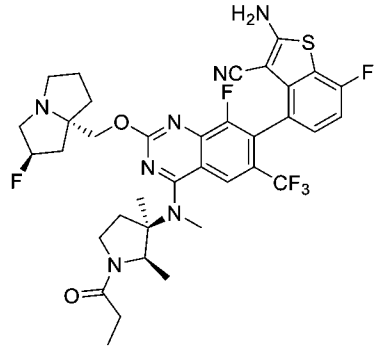
化合物編號	結構	分析數據
328a		
329		LCMS m/z [M+1]: 744.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 825 (s, 1H), 7.18-7.26 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.00-5.13 (m, 1H), 4.29-4.35 (m, 1H), 4.21-4.28 (m, 1H), 3.97-4.14 (m, 1H), 3.55-3.96 (m, 4H), 3.33-3.51 (m, 1H), 3.14-3.29 (m, 3H), 2.98-3.08 (m, 1H), 2.08-2.61 (m, 5H), 1.95-2.06 (m, 2H), 1.78-1.93 (m, 2H), 1.41-1.53 (m, 3H), 0.80-0.97 (m, 4H)。
329a		
330		LCMS m/z [M+1]: 725.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.53 (s, 0.50H), 5.33 (s, 0.49H), 4.83-4.76 (m, 1H), 4.60-4.47 (m, 3H), 3.78-3.58 (m, 3H), 3.51-3.45 (m, 4H), 3.28 (s, 1H), 3.21-3.13 (m, 2H), 2.79-2.02 (m, 10H)。
330a		

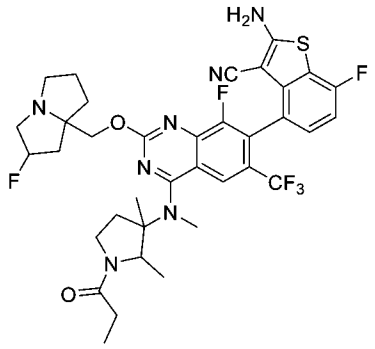
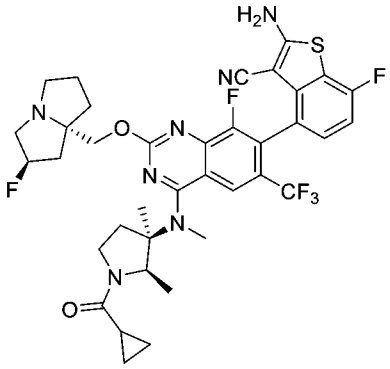
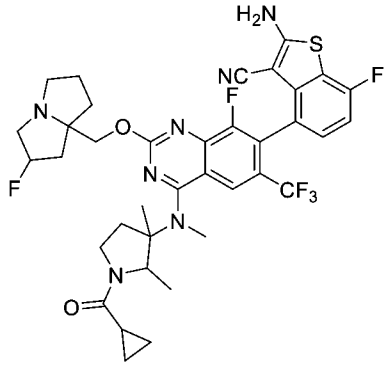
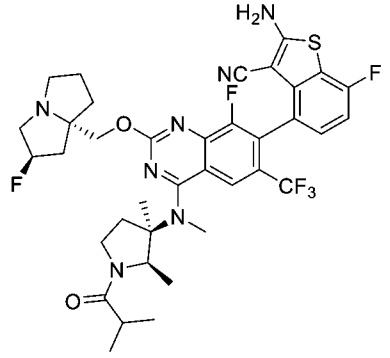
化合物編號	結構	分析數據
331		LCMS m/z [M+1]: 744.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.14-4.99 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.14-3.98 (m, 1H), 3.94-3.56 (m, 4H), 3.46 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.03 (d, 1H), 2.58-2.09 (m, 5H), 2.00 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 3H), 0.95-0.81 (m, 4H)。
331a		
332		LCMS m/z [M+1]: 746.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.04 (m, 1H), 4.32-4.11 (m, 2H), 4.03-3.82 (m, 3H), 3.78-3.32 (m, 3H), 3.21 (m, 3H), 3.02 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.53-2.09 (m, 5H), 1.95 (m, 3H), 1.49-1.38 (m, 3H), 1.17-1.09 (m, 6H)。
332a		

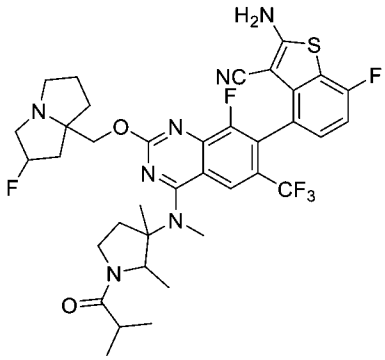
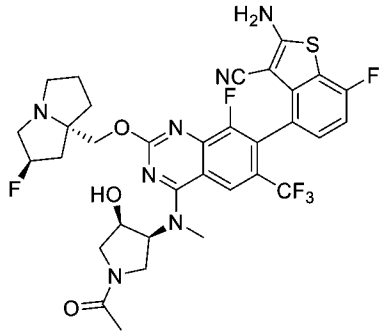
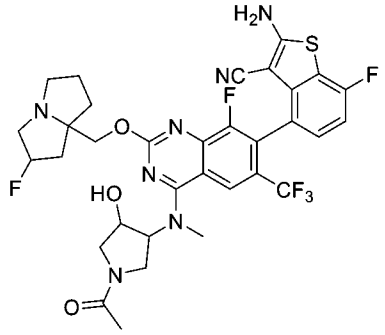
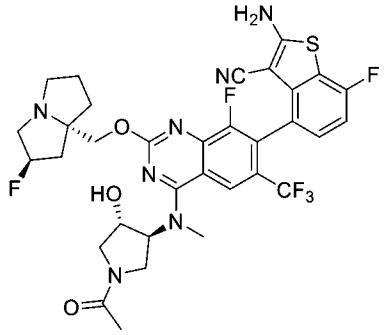
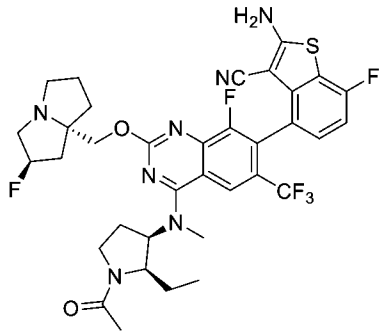
化合物編號	結構	分析數據
333		LCMS m/z [M+1]: 744.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.98-7.05 (m, 1H), 5.29 (d, J = 54.9 Hz, 1H), 4.92-5.12 (m, 2H), 4.19-4.34 (m, 2H), 3.63-3.82 (m, 2H), 3.55-3.63 (m, 3H), 3.45-3.53 (m, 1H), 3.12-3.25 (m, 3H), 2.97-3.05 (m, 1H), 2.34-2.56 (m, 1H), 2.07-2.28 (m, 3H), 1.82-2.01 (m, 4H), 0.84-1.21 (m, 7H)。
333a		
334		LCMS m/z [M+1]: 744.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 6.96-7.05 (m, 1H), 5.29 (d, J = 53.2 Hz, 1H), 5.09-5.16 (m, 2H), 4.21-4.32 (m, 2H), 3.56-3.80 (m, 5H), 3.45-3.52 (m, 1H), 3.11-3.23 (m, 3H), 2.99-3.06 (m, 1H), 2.40-2.51 (m, 1H), 2.12-2.28 (m, 2H), 1.81-2.07 (m, 5H), 0.82-1.25 (m, 7H)。
335		LCMS m/z [M+1]: 732.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.99-7.05 (m, 1H), 5.29 (d, J = 52.9 Hz, 1H), 4.95-5.01 (m, 1H), 4.75-4.82 (m, 1H), 4.21-4.27 (m, 1H), 3.50-3.81 (m, 6H), 3.12-3.25 (m, 3H), 2.96-3.05 (m, 1H), 2.53-2.66 (m, 1H), 2.34-2.46 (m, 3H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.06-2.13 (m, 1H), 1.94-2.01 (m, 2H), 1.04-1.21 (m, 6H)。

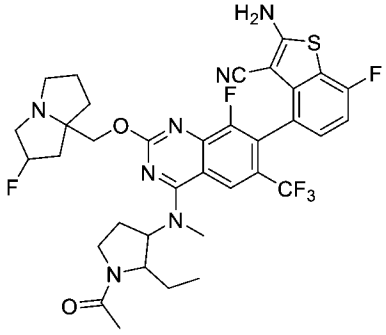
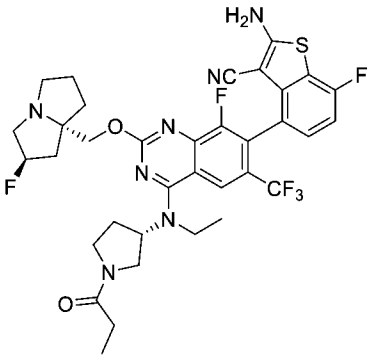
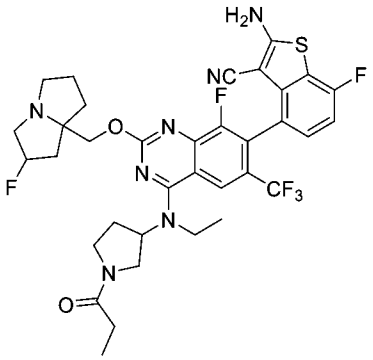
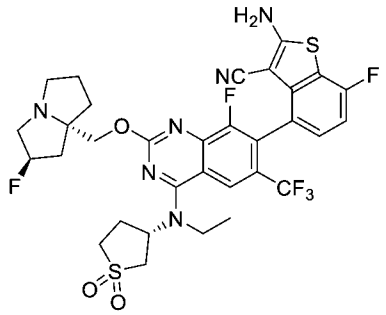
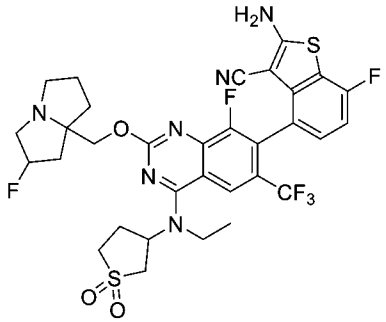
化合物編號	結構	分析數據
335a		
336		LCMS m/z [M+1]: 732.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 5.30 (d, J = 54.1 Hz, 1H), 4.94-5.01 (m, 1H), 4.77-4.84 (m, 1H), 4.20-4.26 (m, 1H), 3.69-3.82 (m, 1H), 3.48-3.67 (m, 5H), 3.12-3.26 (m, 3H), 2.95-3.05 (m, 1H), 2.58-2.72 (m, 1H), 2.20-2.47 (m, 5H), 1.85-2.10 (m, 4H), 1.06-1.21 (m, 6H)。
337		LCMS m/z [M+1]: 724.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.56 (d, J =53.6 Hz, 1H), 4.94-5.05 (m, 1H), 4.59-4.74 (m, 2H), 3.67-4.04 (m, 7H), 3.42-3.52 (m, 1H), 2.31-2.77(m, 7H), 2.14- 2.20 (m, 1H), 1.78-1.85 (m, 1H),1.33-1.38 (m, 3H), 1.13-1.29 (m, 2H), 0.86-0.95 (m, 6H)。
337a		

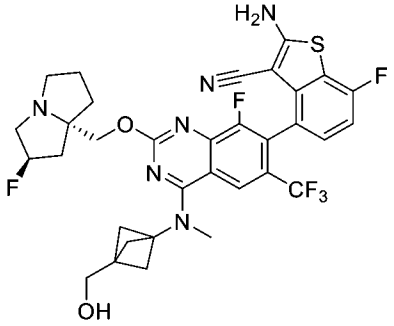
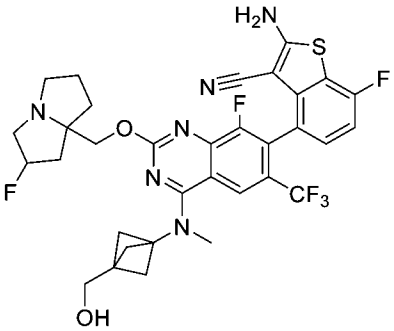
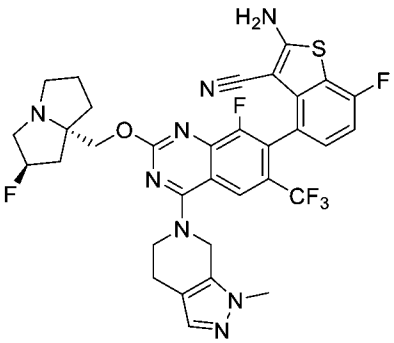
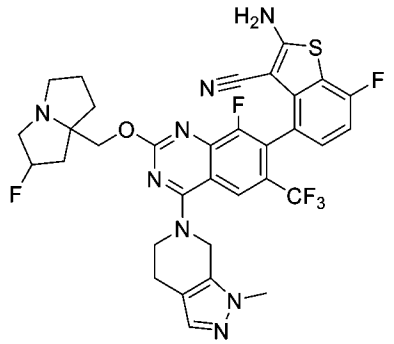
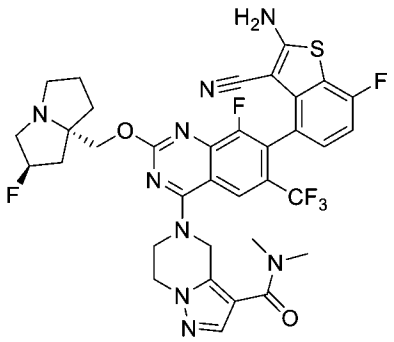
化合物編號	結構	分析數據
338		LCMS m/z [M+1]: 690.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.39-5.30 (m, 1H), 5.25 (s, 0.5H), 4.30-4.20 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 3H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.39-2.13 (m, 4H), 2.05-1.84 (m, 4H)。
338a		
339		
339a		
340		LCMS m/z [M+1]: 676.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.47 (s, 0.5H), 5.39 (s, 0.5H), 5.33-5.38 (s, 1H), 4.35-4.46 (m, 2H), 3.93 (t, 1H), 3.62-3.67 (m, 1H), 3.47-3.52 (m, 4H), 3.12-3.18 (m, 2H), 2.83-2.90 (m, 1H), 2.72-2.78 (m, 1H), 2.25-2.49 (m, 3H), 2.12-2.16 (m, 2H), 1.93-2.02 (m, 2H)。

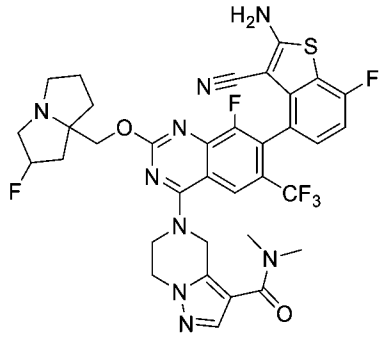
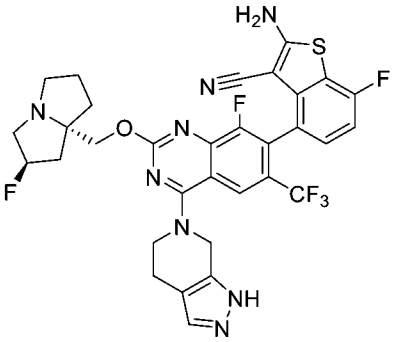
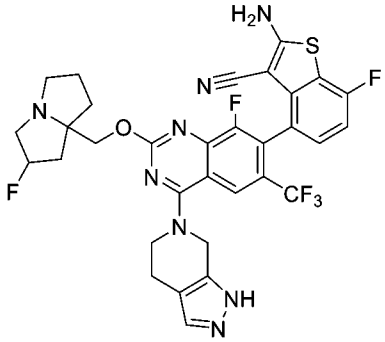
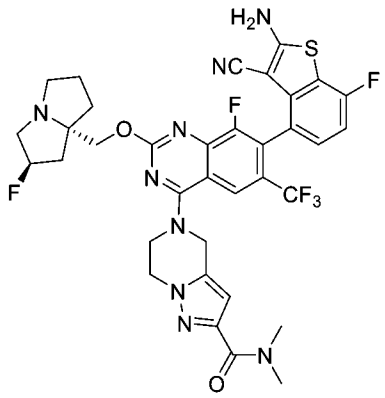
化合物編號	結構	分析數據
341		LCMS m/z [M+1]: 725.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.32 (d, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 1.5H), 4.41-4.46 (m, 1H), 4.27-4.35 (m, 1H), 3.51-3.55 (m, 2H), 3.48 (d, 3H), 3.34-3.39 (m, 1H), 3.04-3.25 (m, 5H), 2.27-2.46 (m, 2H), 1.98-2.18 (m, 8H)。
341a		
342		LCMS m/z [M+1]: 732.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.43 (d, 0.5H), 5.30 (d, 0.5H), 5.14-5.01 (m, 1H), 4.43-4.24 (m, 2H), 3.72 (t, 1H), 3.64-3.48 (m, 5H), 3.24-3.03 (m, 2H), 2.84-2.58 (m, 2H), 2.46-1.93 (m, 10H), 1.66 (s, 3H), 1.10-0.99 (m, 3H)。
342a		
343		LCMS m/z [M+1]: 746.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.42 (d, 0.5H), 5.30 (d, 0.5H), 5.12-4.95 (m, 1H), 4.20-4.23 (m, 2H), 3.70 (t, 1H), 3.61-3.42 (m, 5H), 3.24-3.03 (m, 2H), 2.82-2.53 (m, 2H), 2.46-2.19 (m, 5H), 2.15-1.85 (m, 4H), 1.65 (d, 3H), 1.20-0.98 (m, 6H)。

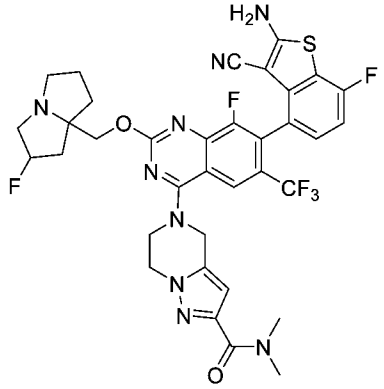
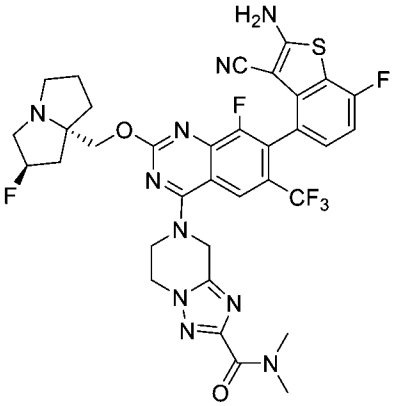
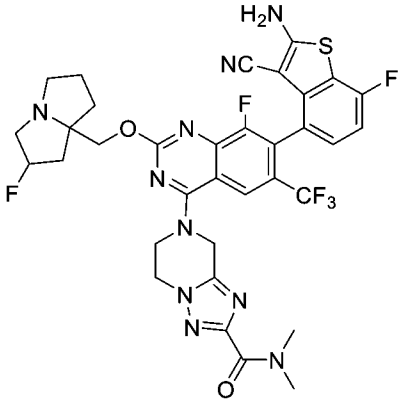
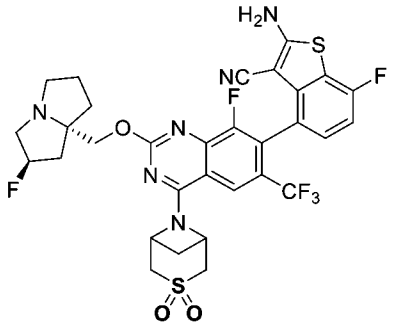
化合物編號	結構	分析數據
343a		
344		LCMS m/z [M+1]: 758.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.41 (d, 0.5H), 5.33 (d, 0.5H), 5.16-5.03 (m, 1H), 4.37-4.23 (m, 2H), 3.93-3.74 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 4H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.25-3.02 (m, 3H), 2.78-2.65 (m, 1H), 2.43-2.17 (m, 4H), 2.09-1.81 (m, 5H), 1.68 (s, 3H), 1.16 (d, 1H), 1.11-0.85 (m, 5H)。
344a		
345		LCMS m/z [M+1]: 760.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.48 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.55 (d, 0.5H), 5.42 (d, 0.5H), 5.14-5.03 (m, 1H), 4.58-4.36 (m, 3H), 3.85-3.60 (m, 4H), 3.53-3.49 (m, 3H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.65-2.45 (m, 2H), 2.40-2.05 (m, 6H), 1.65 (s, 3H), 1.20 (d, 1H), 1.16-1.05 (m, 6H), 0.99 (d, 2H)。

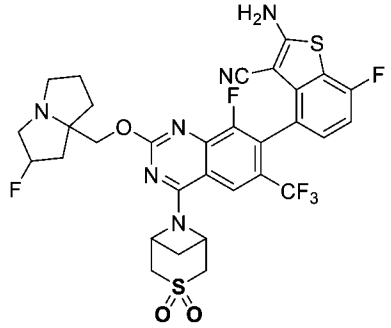
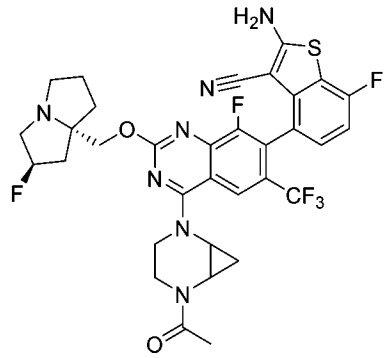
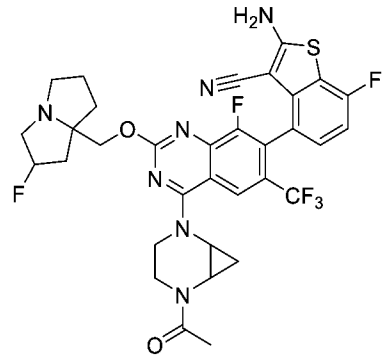
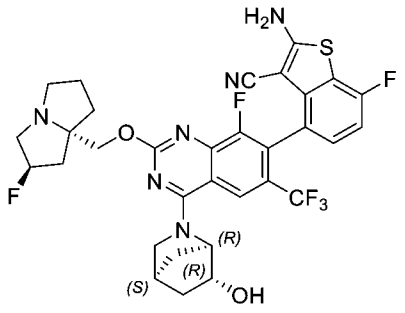
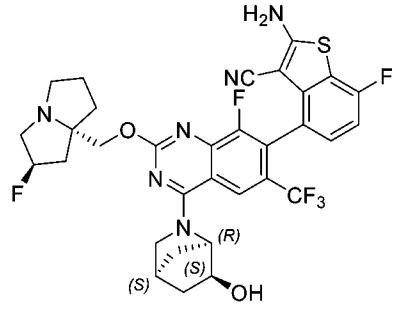
化合物編號	結構	分析數據
345a		
346		
346a		
347		LCMS m/z [M+1]: 720.21 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.53-8.44 (m, 1H), 7.25-7.11 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.4Hz, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.13-4.99 (m, 1H), 4.81-4.71 (m, 1H), 4.36-4.21 (m, 2H) 4.15-3.96 (m, 2H), 3.76-3.61 (m, 1H), 3.56-3.36 (m, 4H), 3.26-3.16 (m, 3H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.40-2.04 (m, 6H), 2.04-1.84 (m, 3H)。
348		LCMS m/z [M+1]: 684.3 1HNMR(400 MHz, CD3OD): δ 8.08(s, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.01-7.07 (m, 1H), 5.32 (d, J=54.8 Hz, 1H), 4.92-4.98 (m, 1H), 4.69-4.78 (m, 1H), 4.57-4.62(m,1H),4.20-4.38 (m,2H), 3.45-3.70 (m,5H), 3.1-3.25 (m,1H), 2.97-3.08 (m,1H), 2.35-2.65 (m,3H), 2.20-2.30 (m,2H), 1.85-2.15 (m,6H), 1.0-1.15 (m,3H)。

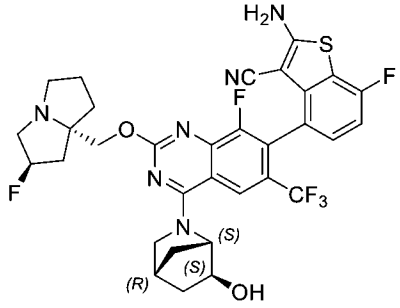
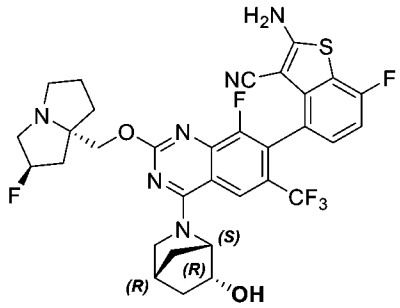
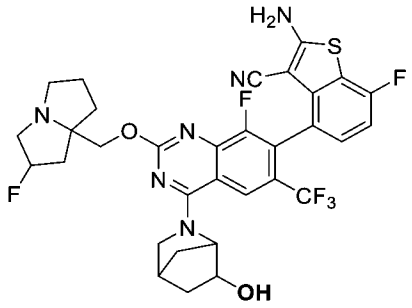
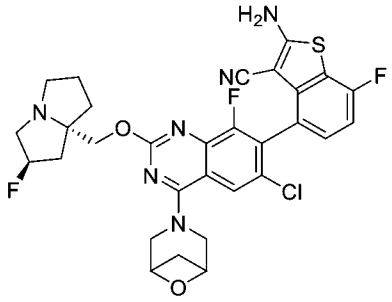
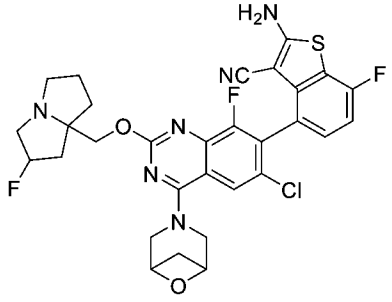
化合物編號	結構	分析數據
348a		
349		LCMS m/z [M+1]: 732.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 5.07-4.98 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.06-3.80 (m, 4H), 3.77-3.54 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 3H), 3.06 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 3H), 2.22 (m, 3H), 1.97 (m, 4H), 1.49-1.42 (m, 3H), 1.17-1.11 (m, 3H)。
349a		
350		LCMS m/z [M+1]: 725.17 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.8Hz, 1H), 5.65 (m, 0.5H), 5.52 (m, 0.5H), 5.33 (t, J=4.8Hz, 1H), 4.69 (q, J=12.0Hz, 2H), 4.10-4.06 (m, 1H), 4.01-3.85 (m, 5H), 3.66-3.43 (m, 4H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.25-2.43 (m, 1H), 2.36-2.29 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 1H), 1.60 (t, J=6.8Hz, 3H)。
350a		

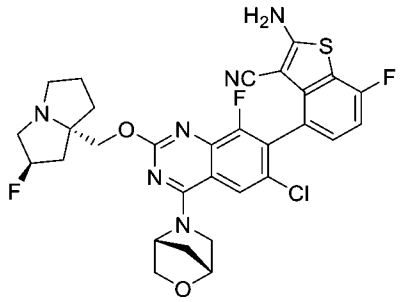
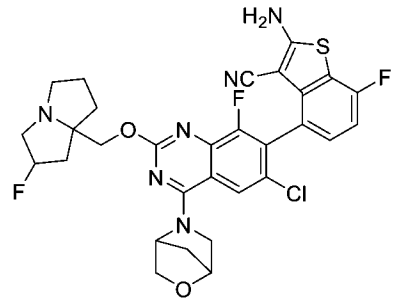
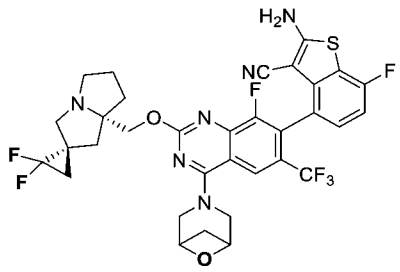
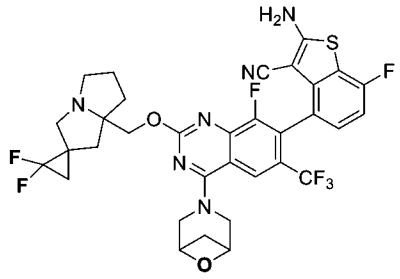
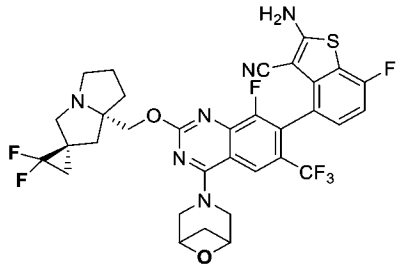
化合物編號	結構	分析數據
351		LCMS m/z [M+1]: 689.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.32 (S, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.99-7.05 (m, 1H), 5.55 (s, 0.5H), 5.41 (s, 0.5H), 4.87 (s, 3H), 4.60 (s, 1H), 4.48-4.56 (m, 1H), 3.71 (s, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.24 (s, 4H), 2.17-2.23 (m, 2H), 1.98-2.06 (m, 2H), 1.56-1.62 (m, 1H)。
351a		
352		LCMS m/z [M+1]: 699.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 5.01 (s, 2H), 4.40-4.45 (m, 1H), 4.32-4.36 (m, 1H), 4.16-4.21 (m, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.36 (s, 1H), 2.92-3.12 (m, 4H), 2.18-2.43 (m, 4H), 1.82-2.13 (m, 4H)。
352a		
353		LCMS m/z [M+1]: 756.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.18-7.27 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.34 (s, 2H), 5.24 (s, 0.5H), 4.50 (d, 2H), 4.43 (t, 2H),4.25-4.38 (m, 2H), 3.15-3.28 (m, 6H), 2.96-3.14 (m, 4H), 2.22-2.41 (m, 2H), 2.11-2.23 (m, 2H), 1.97-2.05 (m, 2H)。

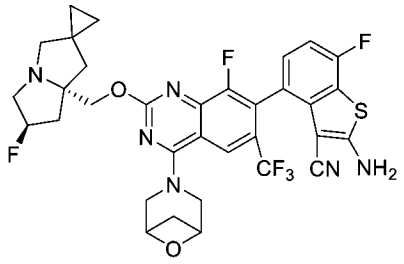
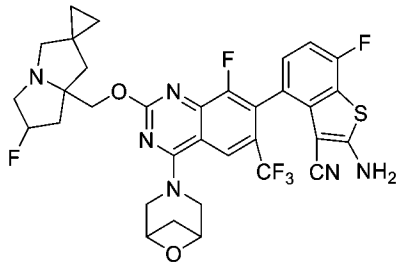
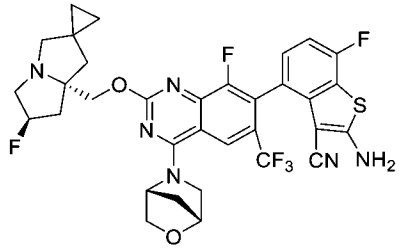
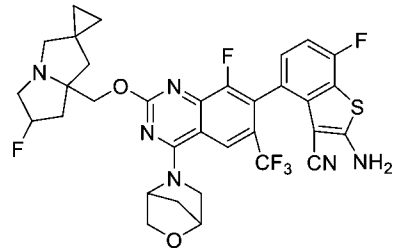
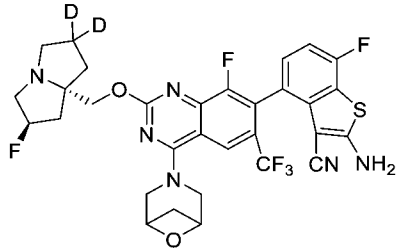
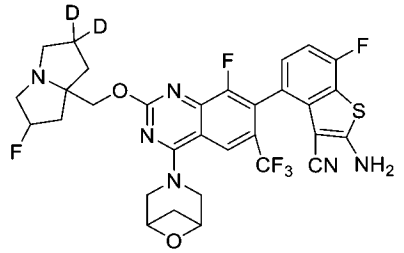
化合物編號	結構	分析數據
353a		
354		LCMS m/z [M+1]: 685.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 5.48 (s, 0.5H), 5.35 (s, 0.5H), 5.09 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.54-4.42 (m, 2H), 4.23-4.14 (m, 2H), 2.54-2.26 (m, 3H), 2.16-2.02 (m, 3H)。
354a		
355		LCMS m/z [M+1]: 756.2 HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.03 (t, J = 9.34 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.42-5.55 (d, J = 52.74 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.48-4.67 (m, 6H), 3.71-3.86 (m, 3H), 3.31-3.38 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.07-2.66 (m, 6H)。

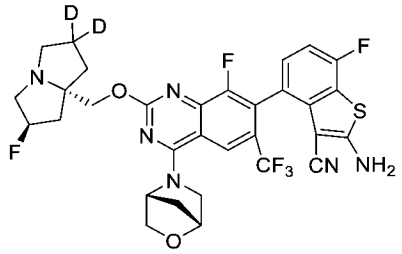
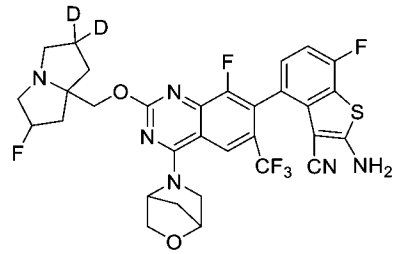
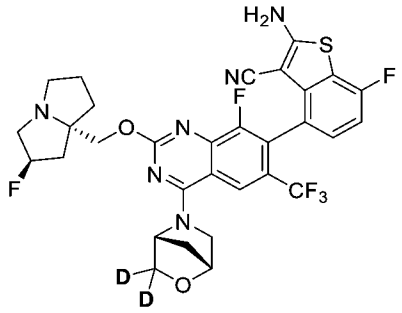
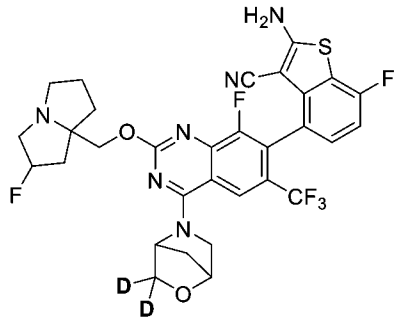
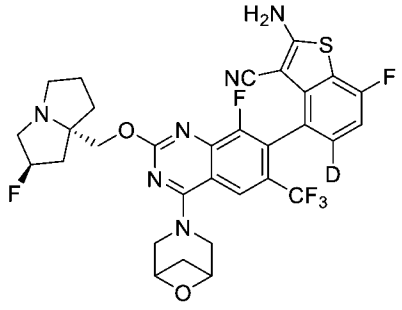
化合物編號	結構	分析數據
355a		
356		LCMS m/z [M+1]: 757.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.03 (t, J = 9.28 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 51.68 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.55-4.78 (m, 5H), 3.85-4.07 (m, 3H), 3.34-3.51 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.13-2.77 (m, 6H)。
356a		
357		LCMS m/z [M+1]: 709.14 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8Hz, 1H), 5.39-5.28 (m, 2.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.60 (s, 1H), 4.35-4.11 (m, 4H), 3.81 (t, J=17.2Hz, 2H) 3.21(s, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.47 (d, J=10.8Hz, 1H), 2.39-1.80 (m, 8H)。

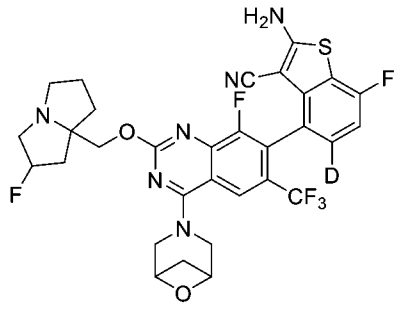
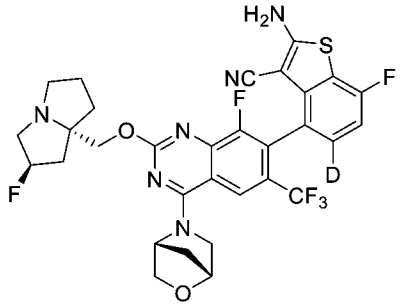
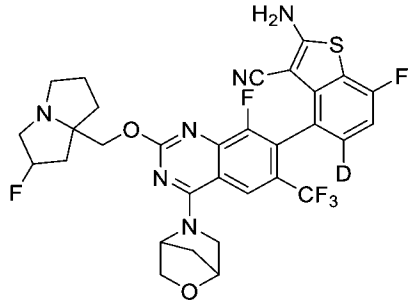
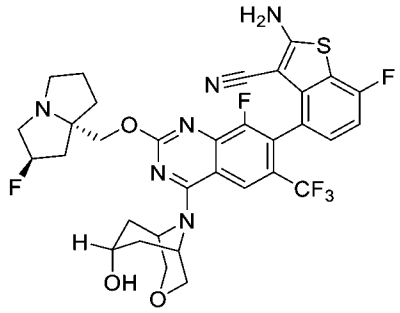
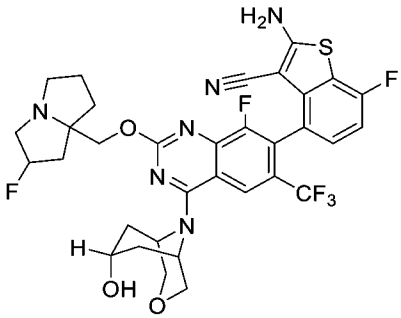
化合物編號	結構	分析數據
357a		
358		LCMS m/z [M+1]: 702.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.94 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.37 (m, 0.5H), 5.23 (m, 0.5H), 4.32-4.20 (m, 2H), 3.97-3.87(m, 1H), 3.78-3.35 (m, 5H), 3.24-3.13 (m, 3H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.37-2.12 (m, 6H), 2.04-1.89 (m, 3H), 0.90-0.70 (m, 2H)。
358a		
359		LCMS m/z [M+1]: 676.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.54 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 5.38 (m, 0.5H), 5.24 (m, 0.5H), 4.63-4.57 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 2H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.40-1.88 (m, 7H)。
360		LCMS m/z [M+1]: 675.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.40 (s, 0.61H), 5.27 (s, 0.59H), 4.60-4.16 (m, 4H), 3.71-3.32 (m, 4H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.31-2.21 (m, 4H), 2.03-1.81 (m, 6H), 1.60-1.53 (m, 1H)。

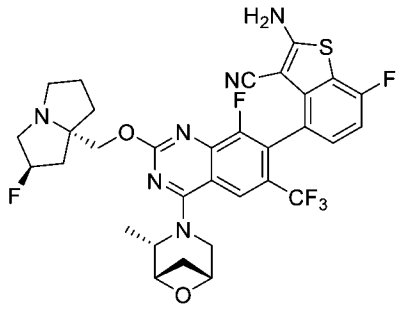
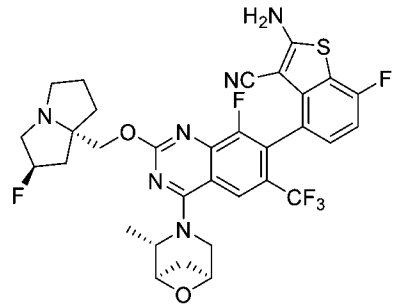
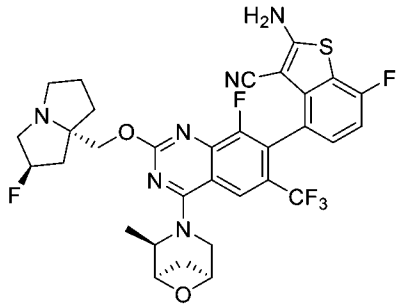
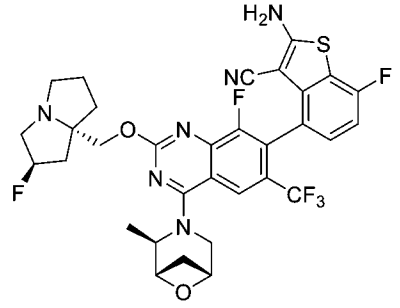
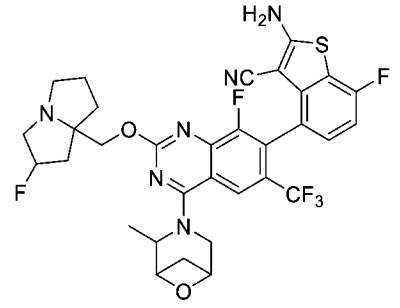
化合物編號	結構	分析數據
361		LCMS m/z [M+1]: 675.19 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.37-8.29 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.60 (s, 1H), 4.43-4.23 (m, 2H), 4.22-4.00 (m, 2H), 3.60-3.32 (m, 3H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.41-2.16 (m, 3H), 2.08-1.77 (m, 6H), 1.64-1.47 (m, 2H)。
362		LCMS m/z [M+1]: 675.19 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.37-8.29 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.89 (s, 1H), 4.37-4.22 (m, 2H), 4.20-4.06 (m, 2H), 3.61-3.48 (m, 1H), 3.28-3.17 (m, 2H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.44-1.76 (m, 10H), 1.59-1.50 (m, 1H)。
362a		
363		LCMS m/z [M+1]: 627 1H-NMR (400 MHz, CD3OD-d6): δ 8.41 (s, 1 H), 7.20-7.23 (m, 1 H), 7.05 (t, J=9 Hz, 1 H), 5.42 (d, J=25Hz, 1 H), 4.81 (d, J=6.4Hz, 2 H), 4.47-4.58 (m, 1 H), 4.30 (t, 13.6 Hz, 2 H), 3.68-3.87 (m, 3 H), 3.32-3.40 (m, 1 H), 2.06-2.62 (m, 7 H), 1.95 (d, J=8.4 Hz, 1 H)。
363a		

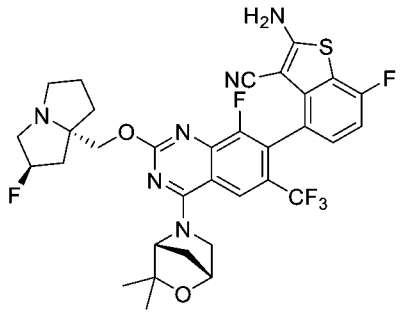
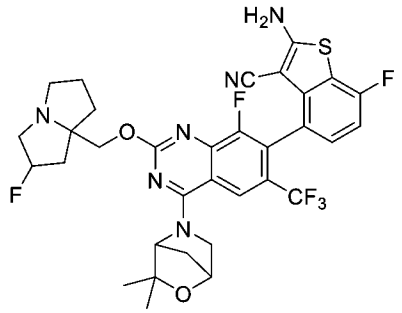
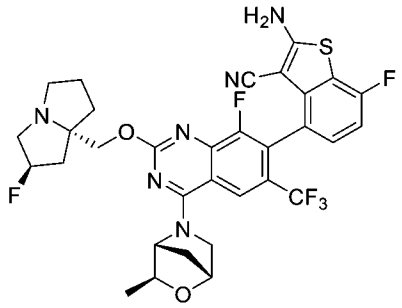
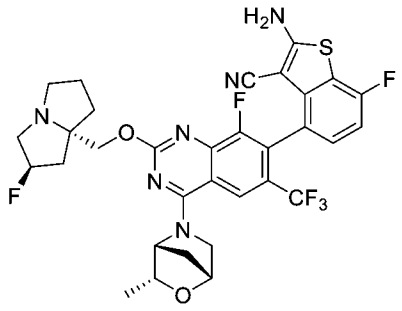
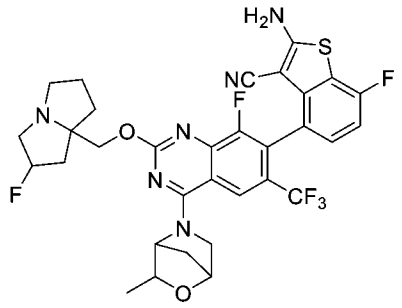
化合物編號	結構	分析數據
364		LCMS m/z [M+1]: 627.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.02-8.03 (d, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 5.45 (d, 1H), 5.32-5.36 (m, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.79 (s, 1H), 4.30-4.35 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.05-4.10 (m, 1H), 3.91-4.00 (m, 2H, 3.33 (s, 2H), 3.03-3.09 (m, 1H), 2.23-2.36 (m, 2H), 2.00-2.19 (m, 6H), 1.87-1.93 (m, 1H)。
364a		
365		LCMS m/z [M+1]: 705.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.60 (s, 1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, J=9.2Hz, 1H), 4.83-4.76 (m, 2H), 4.59-4.26 (m, 5H), 3.42-3.31 (m, 2H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.81-2.68 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.22-2.12 (m, 1H), 2.10-1.72 (m, 5H), 1.54-1.36 (m, 2H)。
365a		
366		LCMS m/z [M+1]: 705.18 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.60 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8Hz, 1H), 4.82 (d, J=3.2Hz, 2H), 4.61-4.47 (m, 2H), 4.44-4.22 (m, 4H), 3.29-3.20 (m, 2H), 3.15-3.07 (m, 1H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.16-1.88 (m, 6H), 1.50-1.41 (m, 2H)。

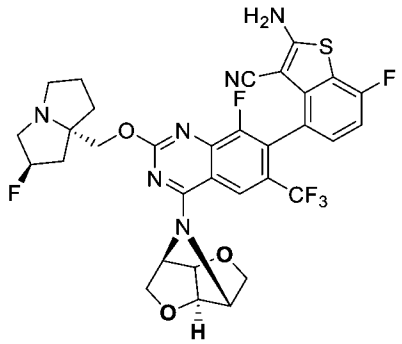
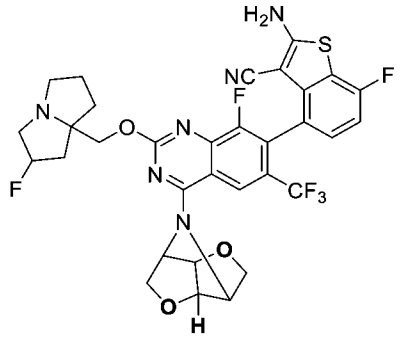
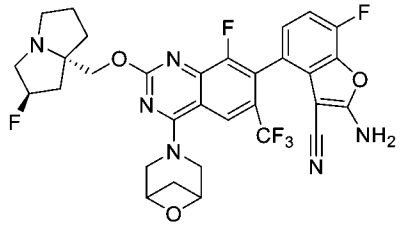
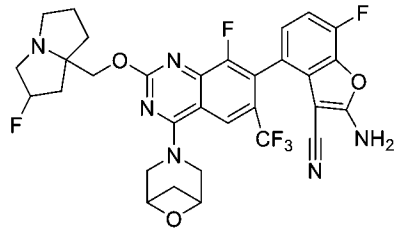
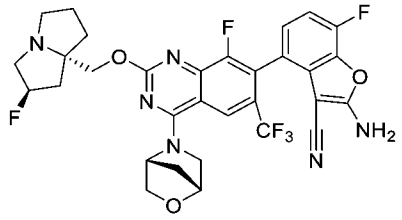
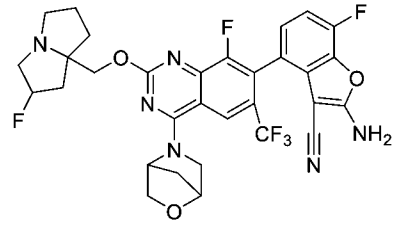
化合物編號	結構	分析數據
367		
367a		
368		
368a		
369		LCMS m/z [M+1]: 663.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD-d4): δ 8.64 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.62 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 54.12 Hz, 1H), 4.31-4.83 (m, 9H), 3.57-3.84 (m, 3H), 1.92-2.79 (m, 6H)。
369a		

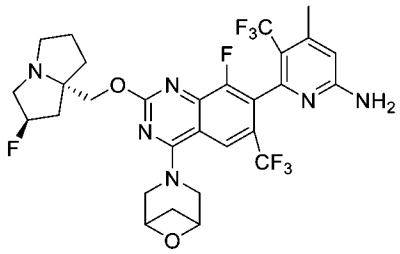
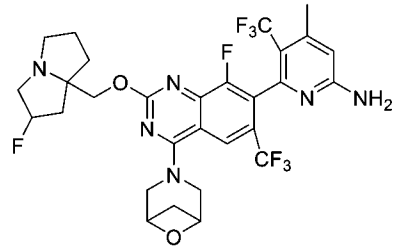
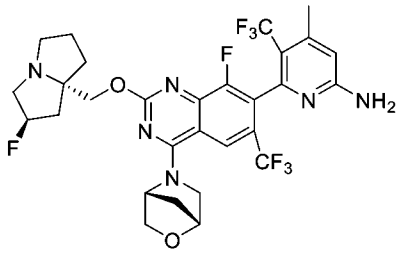
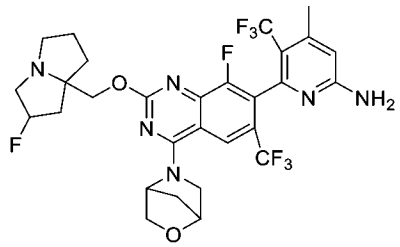
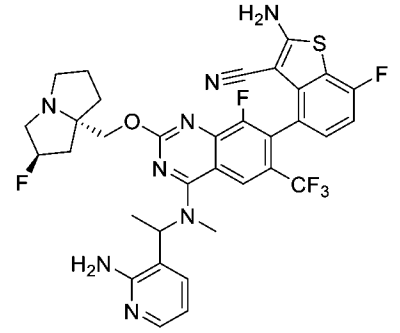
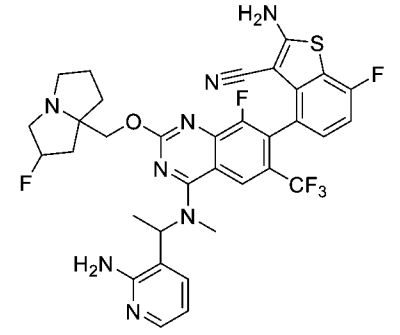
化合物編號	結構	分析數據
370		
370a		
371		LCMS m/z [M+1]: 663.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ8.29 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.56-5.44 (m, 1H), 5.40-5.22 (m, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.46-4.06 (m, 3H), 4.04-3.93 (m, 1H), 3.43-3.32 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 2H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.50-1.74 (m, 8H)。
371a		
372		

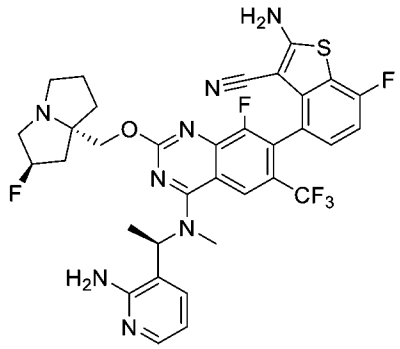
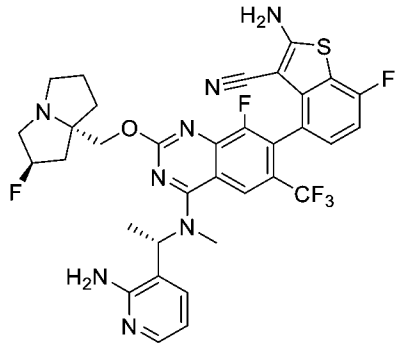
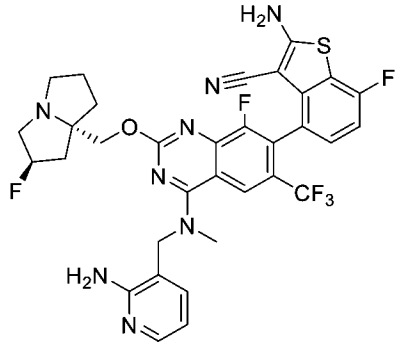
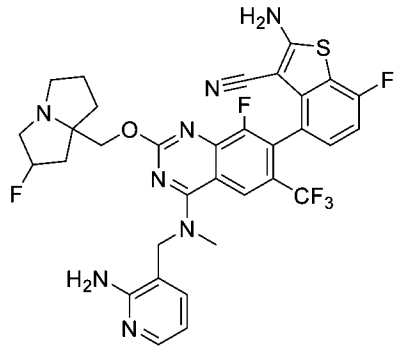
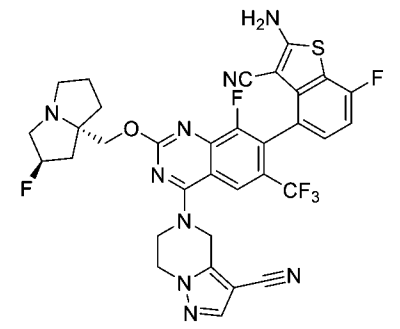
化合物編號	結構	分析數據
372a		
373		
373a		
374		LCMS m/z [M+1]: 705.20. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.56 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.9Hz, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 4.60 (s, 2H), 4.41-4.26 (m, 2H), 4.13-3.93 (m, 5H), 3.51-3.32 (m, 3H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.45-2.14 (m, 3H), 2.11-1.87 (m, 5H)。
374a		

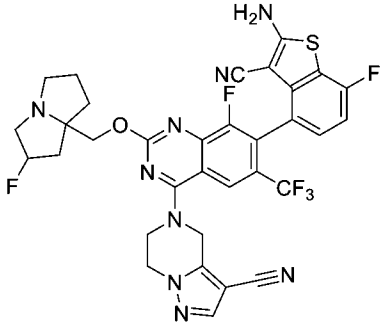
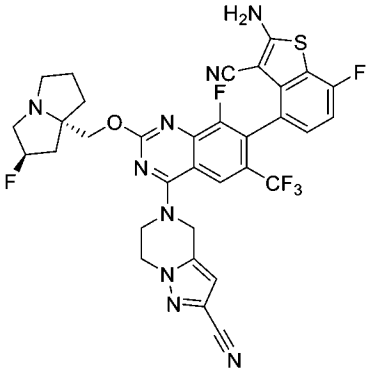
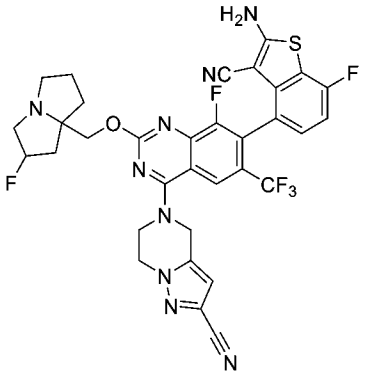
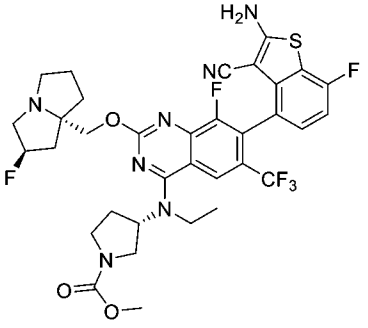
化合物編號	結構	分析數據
375		
376		
377		
378		
378a		

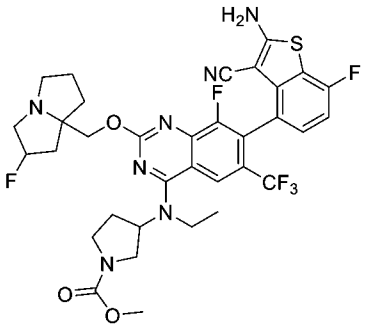
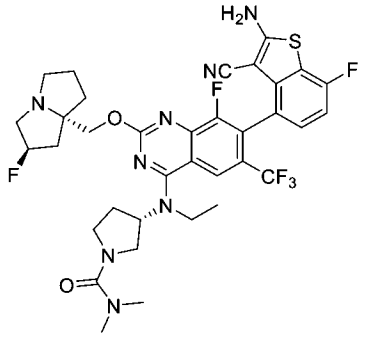
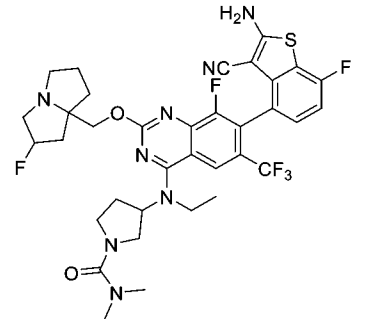
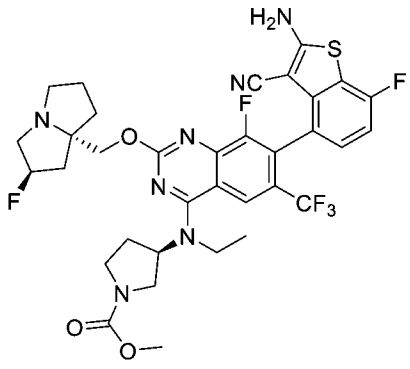
化合物編號	結構	分析數據
379		
379a		
380		
381		
381a		

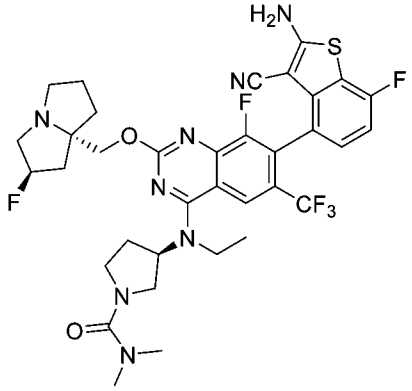
化合物編號	結構	分析數據
382		
382a		
383		
383a		
384		
384a		

化合物編號	結構	分析數據
385		
385a		
386		
386a		
387		
387a		

化合物編號	結構	分析數據
388		
389		
390		LCMS m/z [M+1]: 699.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.40 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.73 (t, 1H), 5.54 (s, 0.5H), 5.41 (s, 0.5H), 4.91 (s, 2H), 4.60-4.44 (m, 2H), 3.86-3.68 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.56-2.41 (m, 2H), 2.32-2.19 (m, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H)。
390a		
392		LCMS m/z [M+1]: 710.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.07-6.98 (m, 1H), 5.53 (s, 0.5H), 5.49 (s, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.31 (s, 2H), 4.63-4.42 (m, 6H), 3.68 (m, 3H), 2.63-2.41 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.05 (m, 1H)。

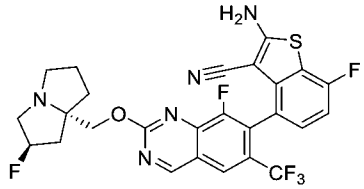
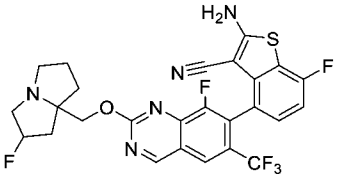
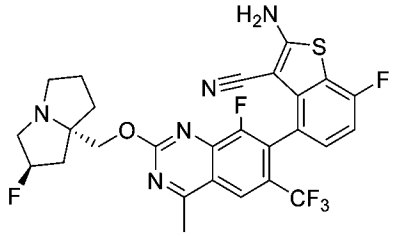
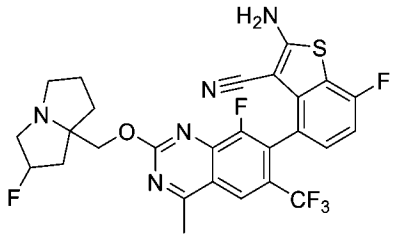
化合物編號	結構	分析數據
392a		
393		LCMS m/z [M+1]: 710.18 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.19 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.14 (t, J=8.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.234-5.09 (m, 2.5H), 4.63-4.51 (m, 2H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.28-4.19 (m, 1H), 4.19-4.05 (m,2H), 3.15-2.99 (m, 3H), 2.87-277 (m, 1H), 2.16-1.99 (m, 3H), 1.89-1.75 (m, 3H)。
393a		
394		LCMS m/z [M+1]: 734.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 5.06-4.96 (m, 1H), 4.45-4.24 (m, 2H), 4.03-3.78 (m, 3H), 3.77-3.66 (m, 3H), 3.64-3.32 (m, 5H), 3.21-2.96 (m, 2H), 2.54-1.85 (m, 8H), 1.54-1.32 (m, 3H)。

化合物編號	結構	分析數據
394a		
395		LCMS m/z [M+1]: 747.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.45 (s, 0.5H), 5.31 (s, 0.5H), 5.05-4.90 (m, 2H), 4.84-4.67 (m, 1H), 4.48-4.31 (m, 2H), 3.98-3.76 (m, 3H), 3.71-3.32 (m, 6H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.89 (s, 4H), 2.50-1.89 (m, 8H), 1.45 (s, 3H)。
395a		
396		LCMS m/z [M+1]: 734.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.244 (s, 1H), 7.216 (t, 1H), 7.014 (t, 1H), 5.457 (s, 0.5H), 5.327 (s, 0.5H), 5.008 (t, 1H), 4.482-4.323 (m, 2H), 3.968-3.801 (m, 3H), 3.719 (s, 3H), 3.631-3.384 (m, 5H), 3.267-3.077 (m, 2H), 2.543-2.299 (m, 4H), 2.244-1.953 (m, 4H), 1.455 (t, 3H)。

化合物編號	結構	分析數據
397		LCMS m/z [M+1]: 730.4 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.266 (s, 1H), 7.218 (t, 1H), 7.016 (t, 1H), 5.467 (s, 0.5H), 5.333 (s, 0.5H), 5.007 (t, 1H), 4.483-4.386 (m, 2H), 3.933-3.810 (m, 3H), 3.641 (t, 3H), 3.553-3.471 (m, 3H), 3.216-3.173 (m, 1H), 2.892 (s, 6H), 2.446-2.311 (m, 4H), 2.239-2.041 (m, 4H), 1.455 (s, 3H)。

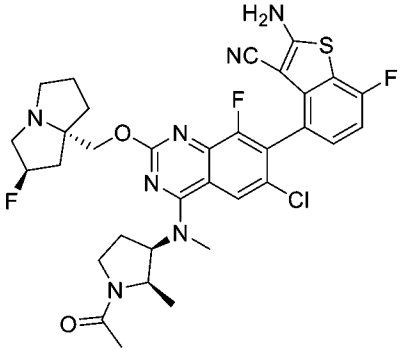
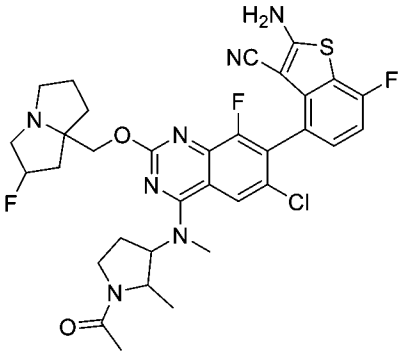
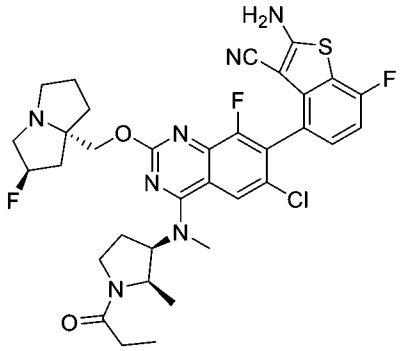
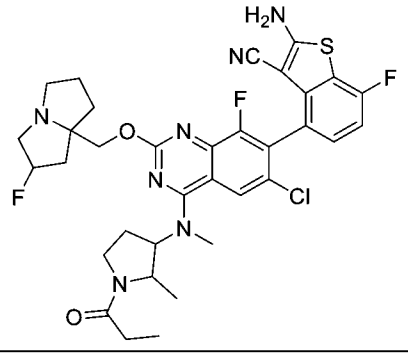
【0704】 表7包括本揭示案之所選化合物。

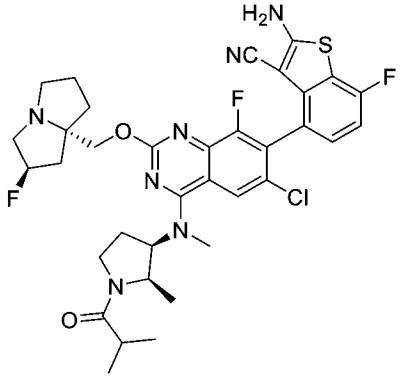
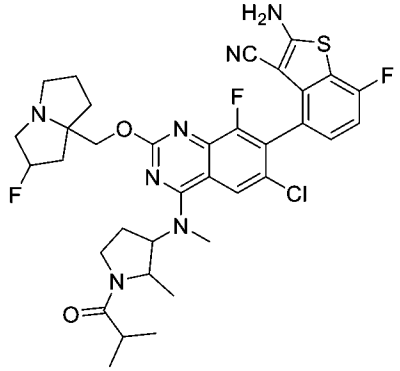
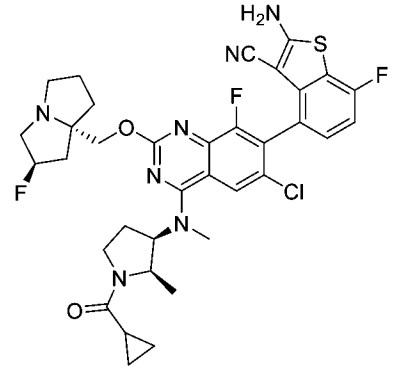
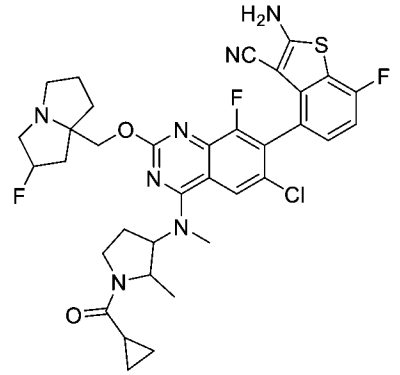
表7. 本揭示案之所選化合物

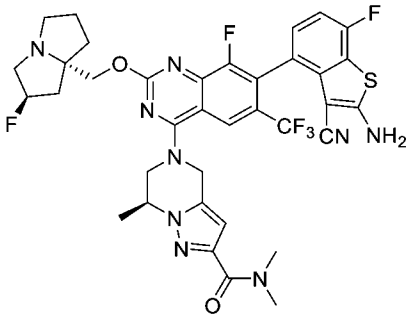
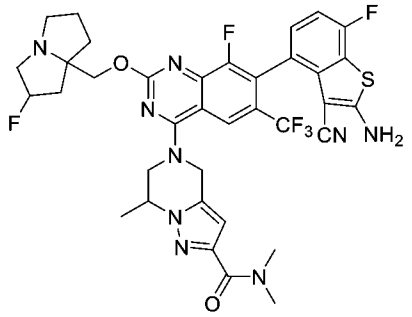
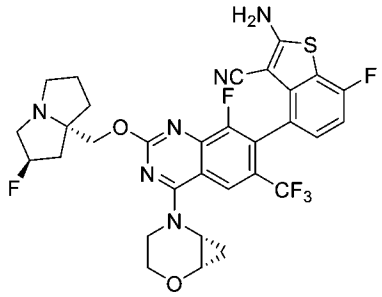
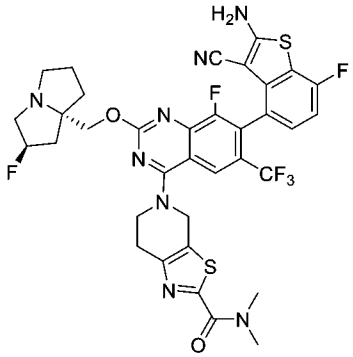
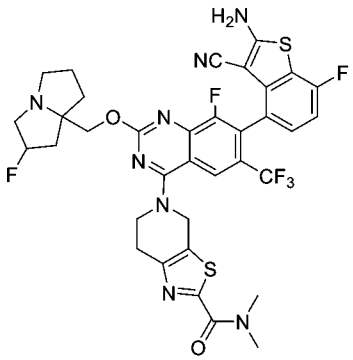
化合物編號	結構	分析數據
213		LCMS m/z [M+1]: 567.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 9.60 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.35-4.45 (m, 2H), 3.22-3.27 (m, 3H), 3.00-3.07 (m, 1H), 2.16-2.42 (m, 4H), 1.99-2.06 (m, 2H)。
213a		
318		LCMS m/z [M+1]: 578 (M+H) 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 4.35-4.47 (m, 2H), 3.32-3.45 (m, 2H), 3.22-3.27 (m, 1H), 3.05-3.12 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.17-2.42 (m, 3H), 1.92-2.08 (m, 3H)。
318a		

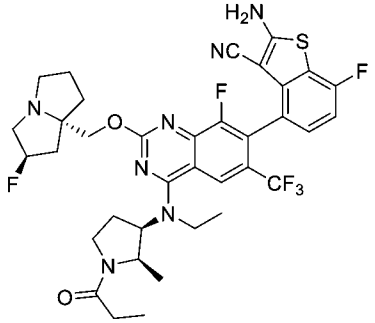
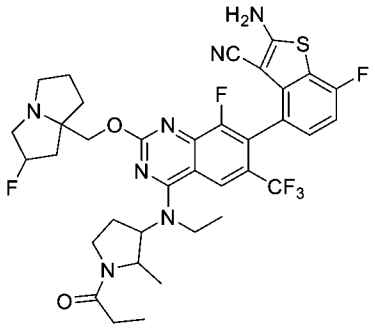
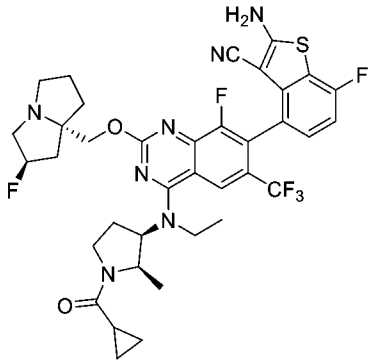
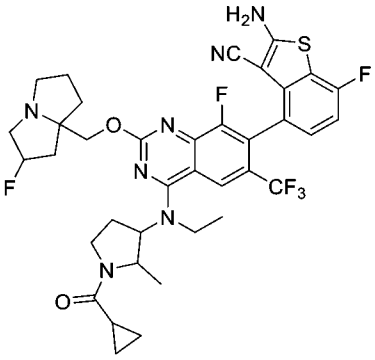
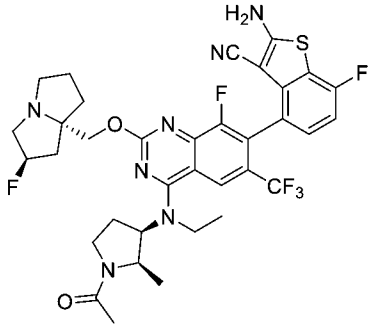
【0705】 表8包括本揭示案之所選化合物。

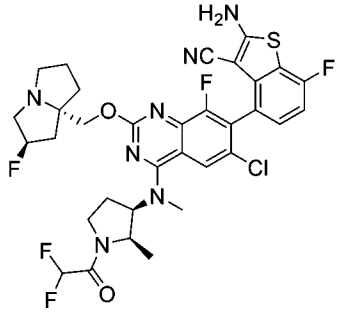
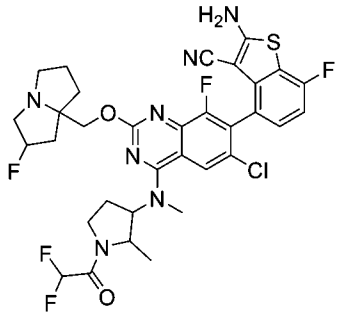
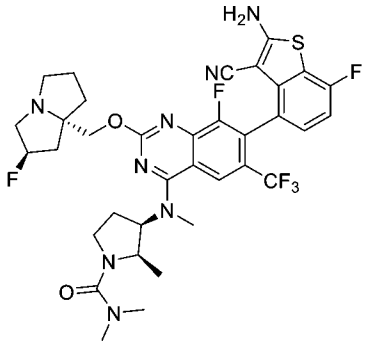
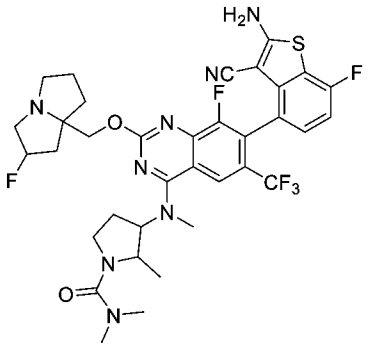
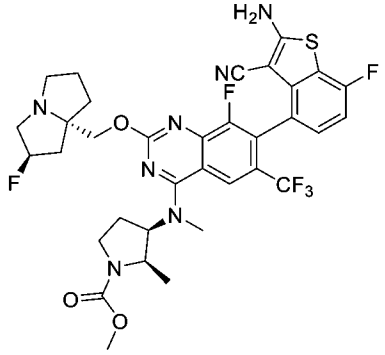
表8. 本揭示案之所選化合物

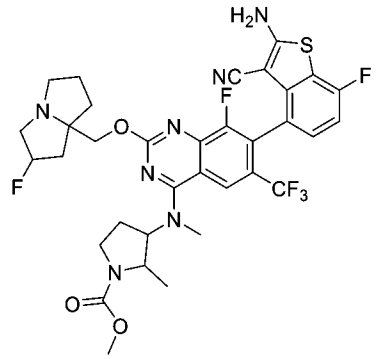
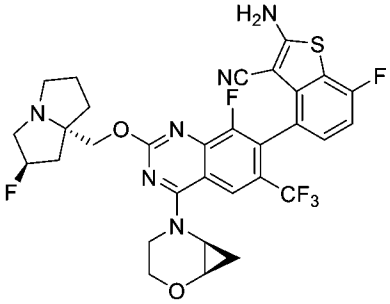
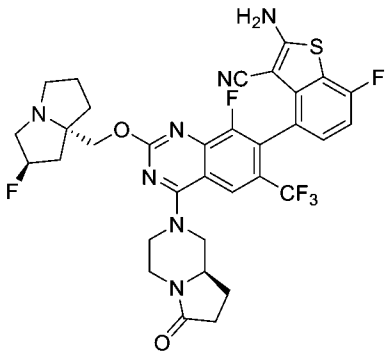
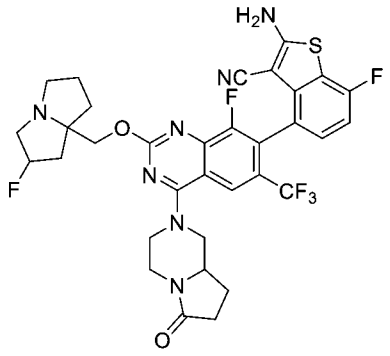
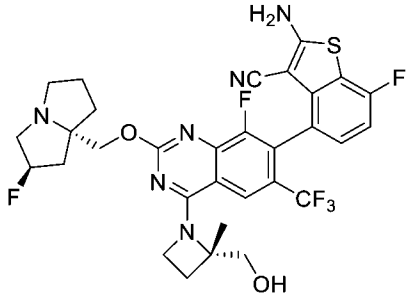
化合物編號	結構	分析數據
398		LCMS m/z [M+1]: 684.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.08(s, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.01-7.07(m, 1H), 5.32 (d, J=54.8 Hz, 1H), 4.92-4.98(m, 1H), 4.69-4.78 (m, 1H), 4.57-4.62(m,1H), 4.20-4.38 (m,2H), 3.45-3.70 (m,5H), 3.1-3.25 (m,1H), 2.97-3.08 (m,1H), 2.35-2.65 (m,3H), 2.20-2.30 (m,2H), 1.85-2.15 (m,6H), 1.0-1.15 (m,3H)。
398a		
399		LCMS m/z [M+1]: 698.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.17 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.02-7.09 (m, 1H), 5.55 (d, J=52 Hz, 1H), 4.94-5.00(m, 1H), 4.55-4.76 (m, 3H), 3.77-4.05 (m,4H), 3.42-3.64 (m,4H), 2.54-2.75 (m,2H), 2.25-2.50 (m,5H), 2.05-2.20 (m,1H), 1.02-1.20 (m,6H)。
399a		

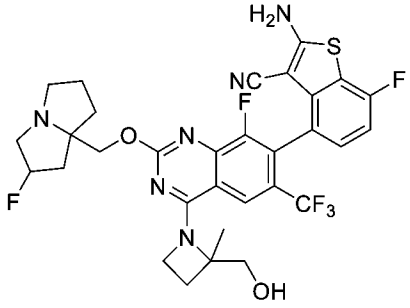
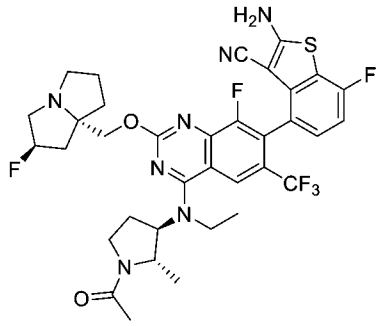
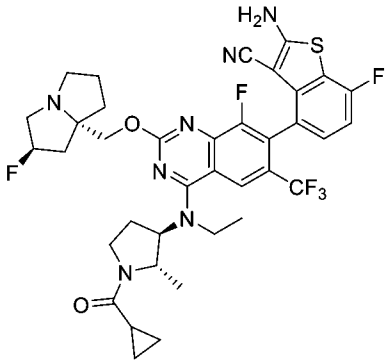
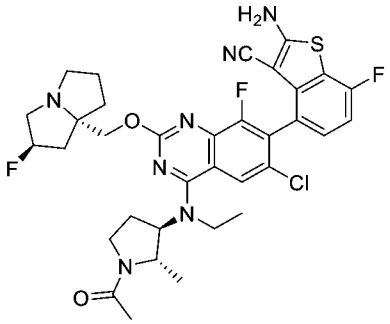
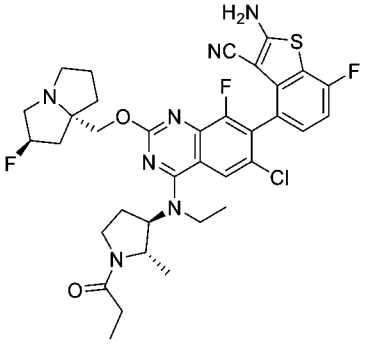
化合物編號	結構	分析數據
400		LCMS m/z [M+1]: 712.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.17 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.03-7.09 (m, 1H), 5.54 (d, J=52.4 Hz, 1H), 4.93-5.04 (m, 1H), 4.55-4.80 (m, 3H), 3.80-4.05 (m, 3H), 3.58-3.75 (m,3H), 3.41-3.55 (m, 1H), 2.50-2.85 (m,4H), 2.25-2.47 (m, 3H), 2.04-2.20 (m, 1H), 1.02-1.21 (m, 9H)。
400a		
401		LCMS m/z [M+1]: 710.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.11(s, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.01-7.07 (m, 1H), 5.38 (d, J=53.2 Hz, 1H), 4.92-5.12 (m, 2H), 4.30-4.80 (m, 3H), 3.98-4.05 (m,1H), 3.65-3.80 (m,1H), 3.35-3.62 (m,6H), 3.05-3.22 (m,1H), 1.56-2.55 (m,8H), 0.55-1.25 (m,7H)。
401a		

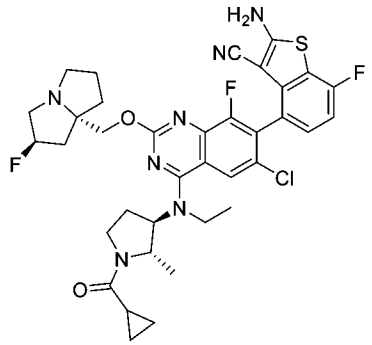
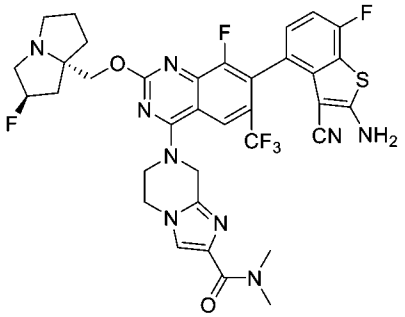
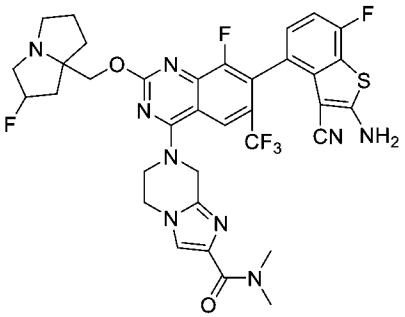
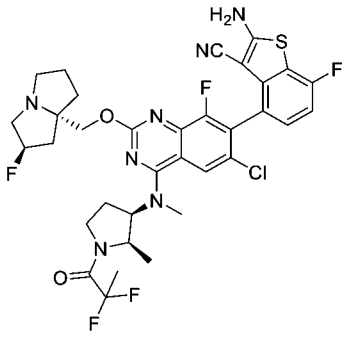
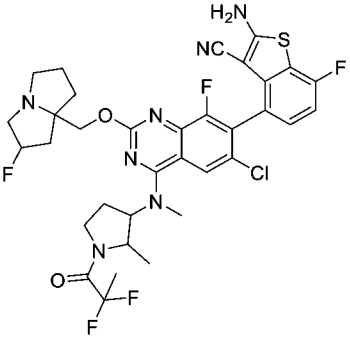
化合物編號	結構	分析數據
402		LCMS m/z [M+1]: 770.2 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27-8.28 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.03 (t, J=8.94 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.17-5.40 (m, 3H), 4.73-4.74 (m, 1H), 4.52-4.60 (m, 1H), 4.31-4.43 (m, 2H), 4.06-4.16 (m, 1H), 3.33-3.48 (m, 6H), 3.06-3.12 (m, 4H), 1.92-2.43 (m, 6H), 1.67-1.70 (m, 3H)。
402a		
403		LCMS m/z [M+1]: 661.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 9.15 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.39-3.89 (m, 6H), 3.64-3.54 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.43-2.13 (m, 3H), 2.07-1.88 (m, 3H), 1.24-1.15 (m, 2H)。
404		LCMS m/z [M+1]: 773.2 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.03 (t, J=9.34 Hz, 1H), 5.56 (d, J=50.94Hz, 1H), 5.25-5.34 (m, 2H), 4.61-4.78 (m, 2H), 4.30-4.38 (m, 2H), 3.83-4.08 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.43-3.50 (m, 1H), 3.28-3.29(m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.16-2.77 (m, 6H)。
404a		

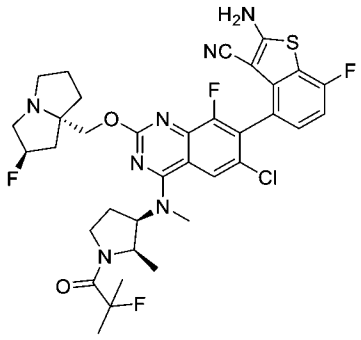
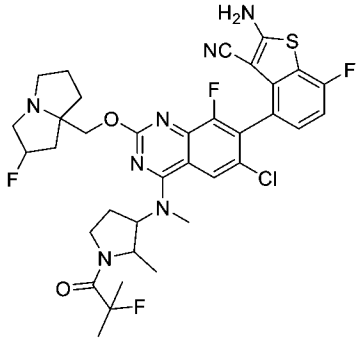
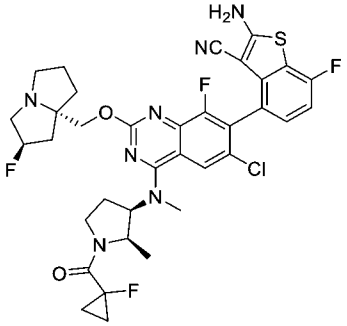
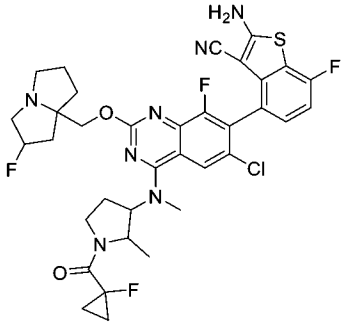
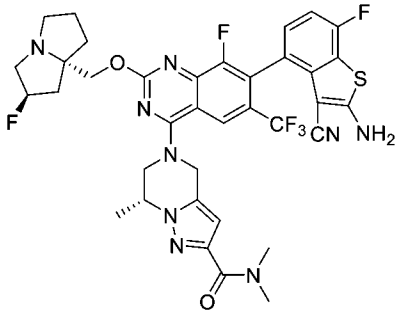
化合物編號	結構	分析數據
405		LCMS m/z [M+1]: 746.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.37(s, 1H), 7.22-7.34 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.56 (d, J =52.0 Hz, 1H), 4.97-5.05 (m, 1H), 4.65-4.75 (m, 2H), 3.79-4.15(m, 6H), 3.43-3.72 (m, 2H), 2.31-2.78 (m, 9H), 2.16- 2.21 (m, 1H), 1.45-1.50 (m, 3H), 1.09-1.22 (m, 3H), 0.83-1.0 (m, 3H)。
405a		
406		LCMS m/z [M+1]: 758.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.56 (d, J =51.8Hz, 1H), 4.99-5.09 (m, 1H), 4.60-4.76 (m, 2H), 3.74-4.15 (m, 7H), 3.36-3.49 (m, 2H), 2.33-2.77(m, 8H), 2.08- 2.20 (m, 1H), 1.78-1.85 (m, 1H),1.44-1.51 (m, 3H), 1.16-1.26 (m, 1H), 0.95-1.05 (m, 2H), 0.86-0.95 (m, 4H)。
406a		
407		LCMS m/z [M+1]: 732.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.05 (t, J=8.6 Hz, 1H), 5.57 (d, J=51.8 Hz, 1H), 4.98-5.05 (m, 1H), 4.64-4.74 (m, 3H), 3.34-4.14 (m, 8H), 2.27-2.74 (m, 8H), 2.08-2.13 (m, 3H), 1.38-1.58 (m, 3H), 0.95-1.12 (m, 3H)。

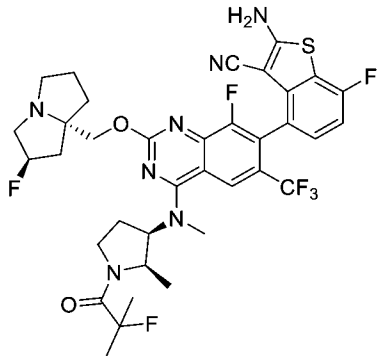
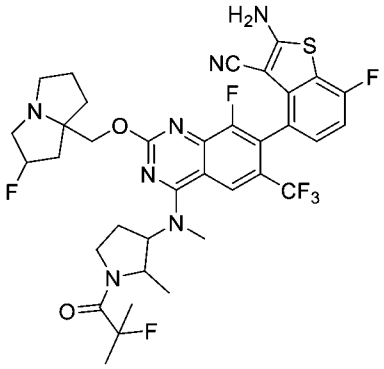
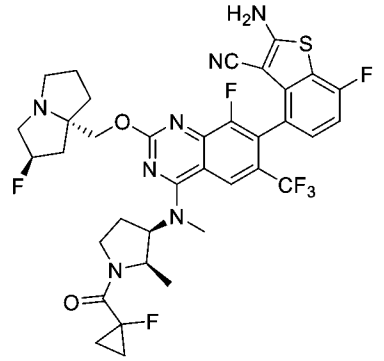
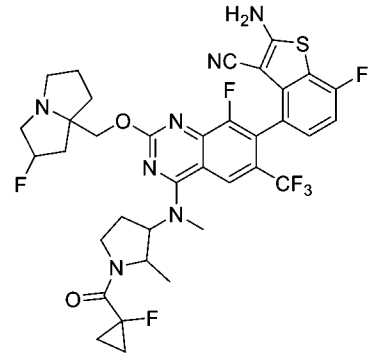
化合物編號	結構	分析數據
408		LCMS m/z [M+1]: 720.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.50-6.23 (m, 1H), 5.62-5.49 (m, 1H), 5.12-5.02 (m, 1H), 4.77-4.59 (m, 3H), 4.03-3.44 (m, 9H), 2.75-2.03 (m, 8H), 1.18-1.08 (m, 3H)。
408a		
409		LCMS m/z [M+1]: 747.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25-5.30 (m, 1.5H), 4.67-4.71 (m, 1H), 4.24-4.37 (m, 2H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.17-3.26 (m, 3H), 3.00-3.04 (m, 1H), 2.91 (s, 6H), 2.13-2.50 (m, 5H), 1.89-2.04 (m, 3H), 1.13 (t, 3H)。
409a		
410		LCMS m/z [M+1]: 734.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (d, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.72-4.76 (m, 1H), 4.21-4.35 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.63-3.67 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.40-3.47 (m, 1H), 3.20-3.25 (m, 3H), 2.99-3.05 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 1H), 1.90-2.38 (m, 8H), 1.04-1.09 (m, 3H)。

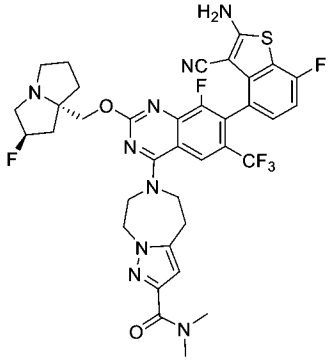
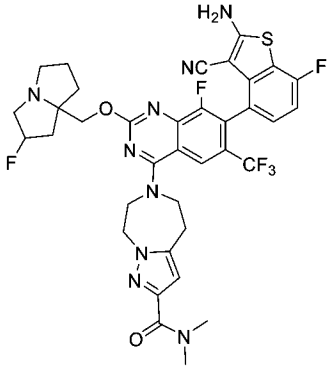
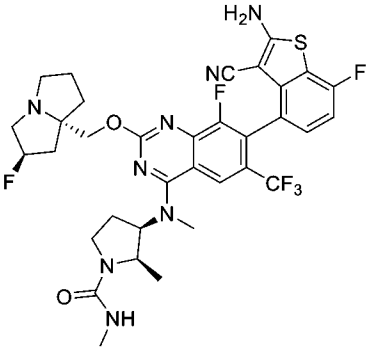
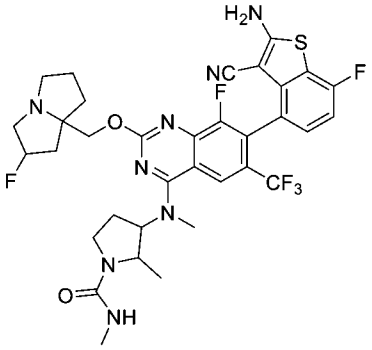
化合物編號	結構	分析數據
410a		
411		LCMS m/z [M+1]: 661.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 9.16 (s, 1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 5.43 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 4.46-3.91 (m, 6H), 3.63-3.56 (m, 1H),3.52-3.43 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.22-3.06 (m, 2H), 2.43-2.16 (m, 3H), 2.13-1.87 (m, 3H), 1.27-1.12 (m, 2H)
412		LCMS m/z [M+1]: 702.20 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.67-4.58 (m, 1H), 4.57-4.48 (m, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 4.00-3.87 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.28-3.11 (m, 5H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.54-2.40 (m, 2H), 2.35-2.11 (m, 4H), 2.04-1.85 (m, 3H), 1.82-1.71 (m, 1H)。
412a		
413		LCMS m/z [M+1]: 663.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.58 (s, 0.5H), 5.45 (s, 0.5H), 4.71-4.58 (m, 4H), 4.33-4.30 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 3H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H), 2.71-2.54 (m, 3H), 2.38-2.27 (m, 4H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.74 (s, 3H)。

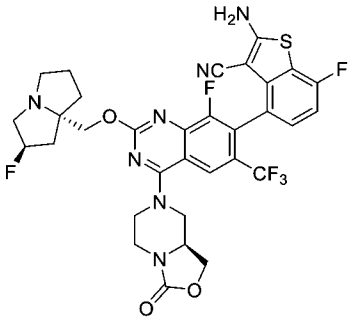
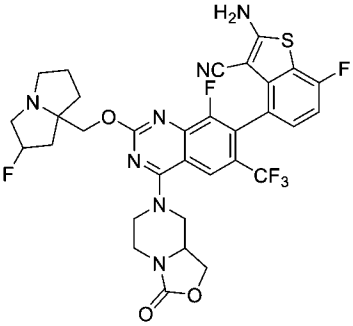
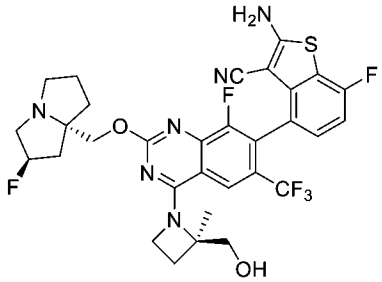
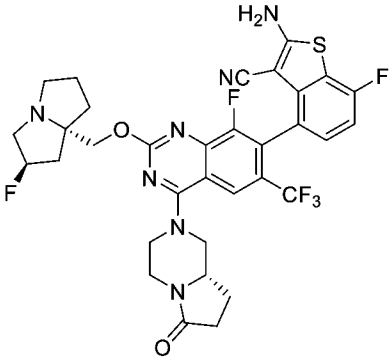
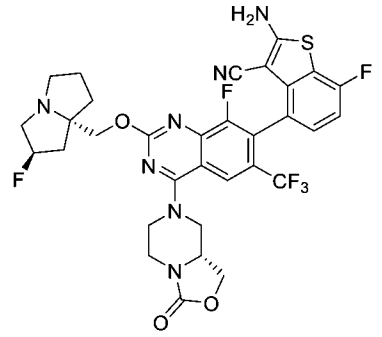
化合物編號	結構	分析數據
413a		
414		LCMS m/z [M+1]: 732.3 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.22-8.27 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.03 (t, J=9.2 Hz, 1H), 5.49-5.67 (m, 1H), 4.15-4.70 (m, 4H), 3.64-4.05 (m, 6H), 3.40-3.48 (m, 1H), 2.30-2.72 (m, 8H), 2.05-2.20 (m, 4H), 1.32-1.55 (m, 6H)。
415		LCMS m/z [M+1]: 758.3 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.03 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 51.4 Hz, 1H), 4.46-4.71 (m, 4H), 3.78-4.22 (m, 7H), 3.40-3.48 (m, 1H), 2.31-2.72 (m, 7H), 2.06-2.16 (m, 1H), 1.85-1.90 (m, 1H), 1.44-1.54 (m, 4H), 1.30-1.36 (m, 2H), 0.79-0.94 (m, 4H)。
416		LCMS m/z [M+1]: 698.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.93-8.06 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.45-5.69 (m, 1H), 4.34-4.74 (m, 4H), 3.63-4.24 (m, 7H), 3.38-3.49 (m, 1H), 2.26-2.79 (m, 7H), 2.05-2.22 (m, 4H), 1.38-1.48 (m, 4H)。 1.33 (dd, J=13.1, 6.3 Hz, 1H)。
417		LCMS m/z [M+1]: 712.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.94-8.01 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 51.9 Hz, 1H), 4.32-4.74 (m, 4H), 3.59-4.20 (m, 7H), 3.41-3.50 (m,1H), 2.26-2.77 (m, 9H), 2.13 (s, 1H), 1.23-1.49 (m, 6H), 1.08-1.18 (m, 3H)。

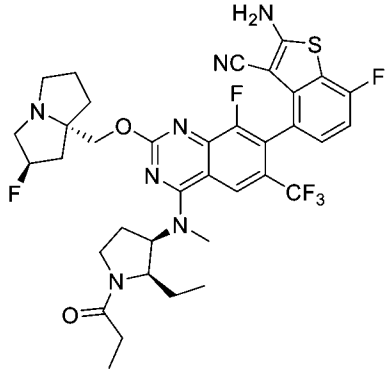
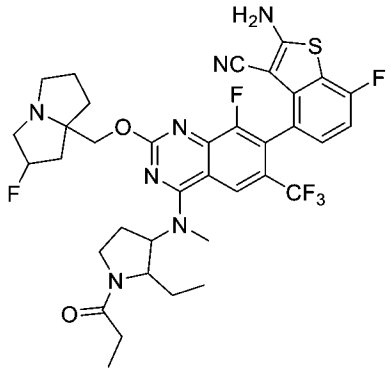
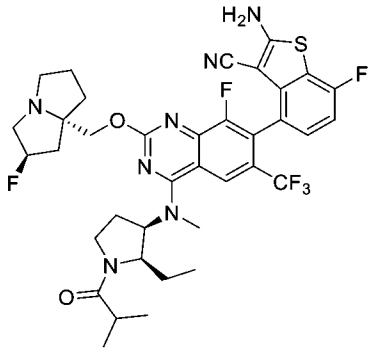
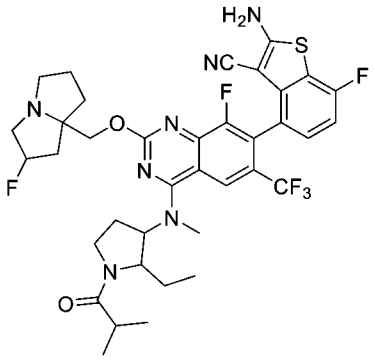
化合物編號	結構	分析數據
418		LCMS m/z [M+1]: 724.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.93-8.07 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 9.5, 8.4 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 52.2 Hz, 1H), 4.36-4.74 (m, 4H), 3.72-4.22 (m, 7H), 3.39-3.54 (m, 1H), 2.25-2.77 (m, 7H), 2.14 (s, 1H), 1.82-1.94 (m, 1H), 1.26-1.57 (m, 6H), 0.79-1.54 (m, 4H)。
419		LCMS m/z [M+1]: 756.2 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.03 (t, J = 9.28 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 51.44 Hz, 1H), 5.30-5.40 (m, 2H), 4.65-4.78 (m, 2H), 4.43-4.55 (m, 4H), 3.89-4.06 (m, 3H), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.16-2.76 (m, 6H)。
419a		
420		LCMS m/z [M+1]: 734.2 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.09-8.11 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.04 (t, J = 9.04 Hz, 1H), 5.01-5.46 (m, 2H), 4.69-4.75 (m, 1H), 4.28-4.48 (m, 2H), 3.78-4.11 (m, 1H), 3.41-3.70 (m, 7H), 3.12-3.17 (m, 1H), 1.97-2.64 (m, 8H), 1.77-1.91 (m, 3H), 1.04-1.14 (m, 3H)。
420a		

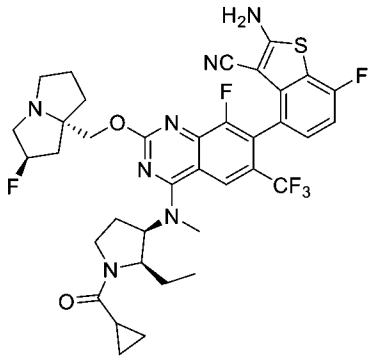
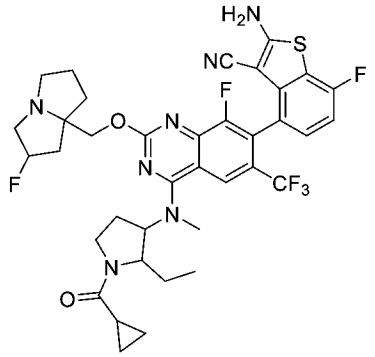
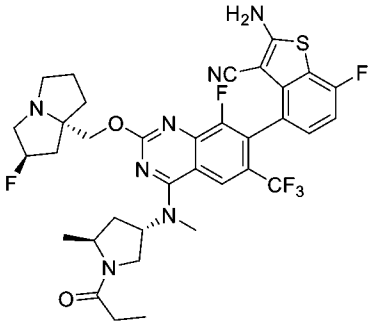
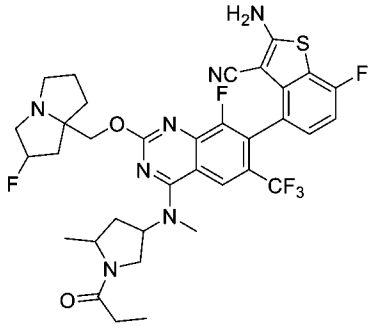
化合物編號	結構	分析數據
421		LCMS m/z [M+1]: 730.3 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.07-8.09 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.88 Hz, 1H), 5.02-5.43 (m, 2H), 4.67-4.73 (m, 1H), 4.23-4.43 (m, 2H), 3.80-4.12 (m, 1H), 3.35-3.67 (m, 7H), 3.09-3.12 (m, 1H), 1.93-2.64 (m, 8H), 1.56-1.69 (m, 6H), 1.02-1.13 (m, 3H)。
421a		
422		LCMS m/z [M+1]: 728.2 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.07 (t, J = 9.08 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 52.04Hz, 1H), 4.97-5.08 (m, 2H), 4.75-4.77 (m, 2H), 3.89-4.17 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.47-3.51 (m, 1H), 2.18-2.78 (m, 8H), 1.13-1.35 (m, 8H)。
422a		
423		LCMS m/z [M+1]: 770.2 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.03 (t, J=8.98 Hz, 1H), 6.54 (d, J=1.80 Hz, 1H), 5.57 (d, J=51.80 Hz, 1H), 5.23-5.39 (m, 2H), 4.58-4.78 (m, 4H), 3.84-4.23 (m, 4H), 3.44-3.51 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.17-2.76 (m, 6H), 1.68-1.70 (m, 3H)。

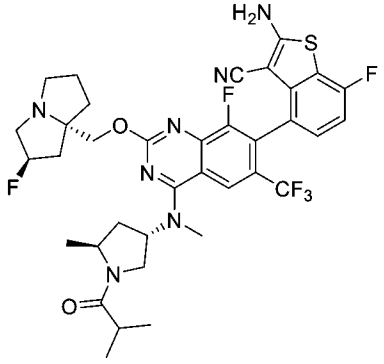
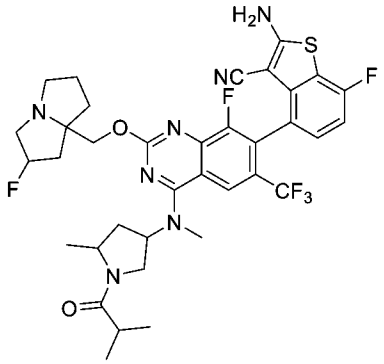
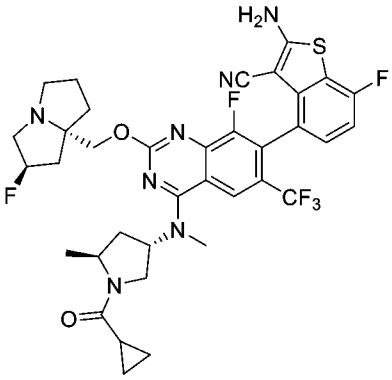
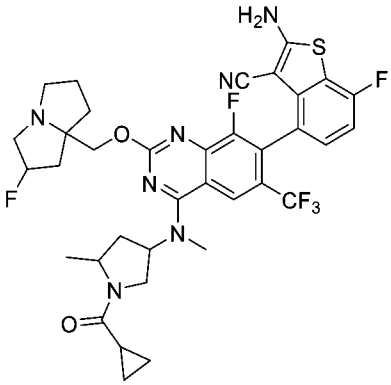
化合物編號	結構	分析數據
424		LCMS m/z [M+1]: 764.3 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.03 (t, J=8.9 Hz, 1H), 5.56 (d, J=51.9 Hz, 1H), 5.02-5.10 (m, 1H), 4.57-4.81 (m, 3H), 4.0-4.15 (m, 1H), 3.80-3.95 (m, 3H), 3.62-3.74 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 1H), 2.05-2.74 (m, 8H), 1.55-1.70 (m, 6H), 1.05-1.20 (m, 3H)。
424a		
425		LCMS m/z [M+1]: 762.2 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.03 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 5.02 -5.15 (m, 1H), 4.58-4.79 (m, 2H), 3.82-4.17 (m, 5H), 3.42-3.70 (m, 4H), 2.27-2.80 (m, 8H), 2.07-2.20 (m, 1H), 1.07-1.45 (m, 7H)。
425a		

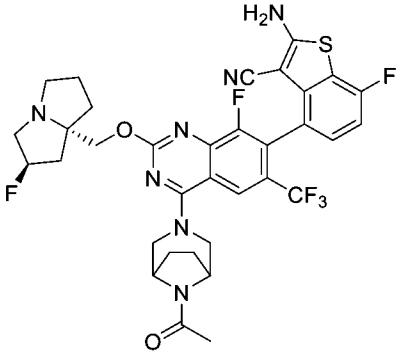
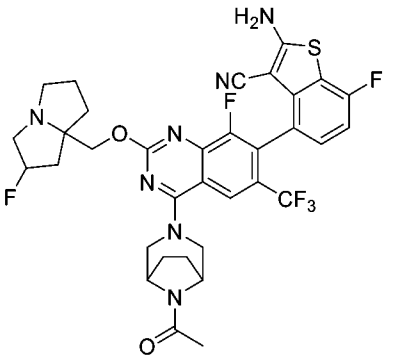
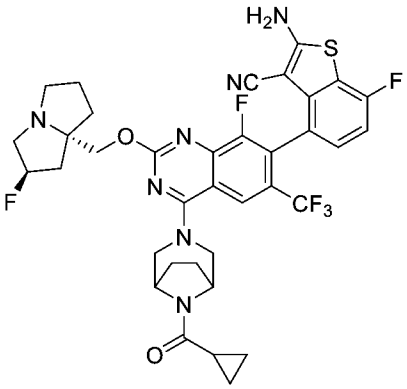
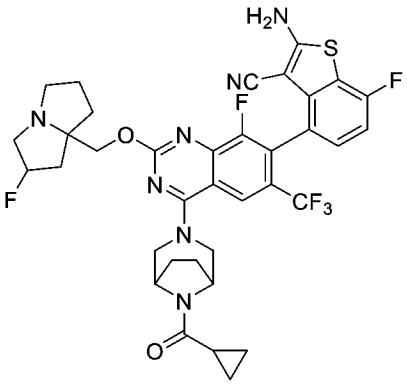
化合物編號	結構	分析數據
426		LCMS m/z [M+1]: 770.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.03 (t, J = 9.28 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.57 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.63-4.81 (m, 4H), 4.27-4.42 (m, 4H), 3.87-4.06 (m, 3H), 3.37-3.48 (m, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.17-2.77 (m, 6H)。
426a		
427		LCMS m/z [M+1]: 733.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 4.81-4.83 (m, 1H), 4.73-4.76 (m, 1H), 4.29-4.42 (m, 2H), 3.58-3.60 (m, 3H), 3.36-3.47 (m, 4H), 3.06-3.12 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.61-2.64 (m, 1H), 1.91-2.45 (m, 8H), 1.03-1.07 (m, 3H)。
427a		

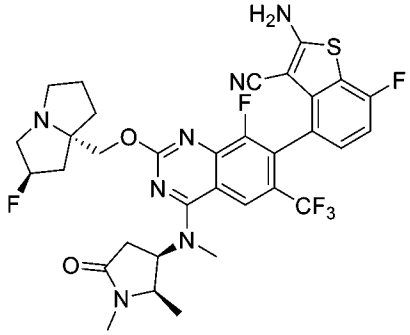
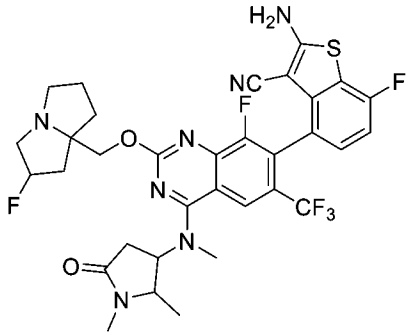
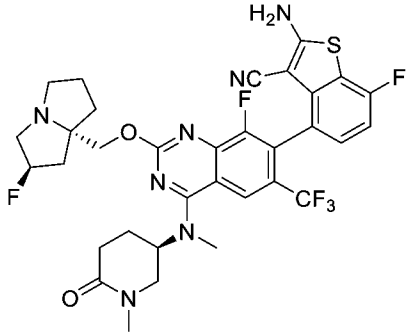
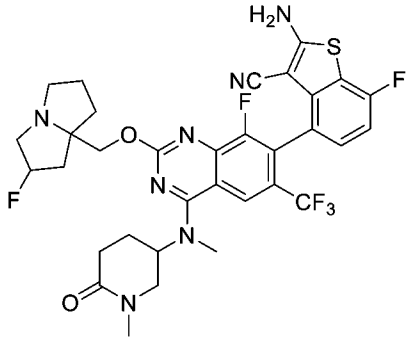
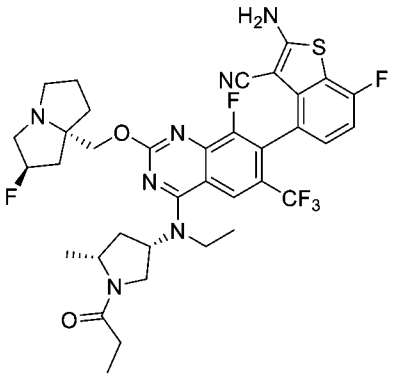
化合物編號	結構	分析數據
428		LCMS m/z [M+1]: 704.3 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.09 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 5.34 (s, 0.55H), 5.21 (s, 0.57H), 4.53-4.04 (m, 8H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.10-3.01 (m, 3H), 2.83-2.81 (m, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.14-2.01 (m, 3H), 1.85-1.77 (m, 3H)。
428a		
429		LCMS m/z [M+1]: 663.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.12 (d, J=28.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.51 (s, 0.56H), 5.34 (s, 1H), 5.18 (s, 0.54H), 4.78-4.32 (m, 4H), 3.66-3.40 (m, 4H), 3.13 (s, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.42-2.17 (m, 5H), 2.01 (s, 2H), 1.70-1.60 (m, 3H)。
430		LCMS m/z [M+1]: 702.20 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.03 (t, J=9.2Hz, 1H), 5.60 (s, 0.5H), 5.47 (s, 0.5H), 4.73-4.56 (m, 4H), 4.13-4.08 (d, J=6.4Hz, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.87-3.79 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.25-3.09 (m, 3H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.51-2.44 (m, 2H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 3H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H)。
431		LCMS m/z [M+1]: 704.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.64-4.45 (m, 3H), 4.24-4.13(m, 4H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.43-3.31 (m, 3H), 3.30-3.13 (m, 3H), 3.00-2.98 (m, 1H), 2.37-2.13 (m, 3H), 2.01-1.88 (m, 3H)。

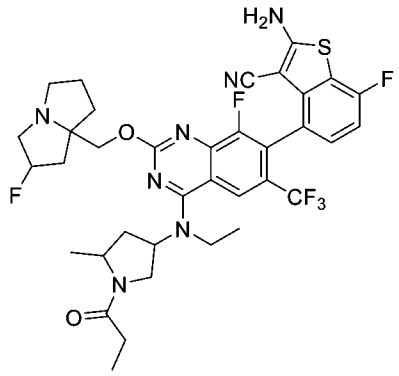
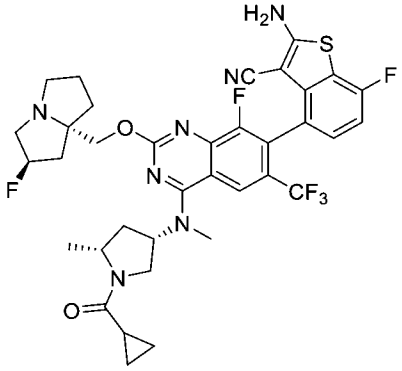
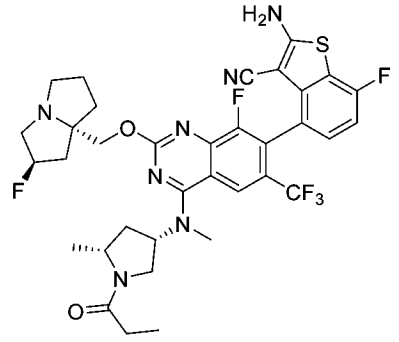
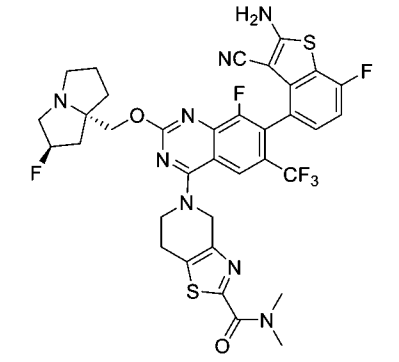
化合物編號	結構	分析數據
432		LCMS m/z [M+1]: 746.3 1HNMR(400 MHz, CD3OD): δ 8.41(s, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.00-7.06 (m, 1H), 5.56 (d, J=52.4 Hz, 1H), 4.99-5.07(m, 1H), 4.58-4.78(m, 3H), 375-4.06(m,4H), 3.56-3.69 (m,4H), 3.42-3.52 (m,1H), 2.57-2.77 (m,3H), 2.28-2.48 (m,6H), 2.06-2.25 (m,1H), 1.46-1.58 (m,2H), 1.11-1.21 (m,3H), 0.82-0.88 (m,3H)。
432a		
433		LCMS m/z [M+1]: 760.3 1HNMR(400 MHz, CD3OD): δ 8.41(s, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.00-7.06 (m, 1H), 5.56 (d, J=52.0 Hz, 1H), 5.02-5.10 (m, 1H), 4.58-4.77 (m, 3H), 3.80-4.08 (m,4H), 3.55-3.77 (m,4H), 3.42-3.52 (m,1H), 2.25-2.90 (m,8H), 2.08-2.24 (m,1H), 1.47-1.58 (m,2H), 1.11-1.21 (m, 6H), 0.81-0.87 (m,3H)
433a		

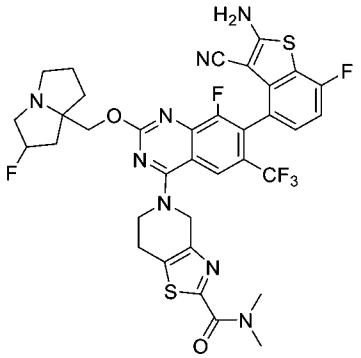
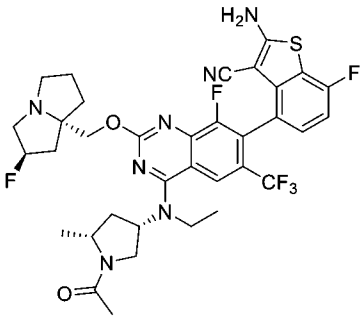
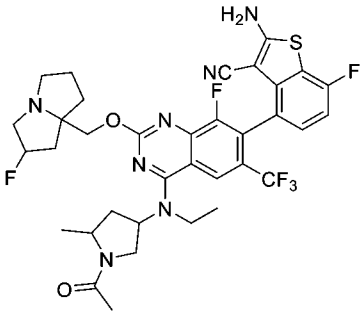
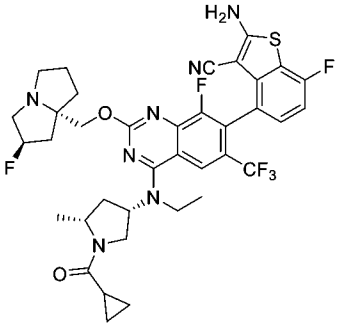
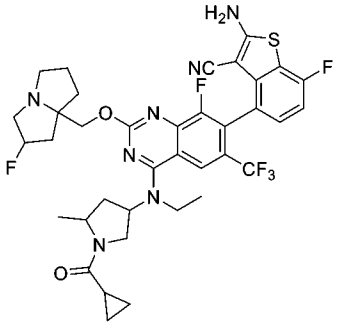
化合物編號	結構	分析數據
434		LCMS m/z [M+1]: 758.3 1HNMR(400 MHz, CD3OD): δ 8.40-8.45(m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.00-7.06 (m, 1H), 5.56 (d, J=53.2 Hz, 1H), 4.94-5.06 (m, 1H), 4.57-4.79 (m, 3H), 3.82-4.04 (m, 4H), 3.57-3.70 (m, 4H), 3.41-3.51 (m, 1H), 2.05-2.80 (m, 8H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.49-1.77 (m, 2H), 0.80-1.02 (m, 7H)。
434a		
435		LCMS m/z [M+1]: 732.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 0.5H), 6.60-6.68 (m, 0.5H), 6.33 (d, 1H), 5.98-6.06 (m, 1H), 5.50-5.83 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.50-4.60 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 3.40 (d, 3H), 3.10-3.29 (m, 3H), 2.52-2.68 (m, 2H), 2.10-2.42 (m, 4H), 1.91-2.08 (m, 3H)。
435a		

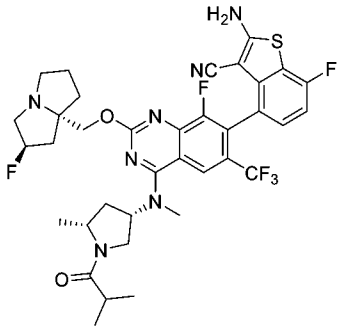
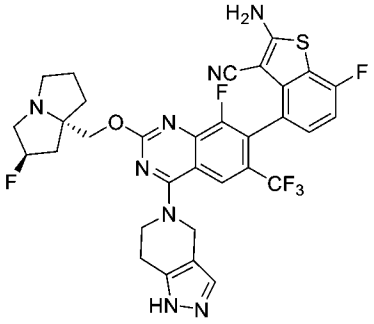
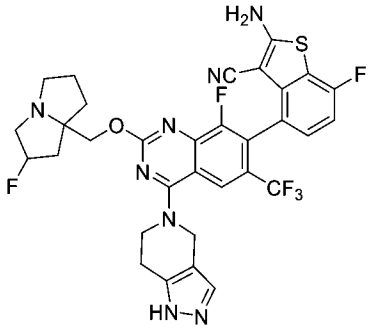
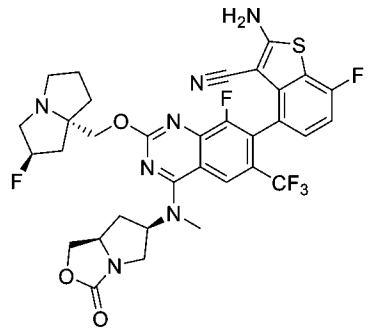
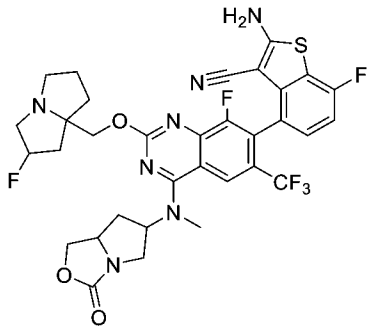
化合物編號	結構	分析數據
436		LCMS m/z [M+1]: 746.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 0.5H), 6.60-6.68 (m, 0.5H), 6.33 (d, 1H), 5.98-6.06 (m, 1H), 5.50-5.83 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.50-4.60 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 3.40 (d, 3H), 3.10-3.29 (m, 3H), 2.52-2.68 (m, 2H), 2.10-2.42 (m, 4H), 1.91-2.08 (m, 3H)。
436a		
437		LCMS m/z [M+1]: 744.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 0.5H), 6.60-6.68 (m, 0.5H), 6.33 (d, 1H), 5.98-6.06 (m, 1H), 5.50-5.83 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.50-4.60 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 3.40 (d, 3H), 3.10-3.29 (m, 3H), 2.52-2.68 (m, 2H), 2.10-2.42 (m, 4H), 1.91-2.08 (m, 3H)。
437a		

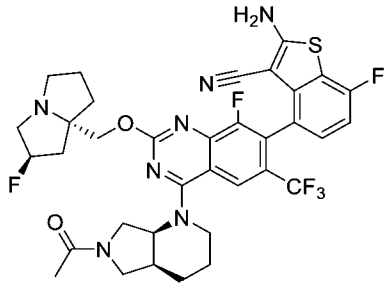
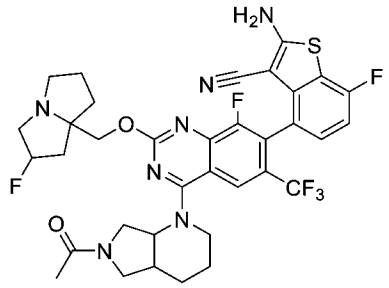
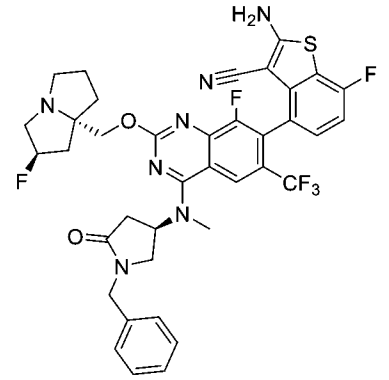
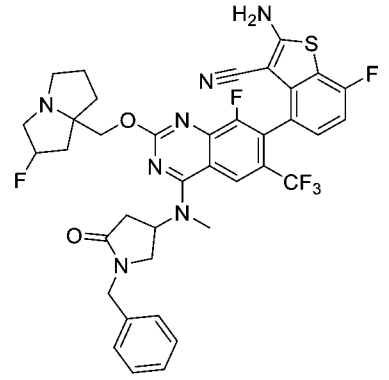
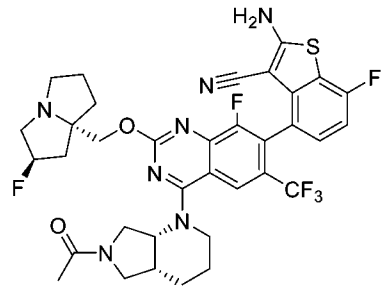
化合物編號	結構	分析數據
438		LCMS m/z [M+1]: 716.22 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.70 (s, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 7.04-6.95 (m, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.76 (s, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.57-4.40 (m, 2H), 4.33-4.19 (m, 2H), 3.85-3.62 (m, 2H), 3.29-3.13 (m, 3H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.35-2.10 (m, 6H), 2.07-1.81 (m, 7H)。
438a		
439		LCMS m/z [M+1]: 742.23 1H NMR (400 MHz, DMSO_d6) δ 8.21-7.96 (m, 3H), 7.30-7.21 (m, 1H), 7.18-7.08 (m, 1H), 5.35 (s, 0.5H), 5.21 (s, 0.5H), 4.80 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.52-4.34 (m, 2H), 4.20-3.99 (m, 2H), 3.83-3.50 (m, 2H), 3.20-2.93 (m, 3H), 2.82 (s, 1H), 2.23-1.57 (m, 11H), 0.88-0.67 (m, 4H)。
439a		

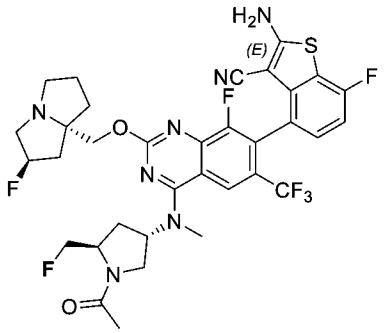
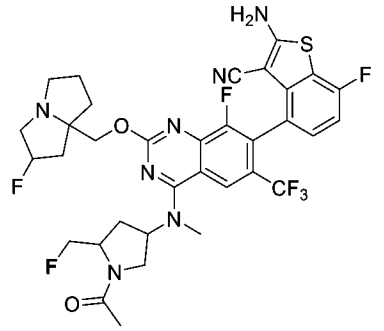
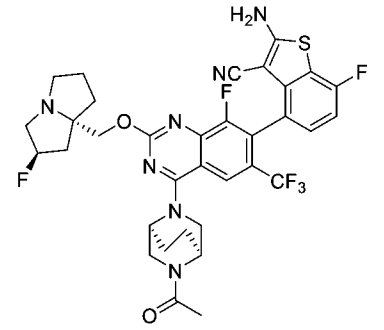
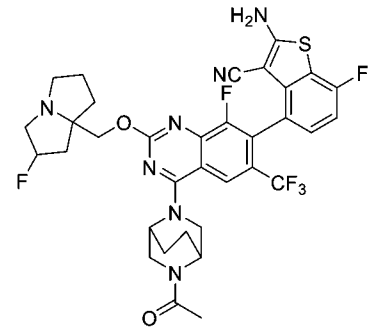
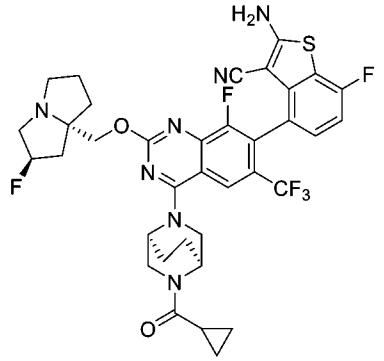
化合物編號	結構	分析數據
440		LCMS m/z [M+1]: 704.1 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.49-5.43 (s, 1H), 5.41 (s, 0.5 H), 5.27 (s, 0.5H), 4.37-4.27 (m, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.15-2.91 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.44-1.85 (m, 8H), 1.23 (t, 3H)。
440a		
441		LCMS m/z [M+1]: 704.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.44 (s, 0.5H), 5.31 (s, 0.5H), 5.13 (s, 1H), 4.50 - 4.29 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.13 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.49 - 2.28 (m, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.95 (s, 1H)。
441a		
442		LCMS m/z [M+1]: 746.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.09-4.36 (m, 5H), 3.85-3.88 (m, 2H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.36-3.47 (m, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.01-3.06 (m, 1H), 2.57-2.67 (m, 1H), 2.22-2.48 (m, 4H), 2.01-2.16 (m, 4H), 1.86-1.92 (m, 1H), 1.40-1.46 (m, 6H), 1.28 (s, 3H)。

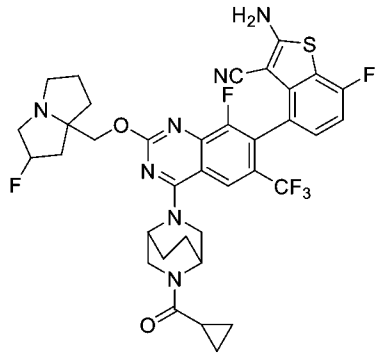
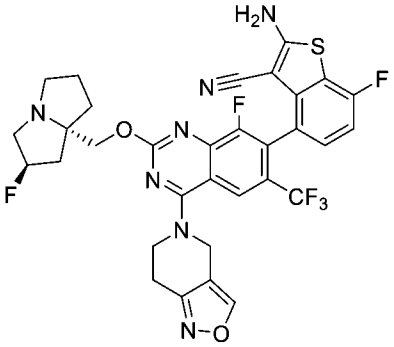
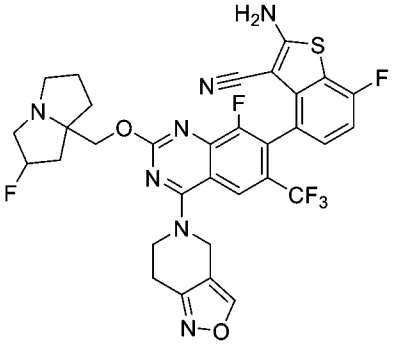
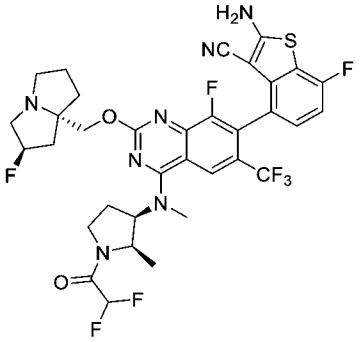
化合物編號	結構	分析數據
442a		
443		LCMS m/z [M+1]: 744.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.17-5.04 (m, 1H), 4.50-4.08 (m, 4H), 3.86-3.67 (m, 1H), 3.52-3.38 (m, 3H), 3.29-3.15 (m, 3H), 3.07-3.97 (m, 1H), 2.69-2.51 (m, 1H), 2.41-1.79 (m, 8H), 1.59-1.35 (m, 3H), 1.09-0.78 (m, 4H)。
444		LCMS m/z [M+1]: 732.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.31-4.23 (m, 1H), 4.19-4.04 (m, 2H), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.50-3.37 (m, 4H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.49-2.13 (m, 6H), 2.11-1.81 (m, 5H), 1.49-1.36 (m, 3H), 1.20-1.08 (m, 3H)。
445		LCMS m/z [M+1]: 773.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.48 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 52.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.64-4.79 (m, 2H), 4.29-4.37 (m, 2H), 3.83-4.09 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.43-3.51 (m, 1H), 3.32-3.34 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.54-2.81 (m, 2H), 2.17-2.49 (m, 4H)。

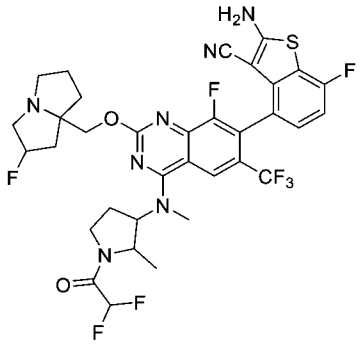
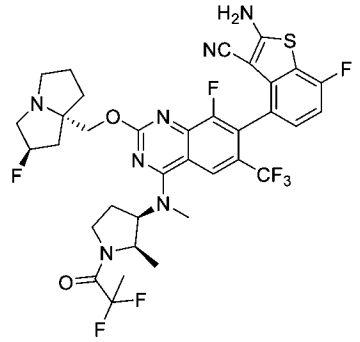
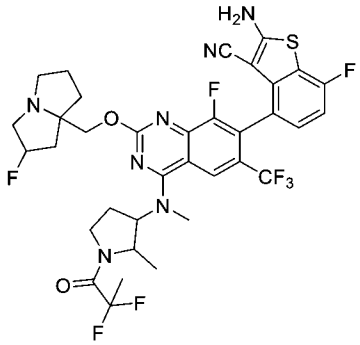
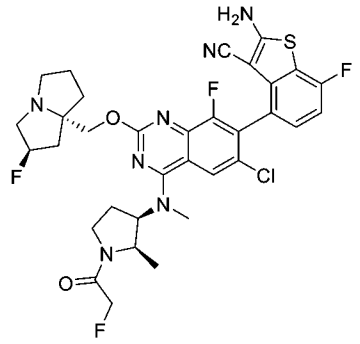
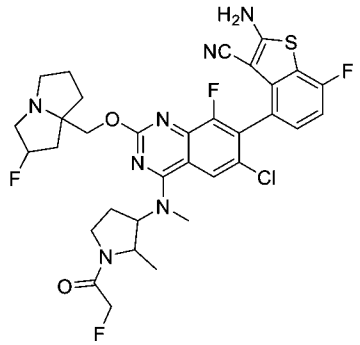
化合物編號	結構	分析數據
445a		
446		LCMS m/z [M+1]: 732.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.02-4.36 (m, 4H), 3.63-3.92 (m, 3H), 3.35-3.47 (m, 1H), 3.05-3.10 (m, 1H), 2.35-2.76 (m, 2H), 2.03-2.30 (m, 10H), 1.90 (s, 1H), 1.58 (s, 1H), 1.40-1.48 (m, 6H)。
446a		
447		LCMS m/z [M+1]: 746.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.13-4.95 (m, 2H), 4.45-4.06 (m, 5H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.50-3.36 (m, 4H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.77-1.85 (m, 13H), 1.22-1.07 (m, 3H)。
447a		

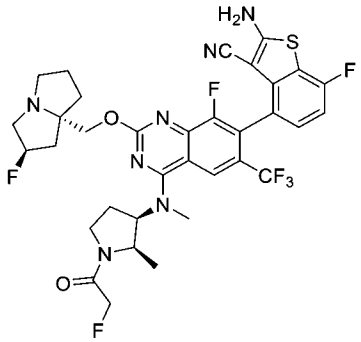
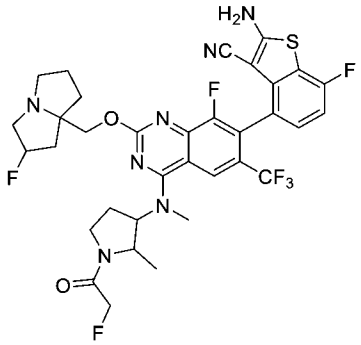
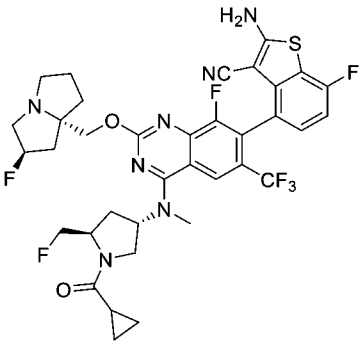
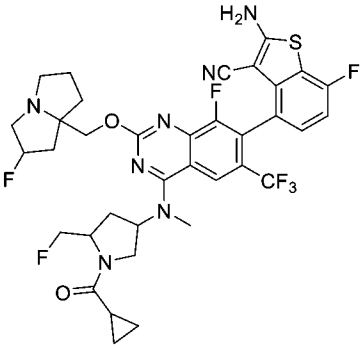
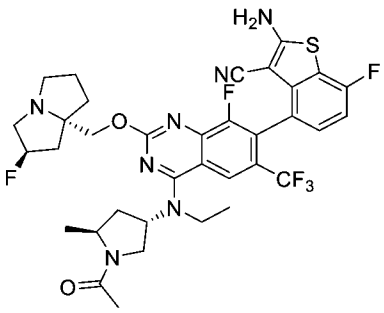
化合物編號	結構	分析數據
448		LCMS m/z [M+1]: 746.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.13-4.95 (m, 2H), 4.45-4.06 (m, 5H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.50-3.36 (m, 4H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.77-1.85 (m, 13H), 1.22-1.07 (m, 3H)。
449		LCMS m/z [M+1]: 685.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.04 (t, 1H), 5.63 (s, 0.5H), 5.50 (s, 0.5H), 4.85 (d, 1H), 4.73 (t, 1H), 4.60-4.68 (m, 1H), 3.99-4.10 (m, 1H), 3.85-3.94 (m, 2H), 3.42-3.51 (m, 3H), 3.14 (s, 1H), 2.30-2.64 (m, 8H), 2.15 (s, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H)。
449a		
450		LCMS m/z [M+1]: 718.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.53 (s, 0.5H), 5.40 (s, 0.5H), 5.29 (m, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.56-4.43 (m, 2H), 4.43-4.38 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.69 (m, 6H), 3.46 (s, 3H), 2.69-2.14 (m, 7H), 2.05 (s, 1H)。
450a		

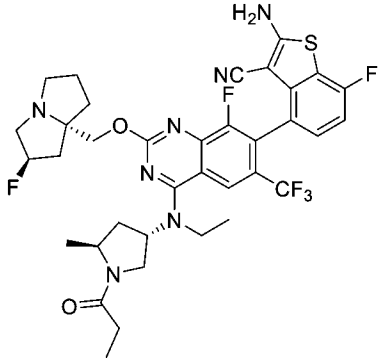
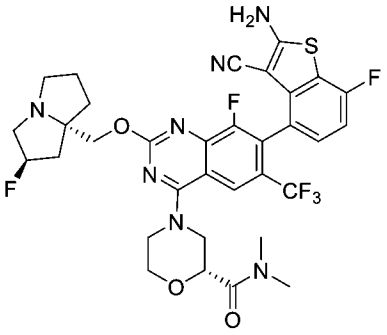
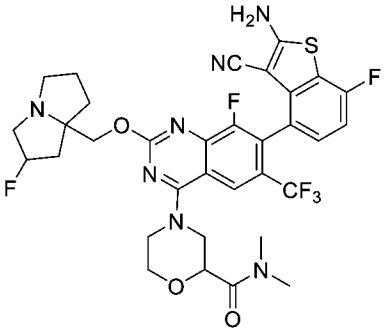
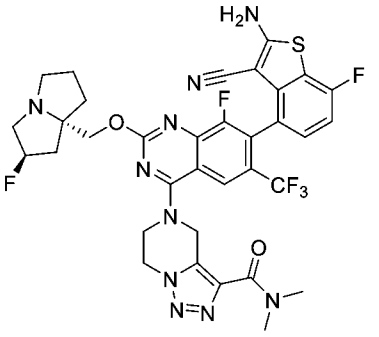
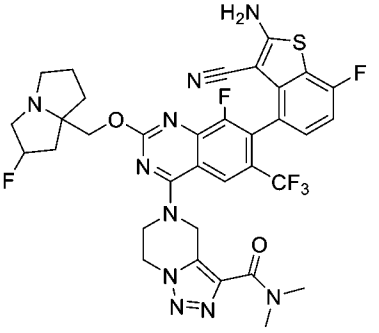
化合物編號	結構	分析數據
451		LCMS m/z [M+1]: 730.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.12-8.09 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.37 (s, 0.48H), 5.23 (s, 0.63H), 5.11-5.08 (m, 1H), 4.33-4.23 (m, 3H), 3.98-3.89 (m, 2H), 3.76-3.71 (m, 2H), 3.55-3.47 (m, 3H), 3.25-3.13 (m, 3H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.35-1.87 (m, 1H), 1.64 (s, 1H)。
451a		
452		LCMS m/z [M+1]: 766.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.45-7.25 (m, 5H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.49 (s, 0.5H), 5.36 (s, 0.5H), 5.33-5.26 (m, 1H), 4.67-4.61 (s, 1H), 4.52-4.36 (m, 3H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.56-1.95 (m, 8H)。
452a		
453		LCMS m/z [M+1]: 730.23 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.14-8.05 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.26-5.03 (m, 1.5H), 4.36-4.15 (m, 3H), 4.02-3.45 (m, 5H), 3.28-3.14 (m, 3H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.61-2.44 (m, 1H), 2.37-2.04 (m, 6H), 2.03-1.79 (m, 6H), 1.71-1.57 (m, 1H)。

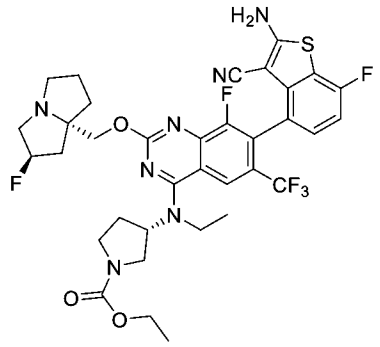
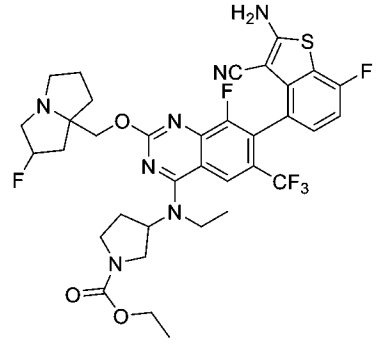
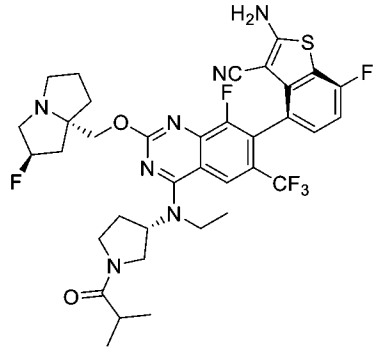
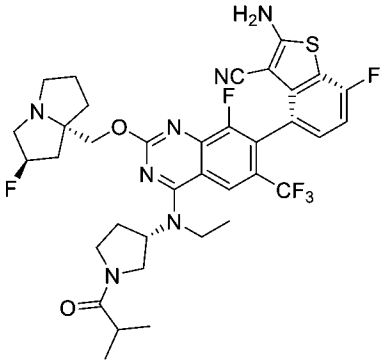
化合物編號	結構	分析數據
454		LCMS m/z [M+1]: 736.22 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33-8.26 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 5.63-5.46 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.79-4.40 (m, 3H), 4.36-4.21 (m, 2H), 4.07-3.70 (m, 2H), 3.50-3.37 (m, 3H), 3.28-3.12 (m, 3H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.60-2.07 (m, 8H), 2.04-1.85 (m, 3H)。
454a		
455		LCMS m/z [M+1]: 716.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.45 (s, 0.5H), 5.32 (s, 0.5H), 5.26 (s, 1H), 4.03-4.47 (m, 5H), 3.85 (s, 1H), 3.47-3.71 (m, 4H), 3.12-3.16 (m, 1H), 2.35-2.46 (m, 3H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.11-2.16 (m, 4H), 1.96-2.07 (m, 5H)。
455a		
456		LCMS m/z [M+1]: 742.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.44 (s, 0.5H), 5.30 (s, 1H), 5.25 (s, 0.5H), 4.75-4.81 (m, 1H), 4.40-4.54 (m, 2H), 4.04-4.35 (m, 3H), 3.71-3.87 (m, 1H), 3.42-3.55 (m, 3H), 3.12 (s, 1H), 2.31-2.44 (m, 3H), 2.18-2.22 (m, 1H), 2.04-2.07 (m, 4H), 1.83-2.00 (m, 3H), 0.83-0.93 (m, 4H)。

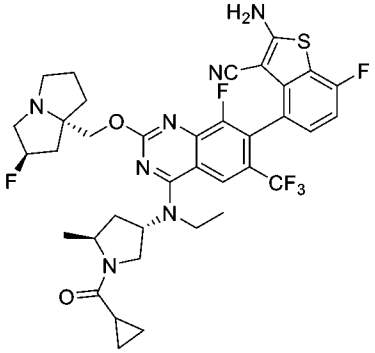
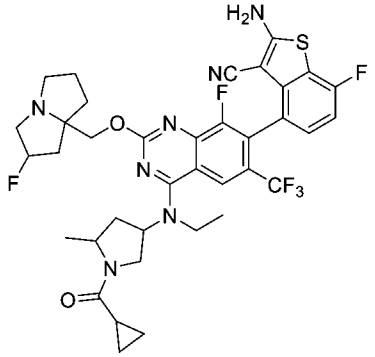
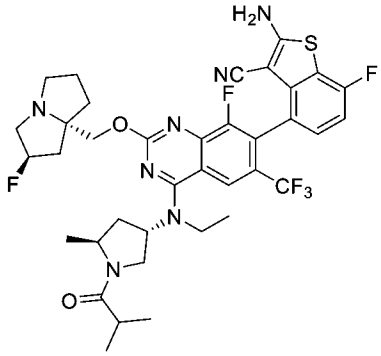
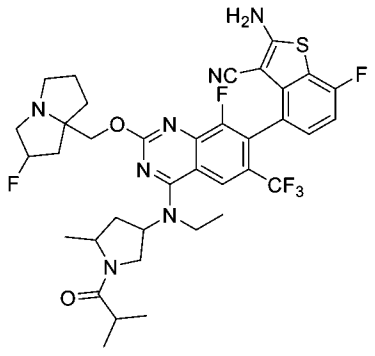
化合物編號	結構	分析數據
456a		
457		LCMS m/z [M+1]: 686.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.07 (s, 2H), 4.40-4.33 (m, 1H), 4.33-4.21 (m, 2H), 4.20-4.11 (m, 1H), 3.30-3.19 (m, 5H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.40-2.21 (m, 2H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.05-1.88 (m, 3H)。
457a		
458		LCMS m/z [M+1]: 754.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.03 (t, J = 9.12 Hz, 1H), 6.23-6.55 (m, 1H), 5.57 (d, J = 55.48 Hz, 1H), 5.03-5.16 (m, 1H), 4.60-4.83 (m, 3H), 3.44-4.04 (m, 9H), 2.11-2.76 (m, 8H), 1.10-1.21 (m, 3H)。

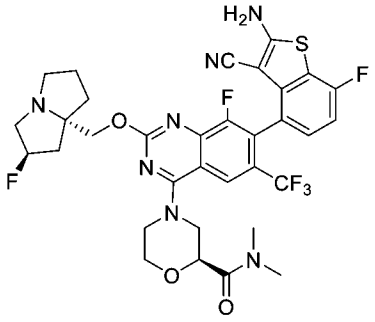
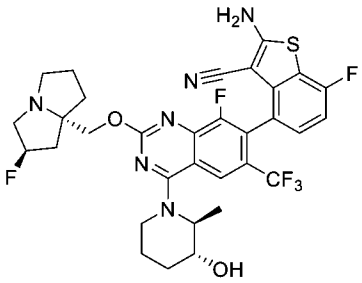
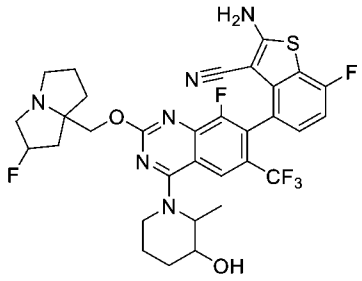
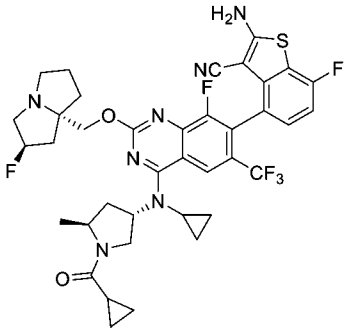
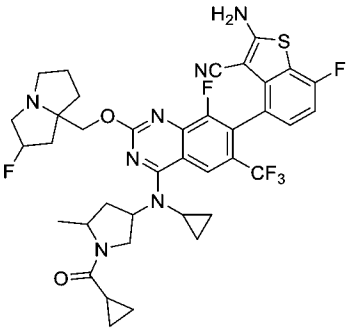
化合物編號	結構	分析數據
458a		
459		LCMS m/z [M+1]: 768.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.03 (t, J = 9.12 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 55.48 Hz, 1H), 5.03-5.33 (m, 1H), 4.56-4.81 (m, 3H), 3.43-4.13 (m, 9H), 2.11-2.74 (m, 8H), 1.78-1.93 (m, 3H), 1.09-1.19 (m, 3H)。
459a		
460		LCMS m/z [M+1]: 702.2 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.88 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 52.32 Hz, 1H), 5.00-5.11 (m, 3H), 4.58-4.75 (m, 3H), 3.46-4.04 (m, 9H), 2.08-2.72 (m, 8H), 1.06-1.11 (m, 3H)。
460a		

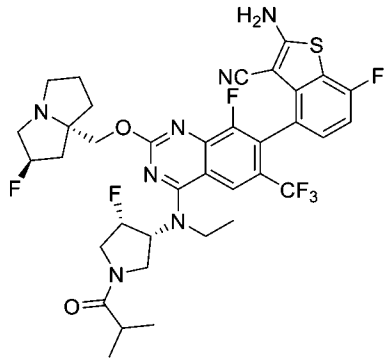
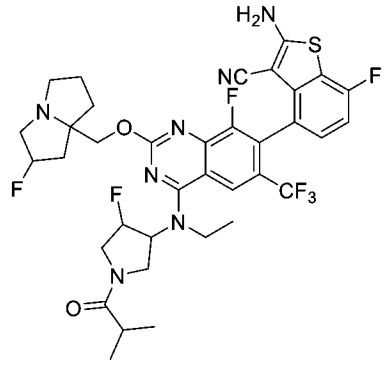
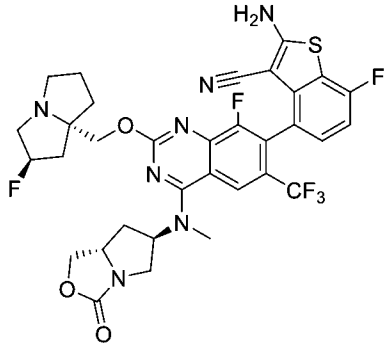
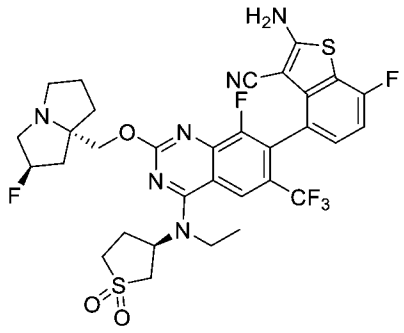
化合物編號	結構	分析數據
461		LCMS m/z [M+1]: 736.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.88 Hz, 1H), 5.34 (d, J=53.2 Hz, 1H), 5.05 (d, J=46.68 Hz, 2H), 5.01-5.13 (m, 1H), 4.59-4.82 (m, 2H), 4.25-4.41 (m, 2H), 3.24-3.75 (m, 7H), 3.03-3.06 (m, 3H), 1.91-2.48 (m, 8H), 1.07-1.12 (m, 3H)。
461a		
462		LCMS m/z [M+1]: 762.24 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35-8.28 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.65-5.48 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.76-4.41 (m, 3H), 4.38-4.26 (m, 2H), 4.25-4.17 (m, 1H), 3.99-3.85 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.43-3.38 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 2H), 3.12-2.99 (m, 1H), 2.68-1.84 (m, 10H), 0.96-0.84 (m, 4H)。
462a		
463		LCMS m/z [M+1]: 732.25 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27-8.21 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.29-5.18 (m, 1.5H), 4.46-4.25 (m, 3H), 4.10-3.56 (m, 5H), 3.29-3.18 (m, 2H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.78-2.61 (m, 1H), 2.43-2.23 (m, 2H), 2.19-1.98 (m, 7H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 3H), 1.39-1.30 (m, 3H)。

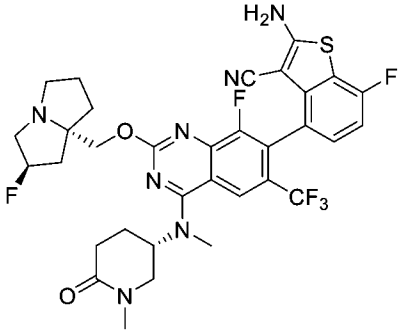
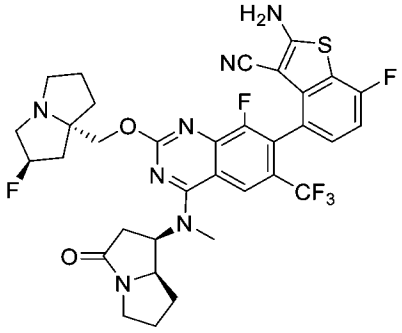
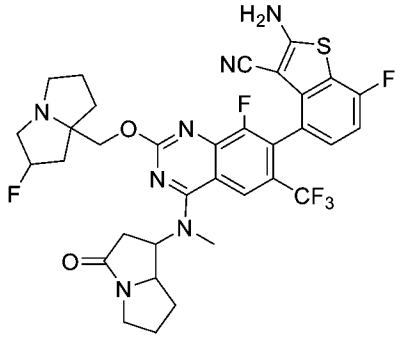
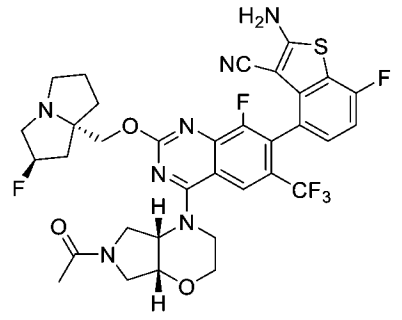
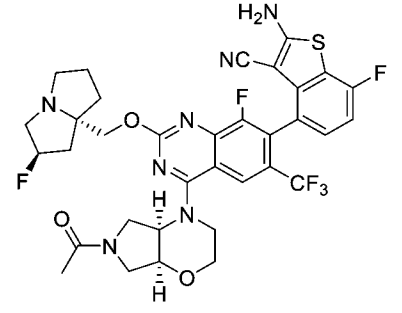
化合物編號	結構	分析數據
464		LCMS m/z [M+1]: 746.26 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.31-8.17 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 5.41-5.36 (m, 0.5H), 5.31-5.15 (m, 1.5H), 4.49-4.17 (m, 3H), 4.07-3.64 (m, 4H), 3.30-3.15 (m, 3H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.73-2.57 (m, 1H), 2.49-1.87 (m, 9H), 1.48-1.38 (m, 3H), 1.37-1.29 (m, 3H), 1.19-1.09 (m, 3H)。
465		LCMS m/z [M+1]: 720.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 7.00 (t, J=9.0 Hz, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.68-4.57 (m, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.40-4.14 (m, 3H), 4.09-3.98 (m, 1H), 3.94-3.67 (m, 3H), 3.49-3.31 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 2H), 3.23-3.10 (m, 3H), 3.06-2.92 (s, 3H), 2.38-2.10 (m, 3H), 2.08-1.81 (s, 3H)。
465a		
466		LCMS m/z [M+1]: 757.4 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.42-5.23 (m, 3H), 4.83-4.68 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.37-4.21 (m, 2H), 3.61-3.45 (m, 3H), 3.28-3.16 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.37-2.09 (m, 3H), 2.04-1.84 (s, 3H)。
466a		

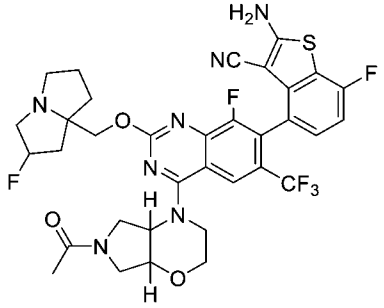
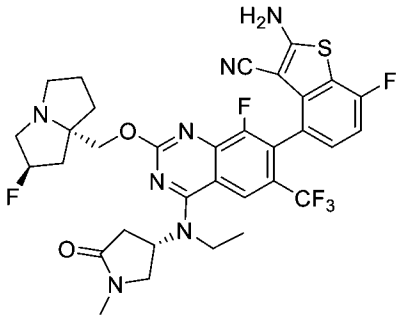
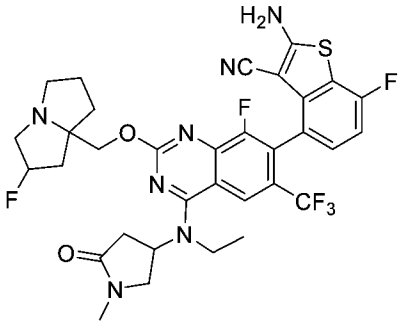
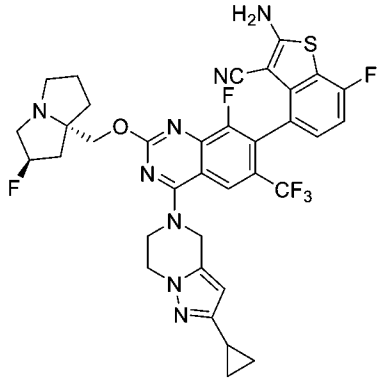
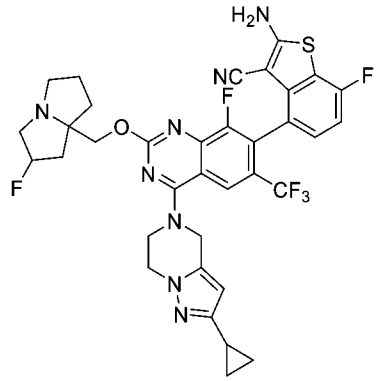
化合物編號	結構	分析數據
467		LCMS m/z [M+1]: 748.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.43 (s, 0.5H), 5.30 (s, 0.5H), 5.03 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.95-3.71 (m, 4H), 3.57 (s, 1H), 3.44 (m, 3H), 3.12 (m, 2H), 2.36 (m, 4H), 2.19 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)。
467a		
468		LCMS m/z [M+1]: 746.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.07 (m, 1H), 4.40-4.22 (m, 2H), 4.15-3.52 (m, 6H), 3.47 (s, 3H), 3.08 (s, 1H), 2.88-2.73 (m, 1H), 2.53-2.12 (m, 5H), 1.99 (m, 3H), 1.51-1.41 (m, 3H), 1.14 (m, 6H)。
469		LCMS m/z [M+1]: 746.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.11-4.98 (m, 1H), 4.38-4.14 (m, 2H), 4.04-3.81 (m, 3H), 3.76-3.35 (m, 3H), 3.28-3.19 (m, 3H), 3.04 (s, 1H), 2.90-2.73 (m, 1H), 2.60-2.09 (m, 5H), 1.96 (m, 3H), 1.45 (m, 3H), 1.18-1.09 (m, 6H)。

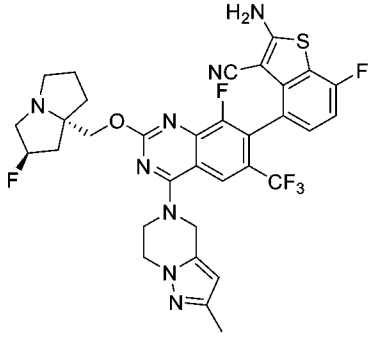
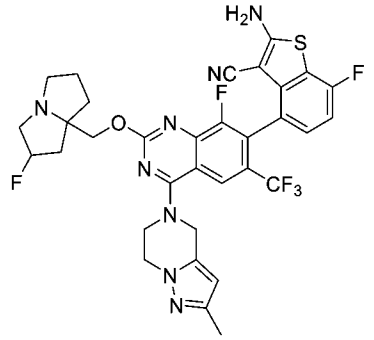
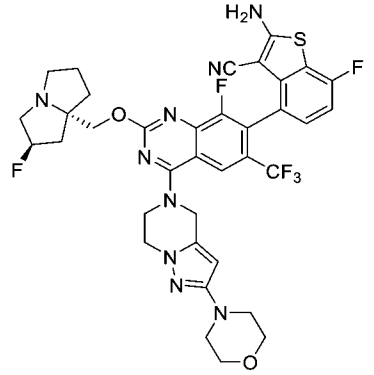
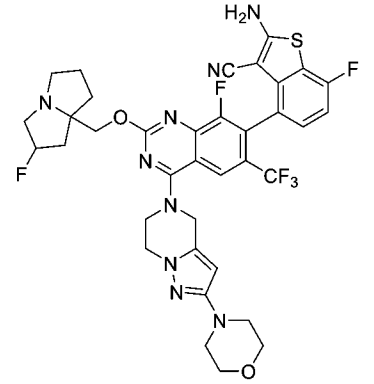
化合物編號	結構	分析數據
470		LCMS m/z [M+1]: 758.26 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.32-8.16 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 7.06-6.93 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.34-5.18 (s, 1.5H), 4.66-4.53 (m, 0.5H), 4.45-4.36 (m, 0.5H), 4.34-4.13 (m, 2H), 3.99-3.65 (m, 3H), 3.51-3.31 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 3H), 3.12-2.95 (m, 1H), 2.83-2.64 (m, 1H), 2.46-1.64 (m, 8H), 1.50-1.40 (m, 3H), 1.35-1.25.
470a		
471		LCMS m/z [M+1]: 760.28 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.36-5.20 (m, 1.5H), 4.44-4.25 (m, 3H), 4.16-3.58 (m, 5H), 3.49-3.35 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.81-2.58 (m, 2H), 2.46-2.00 (m, 7H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.47-1.38 (m, 3H), 1.36-1.30 (m, 3H), 1.17-1.08 (m, 6H)。
471a		

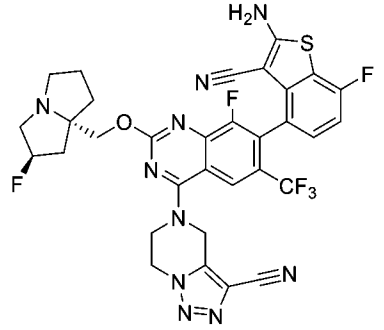
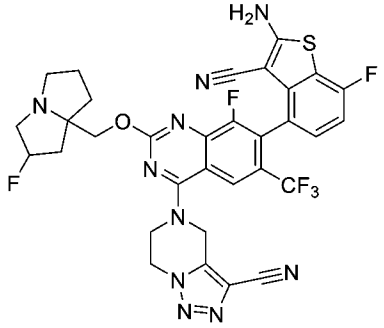
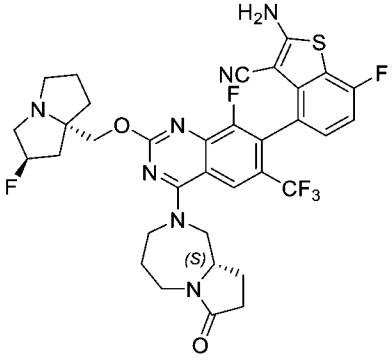
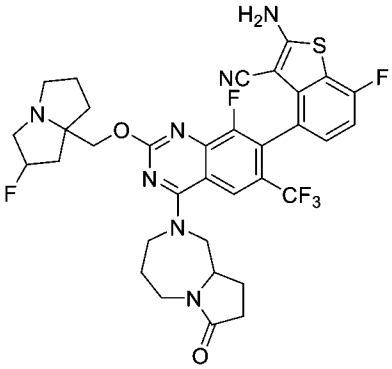
化合物編號	結構	分析數據
472		LCMS m/z [M+1]: 720.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ8.23 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.33 (d, J=53.2 Hz, 1H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.40-4.27 (m, 3H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.88-3.61 (m, 3H), 3.42-3.32 (m, 3H), 3.18 (d, J=13.2 Hz, 3H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.97 (d, J=13.2 Hz, 3H), 2.42-1.93 (m, 6H)。
473		LCMS m/z [M+1]: 677.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ8.21-8.10 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.54 (d, J=44.8 Hz, 1H), 4.71-4.32 (m, 4H), 4.01-3.80 (m, 3H), 3.51-3.39 (m, 3H), 2.68-2.50 (m, 2H), 2.39-2.30 (m, 3H), 2.15-1.83 (m, 5H), 1.64-1.29 (m, 4H)。
473a		
474		LCMS m/z [M+1]: 770.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.69 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.41 (s, 0.54H), 5.27 (s, 0.50H), 5.25-4.95 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.42-4.05 (m, 4H), 3.79 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.17-2.85 (m, 3H), 2.41-1.78 (m, 8H), 1.45-1.29 (m, 3H), 1.03-0.73 (m, 7H)。
474a		

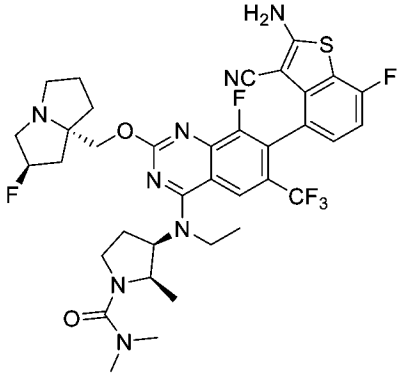
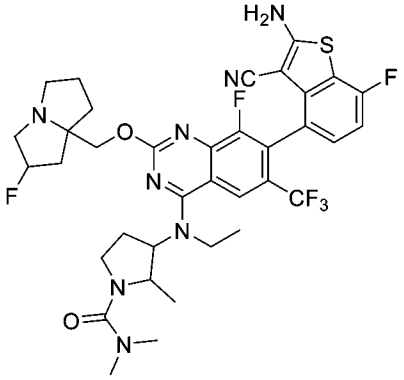
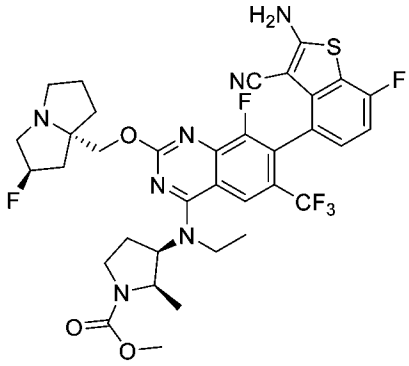
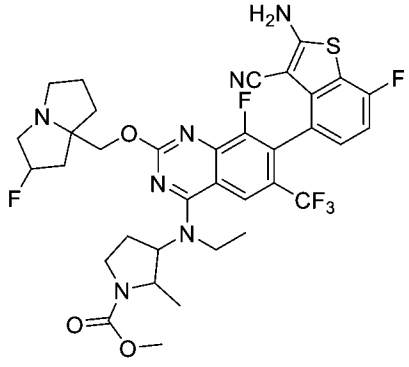
化合物編號	結構	分析數據
475		LCMS m/z [M+1]: 764.20 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.23-7.22 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.82 (s,0.3H), 5.75 (s,0.3H), 5.68 (s,0.3H), 5.62 (s,0.3H), 5.40 (s,0.5H), 5.27 (s,0.5H), 5.13-5.03 (m,1H), 4.38-4.22 (m,3H), 4.17-3.96 (m, 4H), 3.91-3.73 (m, 2H), 3.43-3.33 (m, 3H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.95-2.73 (m,2H), 2.44-2.13 (m,4H), 2.08-1.89 (m,3H), 1.43-1.28 (m,3H), 1.19-1.09 (m, 6H)。
475a		
476		LCMS m/z [M+1]: 718.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.31 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 5.46 (s, 0.56H), 5.33 (s, 1.6H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.52-4.45 (m, 2H), 4.38-4.25 (m, 3H), 3.58-3.45 (m, 6H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.69-2.49 (m, 1H), 2.47-2.09 (m, 6H), 2.07-1.99 (m, 1H)。
477		LCMS m/z [M+1]: 725.17 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.25-7.16 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.9Hz, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.99-4.89 (m, 1H), 4.37-4.24 (m, 2H), 3.93-3.81 (m, 2H), 3.80-3.64 (m, 2H), 3.58-3.47 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.26-3.13 (m, 3H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.85-2.71 (m, 1H), 2.69-2.56 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 1H), 2.24-2.10 (m, 2H), 2.04-1.87 (m, 3H), 1.61-1.49 (m, 3H)。

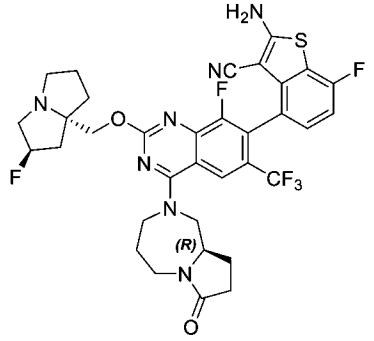
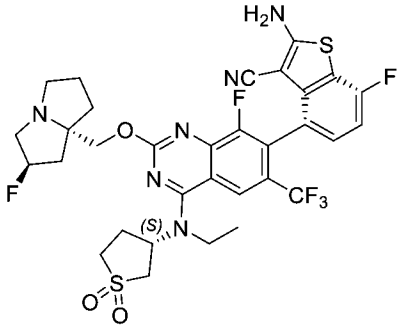
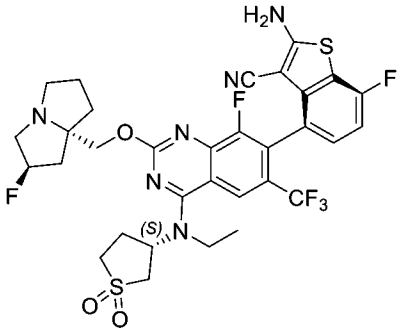
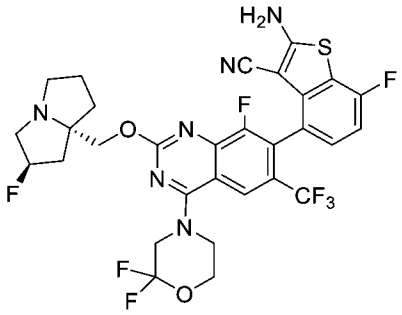
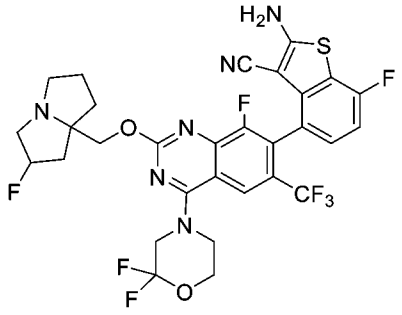
化合物編號	結構	分析數據
478		LCMS m/z [M+1]: 704.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.44 (s, 0.5H), 5.31 (s, 0.5H), 5.13 (s, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.48 (s, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.64-2.29 (m, 5H), 2.21 (s, 2H), 2.10 (s, 2H), 1.95 (s, 1H)。
479		LCMS m/z [M+1]: 716.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 5.24-5.16 (m, 1H), 4.44-4.16 (m, 4H), 3.62-3.54 (m, 3H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 2H), 3.21-3.07 (m, 3H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.43-1.88 (m, 10H)
479a		
480		LCMS m/z [M+1]: 732 1H-NMR (400 MHz, CD3OD-d): 8.16-8.19 (m, 1 H), 7.19-7.27 (m, 1 H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 5.18-5.40 (m, 2 H), 4.31-4.26 (m, 4 H), 3.89-4.03 (m, 3 H), 3.57-3.84 (m, 4 H), 3.35-3.43 (m, 3 H), 3.09 (s, 1 H), 1.93-2.39 (m, 9H)。
481		LCMS m/z [M+1]: 732 1H-NMR (400 MHz, CD3OD-d): 8.48 (s, 1 H), 8.21-8.19 (s, 1 H), 7.04-7.21 (m, 1 H), 6.90-7.01 (m, 1 H), 5.46 (s, 0.5 H), 5.33 (s, 0.5 H), 5.21-5.33 (m, 1 H), 4.17-4.38 (m, 4 H), 3.94-4.00 (m, 3 H), 3.77-3.94 (m, 2 H), 3.66-3.77 (m, 5 H), 3.50-3.31 (m, 1 H), 1.98-2.25 (m, 9H)。

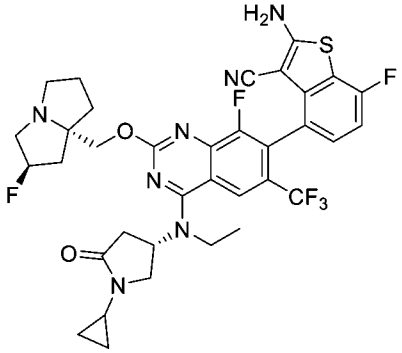
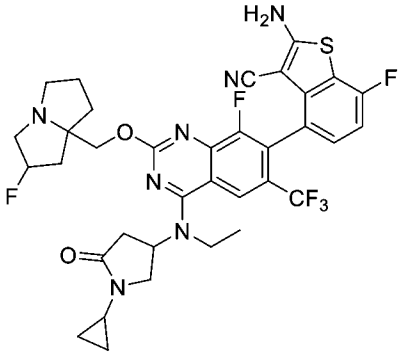
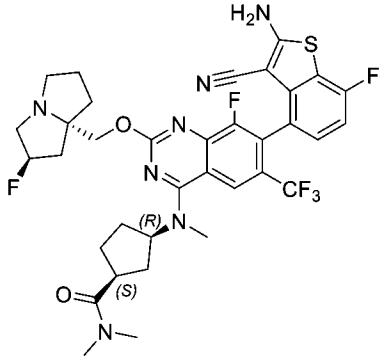
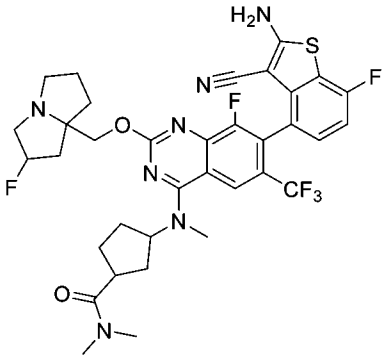
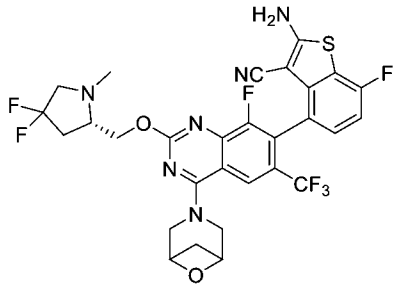
化合物編號	結構	分析數據
481a		
482		LCMS m/z [M+1]: 704.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 4.68-4.76 (m, 1H), 4.12-4.23 (m, 2H), 3.75-3.90 (m, 4H), 3.47 (s, 1H), 2.95-3.07 (m, 2H), 2.79-2.93 (m, 4H), 2.13-2.40 (m, 4H), 1.86-2.05 (m, 4H), 1.51-1.55 (m, 3H)。
482a		
483		LCMS m/z [M+1]: 725.22 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 5.9 (s, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 5.15 (s, 2H), 4.61-4.24 (m, 6H), 3.56-3.33 (m, 3H), 3.12 (s, 1H), 2.46-2.17 (m, 3H), 2.12-1.83 (m, 4H), 0.97-0.83 (m, 2H), 0.74-0.61 (m, 2H)。
483a		

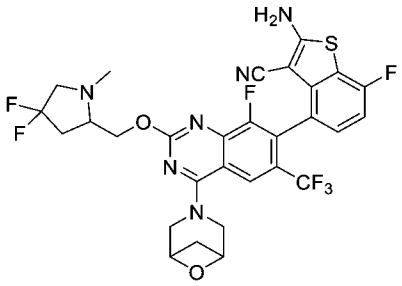
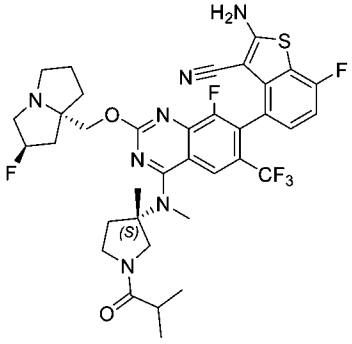
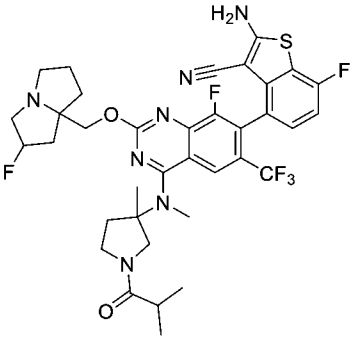
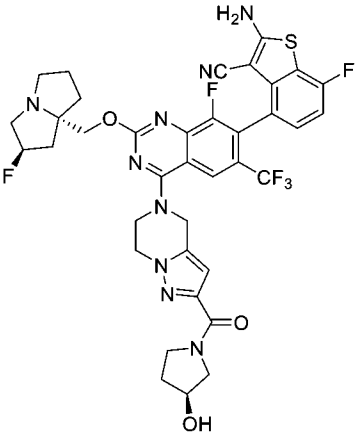
化合物編號	結構	分析數據
484		LCMS m/z [M+1]: 699.20 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.28-7.18 (m, 1H), 7.03 (t, J=8.9 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.52 (s, 0.5H), 5.39 (s, 0.5H), 5.21 (s, 2H), 4.64-4.31 (m, 6H), 3.88-3.45 (m, 4H), 2.62-2.40 (m, 2H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.26-1.95 (m, 6H)。
484a		
485		LCMS m/z [M+1]: 770.24 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.12 (s, 2H), 4.52-4.21 (m, 6H), 3.86-3.70 (m, 4H), 3.27-2.97 (m, 8H), 2.38-2.11 (m, 3H), 2.04-1.88 (m, 3H)。
485a		

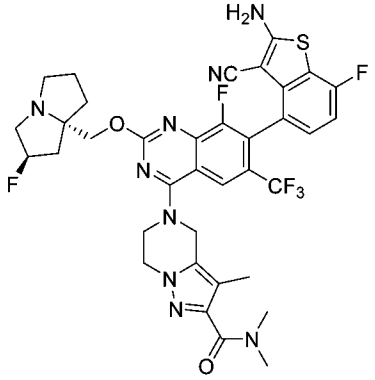
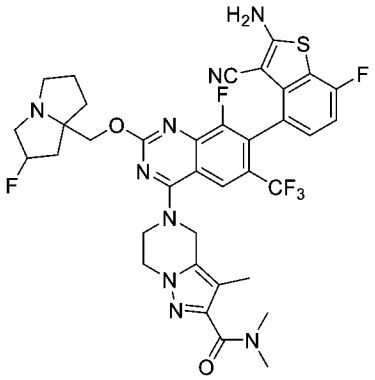
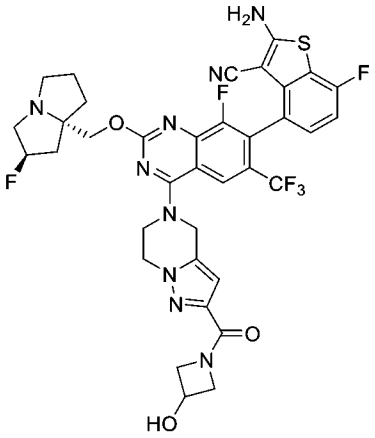
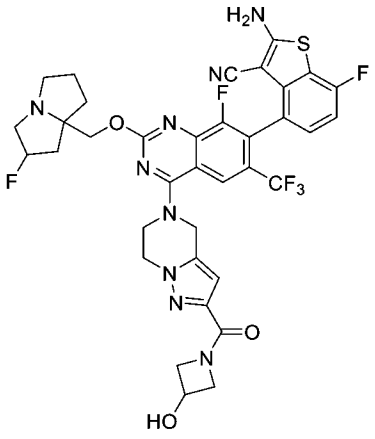
化合物編號	結構	分析數據
486		LCMS m/z [M+1]: 711 1H-NMR (400 MHz, CD3OD-d): 8.28 (s, 1 H), 7.25-7.22 (m, 1 H), 7.03 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 5.47-5.34 (m, 3 H), 4.80-4.78 (m, 2 H), 4.50-4.41 (m, 4 H),3.57-3.48 (m, 3 H),3.20-3.19 (m, 1 H), 2.52-2.25 (m, 3 H), 2.19-2.09 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 1 H)。
486a		
487		LCMS m/z [M+1]: 716.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.55 (s, 0.5H), 5.43 (s, 0.5H), 4.67-4.49 (m, 2H), 4.42-4.34 (d, 1H), 4.30-4.11 (m, 4H), 4.08-4.00 (m, 1H),3.90-3.68 (m, 3H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.67-2.42 (m, 4H), 2.40-1.98 (m, 8H), 1.62-1.56 (m, 1H)。
487a		

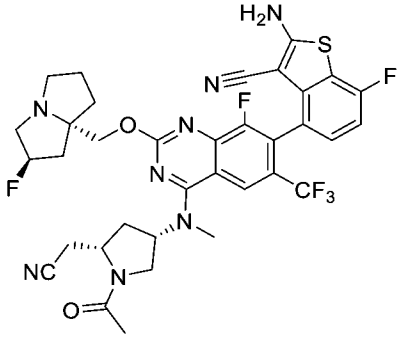
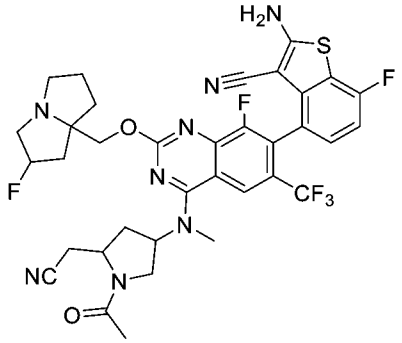
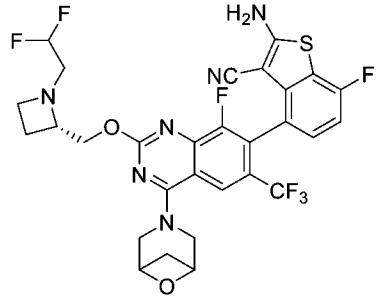
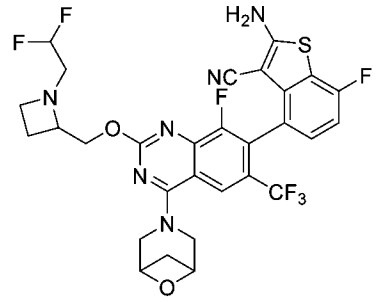
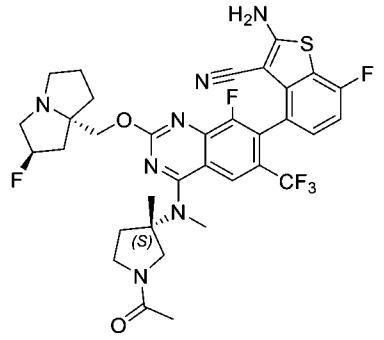
化合物編號	結構	分析數據
488		LCMS m/z [M+1]: 761.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.57 (s, 0.5H), 5.44 (s, 0.5H), 5.05-4.99 (m, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 4.77-4.67 (m, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 4.16-4.05 (m, 1H), 3.98-3.64 (m, 5H), 3.42-3.31 (m, 3H), 2.91 (s, 5H), 2.75-2.36 (m, 5H), 2.32-2.08 (m, 3H), 1.59-1.36 (m, 3H), 1.12-0.90 (m, 3H)。
488a		
489		LCMS m/z [M+1]: 748.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.50 (s, 0.5H), 5.36 (s, 0.5H), 4.94-4.87 (m, 2H), 4.80-4.74 (m, 2H), 4.57-4.48 (m, 2H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.54-3.41 (m, 3H), 3.23-3.15 (m, 1H), 2.56-2.37 (m, 4H), 2.19-1.95 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 3H), 1.04-0.94 (m, 3H)。
489a		

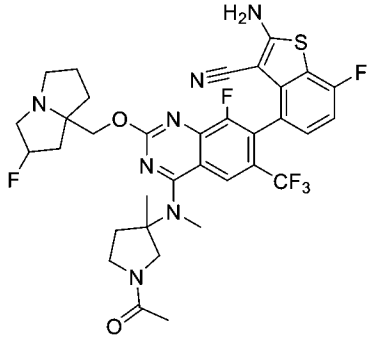
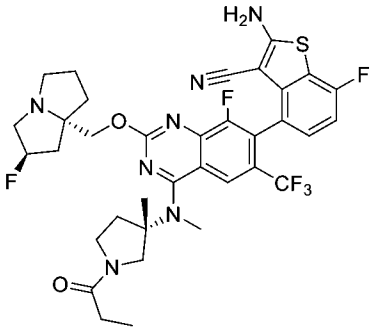
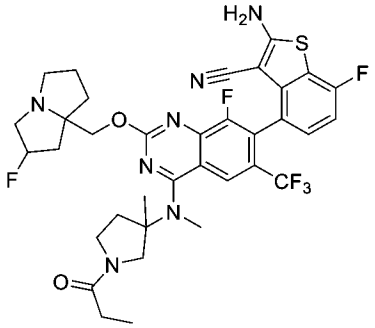
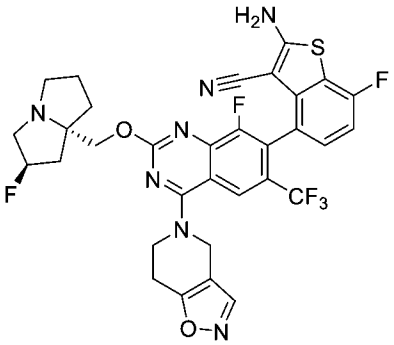
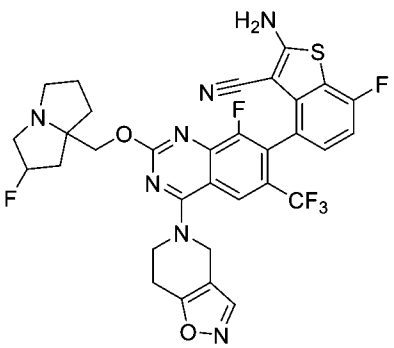
化合物編號	結構	分析數據
490		LCMS m/z [M+1]: 716.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.32-4.30 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.47 (m, 4H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.44 (t, 2H), 2.30-2.16 (m, 6H), 2.03-1.92 (m, 4H)。
491		LCMS m/z [M+1]: 725.17 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 5.64 (s, 0.5H), 5.52 (s, 0.5H), 4.92-4.85 (m, 1H), 4.76-4.64 (m, 2H), 4.11-3.82 (m, 6H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.57-3.42 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.96-2.69 (m, 2H), 2.69-2.53 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.63-1.55 (m, 3H)。
492		LCMS m/z [M+1]: 725.17 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 5.65 (s, 0.5H), 5.52 (s, 0.5H), 4.94-4.86 (m, 1H), 4.75-4.64 (m, 2H), 4.12-3.82 (m, 6H), 3.68-3.58 (m, 1H), 3.57-3.42 (m, 2H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.81-2.67 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.51-2.42 (m, 1H), 2.39-2.27 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 1H), 1.63-1.55 (m, 3H)。
494		LCMS m/z [M+1]: 732.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.20 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J=9.1 Hz, 1H), 5.36 (d, J=53.2 Hz, 1H), 5.12 (dt, J=16.9, 8.2 Hz, 1H), 4.37 (dd, J=21.4, 5.8 Hz, 2H), 3.43 (s, 6H), 3.14 (s, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.58-1.66 (m, 13H)。
494a		

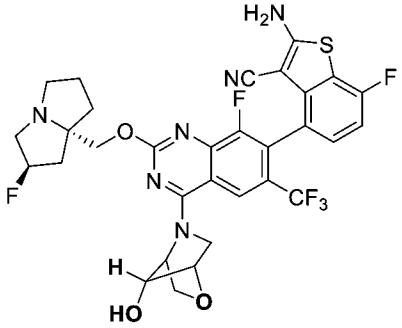
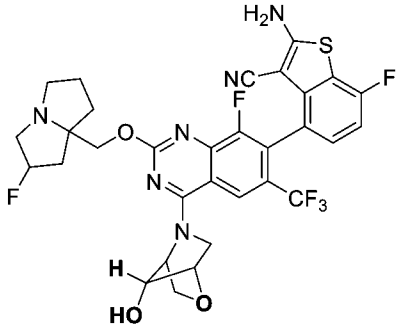
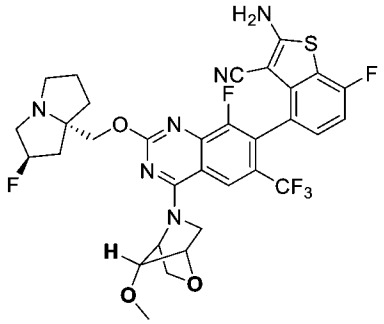
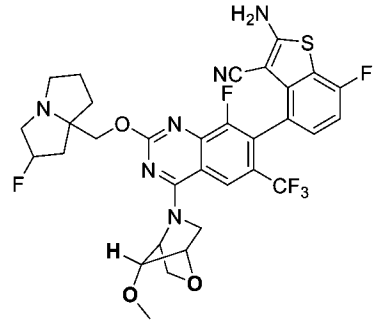
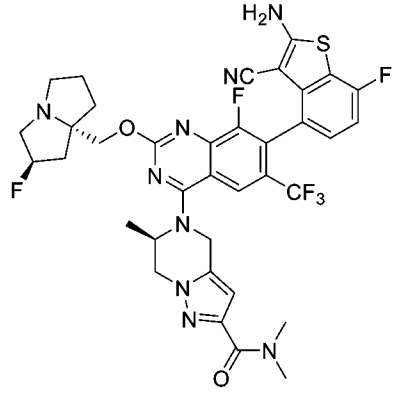
化合物編號	結構	分析數據
496		LCMS m/z [M+1]: 730.4 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.169 (s, 1H), 7.209 (t, 1H), 7.014 (t, 1H), 5.496 (s, 0.5H), 5.366 (s, 0.5H), 4.649 (s, 1H), 4.422-4.279 (m, 2H), 3.874-3.805 (m, 2H), 3.734-3.674 (m, 1H), 3.552-3.433 (m, 2H), 3.224-3.160 (m, 1H), 2.975-3.753 (m, 3H), 2.582-2.227 (m, 4H), 2.200-1.871 (m, 4H), 1.534 (t, 3H), 0.922-0.682 (m, 4H)。
496a		
497		LCMS m/z [M+1]: 732.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.20 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J=9.1 Hz, 1H), 5.36 (d, J=53.2 Hz, 1H), 5.12 (dt, J=16.9, 8.2 Hz, 1H), 4.37 (dd, J=21.4, 5.8 Hz, 2H), 3.43 (s, 6H), 3.14 (s, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.58-1.66 (m, 13H)。
497a		
498		LCMS m/z [M+1]: 653.2 1H-NMR (400 MHz, CD3OD-d): 8.61 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 7.05-6.99 (m, 1 H), 4.85-4.84 (m, 2 H), 4.57-4.48 (m, 4 H), 4.40 (s, 1 H), 4.03 (s, 1 H), 3.32-3.31 (m, 2 H), 3.07 (s, 1 H), 2.80-2.67 (m, 2 H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.50 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 2.29 (s, 1 H), 1.98 (t, J=7.6 Hz, 1 H)。

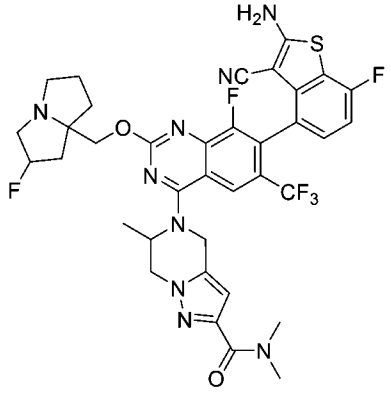
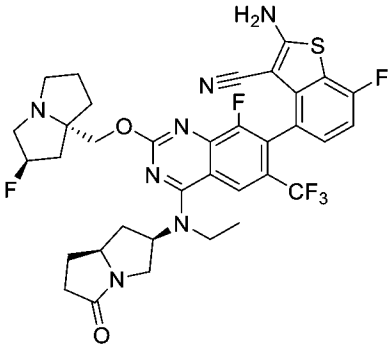
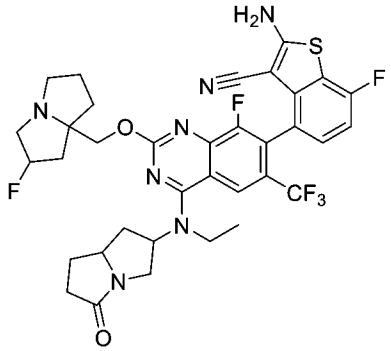
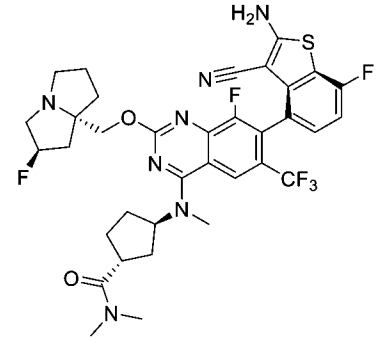
化合物編號	結構	分析數據
498a		
499		LCMS m/z [M+1]: 746.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.51 (s, 0.59H), 8.25 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.46-5.27 (m, 1H), 4.57-4.20 (m, 3H), 3.87-3.55 (m, 3H), 3.54-3.34 (m, 5H), 3.18-3.04 (m, 1H), 2.88-2.69 (m, 1H), 2.68-1.81 (m, 9H), 1.76-1.57 (m, 3H), 1.24-0.95 (m, 6H)。
499a		
500		LCMS m/z [M+1]: 798.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 8.65 (s, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 2.5H), 4.36-4.53 (m, 6H), 4.29-4.33 (m, 1H), 3.93-4.15 (m, 2H), 3.70-3.74 (m, 1H), 3.60-3.66 (m, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.02-3.08 (m, 1H), 1.94-2.40 (m, 10H)。

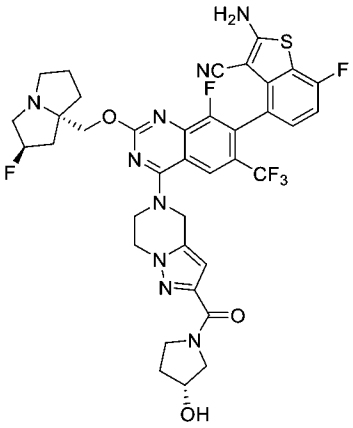
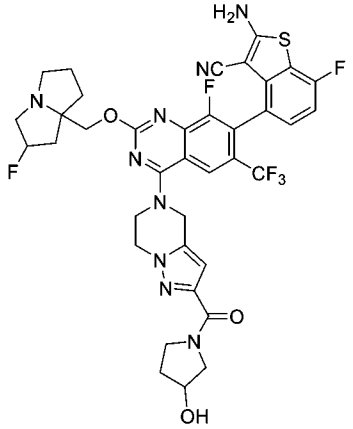
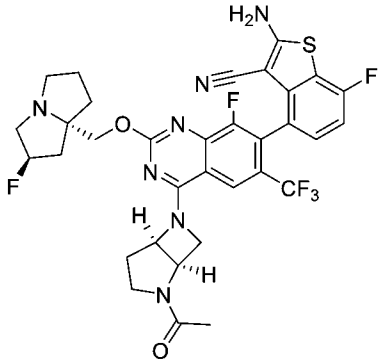
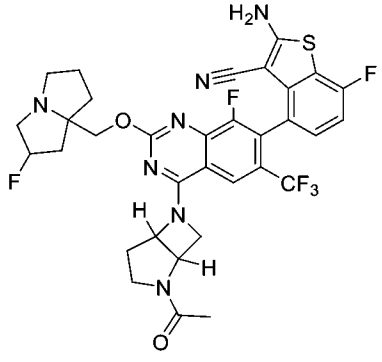
化合物編號	結構	分析數據
501		LCMS m/z [M+1]: 770.24 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.11 (s, 2H), 4.50-4.23 (m, 6H), 3.26-2.94 (m, 10H), 2.39-2.11 (m, 3H), 2.09-1.85 (m, 6H)。
501a		
502		LCMS m/z [M+1]: 784.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.55 (s, 0.5H), 5.42 (s, 0.5H), 5.28 (s, 2H), 4.77-4.80 (m, 1H), 4.47-4.61 (m, 7H), 4.32-4.38 (m, 2H), 3.88-3.92 (m, 1H), 3.72-3.80 (m, 3H), 3.34-3.38 (m, 1H), 2.53-2.65 (m, 2H), 2.33-2.47 (m, 1H), 2.23-2.27 (m, 2H), 2.09 (s, 1H)。
502a		

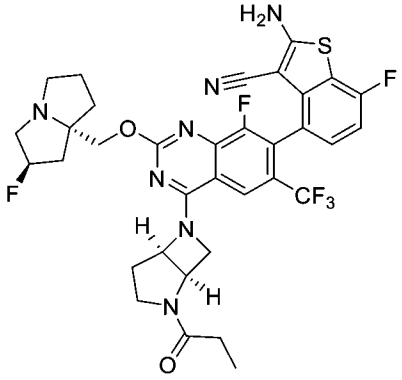
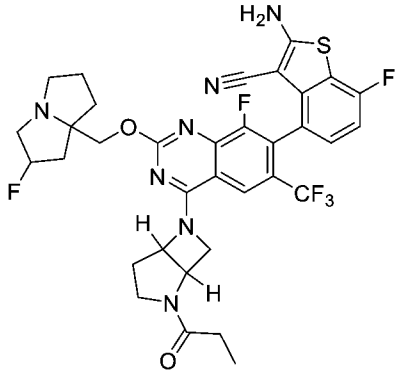
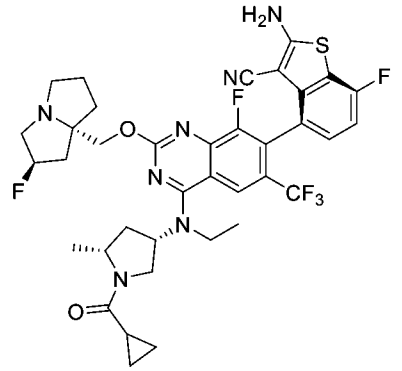
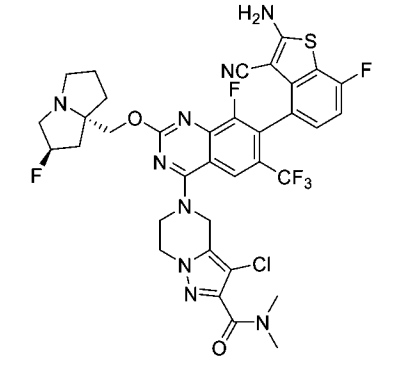
化合物編號	結構	分析數據
503		LCMS m/z [M+1]: 743.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.54 (s, 0.5H), 5.41 (s, 0.5H), 5.25 (t, 1H), 4.65-4.50 (m, 2H), 4.30 (d, 1H), 4.14 (t, 1H), 3.81-3.71 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.29-2.25 (m, 1H), 2.99 (d, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.65-2.46 (m, 2H), 2.35-2.07 (m, 8H)。
503a		
504		LCMS m/z [M+1]: 743.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.54 (s, 0.5H), 5.41 (s, 0.5H), 5.25 (t, 1H), 4.65-4.50 (m, 2H), 4.30 (d, 1H), 4.14 (t, 1H), 3.81-3.71 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.29-2.25 (m, 1H), 2.99 (d, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.65-2.46 (m, 2H), 2.35-2.07 (m, 8H)。
504a		
505		LCMS m/z [M+1]: 718.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ = 8.26 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.02 (d, J=9.1, 1H), 5.39 (d, J=29.9, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.44 (m, 3H), 3.48 (m, 7H), 3.13 (m, 2H), 2.08 (m, 11H), 1.70 (s, 3H)。

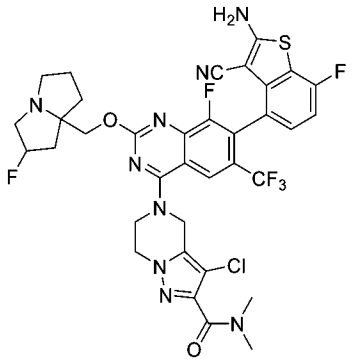
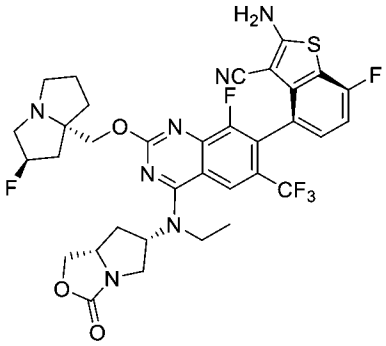
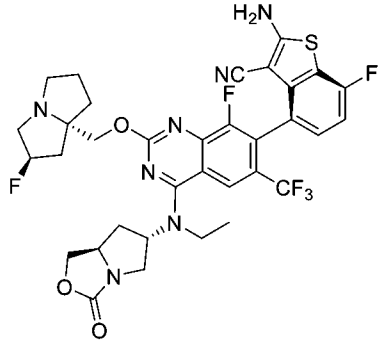
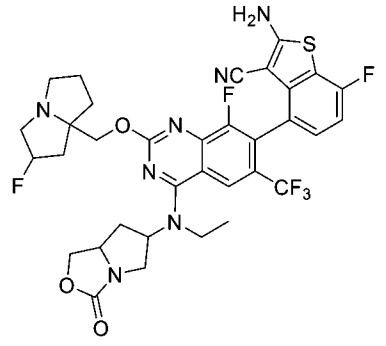
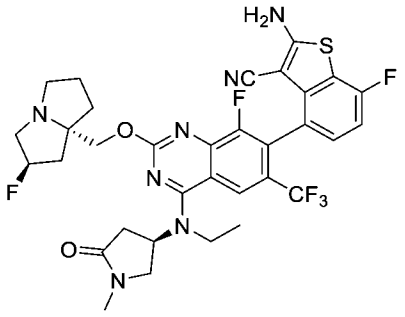
化合物編號	結構	分析數據
505a		
506		LCMS m/z [M+1]: 732.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.43 (s, 1H), 8.29-8.30 (m, 1H),7.21-7.22 (m, 1H), 7.01(t, J=8.8 Hz, 1H), 5.54-5.56 (m, 1H), 4.40-4.54 (m, 3H), 3.45-3.51 (m, 10H), 2.13-2.62 (m, 10H), 1.64-1.66 (m, 3H), 1.13-1.16 (m, 3H)
506a		
507		LCMS m/z [M+1]: 686.1 1H-NMR (400 MHz, CD3OD-d): 8.34 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.02 (t, J=9.6 Hz, 1 H), 5.43-5.30 (m, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.43-4.23 (m, 4 H), 3.48-3.38 (m, 3 H), 3.22-3.13 (m, 3 H), 2.47-2.21 (m, 3H), 2.08 (s, 2 H), 1.97 (s, 1 H)。
507a		

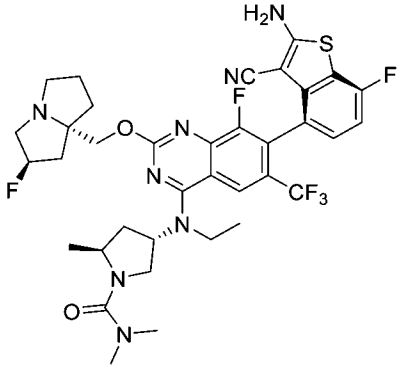
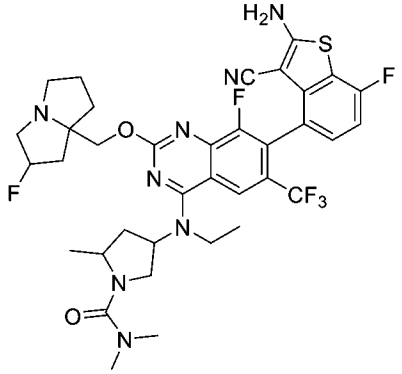
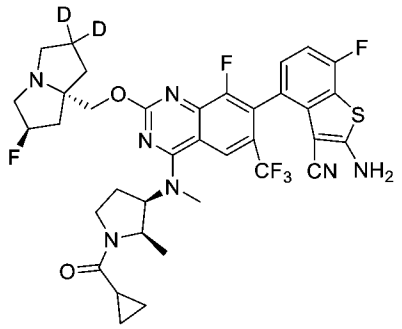
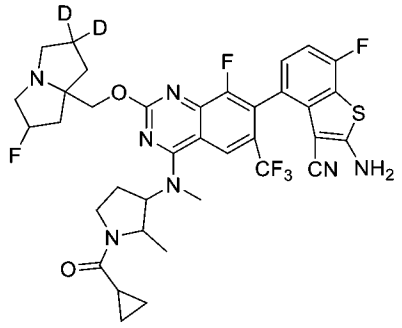
化合物編號	結構	分析數據
508		LCMS m/z [M+1]: 677.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.38 (s, 0.61H), 5.24 (s, 0.62H), 5.08 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.40-4.31 (m, 3H), 4.14-4.01 (m, 3H), 3.33-3.10 (m, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.39-1.90 (m, 6H)。
508a		
509		LCMS m/z [M+1]: 691.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 5.37 (s, 0.57H), 5.25 (d, J=14.8 Hz, 1.5H), 4.60 (s, 1H), 4.39-4.04 (m, 7H), 3.53 (s, 3H), 3.02 (s, 1H), 2.34-2.16 (m, 6H)。
509a		
510		LCMS m/z [M+1]: 770.0 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.06-6.96 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 5.42-5.30 (m, 2H), 5.22-5.12 (m, 1H), 5.02-4.92 (m, 1H), 4.67-4.55 (m, 1H), 4.38-4.13 (m, 3H), 3.51-3.34 (m, 2H), 3.26-3.00 (m, 8H), 2.33-2.09 (m, 3H), 2.03-1.84 (m, 3H), 1.45-1.28 (m, 3H)。

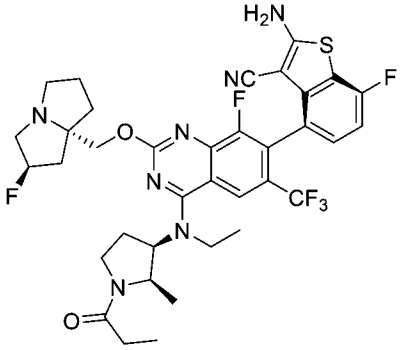
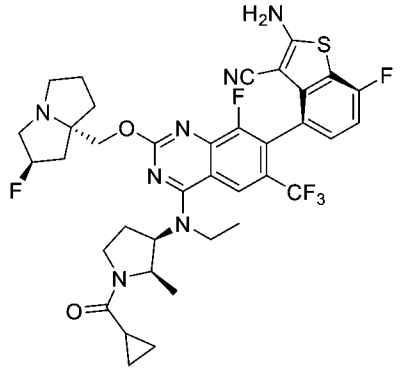
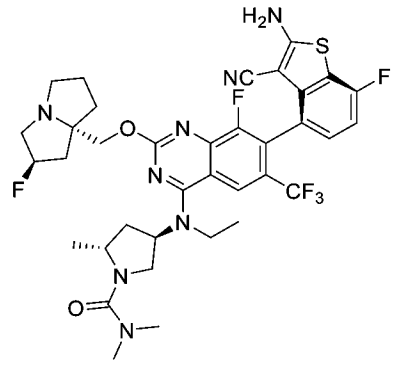
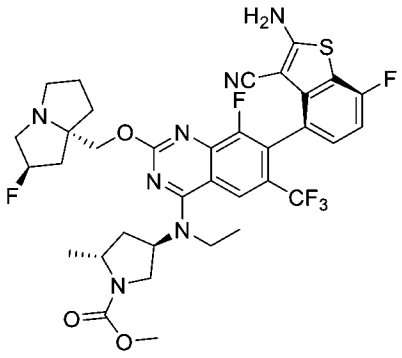
化合物編號	結構	分析數據
510a		
511		LCMS m/z [M+1]: 730.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.16 (s, 0.5H), 5.19-5.10 (m, 1H), 4.34-4.18 (m, 2H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.93-3.70 (m, 3H), 3.55-3.47 (m, 1H), 3.42-3.32 (m, 1H), 3.26-3.21 (m, 1H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 3H), 2.05-1.88 (m, 4H), 1.49-1.44 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 3H)。
511a		
512		LCMS m/z [M+1]: 732.3 1H-NMR (400 MHz, CD3OD-d): 8.30 (s, 1 H), 7.21 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.01 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 5.28-5.19 (m, 2 H), 4.44 (t, J=11.2 Hz, 1 H), 4.37 (d, J=10.8 Hz, 1 H),3.48-3.35 (m, 7 H),3.15 (s, 3 H),3.09-3.08 (m, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 2.48-1.83 (m, 12H)。

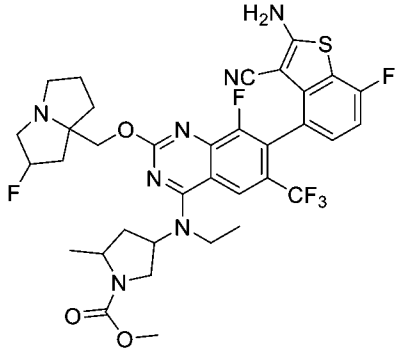
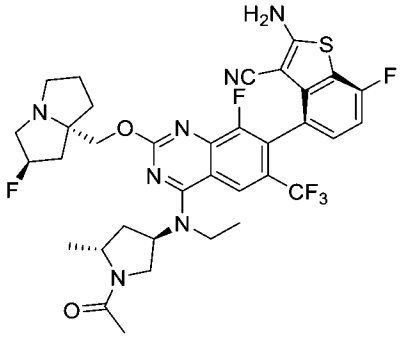
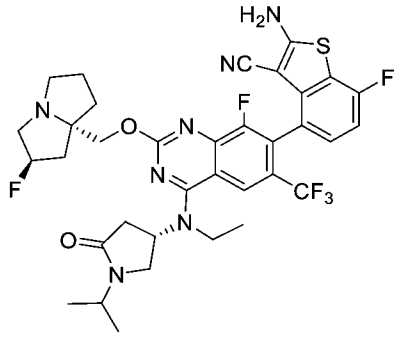
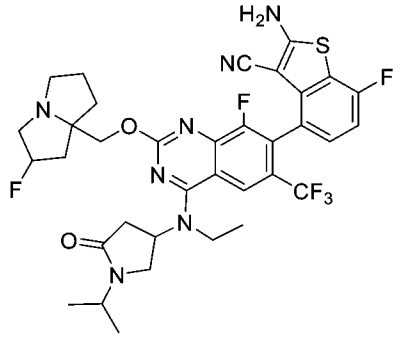
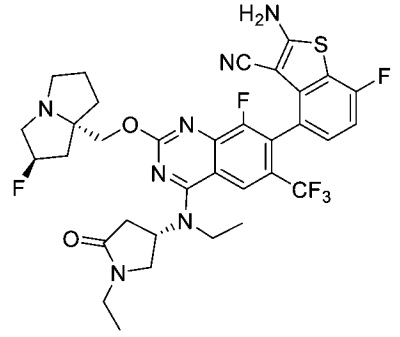
化合物編號	結構	分析數據
513		LCMS m/z [M+1]: 798.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.24 (s, 2.5H), 4.33-4.53 (m, 6H), 4.26-4.29 (m, 1H), 3.97-4.11 (m, 2H), 3.60-3.74 (m, 2H), 3.19-3.24 (m, 3H), 2.98-3.02 (m, 1H), 2.12-2.36 (m, 3H), 1.88-2.08 (m, 5H)。
513a		
514		LCMS m/z [M+1]: 702.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.06 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.66 (s, 0.5H), 5.55 (s, 0.5H), 5.47 (s, 0.5H), 5.34 (s, 0.5H), 4.92 (t, 2H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 4.10-3.85 (m, 2H), 3.72-3.48 (m, 4H), 3.25-3.17 (m, 1H), 2.70-2.25 (m, 5H), 2.20-1.90 (m, 6H)。
514a		

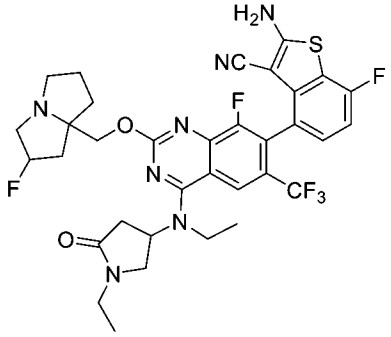
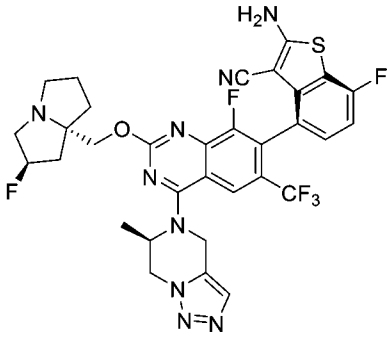
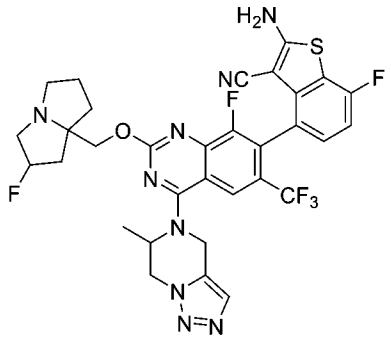
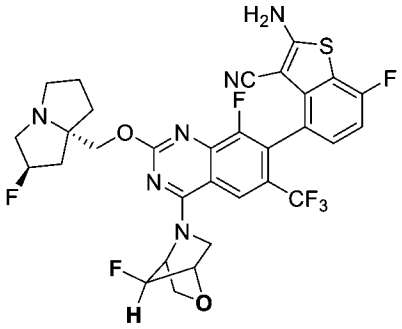
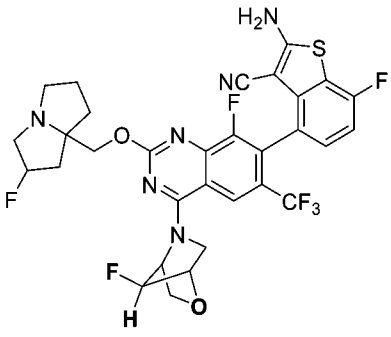
化合物編號	結構	分析數據
515		LCMS m/z [M+1]: 716.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.06 (s, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.66 (s, 0.5H), 5.52 (s, 0.5H), 5.44 (s, 0.5H), 5.31 (s, 0.5H), 4.93 (s, 2H), 4.46 (t, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.05 (t, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.75-3.37 (m, 4H), 3.21-3.13 (m, 1H), 2.67-2.44 (m, 3H), 2.39-1.94 (m, 7H), 1.20-1.07 (m, 3H)。
515a		
516		LCMS m/z [M+1]: 758.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.257 (s, 1H), 7.216 (t, 1H), 7.011 (t, 1H), 5.392 (s, 0.5H), 5.257 (s, 0.5H), 4.839 (m, 1H), 4.394-4.248 (m, 3H), 4.090 (m, 1H), 3.911-3.855 (m, 3H), 3.126-3.061 (m, 2H), 2.772 (s, 1H), 2.572 (m, 1H), 2.293-2.182 (m, 4H), 2.158-2.030 (m, 5H), 1.470-1.371 (m,6H), 0.896-0.797 (m, 4H)。
517		LCMS m/z [M+1]: 790.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.60 (s, 0.5H), 5.47 (s, 0.5H), 4.69-4.59 (m, 2H), 4.28-4.24 (m, 1H), 4.00-3.86 (m, 6H), 3.41 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.59-2.16 (m, 8H), 1.81-1.68 (m, 6H)。

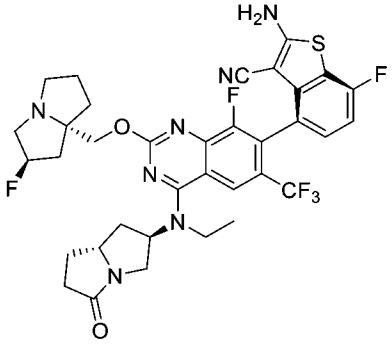
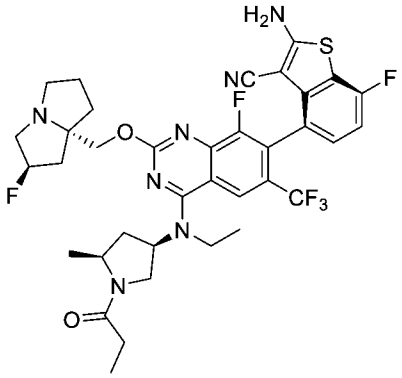
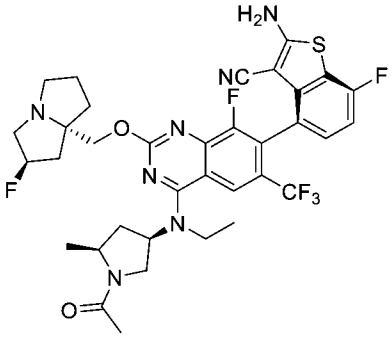
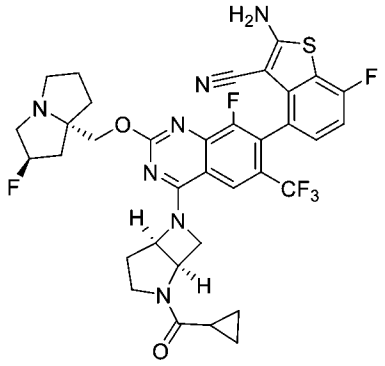
化合物編號	結構	分析數據
517a		
518		LCMS m/z [M+1]: 732.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.97-5.01 (m, 1H), 4.59-4.63 (m, 1H), 4.37-4.40 (m, 1H), 4.21-4.32 (m, 3H), 3.61-3.86 (m, 4H), 3.45 (s, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.18-2.45 (m, 5H), 1.91-2.02 (m, 3H), 1.46-1.50 (m, 3H)。
519		LCMS m/z [M+1]: 732.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.20 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.41 (s, 0.63H), 5.28 (s, 0.55H), 4.85-4.76 (m, 2H), 4.63-4.56 (m, 1H), 4.47-4.18 (m, 3H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.95-3.78 (m, 2H), 3.48-3.34 (m, 4H), 3.13(s, 1H), 2.52-1.94 (m, 8H), 1.53-1.49 (m, 3H)。
519a		
520		LCMS m/z [M+1]: 704.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.28-7.18 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.49 (s, 0.5H), 5.35 (s, 0.5H), 4.70 (s, 1H), 4.34-4.18 (m, 2H), 3.96-3.72 (m, 4H), 3.69-3.38 (m, 3H), 3.18 (s, 1H), 2.95 (m, 4H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.53-2.18 (m, 3H), 2.06 (m, 3H), 1.55 (m, 3H)。

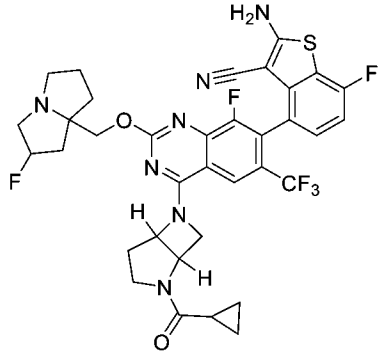
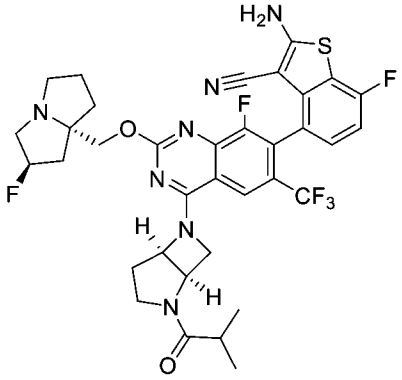
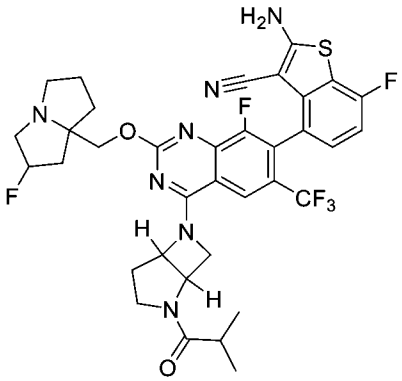
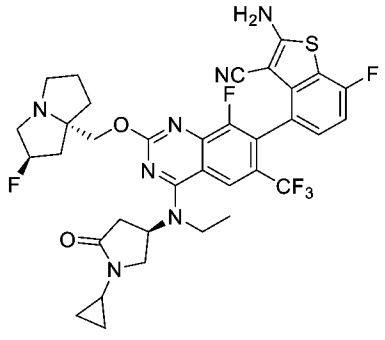
化合物編號	結構	分析數據
521		LCMS m/z [M+1]: 761.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.01(t, J=8.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J=56 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.49-4.35 (m, 2H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.84-3.71(m, 2H), 3.58-3.48 (m, 4H), 3.23-3.17 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.60-1.96 (m, 8H), 1.37-1.36 (m, 3H), 1.21(d, J=6.4Hz, 3H)。
521a		
522		LCMS m/z [M+1]: 746.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.41-8.44 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.03 (t, J=8.88 Hz, 1H), 5.55 (d, J=52.74 Hz, 1H), 4.93-5.00 (m, 1H), 4.59-4.83 (m, 3H), 3.66-4.06 (m, 8H), 3.43-3.50 (m, 1H), 2.29-2.77 (m, 6H), 1.81-1.87 (m, 1H), 0.83-1.26 (m, 7H)。
522a		

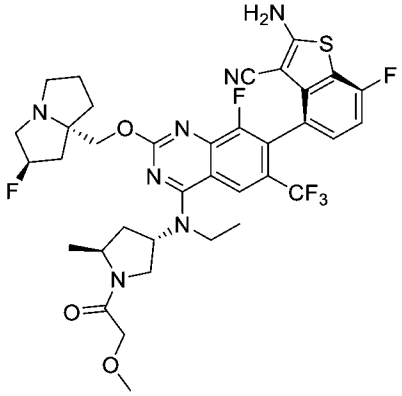
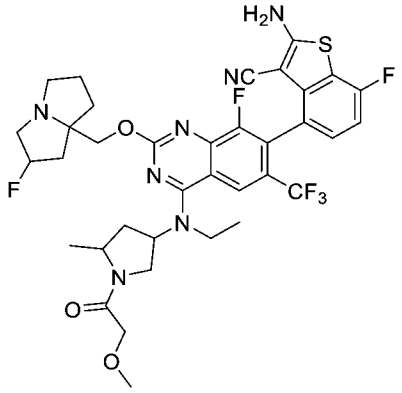
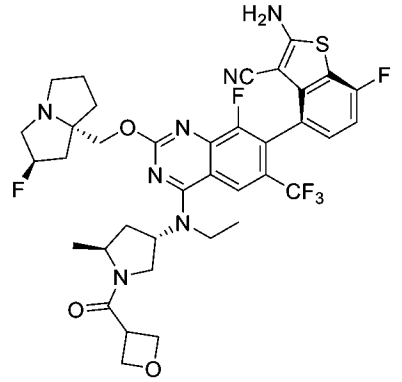
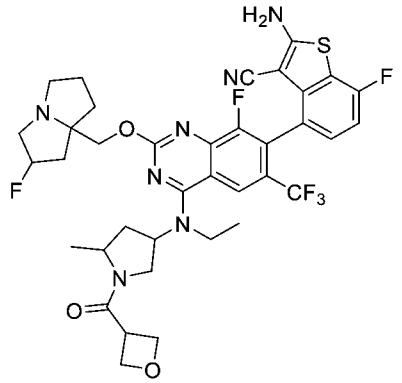
化合物編號	結構	分析數據
523		LCMS m/z [M+1]: 746.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.48 (s, 0.5H), 5.30 (s, 0.5H), 5.04-4.91 (m, 1H), 4.76-4.66 (m, 1H), 4.47-4.31 (m, 2H), 4.07-3.76 (m, 3H), 3.58-3.35 (m, 3H), 3.25-3.05 (m, 2H), 2.56-1.96 (m, 10H), 1.42-1.33 (m, 3H), 1.18-0.94 (m, 6H)。
524		LCMS m/z [M+1]: 758.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.39-8.29 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.45-5.41 (m, 0.5H), 5.32-5.28 (m, 0.5H), 5.13-5.08 (m, 0.5H), 5.01-4.97 (m, 0.5H), 4.79-4.68 (m, 1H), 4.47-4.30 (m, 2H), 4.11-3.68 (m, 4H), 3.57-3.34 (m, 3H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.68-2.30 (m, 4H), 2.19-1.82 (m, 5H), 1.62-1.21 (m, 6H), 1.16-0.89 (m, 4H)
525		LCMS m/z [M+1]: 761.27 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.23 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H),5.16 (s, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 4.38-4.27 (m, 2H), 4.07-3.85 (m, 3H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.61-3.65 (m,1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.21-2.11 (m,2H), 2.09-1.84 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 3H), 1.26-1.21 (m, 3H)。
526		LCMS m/z [M+1]: 748.24 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.24-5.15 (m, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.29-4.19 (m, 2H), 3.98-3.71 (m, 6H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.43-2.10 (m, 5H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.49-1.41 (m, 3H), 1.33-1.30 (m, 3H)。

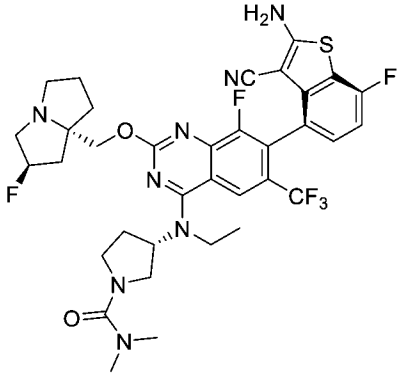
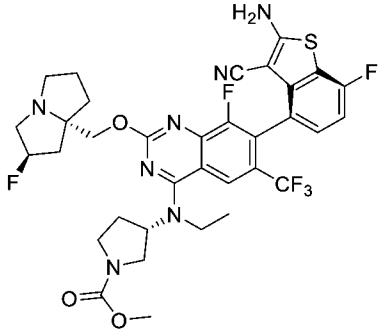
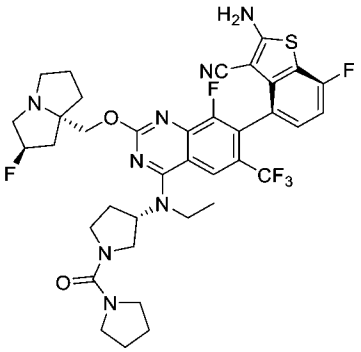
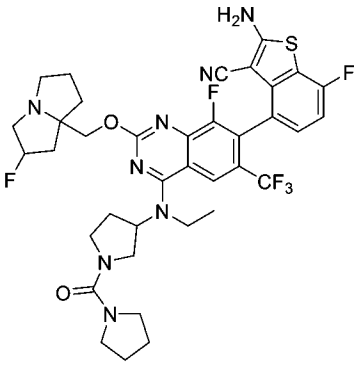
化合物編號	結構	分析數據
526a		
527		LCMS m/z [M+1]: 732.25 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.09-7.00 (m, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.30-5.18 (m, 1.5H), 4.49-4.31 (m, 2H), 4.29-4.24 (m, 1H), 4.05-3.86 (m, 2H), 3.84-3.67 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.48-1.81 (m, 11H), 1.49-1.29 (m, 6H)。
528		LCMS m/z [M+1]: 732.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.190 (s, 1H), 7.214-7.200 (s, 1H), 7.018 (t, 1H), 5.486 (s, 0.5H), 5.349 (s, 0.5H), 4.426-4.340 (m, 3H), 3.934-3.864 (m, 3H), 3.717-3.688 (m, 2H), 3.570 (s, 2H), 3.028-2.959 (m, 1H), 2.869-2.801 (m, 2H), 2.508-2.219 (m, 4H), 2.153 (m, 2H), 2.031 (m, 2H), 1.543-1.532 (m, 3H), 1.218-1.201 (m, 6H)。
528a		
529		LCMS m/z [M+1]: 718.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.181 (s, 1H), 7.233-7.200 (s, 1H), 7.017 (t, 1H), 5.486 (s, 0.5H), 5.378 (s, 0.5H), 4.731 (m, 1H), 4.393-4.298 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.968-3.836 (m, 3H), 3.778-3.713 (m, 1H), 3.631-3.478 (m, 3H), 3.223 (m, 1H), 3.016-2.958 (m, 1H), 2.886-2.815 (m, 1H), 2.508-2.251 (m, 4H), 3.142-1.932 (m, 4H), 1.546 (t, 3H), 1.200 (t, 3H)。

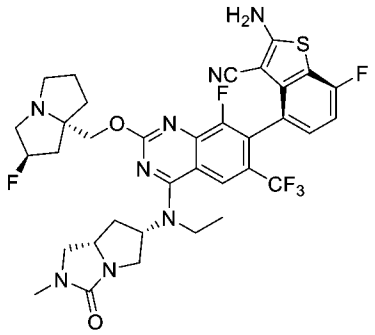
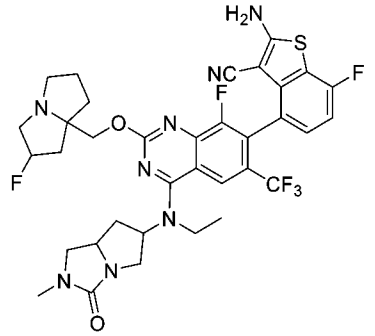
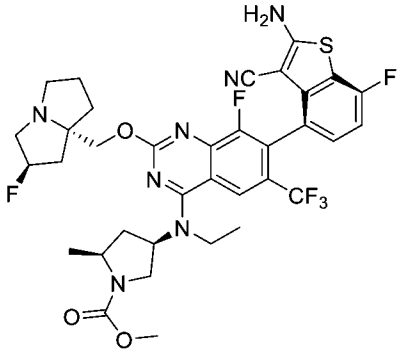
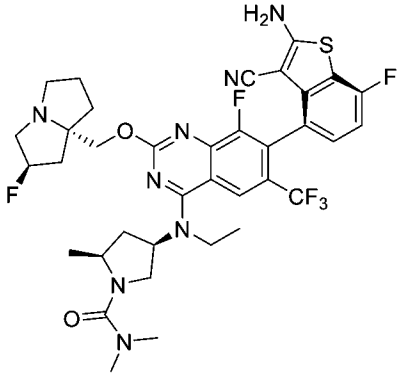
化合物編號	結構	分析數據
529a		
530		LCMS m/z [M+1]: 700.20 1H-NMR (400 MHz, CD3OD-d): 8.51 (brs, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.02 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 5.43-5.39 (m, 3 H), 5.24 (s, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 4.58 (d, J=12.4 Hz, 1 H), 4.47 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 4.36 (d, J=10.8 Hz, 1 H), 4.14-4.09 (m, 1 H), 3.52-3.39 (m, 3 H), 3.13 (s, 1 H), 2.45-2.21 (m, 3 H), 2.09-1.96 (m, 3 H), 1.80 (d, J=6.0 Hz, 1 H)。
531a		
531		LCMS m/z [M+1]: 679.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.51 (s, 0.5H), 5.41 (s, 0.45H), 5.37 (s, 1H), 5.34 (s, 0.39 H), 5.28 (s, 0.47H), 4.63-4.55 (m, 1H), 4.43-4.26 (m, 4H), 4.10 (d, J=10 Hz, 1H), 3.58-3.32 (m, 3H), 3.13 (s, 1H), 2.40-1.93 (m, 6H)。
531a		

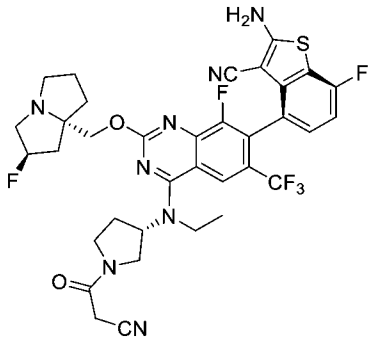
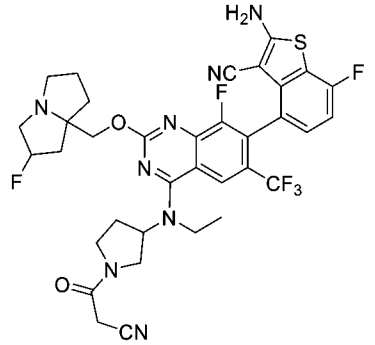
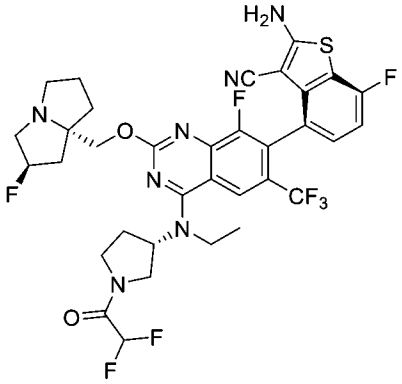
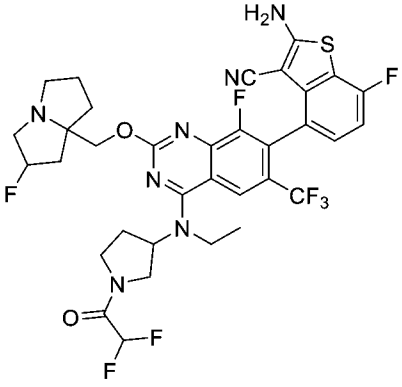
化合物編號	結構	分析數據
532		LCMS m/z [M+1]: 730.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.40 (s, 0.57H), 5.26 (s, 0.65H), 4.91 (s, 1H), 4.67 (d, J=8 Hz, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.75-3.35 (s, 2H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.51-1.79 (m, 13H), 1.50-1.47 (m, 3H)。
533		LCMS m/z [M+1]: 746.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.23-7.10 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.37 (s, 0.63H), 5.24 (s, 0.58H), 4.98-4.86 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 2 H), 4.14-4.05 (m,2H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.38-1.89 (m, 10H), 1.47-1.42 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 3H)。
534		LCMS m/z [M+1]: 732.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.38 (s, 0.65H), 5.24 (s, 0.59H), 4.83-4.73 (m, 1H), 4.34-4.29 (m, 2 H), 4.11-4.03 (m,2H), 3.89-3.73 (m, 3H), 3.15-3.26 (m, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.34-1.90 (m, 11H), 1.48-1.29 (m, 6H)。
535		LCMS m/z [M+1]: 728.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.07 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.68 (s, 0.5H), 5.55 (s, 0.5H), 5.47 (d, 1H), 5.32 (s, 0.5H), 5.17 (s, 0.5H), 4.93 (s, 1H), 4.47 (t, 1H), 4.38-4.17 (m, 2H), 4.02 (t, 1H), 3.80-3.35 (m, 4H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.75-2.45 (m, 2H), 2.40-2.07 (m, 5H), 2.03-1.80 (m, 2H), 0.94-0.75 (m, 4H)。

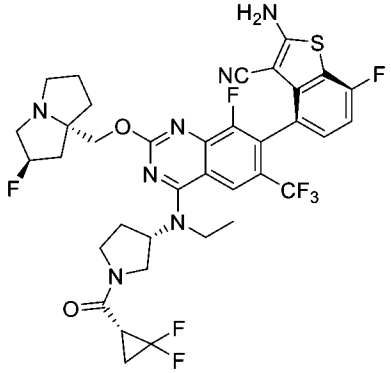
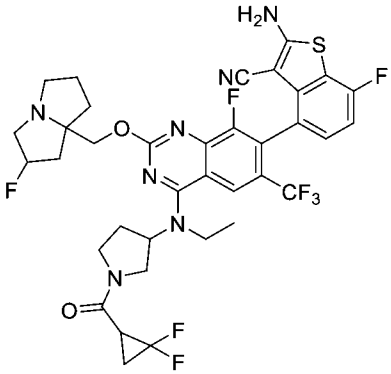
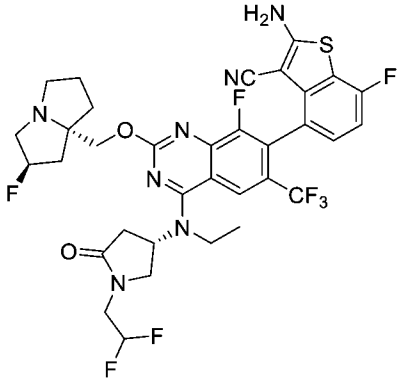
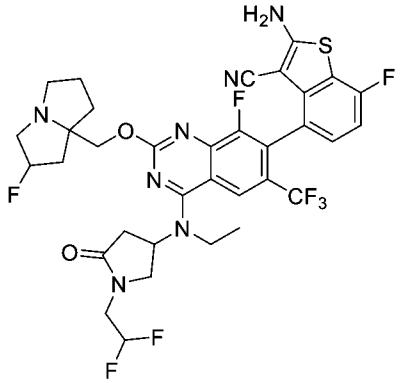
化合物編號	結構	分析數據
535a		
536		LCMS m/z [M+1]: 730.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.06 (s, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.67 (s, 0.5H), 5.53 (s, 0.5H), 5.44 (s, 0.5H), 5.30 (s, 0.5H), 5.06-4.90 (m, 2H), 4.45 (t, 1H), 4.36-4.27 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 4.00-3.85 (m, 1H), 3.60-3.36 (m, 3H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.94-2.54 (m, 3H), 2.50-2.18 (m, 4H), 2.14-1.90 (m, 3H), 1.20-1.04 (m, 6H)。
536a		
537		LCMS m/z [M+1]: 730.0 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H) 5.62-5.49 (m, 1H), 4.57-4.49 (m, 3H), 3.84-3.63 (m, 7H), 3.40 (m, 1H), 2.95-1.92 (m, 9H), 1.564 (m, 3H), 0.86-0.73 (m, 4H)。

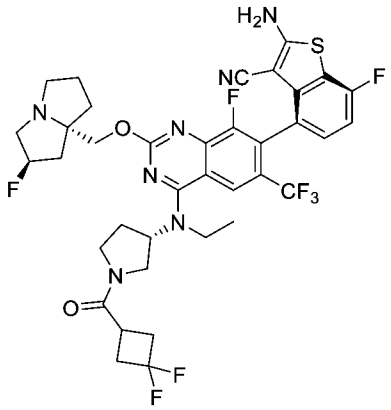
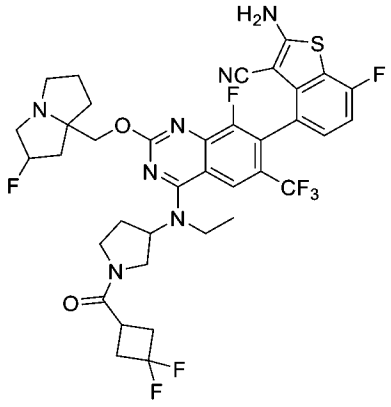
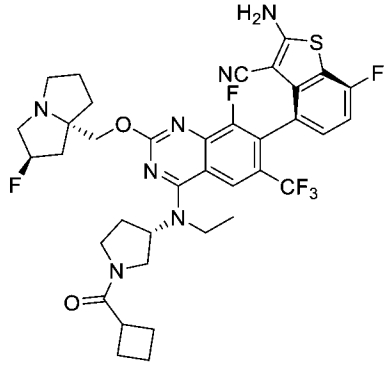
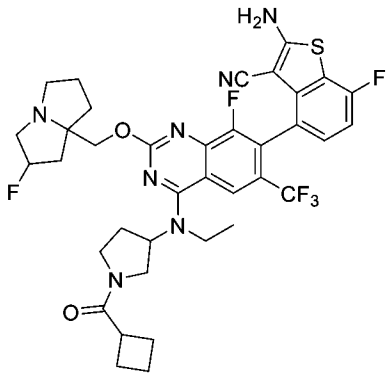
化合物編號	結構	分析數據
538		LCMS m/z [M+1]: 762.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.011 (t, J=5.2 Hz, 1H), 5.40-5.20 (m, 2H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.33-4.23 (m, 2H), 4.16-4.08 (m, 2H), 4.06-3.70 (m, 4H), 3.44-3.42 (m, 4H), 3.24-3.20 (m, 1H), 3.10-3.04 (M, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.36-1.92(m, 8H), 1.46-1.45 (m, 3H), 1.30-1.25 (m, 3H)。
538a		
539		LCMS m/z [M+1]: 774.2 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ8.23 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.43-5.20 (m, 2H), 4.99-4.92 (m, 2H), 4.41-4.23 (m, 2H), 4.21-4.09 (m, 1H), 3.95-3.70 (m, 3H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 4H), 3.13 (s, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.50-1.82 (m, 8H), 1.43 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)。
539a		

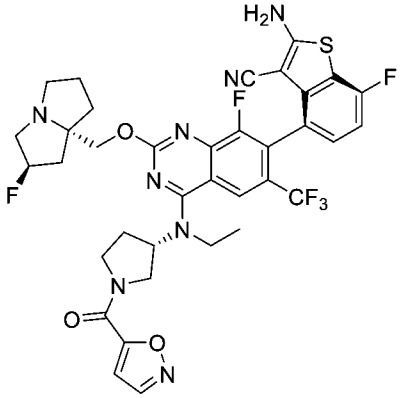
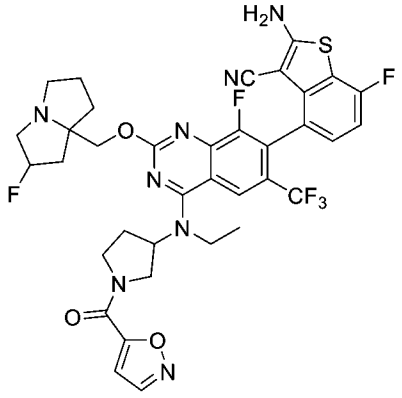
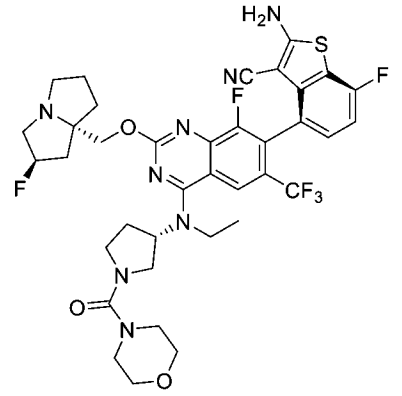
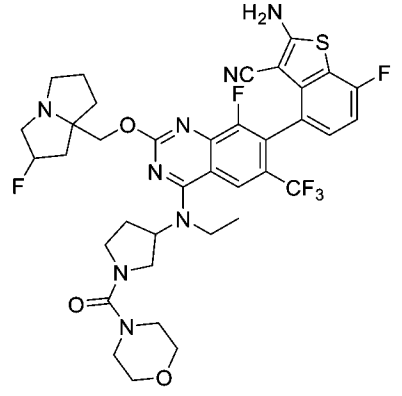
化合物編號	結構	分析數據
540		LCMS m/z [M+1]: 747.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.64 (s, 2H), 5.58 (s, 0.5H), 5.45 (s, 0.5H), 5.01-5.05 (m, 1H), 4.55-4.67 (m, 2H), 3.71-3.96 (m, 6H), 3.53-3.65 (m, 3H), 3.34-3.41 (m, 1H), 2.89 (s, 6H), 2.27-2.67 (m, 7H), 2.09-2.15 (m, 1H), 1.47 (t, 3H)。
541		LCMS m/z [M+1]: 734.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.58-6.64 (m, 2H), 5.58 (s, 0.5H), 5.45 (s, 0.5H), 5.02-5.04 (m, 1H), 4.54-4.61 (m, 2H), 3.72-3.90 (m, 9H), 3.37-3.63 (m, 3H), 3.21-3.25 (m, 1H), 2.27-2.67 (m, 7H), 2.09 (s, 1H), 1.46-1.47 (m, 3H)。
542		LCMS m/z [M+1]: 774.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 6.99-7.03 (m, 1H), 5.44 (s, 0.5H), 5.31 (s, 0.5H), 4.99-5.03 (m, 1H), 4.33-4.44 (m, 2H), 3.86-3.92 (m, 3H), 3.40-3.69 (m, 10H), 3.14 (s, 1H), 2.31-2.44 (m, 4H), 2.09-2.21 (m, 3H), 1.83-1.91 (m, 5H), 1.44-1.48 (m, 3H)。
542a		

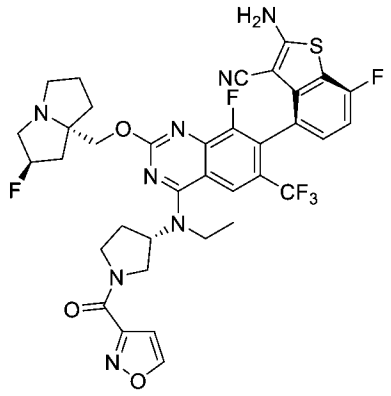
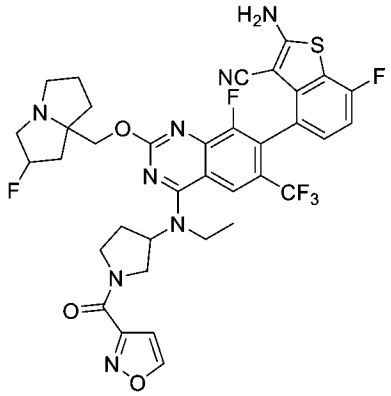
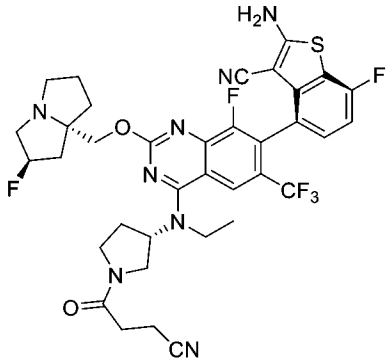
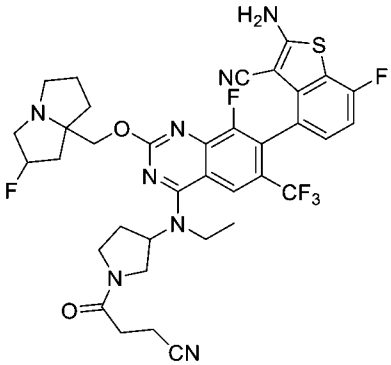
化合物編號	結構	分析數據
543		LCMS m/z [M+1]: 745.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.22 (s, 1.5H), 4.20-4.31 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.45-3.76 (m, 6H), 3.18-3.22 (m, 3H), 2.99 (s, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.88-2.35 (m, 8H), 1.37 (s, 3H)。
543a		
544		LCMS m/z [M+1]: 748.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.40 (s, 0.68H), 5.26 (s, 0.63H), 4.91 (s, 1H), 4.45-4.25 (m, 2H), 4.12 (s, 1H), 4.03-3.82 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 3.43-3.33 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.38-1.92 (m, 8H), 1.43 (d, J=5.6 Hz, 6H)。
545		LCMS m/z [M+1]: 761.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.37 (s, 0.61H), 5.24 (s, 0.60H), 4.68 (s, 1H), 4.28 (d, J=13.2 Hz, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.93-3.65 (m, 5H), 3.25 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.48 (s, 1H), 2.20-1.89 (m, 8H), 1.44 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.30 (d, J=5.6 Hz, 3H)。

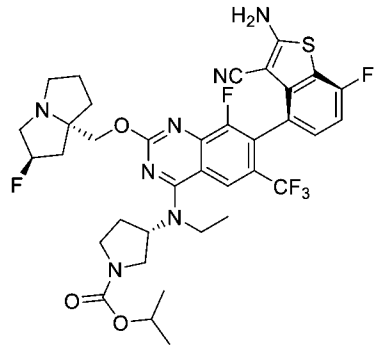
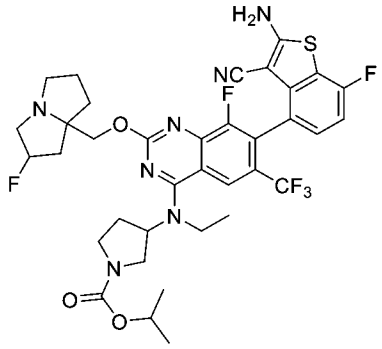
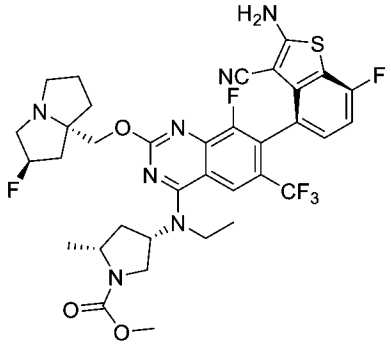
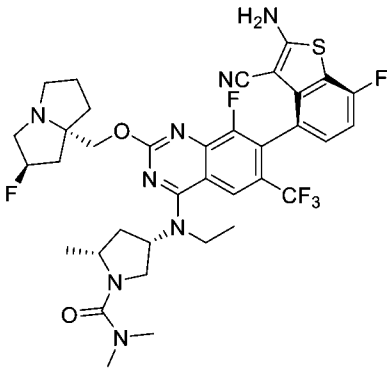
化合物編號	結構	分析數據
546		LCMS m/z [M+1]: 743.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.48 (brs, 0.65H), 8.26 (s, 1H), 7.27-7.16 (m, 1H), 7.02 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.51-5.35 (m, 1H), 5.07-4.96 (m, 1H), 4.55-4.33 (m, 2H), 4.11-3.38 (m, 9H), 3.29-3.21 (m, 3H), 2.64-1.92 (m, 8H), 1.56-1.34 (m, 3H)。
546a		
547		LCMS m/z [M+1]: 754.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 8.21-8.53 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.96-5.04 (m, 1H), 4.22-4.33 (m, 2H), 3.71-4.07 (m, 5H), 3.30-3.57 (m, 2H),3.25-3.34 (m, 2H), 3.04-3.05 (m, 1H), 2.25-2.58 (m, 5H), 2.01-2.13 (m, 2H), 1.90-1.91 (m, 1H), 1.44-1.50 (m, 3H)。
547a		

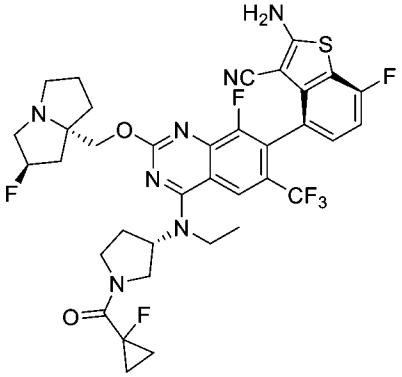
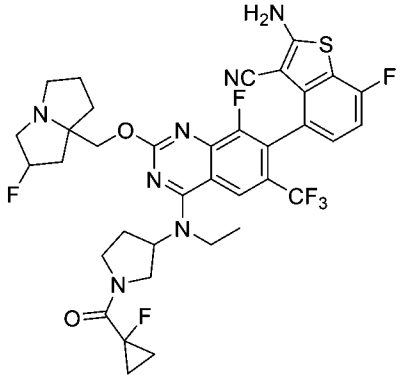
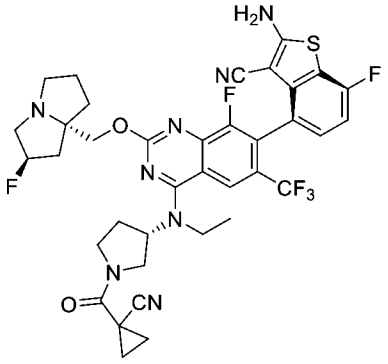
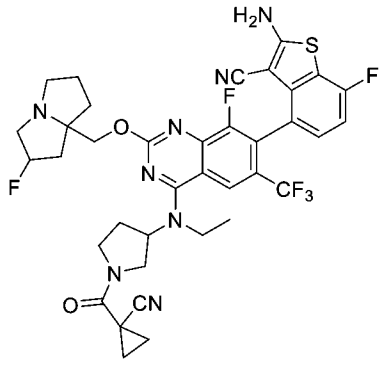
化合物編號	結構	分析數據
548		LCMS m/z [M+1]: 780.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.17-4.97 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.15-4.04 (m, 1H), 3.99-3.77 (m, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.54-3.34 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.67-1.73 (m, 11H), 1.48 (m, 3H)。
548a		
549		LCMS m/z [M+1]: 754.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.187 (s, 1H), 7.218-7.201 (m, 1H), 7.018 (t, 1H), 6.253 (s, 0.3H), 6.115 (s, 0.6H), 5.976 (s, 0.3H), 5.496 (s, 0.5H), 5.356 (s, 0.5H), 4.756 (s, 1H), 4.392-4.365 (m, 2H), 4.042 (m, 1H), 3.890-3.821 (m, 3H), 3.672 (d, 1H), 3.553 (m, 2H), 3.216 (s, 1H), 2.951-2.893 (m, 2H), 2.372-2.139 (m,7H), 1.997 (s,1H), 1.547 (t,3H)。
549a		

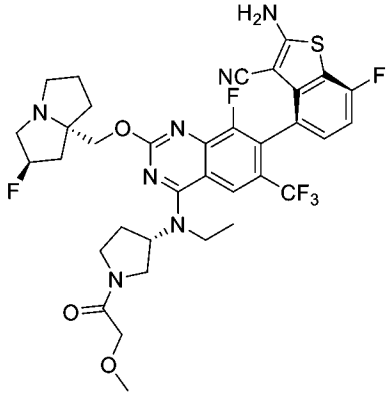
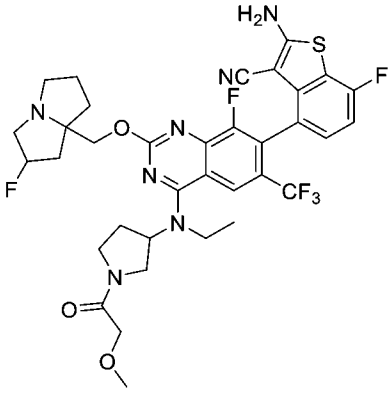
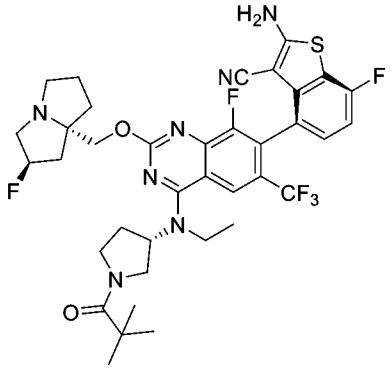
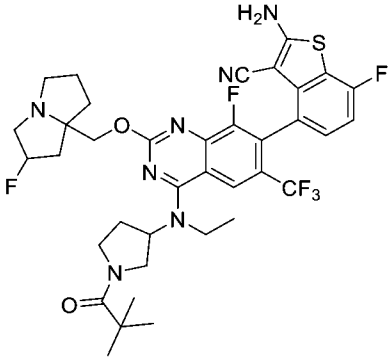
化合物編號	結構	分析數據
550		LCMS m/z [M+1]: 794.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.242 (s, 1H), 7.205 (t, 1H), 7.011 (t, 1H), 5.376 (s, 0.5H), 5.241 (s, 0.5H), 5.055-4.985 (m, 1H), 4.326-4.205 (m, 2H), 4.022 (m, 1H), 3.850 (d, 2H), 3.684-3.601 (m, 1H), 3.478-3.447 (m, 1H), 3.230-3.216 (m, 2H), 3.040 (m, 1H), 2.851-2.814 (m, 3H), 2.507-2.143 (m, 5H), 2.005 (m, 2H), 1.930-1.886 (m, 1H), 1.458-1.442 (m, 3H), 1.348-1.285 (m, 2H), 0.963-0.915 (m, 2H)。
550a		
551		LCMS m/z [M+1]: 758.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.96-5.01 (m, 1H), 4.21-4.33 (m, 2H), 3.97 (t, 1H), 3.76-3.87 (m, 3H), 3.61 (t, 1H), 3.35-3.52 (m, 3H), 3.28-3.30 (m, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.13-2.50 (m, 9H), 2.00-2.07 (m, 3H), 1.87-1.89 (m, 2H), 1.42-1.47 (m, 3H)。
551a		

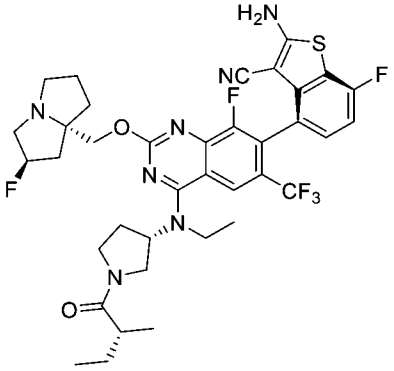
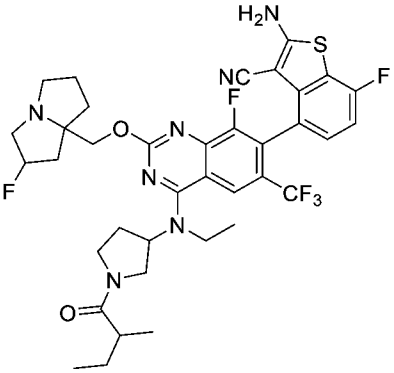
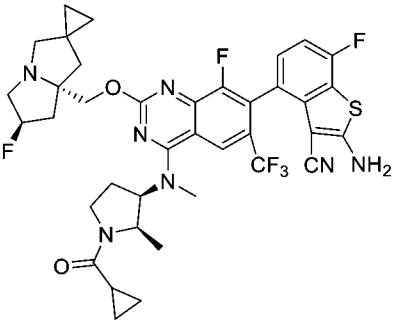
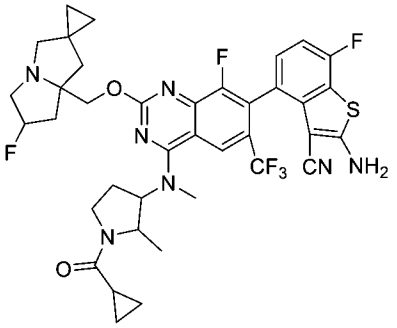
化合物編號	結構	分析數據
552		LCMS m/z [M+1]: 771.1 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.51-8.57 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.93-7.08 (m, 2H) 5.46 (s, 0.5 H), 5.33 (s, 0.5H), 5.02-5.10 (m, 1H), 4.16-4.52 (m, 4H), 4.03-4.13 (m, 1H), 3.83-3.99 (m, 3H), 3.62-3.75 (m, 1H), 3.49-3.60 (m, 2H), 3.21 (s, 1 H), 2.31-2.62 (m, 4H), 2.06-2.27 (m, 3H), 1.94-2.04 (m, 1H), 1.44-1.58 (m, 3H)。
552a		
553		LCMS m/z [M+1]: 789.27 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.27 (s, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 5.35 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 5.05-4.97 (m, 1H), 4.38-4.21 (m, 2H), 3.96-3.92 (m, 3H), 3.78-3.53 (m, 7H), 3.48-3.35 (m, 3H), 3.29-3.14 (m,4H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.45-2.12 (m, 5H), 2.06-1.87 (m, 3H), 1.51-1.39 (m, 3H)。
553a		

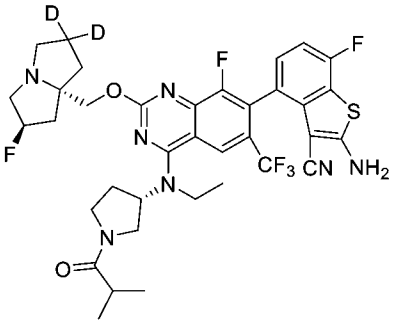
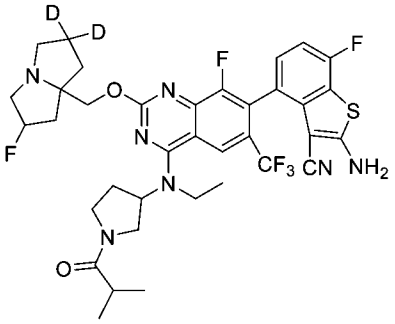
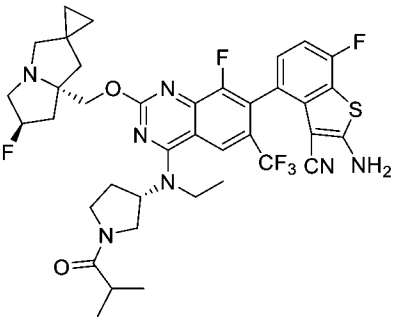
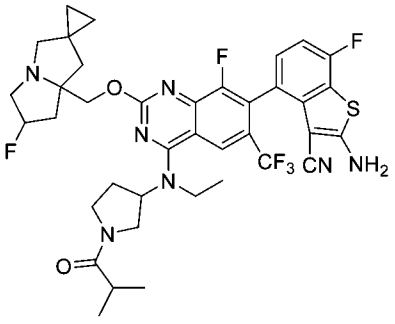
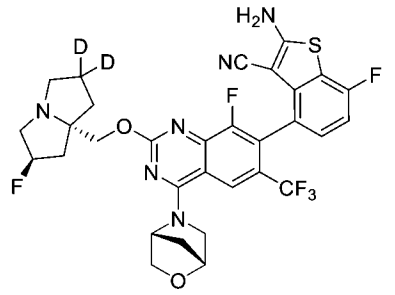
化合物編號	結構	分析數據
554		LCMS m/z [M+1]: 771.22 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.82-8.80 (m, 1H), 8.46 (s, 1H),8.29-8.28 (m, 1H), 7.23 (s, 1H) 7.04-6.99 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.51 (s, 0.5H), 5.38 (s, 0.5H), 5.04-4.85 (m, 1H), 4.54-4.11 (m, 4H), 4.11-3.88 (m, 4H), 3.87-3.63 (m, 4H), 2.45-2.26 (m, 4H), 2.24-2.17(m, 3H), 2.01-1.93(m, 1H), 1.49-1.28 (m, 3H)。
554a		
555		LCMS m/z [M+1]: 757.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.51 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.22 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.02 (t, J=9.2 Hz, 1 H)), 5.21 (d, J=90.8 Hz, 1 H), 5.08-5.01 (m, 1H), 4.46-4.33 (m, 2H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.94-3.85 (m, 3H), 3.75-3.60 (m, 2H), 3.53-3.44 (m, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.82-2.73 (m, 4H), 2.59-1.97 (m, 8H), 1.50-1.45 (m, 3 H)。
555a		

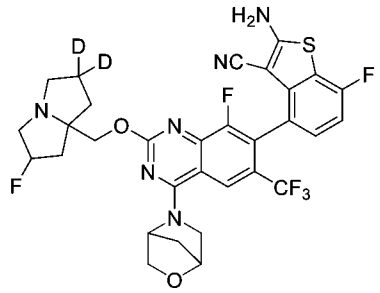
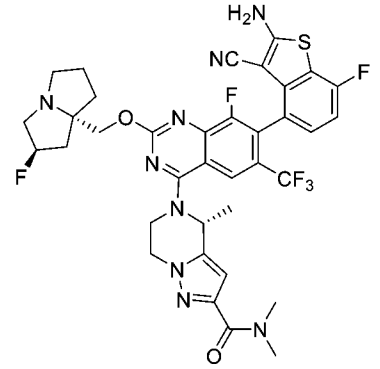
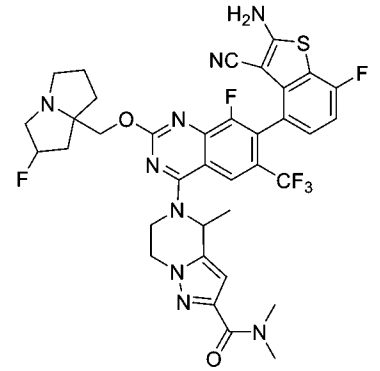
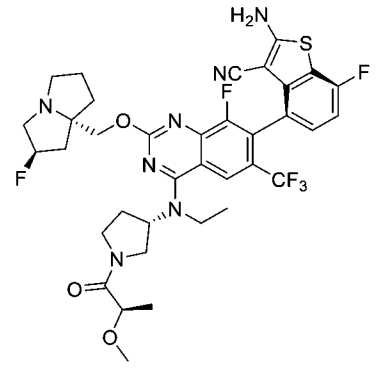
化合物編號	結構	分析數據
556		LCMS m/z [M+1]: 762.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.22 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.01 (t, J=8.4 Hz, 1 H)), 5.34 (d, J=53.6 Hz, 1 H), 5.04-5.00 (m, 1H), 4.37-4.30 (m, 2H), 3.94-3.85 (m, 3H), 3.44-3.31 (m, 4H), 3.07 (s, 1H), 2.44-1.92 (m, 8H), 1.45 (t, J=6.4 Hz, 3 H)。
556a		
557		LCMS m/z [M+1]: 748.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.37-4.24 (m, 2H), 4.16-4.08 (m, 1H), 3.99-3.82 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.51 (t, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.62-3.54 (m, 1H), 2.41-1.84 (m, 8H), 1.46-1.37 (m, 6H)。
558		LCMS m/z [M+1]: 761.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.33 (d, 1H), 4.25-4.14 (m, 2H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.95-3.84 (m, 2H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.37-1.85 (m, 8H), 1.46 (t, 3H), 1.29 (d, 3H)。

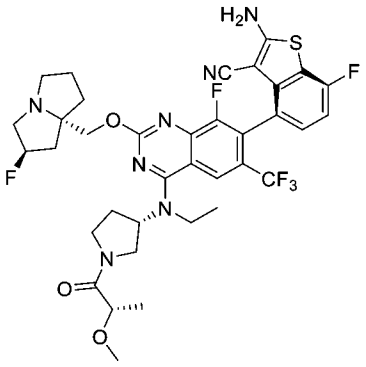
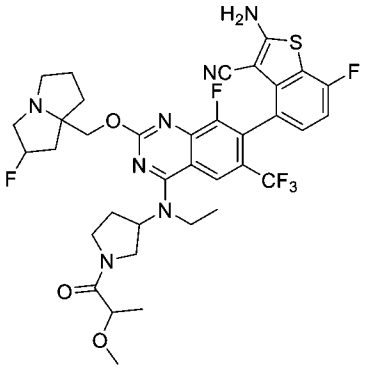
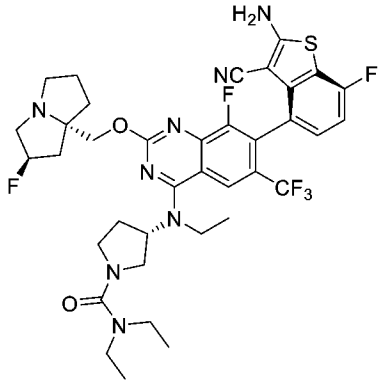
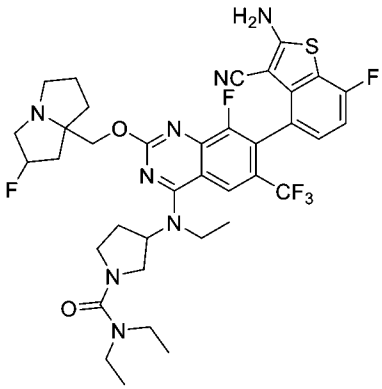
化合物編號	結構	分析數據
559		LCMS m/z [M+1]: 762.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.00-5.09 (m, 1H), 4.22-4.39 (m, 3H), 3.84-4.09 (m, 4H), 3.47-3.71 (m, 1H), 3.23-3.25 (m, 3H), 3.00-3.06 (m, 1H), 2.22-2.55 (m, 4H), 2.11-2.18 (m, 1H), 1.87-2.02 (m, 3H), 1.45-1.48 (m, 3H), 1.32-1.39 (m, 2H), 1.21-1.26 (m, 2H)。
559a		
560		LCMS m/z [M+1]: 769.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 5.04-5.11 (m, 1H), 4.23-4.51 (m, 3H), 3.85-4.03 (m, 4H), 3.47-3.69 (m, 1H), 3.16-3.25 (m, 3H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.21-2.59 (m, 4H), 2.12-2.17 (m, 1H), 1.87-2.01 (m, 3H), 1.67-1.71 (m, 1H), 1.45-1.56 (m, 6H)。
560a		

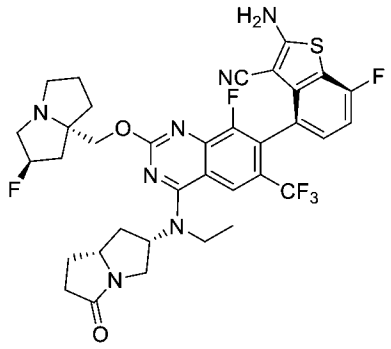
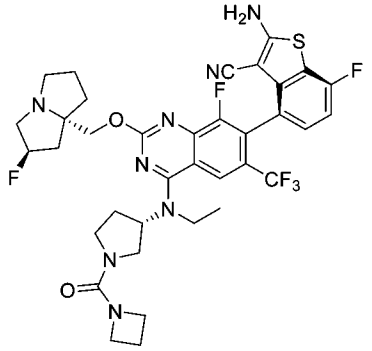
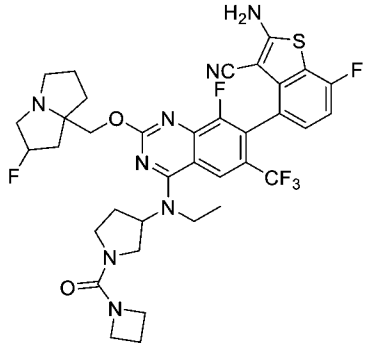
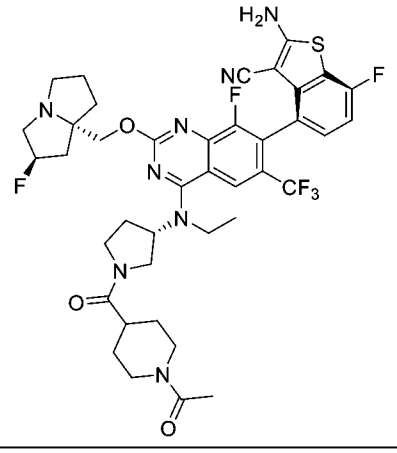
化合物編號	結構	分析數據
561		LCMS m/z [M+1]: 748.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.95-5.06 (m, 1H), 4.20-4.33 (m, 2H), 4.00-4.16 (m, 3H), 3.84-3.92 (m, 3H), 3.54-3.70 (m, 2H), 3.41-3.48 (m, 3H), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.01-3.07 (m, 1H), 2.34-2.54 (m, 2H), 2.13-2.28 (m, 3H), 1.86-2.02 (m, 3H), 1.43-1.48 (m, 3H)。
561a		
562		LCMS m/z [M+1]: 760.3 1H NMR (400 MHz, CD3CD) δ 8.25 (S, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.03-4.99 (m, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 3.87-6.84 (m, 2H), 3.74-3.46 (m, 3H), 3.29-3.20 (m, 3H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.45-2.20 (m, 4H), 2.16-2.10 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.44 (t, 3H), 1.29 (s, 9H)。
562a		

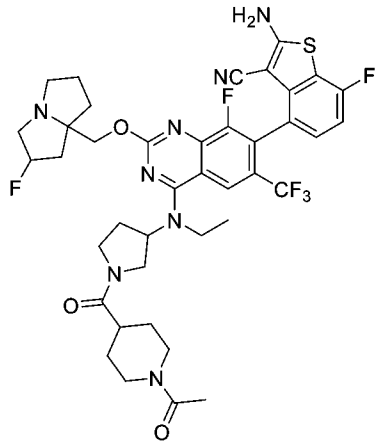
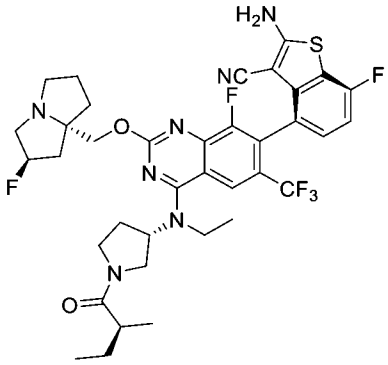
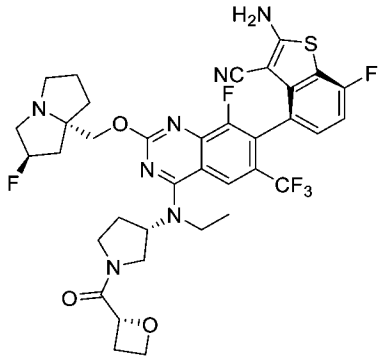
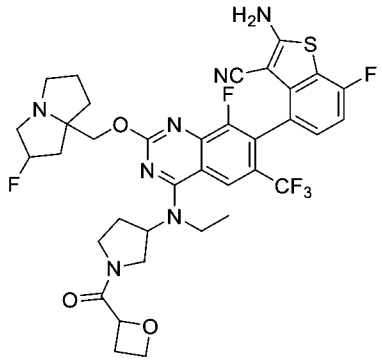
化合物編號	結構	分析數據
563		LCMS m/z [M+1]: 760.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.11-5.01 (m, 1H), 4.42 (m, 3H), 4.06-3.79 (m, 4H), 3.75-3.56 (m, 2H), 3.48-3.35 (m, 2H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.71-2.58 (m, 1H), 2.58-2.14 (m, 6H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 3H), 1.19-1.03 (m, 3H), 1.00-0.86 (m, 3H)。
563a		
564		LCMS m/z [M+1]: 770.3 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s,1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.64 Hz, 1H), 6.62-6.70 (m, 1H), 6.26-6.36 (m, 1H), 5.75-5.78 (m, 1H), 5.30-5.47 (m, 1H), 5.02-5.09 (m, 1H), 4.82-4.92 (m, 1H), 4.43-4.59 (m, 2H)。3.75-3.98 (m, 1H), 3.53-3.63 (m, 4H)。3.32-3.38 (m, 3H), 2.31-2.92 (m, 6H)。1.71-1.83 (m, 1H), 1.10-1.17 (m, 3H)。0.57-0.61 (m, 4H)。
564a		

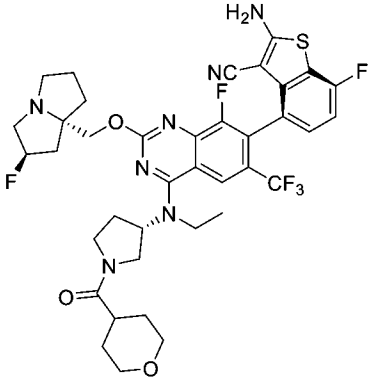
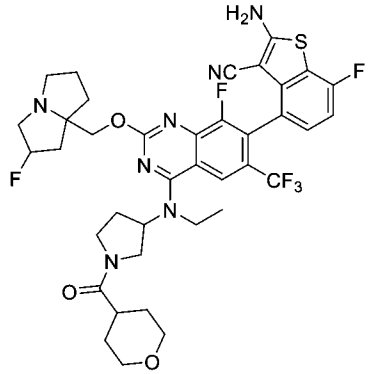
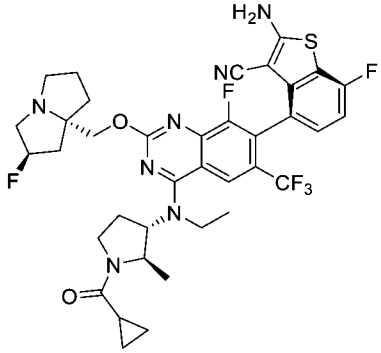
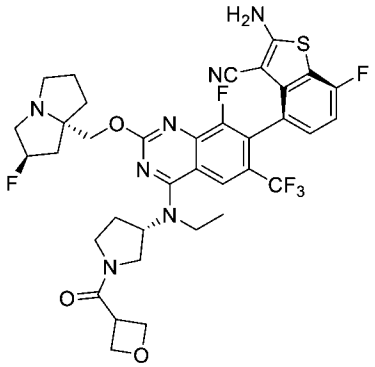
化合物編號	結構	分析數據
565		LCMS m/z [M+1]: 748.3 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 52.8 Hz, 1H), 5.07-5.17 (m, 1H), 4.40-4.57 (m, 2H), 3.41-4.16 (m, 10H), 2.73-2.87 (m, 1H), 2.13-2.56 (m, 6H), 1.44-1.54 (m, 3H), 1.11-1.16 (m, 6H)。
565a		
566		LCMS m/z [M+1]: 772.3 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.22-7.34 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 5.07-5.15 (m, 1H), 4.61-4.88 (m, 2H), 3.64-4.12 (m, 8H), 3.43-3.58 (m, 2H), 2.35-2.90 (m, 6H), 1.93-2.11 (m, 1H), 1.47-1.53 (m, 3H), 1.11-1.16 (m, 6H), 0.57-0.85 (m, 4H)。
566a		
567		LCMS m/z [M+1]: 663.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD-d4): δ 8.32 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.62 Hz, 1H), 5.42-5.54 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.48-4.62 (m, 2H), 4.31 (d, J= 9.52 Hz, 1H), 3.62-4.08 (m, 6H), 3.33 (s, 1H), 2.03-2.65 (m, 6H)。

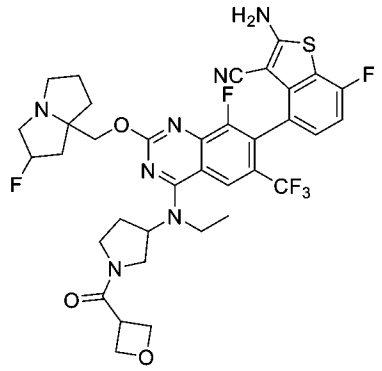
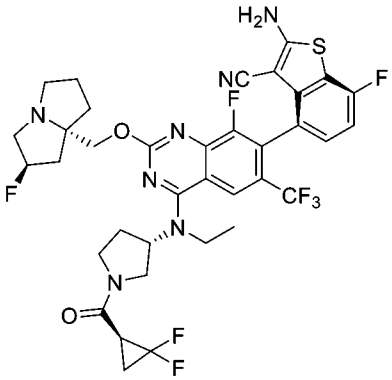
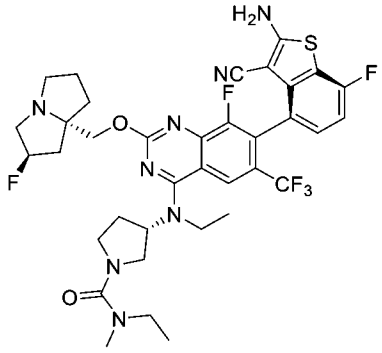
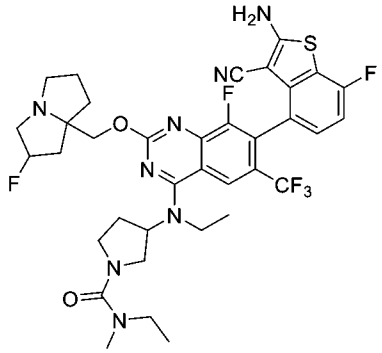
化合物編號	結構	分析數據
567a		
568		LCMS m/z [M+1]: 770.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (d, J=5 Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.04 (t, J=8.9 Hz, 1H), 6.53-6.54 (m, 1H), 5.92-5.99 (m, 1H), 5.56 (d, J=52 Hz, 1H), 4.42-4.91 (m, 5H), 3.85-4.19 (m, 4H), 3.43-3.51 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.16-2.76 (m, 6H), 1.93 (d, J=6.72 Hz, 3H)。
568a		
570		LCMS m/z [M+1]: 762.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.00-5.08 (m, 1H), 4.08-4.36 (m, 4H), 3.78-3.93 (m, 4H), 3.34-3.70 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.05 (s, 1H), 2.12-2.52 (m, 5H), 1.87-2.02 (m, 3H), 1.42-1.45 (m, 3H), 1.28-1.35 (m, 3H)。

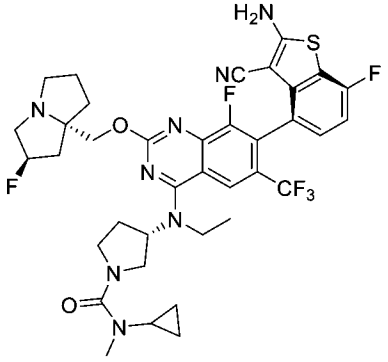
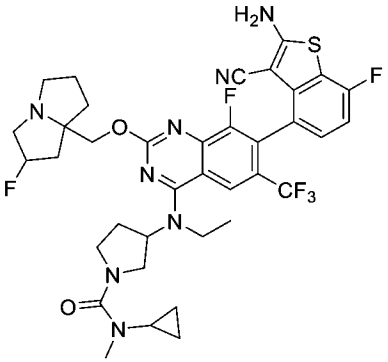
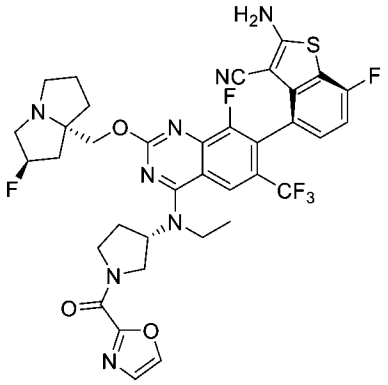
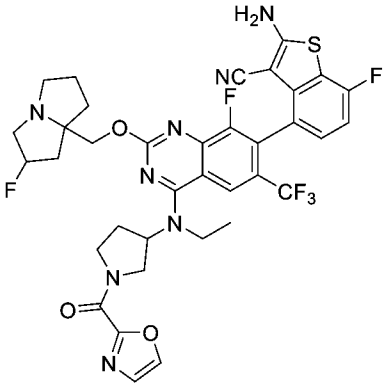
化合物編號	結構	分析數據
571		LCMS m/z [M+1]: 762.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.00-5.08 (m, 1H), 3.81-4.37 (m, 7H), 3.48-3.69 (m, 2H), 3.32-3.34 (m, 3H), 3.21-3.24 (m, 3H), 3.00-3.05 (m, 1H), 2.11-2.53 (m, 5H), 1.86-2.00 (m, 3H), 1.42-1.47 (m, 3H), 1.34 (t, 3H)。
571a		
572		LCMS m/z [M+1]: 775.29 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.28 (s, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.05 (t, J=9.2Hz, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 5.08-4.99 (m, 1H), 4.38-4.24 (m, 2H), 3.94-3.83 (m, 3H), 3.69-3.55 (m, 3H), 3.33-3.16 (m, 7H), 3.08-2.99 (m,1H), 2.44-2.22 (m, 4H), 2.20-2.12 (m, 1H), 2.05-1.88 (m, 3H), 1.48 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.20 (t, J=6.8Hz, 3H)。
572a		

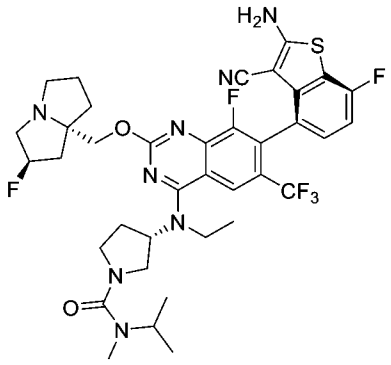
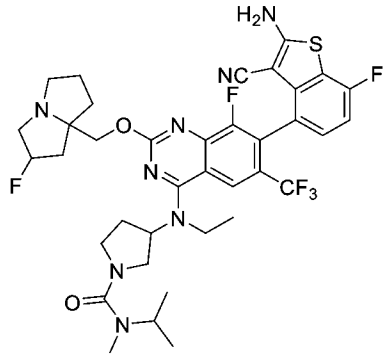
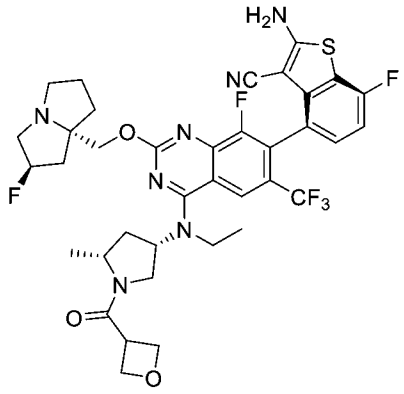
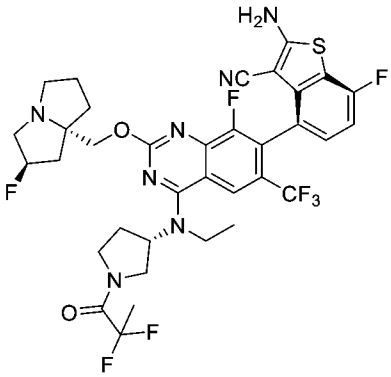
化合物編號	結構	分析數據
573		LCMS m/z [M+1]: 730.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.13 (m, 1H), 4.11-4.26 (m, 4H), 3.79-3.87 (m, 3H), 3.53-3.56 (m, 1H), 3.19-3.23 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.66-2.75 (m, 3H), 2.12-2.41 (m, 5H), 1.88-1.99 (m, 4H), 1.46-1.49 (m, 3H)。
574		LCMS m/z [M+1]: 759.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.60 (s, 0.5H), 5.47 (s, 0.5H), 4.69-4.59 (m, 2H), 4.28-4.24 (m, 1H), 4.00-3.86 (m, 6H), 3.41 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.59-2.16 (m, 8H), 1.81-1.68 (m, 6H)。
574a		
575		LCMS m/z [M+1]: 829.3 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 5.13-4.98 (m, 1H), 4.59-4.48 (m, 3H), 4.02-3.58 (m, 6H), 3.51-3.31 (m, 2H), 3.27-3.12 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.90-2.66 (m, 2H), 2.60-2.14 (m, 5H), 2.10 (d, 3H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.95-1.76 (m, 3H), 1.74-1.55 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 3H)。

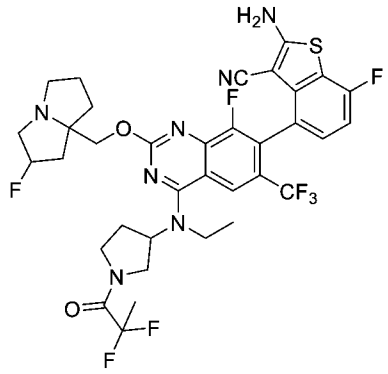
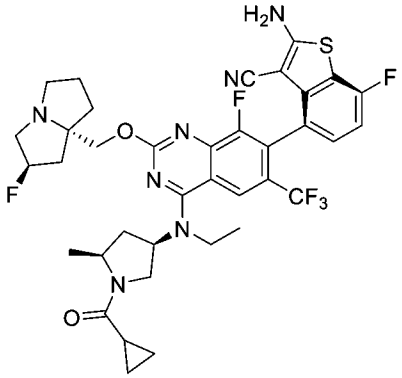
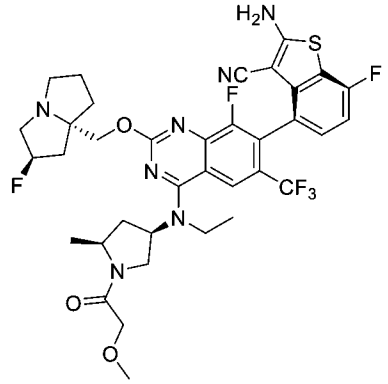
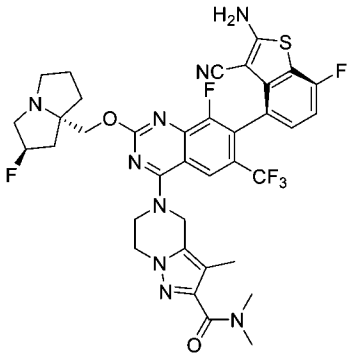
化合物編號	結構	分析數據
575a		
576		LCMS m/z [M+1]: 760.20 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 5.08-5.03 (m, 1H), 4.34-4.16 (m, 3H), 4.02 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 3H), 3.70-3.59 (m, 2H), 3.47-3.34 (m, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.66-2.15 (m, 7H), 2.03-1.92 (m, 3H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.47-1.42 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 0.93-0.83 (m, 3H)。
577		LCMS m/z [M+1]: 760.20 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.44-5.39 (m, 1.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.98 (m, 1H), 4.72-4.70 (m, 1H), 4.59-4.58 (m, 1H), 4.36-4.25 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.74-3.55 (m, 2H), 3.47 (m, 1H),3.35 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 2.98-2.96 (m, 1H),2.84 (m, 1H),2.52-2.28 (m, 4H)。2.16 (m, 1H),2.04 (s, 2H),1.93 (m, 2H),1.48-1.43 (m, 3H)。
577a		

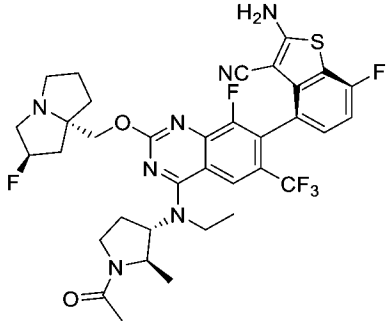
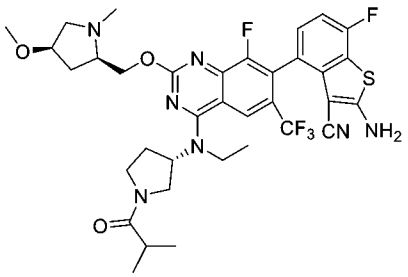
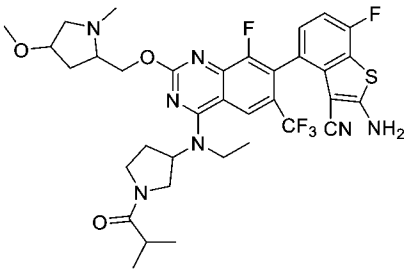
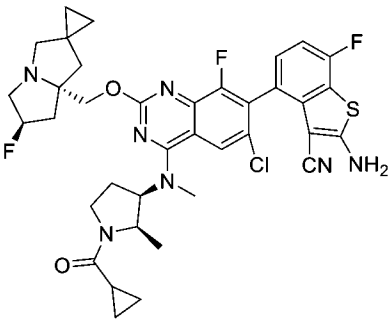
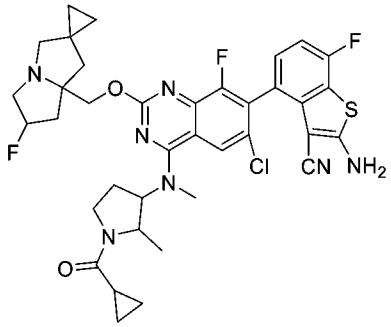
化合物編號	結構	分析數據
578		LCMS m/z [M+1]: 788.20 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.04 (s, 1H), 4.39-4.10 (m, 3H), 4.02-3.78(m, 5H),3.63 (m, 2H), 3.50-3.38 (m, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.44-2.14 (m, 5H), 2.01-1.68 (m, 7H), 1.43 (m, 3H)。
578a		
579		LCMS m/z [M+1]: 758.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.45 (s, 0.5H), 5.32 (s, 0.5H), 4.72-4.67 (m, 1H), 4.57-4.29 (m, 3H), 4.17-4.04 (m, 1H), 3.90-3.78 (m, 2H), 3.59-3.41 (m, 3H), 3.26-3.09 (m, 2H), 2.60-2.29 (m, 4H), 2.23-1.85 (m, 5H), 1.51-1.40 (m, 3H), 1.37-1.27 (m, 3H), 0.92-0.78 (m, 4H)。
580		LCMS m/z [M+1]: 760.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.96-5.04 (m, 1H), 4.85-4.88 (m, 4H), 4.00-4.32 (m, 3H), 3.80-3.91 (m, 3H), 3.42-3.67 (m, 3H), 3.21-3.27 (m, 3H), 2.99-3.06 (m, 1H), 2.11-2.52 (m, 5H), 1.87-2.02 (m, 3H), 1.42-1.46 (m, 3H)。

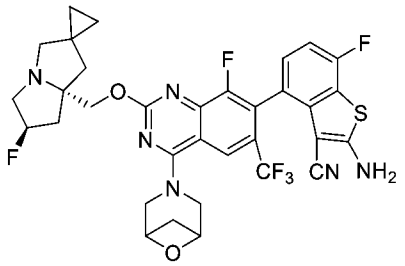
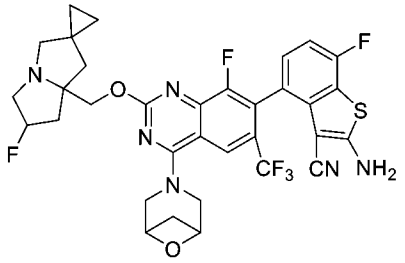
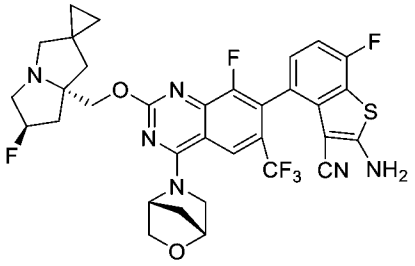
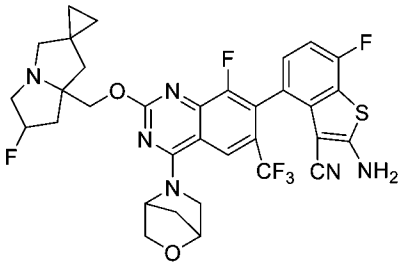
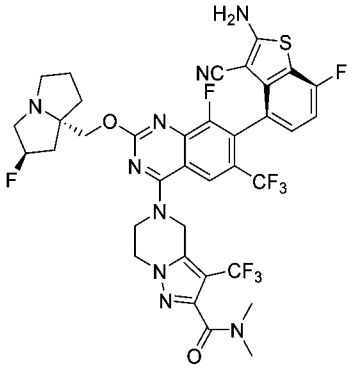
化合物編號	結構	分析數據
580a		
581		LCMS m/z [M+1]: 780.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.54 (s, 0.5H), 5.41 (s, 0.5H), 5.03-5.14 (m, 1H), 4.59-4.62 (m, 1H), 4.44-4.51 (m, 1H), 4.16-4.21 (t, 0.5H), 3.76-4.06 (m, 5H), 3.64-3.69 (m, 3H), 3.45-3.52 (m, 0.5H), 2.62-2.90 (m, 1H), 2.57-2.64 (m, 1H), 2.42-2.47 (m, 3H), 2.30-2.34 (m, 1H), 2.22 (s, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.93 (s, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.45-1.53 (m, 3H)。
582		LCMS m/z [M+1]: 761.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 5.39 (s, 0.50H), 5.26 (s, 0.50H), 5.04-4.99 (m, 1H), 4.36-4.25 (m, 2H), 3.91-3.83 (m, 3H), 3.69-3.53 (m, 3H), 3.32-3.23 (m, 5H), 3.04-3.01 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.44-2.13 (m, 5H), 2.03-1.89 (m, 3H), 1.49-1.46 (m, 3H), 1.22-1.18 (m, 3H)。
582a		

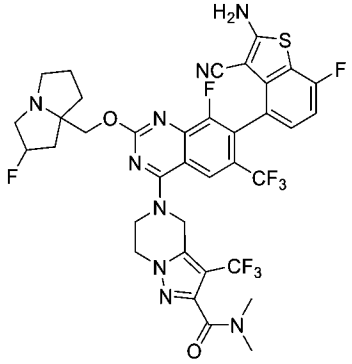
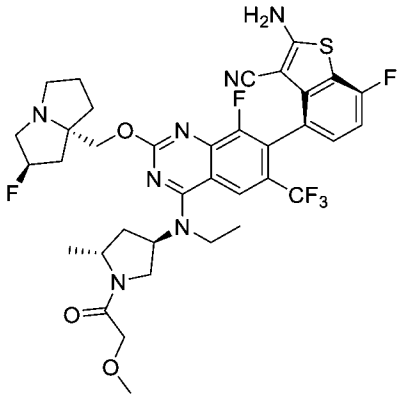
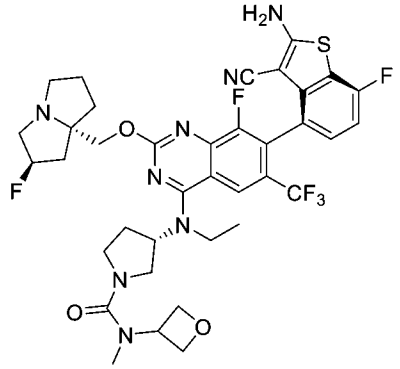
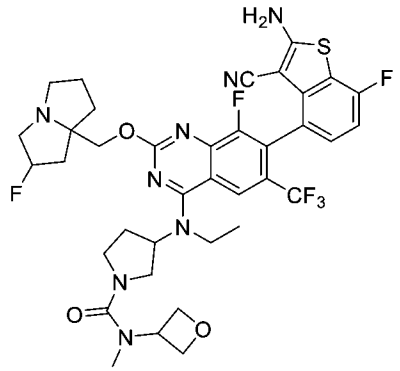
化合物編號	結構	分析數據
583		LCMS m/z [M+1]: 773.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.36 (s, 0.54H), 5.22 (s, 0.51H), 5.03-4.99 (m, 1H), 4.32-4.22 (m, 2H), 3.92-3.83 (m, 3H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.59-3.57 (m, 1H), 3.23-3.18 (m, 3H), 3.03-2.97(m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.71 (s, 1H), 2.41-2.10 (m, 5H), 2.00-1.86 (m, 3H), 1.45-1.42 (m, 3H), 0.82-0.66 (m, 4H)。
583a		
584		LCMS m/z [M+1]: 771.1 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05-8.14 (m, 1H), 7.35-7.46 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.69-7.07 (m, 1 H), 5.42 (s, 0.5 H), 5.29 (s, 0.5H), 4.99-5.11 (m, 1H), 4.55-4.72 (m, 1H), 4.28-4.59 (m, 2H), 3.80-4.27 (m, 5H), 3.61-3.76 (m, 1H), 3.39-3.50 (m, 2H), 3.13 (s, 1 H), 2.37-2.72 (m, 3H), 1.98-2.37 (m, 5H), 1.51 (s, 3H)。
584a		

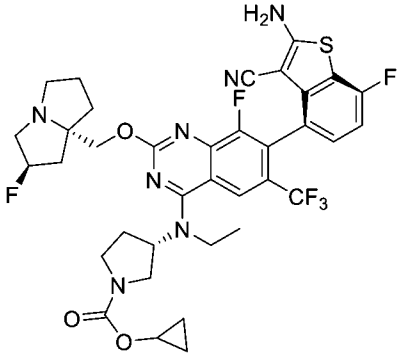
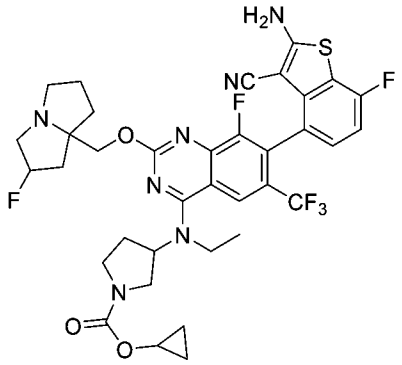
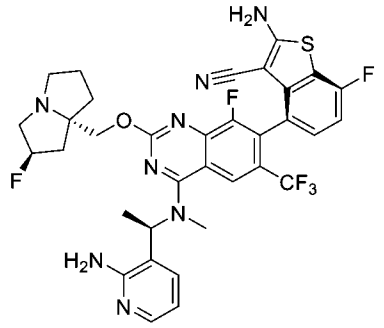
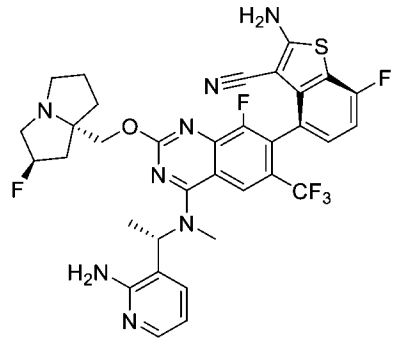
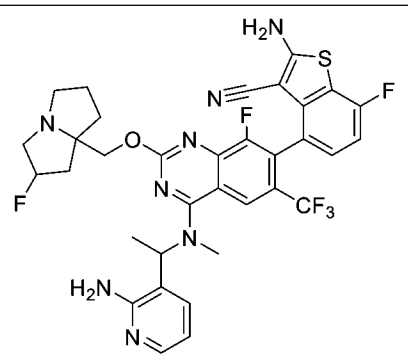
化合物編號	結構	分析數據
585		LCMS m/z [M+1]: 775.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ = 8.26 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 5.44 (s, 0.5H), 5.31 (s, 0.5H), 5.06-4.98 (m, 1H), 4.39 (dd, J=39.6, 11.2, 2H), 4.16-4.08 (m, 1H), 3.95-3.77 (m, 3H), 3.67-3.37 (m, 6H), 3.13 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.44-1.92 (m, 8H), 1.46 (t, J=6.8, 3H), 1.17 (t, J=6.4, 6H)。
585a		
586		LCMS m/z [M+1]: 774.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.89-4.84 (m, 2H), 4.81-4.72 (m, 2H), 4.36 (t, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.19-4.06 (m, 2H), 3.90-3.75 (m, 3H), 3.56 (t, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.32-1.87 (m, 8H), 1.49-1.38 (m, 6H)。
587		LCMS m/z [M+1]: 768.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.07-4.96 (m, 1H), 4.43-4.02 (m, 4H), 3.95-3.69 (m, 4H), 3.64-3.36 (m, 2H), 3.27-3.25 (m, 1H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.61-1.98 (m, 8H), 1.89-1.76 (m, 3H), 1.54-1.40 (m, 3H)。

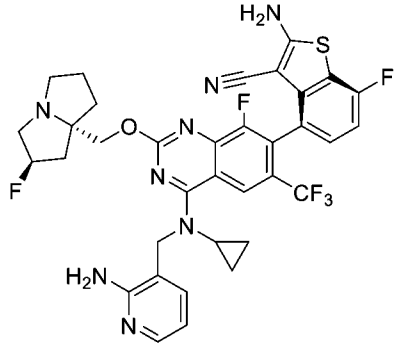
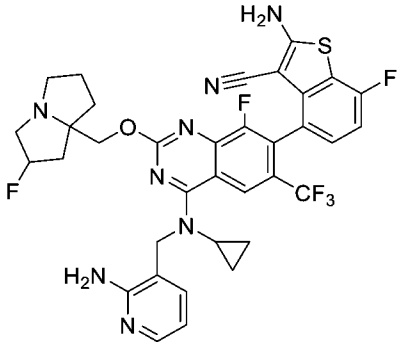
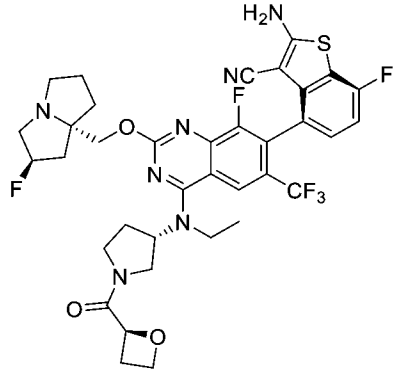
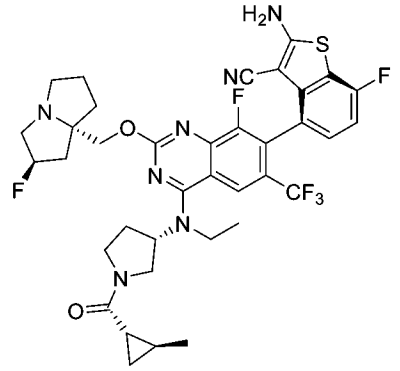
化合物編號	結構	分析數據
587a		
588		LCMS m/z [M+1]: 758.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.36 (s, 0.57H), 5.23 (s, 0.58H), 4.97-4.67 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 3H), 4.10 (s, 1H), 3.90-3.85 (m, 3H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.23-3.18 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.37-2.12 (m, 4H), 1.99-1.81 (m, 4H), 1.56 (s, 1H), 1.43 (s, 5H), 0.99 (s, 1H), 0.83-0.79 (m, 3H)。
589		LCMS m/z [M+1]: 762.4 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.38 (s, 0.60H), 5.25 (s, 0.62H), 4.56-3.83 (m, 9H), 3.66 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.64-2.61 (m, 1H), 2.38-2.02 (m, 8H), 1.46-1.35 (m, 6H)。
590		LCMS m/z [M+1]: 770.24 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.06-6.95 (m, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.10 (m, 2H), 4.56-4.22 (m, 6H), 3.29-2.92 (m, 10H), 2.40-1.82 (m, 9H)。

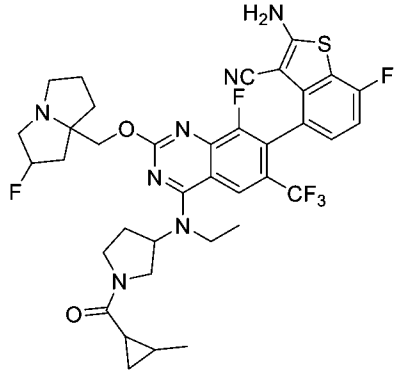
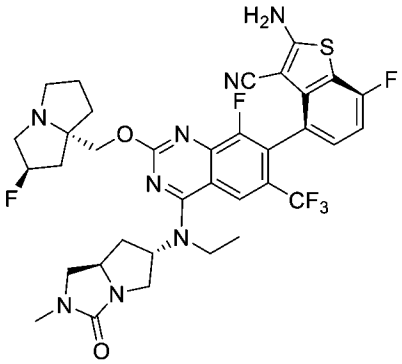
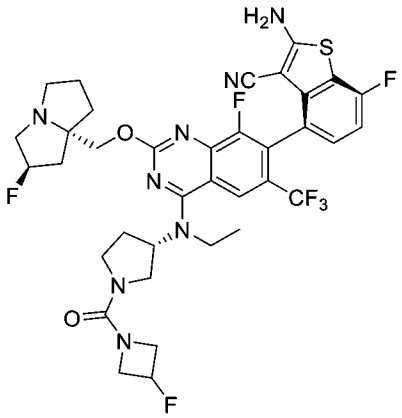
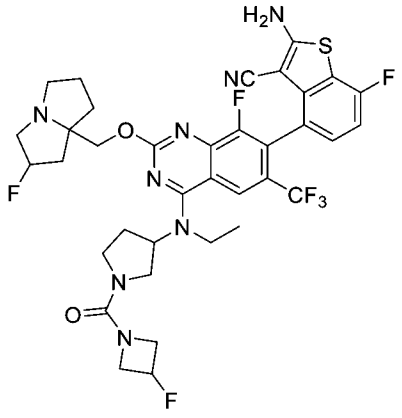
化合物編號	結構	分析數據
591		LCMS m/z [M+1]: 732.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.51 (s, 0.5H), 5.37 (s, 0.5H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.55-4.38 (m, 3H), 3.97-3.54 (m, 7H), 3.48-3.36 (m, 1H), 2.59-2.38 (m, 4H), 2.33-2.16 (m, 3H), 2.14-1.96 (m, 4H), 1.52-1.27 (m, 6H)
592		LCMS m/z [M+1]: 732.3 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.18-7.28 (m, 1H), 7.03 (t, J=8.9 Hz, 1H), 5.00-5.14 (m, 1H), 4.88-4.92 (m, 1H), 4.56-4.68 (m, 1H), 3.74-4.18 (m, 8H), 3.37-3.70 (m, 2H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.06-3.17 (m, 4H), 2.73-2.90 (m, 1H), 2.31-2.66 (m, 3H), 2.08-2.18 (m, 1H), 1.42-1.57 (m, 3H), 1.07-1.19 (m, 6H)。
592a		
593		LCMS m/z [M+1]: 736.3 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.18-8.24 (m,1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.05 (t, J = 8.88 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 51.54 Hz, 1H), 4.97-5.06 (m, 1H), 4.64-4.73 (m, 3H), 3.62-4.04 (m, 8H), 3.45-3.48 (m, 1H), 2.36-2.77 (m, 5H), 2.00-2.07 (m, 1H)。 1.80-1.84 (m, 1H), 1.03-1.24 (m, 3H), 0.65-0.69 (m, 8H)。
593a		

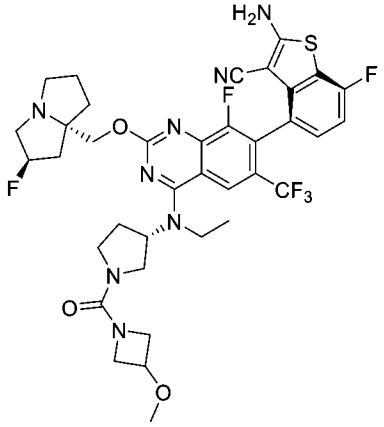
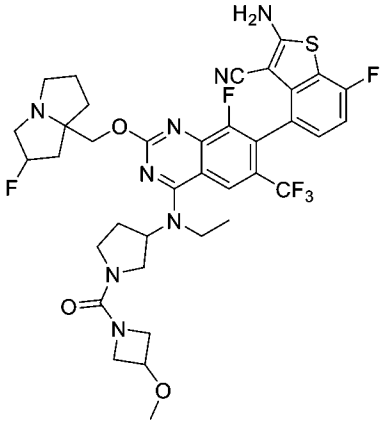
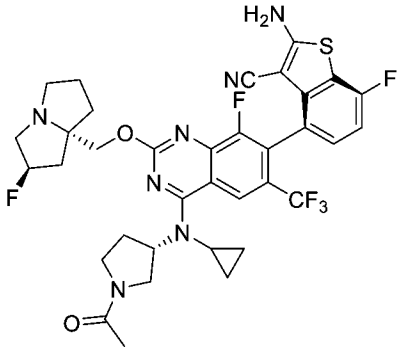
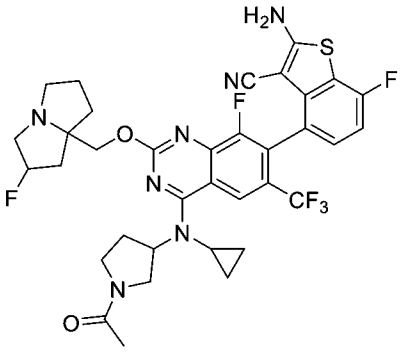
化合物編號	結構	分析數據
594		LCMS m/z [M+1]: 687.3 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.66-8.68 (m,1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.03 (t, J=9.44 Hz, 1H), 5.60 (d, J=50.94 Hz, 1H), 4.88-4.89 (m, 1H), 4.68-4.83 (m, 3H), 4.31-4.64 (m, 4H), 3.87-4.06 (m, 2H), 3.67-3.70 (m, 1H), 3.42-3.47 (m, 1H), 1.95-3.11 (m, 6H), 0.58-0.85 (m, 4H)。
594a		
595		LCMS m/z [M+1]: 687.3 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35-8.36 (m,1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.28 Hz, 1H), 5.52-5.66 (m, 2H), 4.87-4.89 (m, 1H), 4.61-4.76 (m, 2H), 4.32-4.35 (m, 1H), 3.86-4.07 (m, 5H), 3.66-3.69 (m, 1H), 3.41-3.47 (m, 1H)。2.54-2.66 (m, 3H), 2.03-2.17 (m, 3H)。0.53-0.84 (m, 4H)。
595a		
596		LCMS m/z [M+1]: 824.21 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.03-7.25 (m, 1H), 7.06 (t, J=8.9Hz, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.32 (s, 2H), 5.27 (s, 0.5H), 4.57-4.43 (m, 4H), 4.41-4.29 (m, 2H), 3.30-3.00 (m, 10H), 2.42-2.23 (m, 2H), 2.21-2.13 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 3H)。

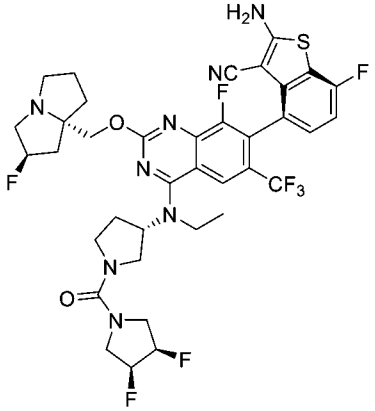
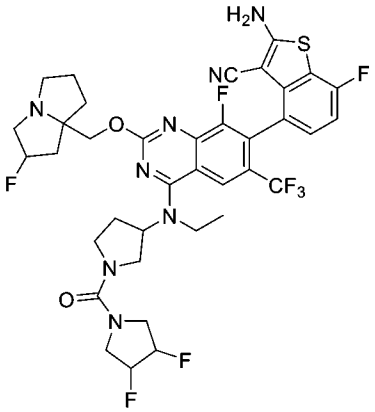
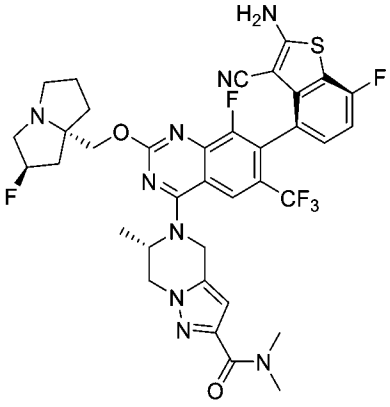
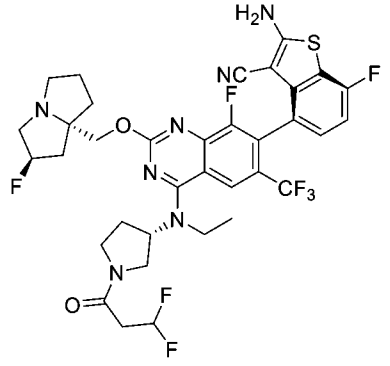
化合物編號	結構	分析數據
596a		
597		LCMS m/z [M+1]: 762.26 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.05 (t, J=8.8Hz, 1H), 5.44 (s, 0.5H), 5.30 (s, 0.5H), 5.27-5.17 (m, 1H), 4.57-4.74 (m, 1H), 4.45-4.24 (m, 3H), 4.20-4.05 (m, 2H), 4.02-3.90 (m, 2H), 3.87-3.72 (m,2H), 3.50-3.41 (m, 3H), 3.03-3.26 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.75-2.63 (m, 1H), 2.45-2.01 (m, 7H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.51-1.43 (m, 3H), 1.38-1.31 (m, 3H)。
598		LCMS m/z [M+1]: 789.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.34-7.19 (m, 1H), 7.10-6.97 (m, 1H), 5.41 (s, 0.54H), 5.28 (s, 0.55H), 5.10-5.01 (m, 1H), 4.85-4.64 (m, 5H), 4.45-4.21 (m, 2H), 4.00-3.84 (m, 3H), 3.72-3.54 (m, 3H), 3.33-3.23 (m, 3H), 3.13-3.02 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.48-2.14 (m, 5H), 2.08-1.89 (m, 3H), 1.53-1.45 (m, 3H)。
598a		

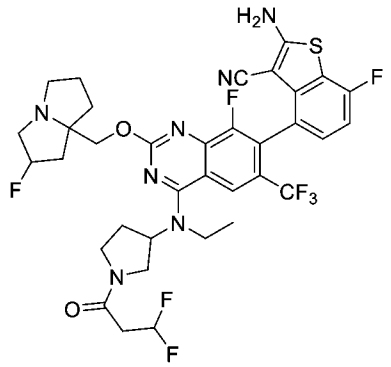
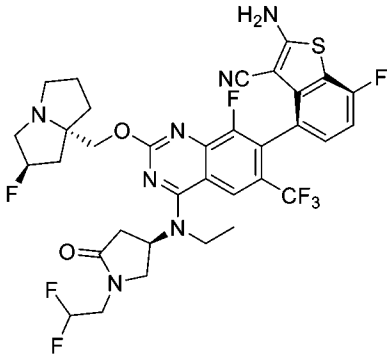
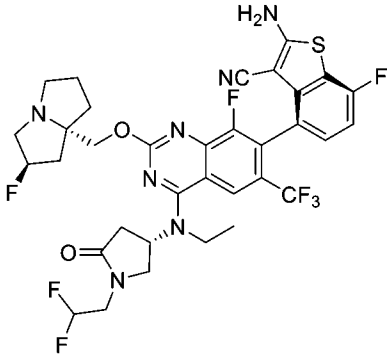
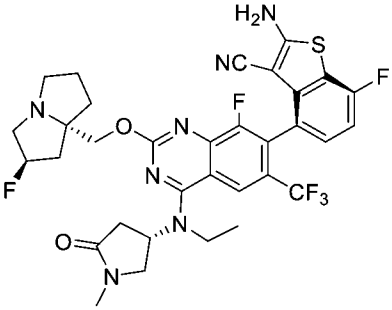
化合物編號	結構	分析數據
599		LCMS m/z [M+1]: 760.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.35-7.18 (m, 1H), 7.11-6.99 (m, 1H), 5.42 (s, 0.55H), 5.29 (s, 0.52H), 5.08-4.97 (m, 1H), 4.39-4.24 (m, 2H), 4.16-4.05 (m, 1H), 4.00-3.84 (m, 3H), 3.82-3.43 (m, 3H), 3.32-3.20 (m, 3H), 3.12-3.00 (m, 1H), 2.52-2.15 (m, 5H), 2.08-1.89 (m, 3H), 1.52-1.44 (m, 3H), 0.73 (s, 4H)。
599a		
600		LCMS m/z [M+1]: 713.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.39 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.20 (t,1H), 7.01 (t,1H), 6.79 (t,1H), 6.20-6.18 (m,1H), 5.56 (s, 0.5H), 5.43 (s, 0.5H), 4.83 (s, 1H), 4.65-4.54 (m, 2H), 3.93-3.73 (m, 3H), 3.47-3.32 (m, 4H), 2.65-2.26 (m, 5H), 2.08 (m, 1H), 1.76 (d, 3H)。
601		LCMS m/z [M+1]: 713.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.40 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.23-7.19 (m,1H), 7.01 (t,1H), 6.78 (t,1H), 6.19-6.18 (m,1H), 5.57 (s, 0.5H), 5.44 (s, 0.5H), 4.83 (s, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.48 (d,1H), 3.90-3.79 (m,1H), 3.77-3.73 (m,2H), 3.37 (s,4H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.35-2.33 (m, 1H), 2.26-2.24 (m, 2H), 2.05 (s,1H), 1.74 (d, 3H)。
601a		

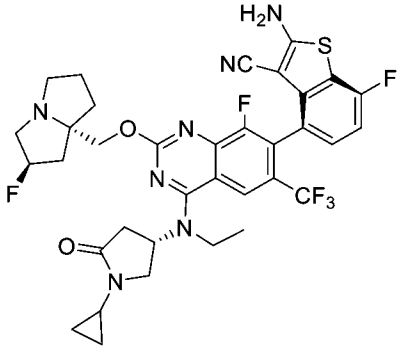
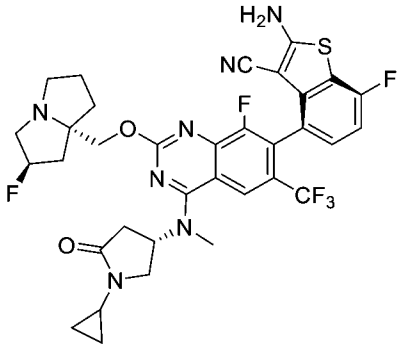
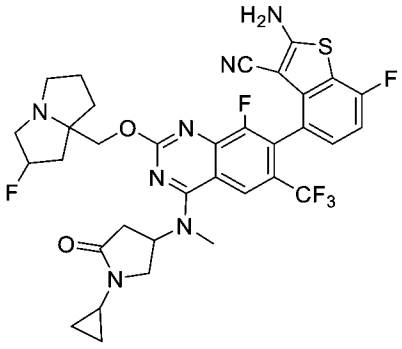
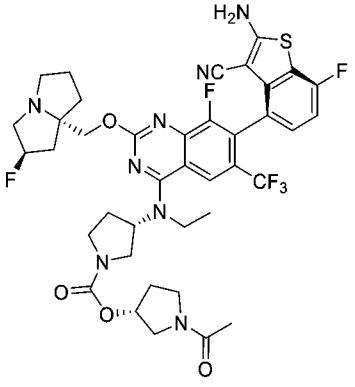
化合物編號	結構	分析數據
602		LCMS m/z [M+1]: 725.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 9.02 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.68 (t, 1H), 5.55 (s, 0.5H), 5.42 (s, 0.5H), 5.06-4.93 (m, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 3.94-3.74 (m, 3H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 2.55-2.42 (m, 2H), 2.31-2.15 (m, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.18-1.07 (m, 2H), 1.00-0.88 (m, 2H)。
602a		
603		LCMS m/z [M+1]: 760.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.47 (t, 0.5H), 5.36-5.39 (m, 1H), 5.24 (s, 0.5H), 4.93-5.05 (m, 1H), 4.67-4.76 (m, 1H), 4.56-4.63 (m, 1H), 4.22-4.23 (m, 2H), 3.98-4.11 (m, 1H), 3.63-3.92 (m, 4H), 3.33-3.53 (m, 2H), 3.24-3.26 (m, 2H), 2.78-3.06 (m, 3H), 2.33-2.54 (m, 2H), 2.08-2.28 (m, 3H), 1.88-2.02 (m, 3H), 1.45 (t, 3H)。
604		LCMS m/z [M+1]: 758.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.2 (d, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (t, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.00-5.11 (m, 1H), 4.24-4.32 (m, 2H), 3.84-4.07 (m, 4H), 3.36-3.77 (m, 3H), 3.18-3.26 (m, 3H), 2.99-3.05 (m, 1H), 2.10-2.60 (m, 5H), 1.88-2.00 (m, 3H), 1.55-1.57 (m, 1H), 1.43-1.50 (m, 3H), 1.11-1.16 (m, 3H), 1.05-1.08 (m, 1H), 0.66-0.72 (m, 1H)。

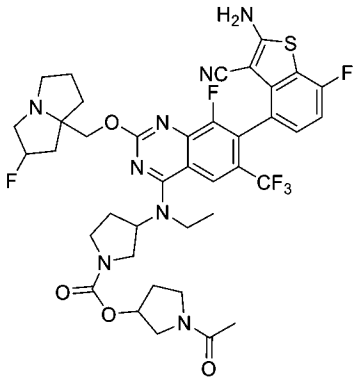
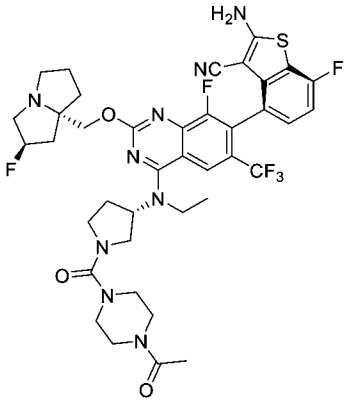
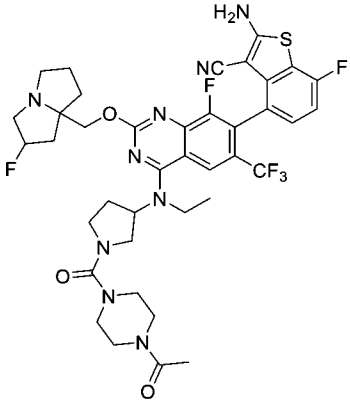
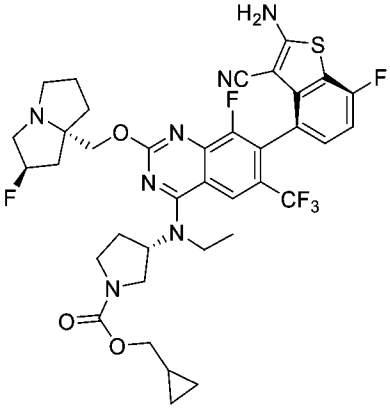
化合物編號	結構	分析數據
604a		
605		LCMS m/z [M+1]: 745.24 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.29-7.14 (m, 1H), 7.08-6.91 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.72-4.59 (m, 1H), 4.52-4.41 (m, 1H), 4.37-4.21 (m, 2H), 4.16-4.06 (m, 1H), 3.95-3.72 (m, 2H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.39-3.31 (m, 2H), 3.29-3.11 (m, 3H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 3H), 2.51-1.82 (m, 8H), 1.52-1.38 (m, 3H)。
606		LCMS m/z [M+1]: 777.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 0.5H), 6.60-6.68 (m, 0.5H), 6.33 (d, 1H), 5.98-6.06 (m, 1H), 5.50-5.83 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.50-4.60 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 3.40 (d, 3H), 3.10-3.29 (m, 3H), 2.52-2.68 (m, 2H), 2.10-2.42 (m, 4H), 1.91-2.08 (m, 3H)。
606a		

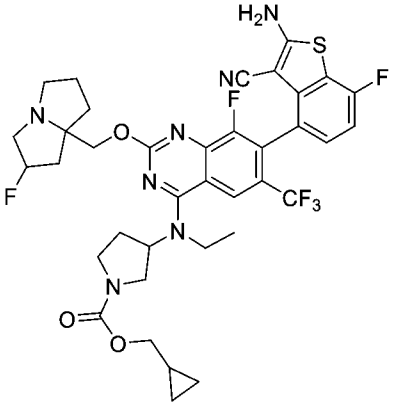
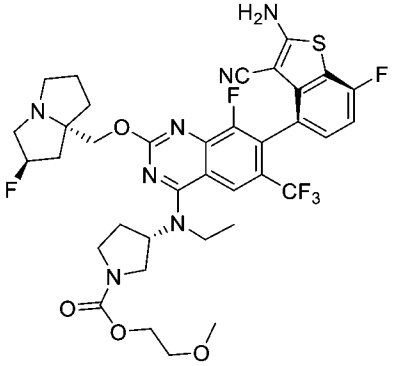
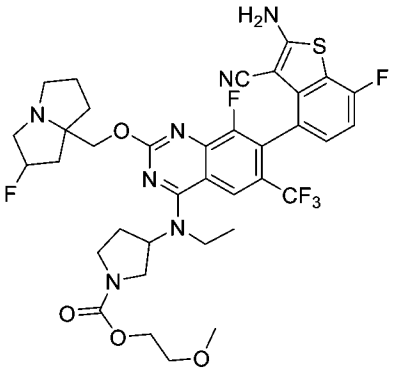
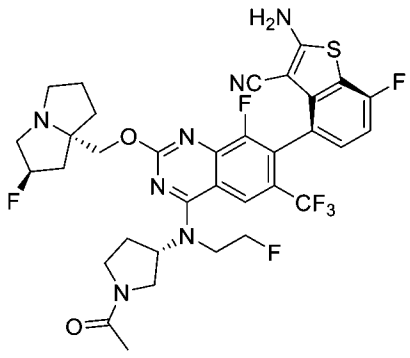
化合物編號	結構	分析數據
607		LCMS m/z [M+1]: 789.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 0.5H), 6.60-6.68 (m, 0.5H), 6.33 (d, 1H), 5.98-6.06 (m, 1H), 5.50-5.83 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.50-4.60 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 3.40 (d, 3H), 3.10-3.29 (m, 3H), 2.52-2.68 (m, 2H), 2.10-2.42 (m, 4H), 1.91-2.08 (m, 3H)。
607a		
608		LCMS m/z [M+1]: 730.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.70 (s, 1H), 7.22 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.01 (t, J=9.2 Hz, 1 H)), 5.38 (d, J=53.2 Hz, 1 H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.55-4.16 (m, 3H), 2.74-2.19 (m, 7H), 3.13 (s, 1H), 2.74-2.57 (m, 2H), 2.42-2.19 (m, 3H), 2.09-1.95 (m, 6H),1.05 (s, 2 H), 0.72 (s, 2 H)。
608a		

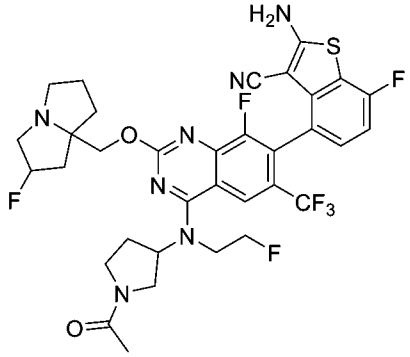
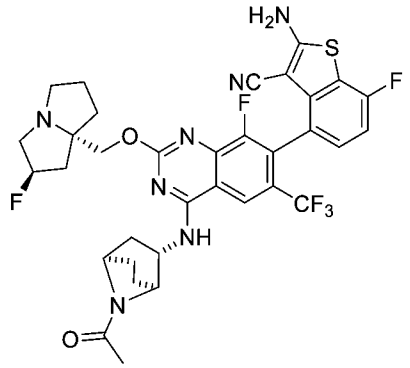
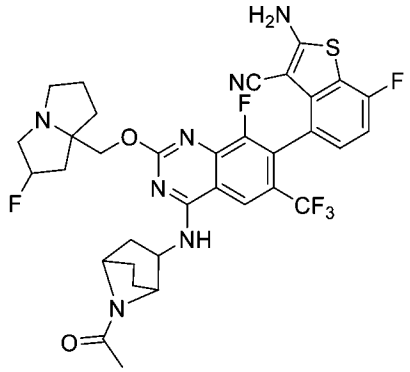
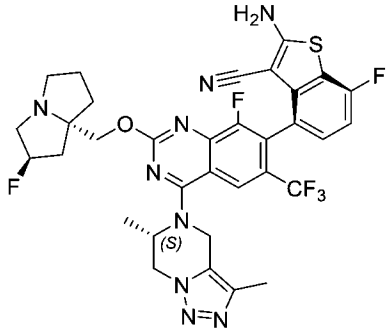
化合物編號	結構	分析數據
609		LCMS m/z [M+1]: 809.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 0.5H), 6.60-6.68 (m, 0.5H), 6.33 (d, 1H), 5.98-6.06 (m, 1H), 5.50-5.83 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.50-4.60 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 3.40 (d, 3H), 3.10-3.29 (m, 3H), 2.52-2.68 (m, 2H), 2.10-2.42 (m, 4H), 1.91-2.08 (m, 3H)。
609a		
610		LCMS m/z [M+1]: 770.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.52-5.40 (m, 2H), 5.39-5.35 (m, 1H), 5.24-5.18 (m, 1H), 4.66-4.54 (m, 2H), 4.51-4.45 (m, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.63-3.46 (m, 3H), 3.29-3.23 (m, 3H), 3.15-3.05 (m, 3H), 2.59-2.48 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 3H)。
611		LCMS m/z [M+1]: 768.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 5.45 (s, 0.5H), 5.32 (s, 0.5H), 5.08-4.95 (m, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.15-3.99 (m, 1H), 3.89 (m, 3H), 3.58 (m, 5H), 3.21-2.98 (m, 3H), 2.60-2.30 (m, 4H), 2.22 (s, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.97 (s, 1H), 1.47 (m, 3H)。

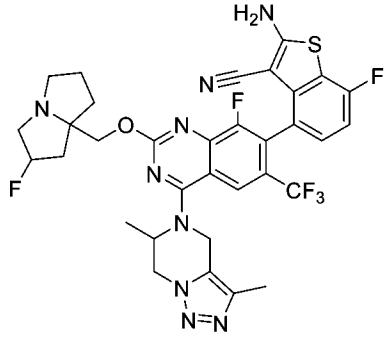
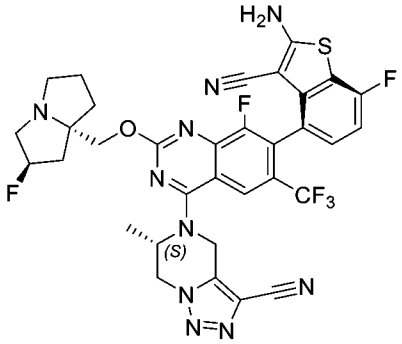
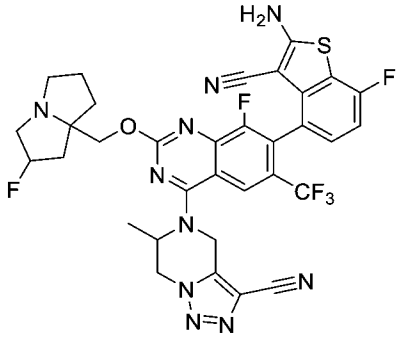
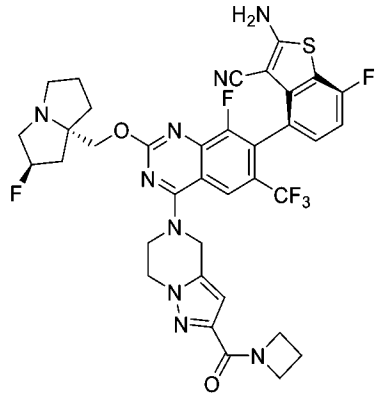
化合物編號	結構	分析數據
611a		
612		LCMS m/z [M+1]: 754.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.21-5.98 (m, 1H), 5.41 (s, 0.59H), 5.27 (s, 0.59H), 4.78-4.70 (m, 1H), 4.33-4.16 (m, 2H), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.91-3.80 (m, 3H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.51-3.37 (m, 1H), 3.17-2.80 (m, 4H), 2.53-1.74 (m, 8H), 1.62-1.46 (m, 3H)。
613		LCMS m/z [M+1]: 754.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.25-6.03 (m, 1H), 5.42 (s, 0.60H), 5.29 (s, 0.58H), 4.80-4.73 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 2H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 3H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.19-2.76 (m,4H), 2.58-1.75 (m, 8H), 1.57-1.46 (m, 3H)。
614		LCMS m/z [M+1]: 704.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.74 (m, 1H), 4.20-4.09 (m, 2H), 3.90-3.77 (m, 4H), 3.49-3.35 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.06-2.94 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 3H), 1.52 (m, 3H)。

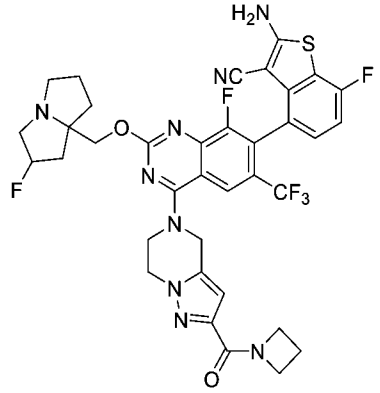
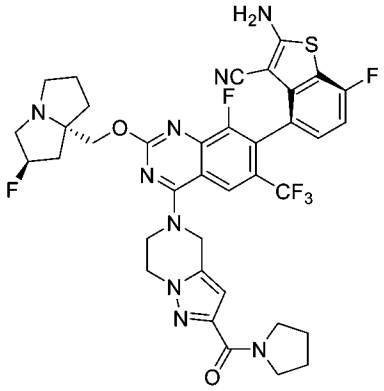
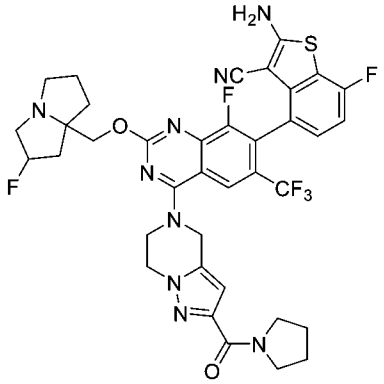
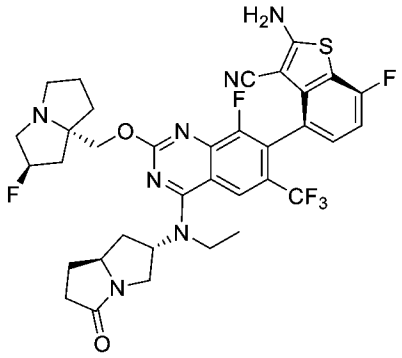
化合物編號	結構	分析數據
615		LCMS m/z [M+1]: 730.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.65-4.67 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 2H), 3.70-3.86 (m, 4H), 3.37-3.41 (m, 1H), 3.16-3.24 (m, 2H), 2.96-3.02 (m, 2H), 2.76-2.86 (m, 2H), 2.13-2.41 (m, 3H), 1.88-2.02 (m, 3H), 1.41-1.52 (m, 3H), 0.74-0.82 (m, 4H)。
616		LCMS m/z [M+1]: 716.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 5.25-5.27 (m, 1H), 4.29-4.32 (m, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 3.88-3.94 (m, 1H), 3.60-3.66 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.19-3.22 (m, 2H), 3.00-3.04 (m, 1H), 2.90-2.94 (m, 1H), 2.72-2.83 (m, 2H), 2.13-2.38 (m, 3H), 1.99-2.02 (m, 2H), 1.90-1.94 (m, 1H), 0.80-0.81 (m, 4H)。
616a		
617		LCMS m/z [M+1]: 831.20 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.46 (s, 0.5H), 5.31 (d,1H), 5.25 (s, 0.5H), 5.07-4.99 (m, 1H), 4.47-4.36 (m, 2H), 3.95-3.76 (m, 4H), 3.75-3.56 (m, 5H), 3.52-3.41 (m, 4H), 3.18 (s, 1H), 2.49-2.36 (m, 4H), 2.23 (d, 2H), 2.16-2.03 (m, 6H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.45-1.44 (m, 3H)。

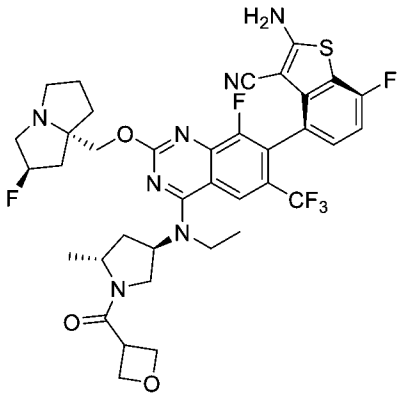
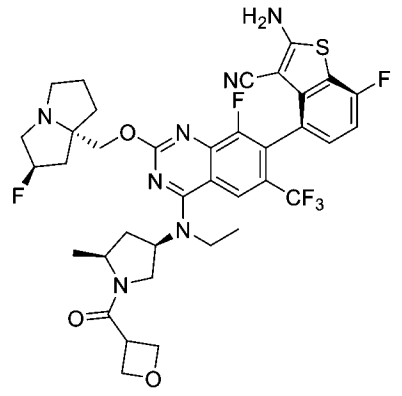
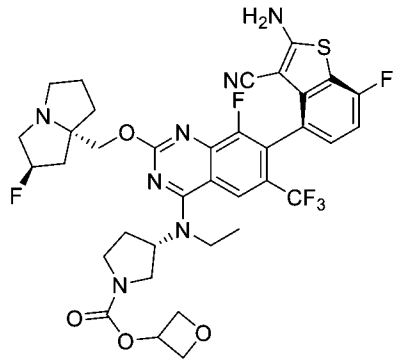
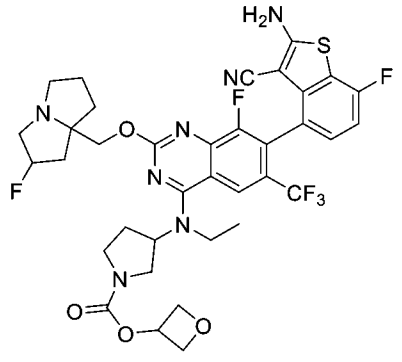
化合物編號	結構	分析數據
617a		
619		LCMS m/z [M+1]: 830.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.39 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.54 (s, 0.5H), 5.41 (s, 0.5H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 3.98-3.77 (m, 4H), 3.76-3.51 (m, 9H), 3.49-3.31 (m, 5H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.49-2.30 (m, 4H), 2.27-2.19 (m, 2H), 2.15-1.97 (m, 4H), 1.53-1.41 (m, 3H)。
619a		
620		LCMS m/z [M+1]: 774.20 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.48 (s, 0.5H), 5.33 (s, 0.5H), 5.04 (t, 1H), 4.48-4.37 (m, 2H), 3.95-3.86(m, 5H), 3.76 (s, 1H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.53-3.44 (m, 3H), 3.19 (s, 1H), 2.52-2.32 (m, 4H), 2.24-2.22 (m, 1H), 2.12 (s, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.46 (t, 3H), 1.15 (s, 1H), 0.55 (s, 2H), 0.30 (s, 2H)。

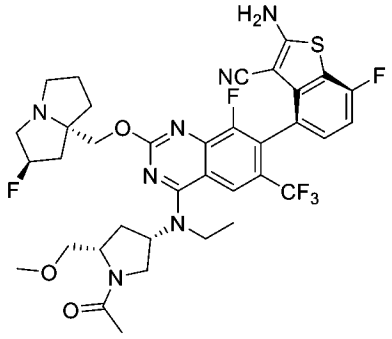
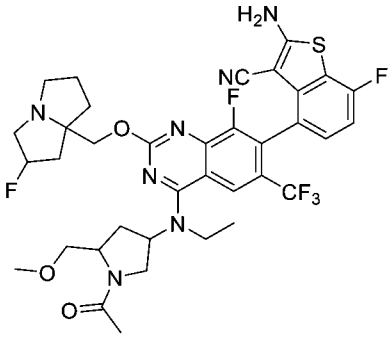
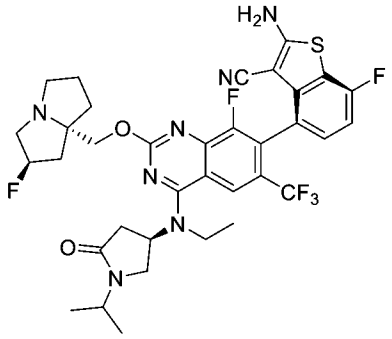
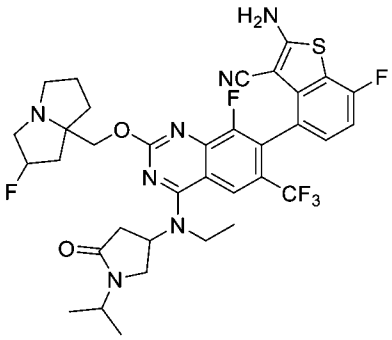
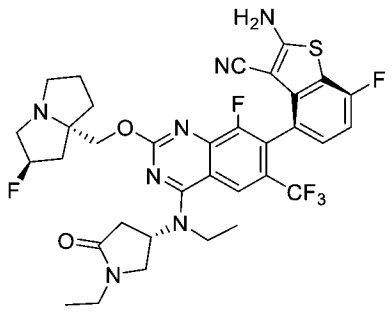
化合物編號	結構	分析數據
620a		
621		LCMS m/z [M+1]: 778.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.97-5.05 (m, 1H), 4.22-4.31 (m, 4H), 3.75-3.93 (m, 4H), 3.57-3.63 (m, 3H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.37 (d, 3H), 3.12-3.26 (m, 3H), 2.99-3.05 (m, 1H), 2.21-2.50 (m, 4H), 2.11-2.17 (m, 1H), 1.87-2.01 (m, 3H), 1.44 (t, 3H)。
621a		
622		LCMS m/z [M+1]: 736.1 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.21-8.19 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H) 5.36-5.04 (m, 3H), 4.83 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.66-4.28 (m, 2H), 4.28-3.85 (m, 3H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.79-3.66 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.30-3.18 (m, 1H), 3.18-3.083 (m, 1H), 2.28-1.85 (m, 11H)。

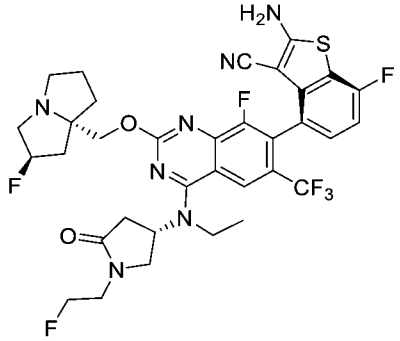
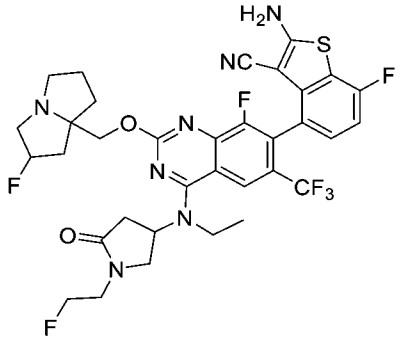
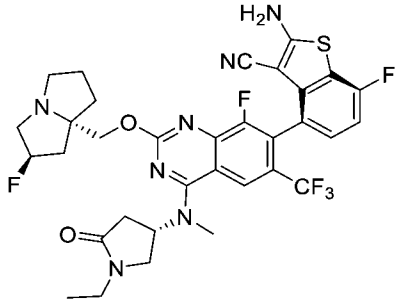
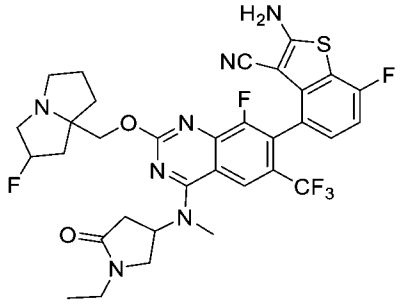
化合物編號	結構	分析數據
622a		
623		LCMS m/z [M+1]: 744.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.51 (brs, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.23 (t, 1 H), 7.02 (t, J=9.2 Hz, 1 H)), 5.51-5.33 (m, 1 H), 4.60-4.38 (m, 4H), 4.02 (s, 1H) 3.85 (m, 1H), 3.55-3.42 (m,3H) ,3.31-3.13 (m,1H), 2.58-2.33 (m, 4H), 2.16-2.12 (m, 8H),1.74-1.56 (m, 4H),1.15 (t, J=7.6 Hz, 1 H)。
623a		
624		LCMS m/z [M+1]: 714.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ8.30 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.03 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.52-5.38 (d, 1H), 5.21-5.15 (q, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.61-4.49 (m, 2H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.74-3.56 (m, 3H), 3.29 (s, 1H), 2.53-1.98 (m, 9H), 1.77 (d, J=6.4, 3H)。

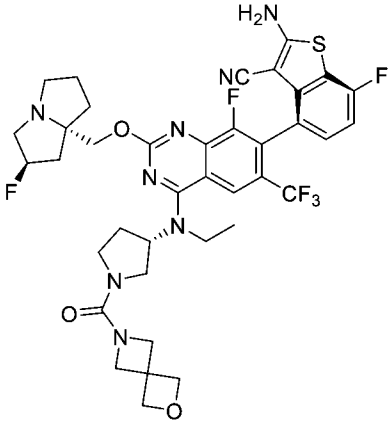
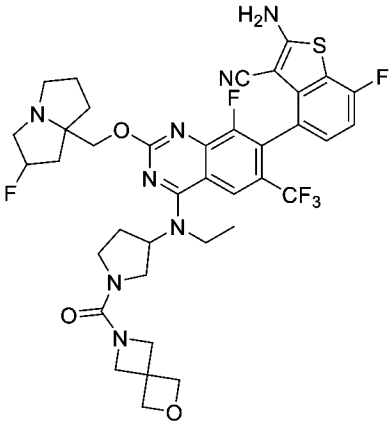
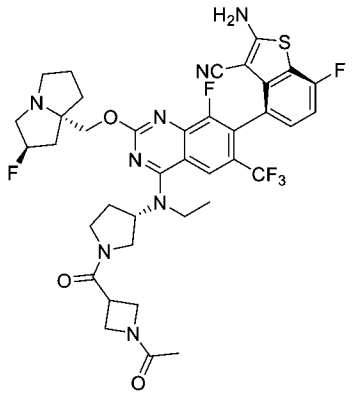
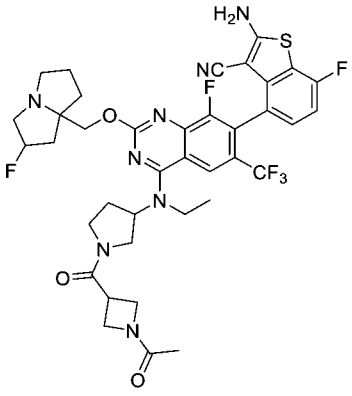
化合物編號	結構	分析數據
624a		
625		LCMS m/z [M+1]: 725.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.46 (brs, 0.45H), 8.30 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57-5.26 (m, 3H), 5.12-5.02 (m, 1H), 4.67-4.40 (m, 3H), 4.16-4.00 (m, 1H), 3.78-3.46 (m, 3H), 3.27-3.21 (m, 1H), 2.57-1.96 (m, 6H), 1.80 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。
625a		
626		LCMS m/z [M+1]: 768.22 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.03 (t, J=8.6Hz, 1H), 6.64(s, 1H), 5.49 (s, 0.5H), 5.36 (s, 0.5H), 5.32-5.22 (m, 2H), 4.65-4.42 (m, 8H), 4.18 (t, J=7.7Hz, 2H), 3.69-3.50 (m, 3H), 3.27-3.19 (m, 1H), 2.55-2.28 (m, 5H), 2.21-2.12 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 1H)。

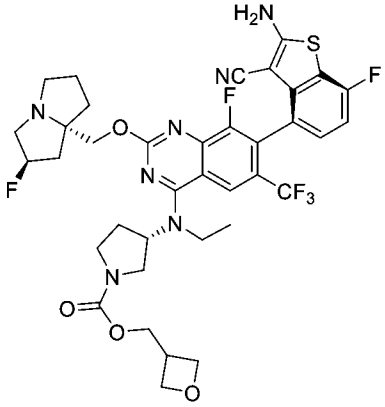
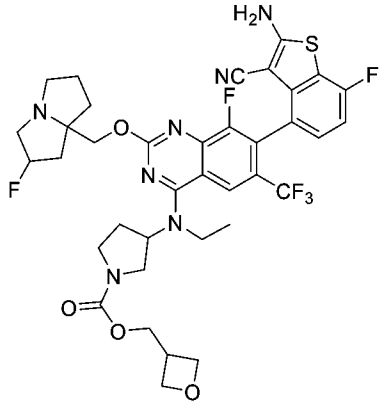
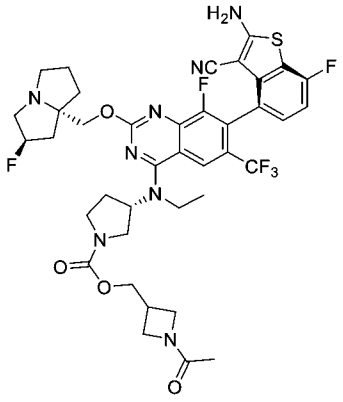
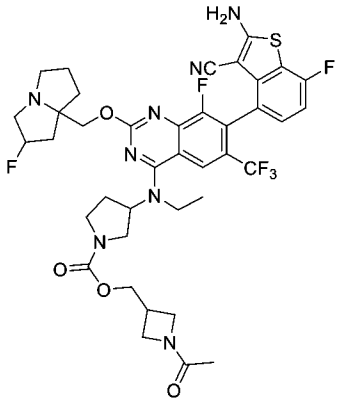
化合物編號	結構	分析數據
626a		
627		LCMS m/z [M+1]: 782.24 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.8Hz, 1H), 6.66-6.60 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 2.5H), 4.56-4.25 (m, 6H), 3.92 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.60 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.28-3.16 (m, 3H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.39-2.20 (m,2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.04-1.86 (m, 7H)。
627a		
628		LCMS m/z [M+1]: 730.23 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 1H), 5.48 (s, 0.5H), 5.37 (s, 0.5H), 4.94-4.86 (m, 1H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.36-4.20 (m, 2H), 4.17-4.06 (m, 1H), 3.92-3.77 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 2H), 3.05-3.96 (m, 1H), 2.78-2.64 (m, 1H), 2.55-1.73 (m, 12H), 1.53-1.42 (m, 3H)。

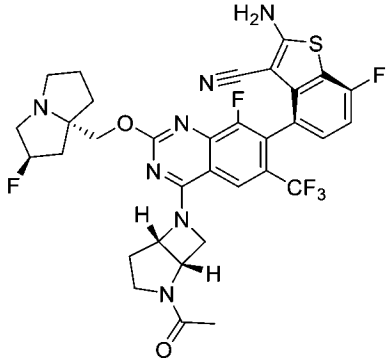
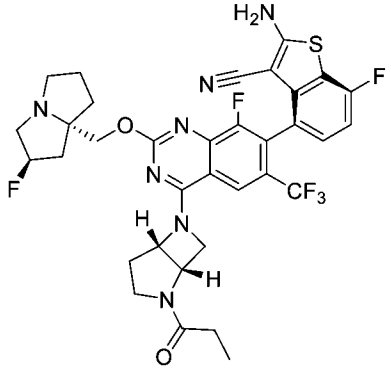
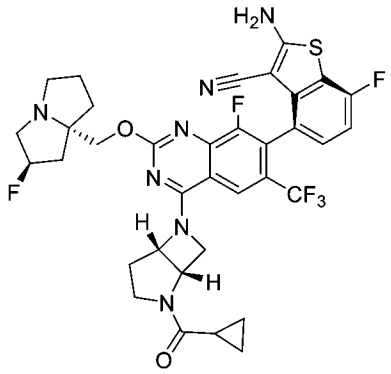
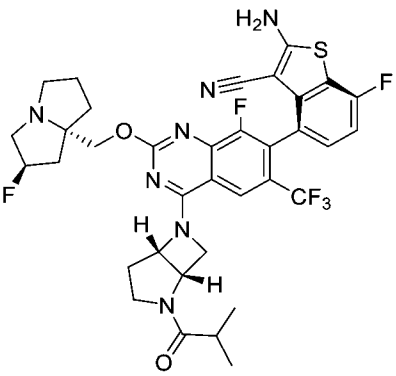
化合物編號	結構	分析數據
629		LCMS m/z [M+1]: 774.26. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (s, 1H),8.07 (s, 2H),7.29-7.22 (m,1H), 7.14 (t, J=9.2Hz, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 5.14-5.02 (m, 1H), 4.74-4.65 (m, 2H), 4.65-4.57 (m, 1H), 4.36-4.25 (m, 1H), 4.19-3.96 (m, 3H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.72-3.56 (m, 2H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.18-2.97 (m, 3H), 2.87-2.76 (m, 1H), 2.22-1.94 (m, 5H), 1.91-1.68 (m, 4H), 1.33-1.27 (m, 2H), 1.26-1.15 (m, 3H), 1.15-1.10 (m, 1H)。
630		LCMS m/z [M+1]: 774.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 0.5H), 6.60-6.68 (m, 0.5H), 6.33 (d, 1H), 5.98-6.06 (m, 1H), 5.50-5.83 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.50-4.60 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 3.40 (d, 3H), 3.10-3.29 (m, 3H), 2.52-2.68 (m, 2H), 2.10-2.42 (m, 4H), 1.91-2.08 (m, 3H)。
631		LCMS m/z [M+1]: 776.3 1H NMR (400MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.27-7.16 (m, 1H), 7.06-6.89 (m, 1H), 5.49 (s, 0.52H), 5.44-5.37 (m, 1H), 5.35 (s, 0.49H), 5.12-5.00 (m, 1H), 4.91-4.87 (m, 2H), 4.71-4.57 (m, 2H), 4.55-4.33 (m, 2H), 4.06-3.72 (m, 4H), 3.67-3.41 (m, 5H), 3.23 (s, 1H), 2.53-1.95 (m, 8H), 1.52-1.39 (m, 3H)。
631a		

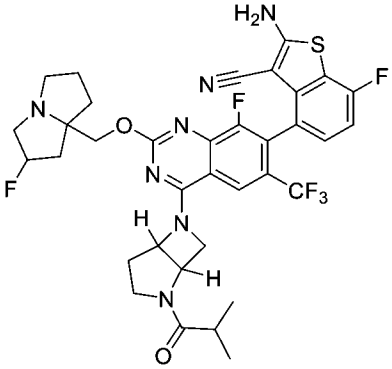
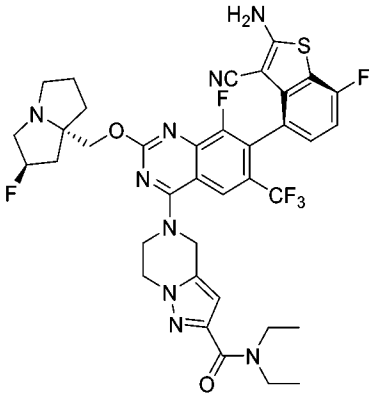
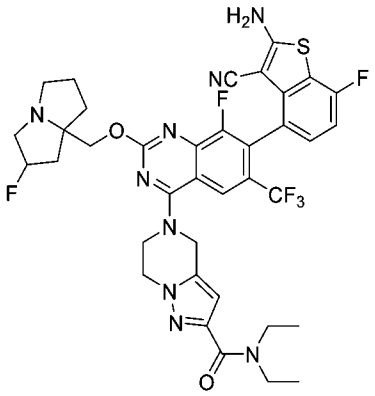
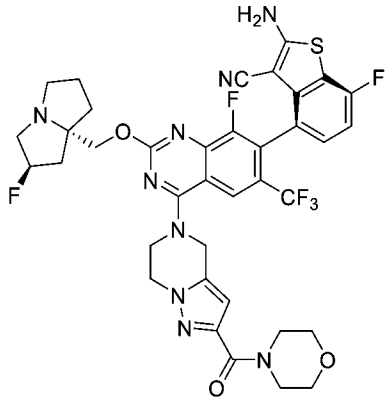
化合物編號	結構	分析數據
632		LCMS m/z [M+1]: 762.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 0.5H), 6.60-6.68 (m, 0.5H), 6.33 (d, 1H), 5.98-6.06 (m, 1H), 5.50-5.83 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.50-4.60 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 3.40 (d, 3H), 3.10-3.29 (m, 3H), 2.52-2.68 (m, 2H), 2.10-2.42 (m, 4H), 1.91-2.08 (m, 3H)。
632a		
633		
633a		
634		LCMS m/z [M+1]: 718.4 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.39 (m, 0.5H), 5.26 (m, 0.5H), 4.82-4.77 (m, 1H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 2H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.41-1.86 (m, 8H), 1.51 (t, 3H), 1.19 (t, 3H)。

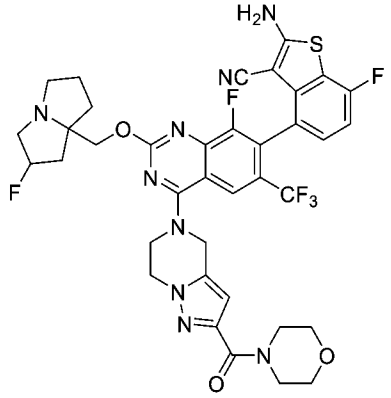
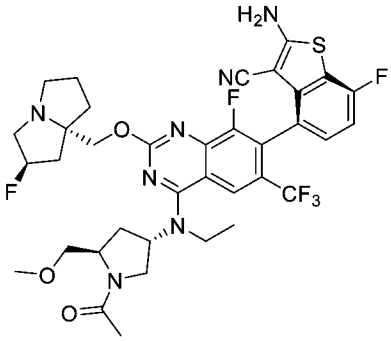
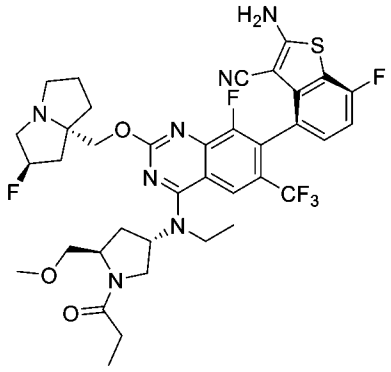
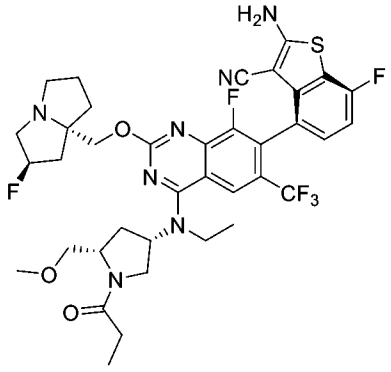
化合物編號	結構	分析數據
635		LCMS m/z [M+1]: 736.10 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.60-5.58 (m,0.5H), 5.47-5.45 (m,0.5H), 4.79-4.67 (m,2H), 4.59-4.40 (m,3H), 4.03 (t, 1H), 3.97-3.77 (m, 6H), 3.73-3.60 (m, 2H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.08-2.97 (m,1H), 2.92-2.85 (m,1H), 2.57-2.22 (m,5H), 2.08 (m,1H), 1.57 (t, 3H)。
635a		
636		LCMS m/z [M+1]: 704.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.40-5.29 (m, 1.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.32-4.19 (m, 2H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.74-3.66 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 5H), 3.28-3.11 (m, 3H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.36-2.11 (m, 3H), 2.03-1.86 (m, 3H), 1.23-1.16 (m, 3H)。
636a		

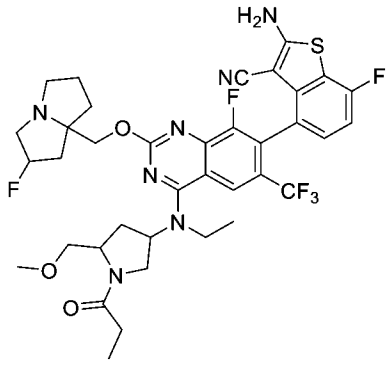
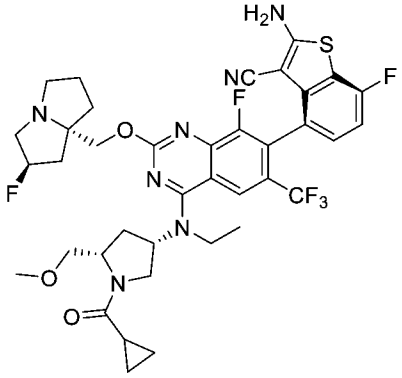
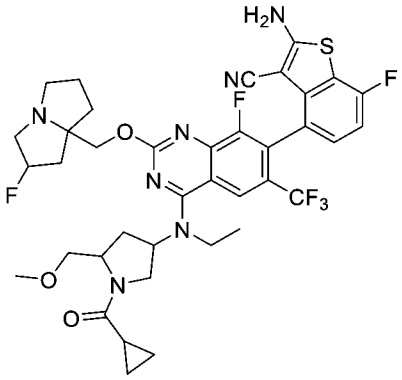
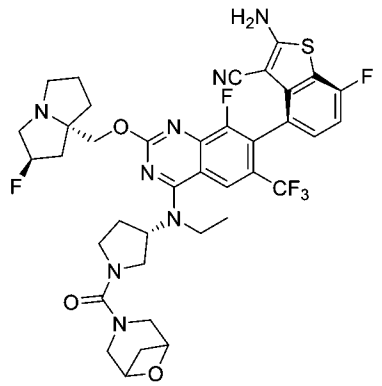
化合物編號	結構	分析數據
637		LCMS m/z [M+1]: 801.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.01-4.95 (m, 1H), 4.80-4.73 (m, 4H), 4.32-4.27 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 2H), 4.18-4.10 (m, 3H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 3H), 2.22-2.09 (m, 2H), 2.05-1.89 (m, 3H), 1.48-1.36 (m, 3H)。
637a		
638		LCMS m/z [M+1]: 801.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.98-5.09 (m, 1H), 4.33-4.41 (m, 3H), 3.80-4.29 (m, 7H), 3.47-3.77 (m, 4H), 3.23-3.25 (m, 2H), 3.02-3.09 (m, 1H), 2.13-2.53 (m, 5H), 1.93-2.05 (m, 3H), 1.87 (d, 3H), 1.43-1.48 (m, 3H)。
638a		

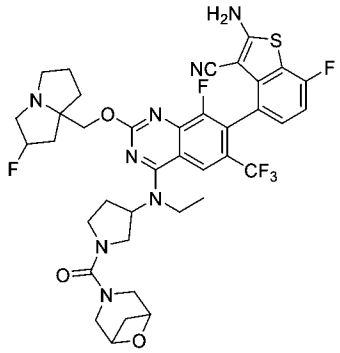
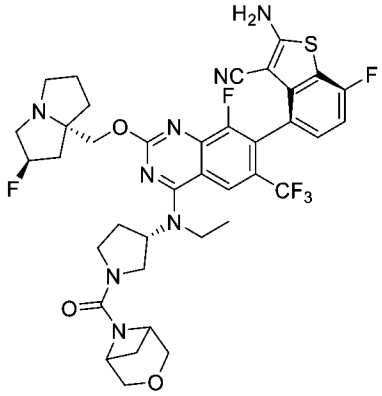
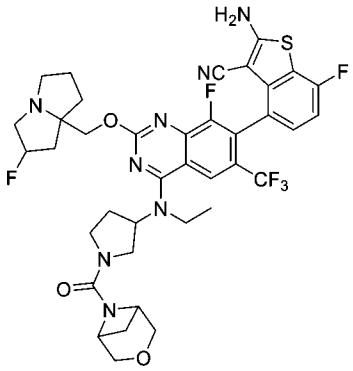
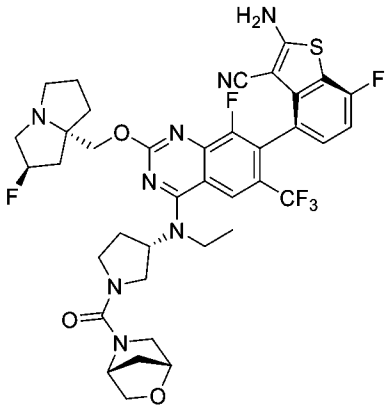
化合物編號	結構	分析數據
639		LCMS m/z [M+1]: 790.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.99-5.06 (m, 1H), 4.78-4.82 (m, 2H), 4.50-4.55 (m, 2H), 4.21-4.31 (m, 4H), 3.74-3.96 (m, 4H), 3.38-3.63 (m, 3H), 3.12-3.24 (m, 3H), 2.98-3.04 (m, 1H), 2.17-2.47 (m, 4H), 2.10-2.12 (m, 1H), 1.86-2.02 (m, 3H), 1.44 (t, 3H)。
639a		
640		LCMS m/z [M+1]: 831.30 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 5.02 (t,1H), 4.37-4.21 (m, 5H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.95-3.63 (m, 6H), 3.57 (t, 1H), 3.49-3.39 (m, 2H), 3.00 (d, 3H), 2.47-2.11 (m, 6H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 3H), 1.44 (t, 3H)。
640a		

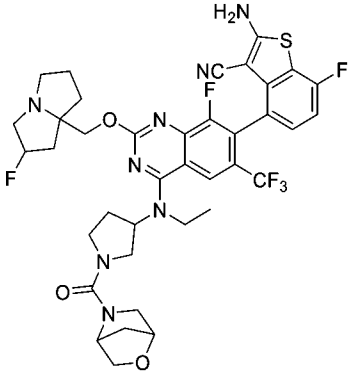
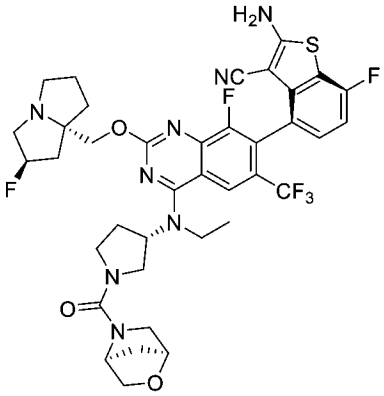
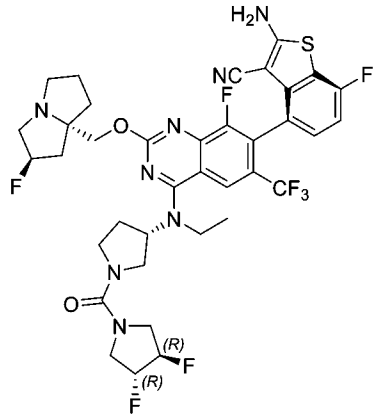
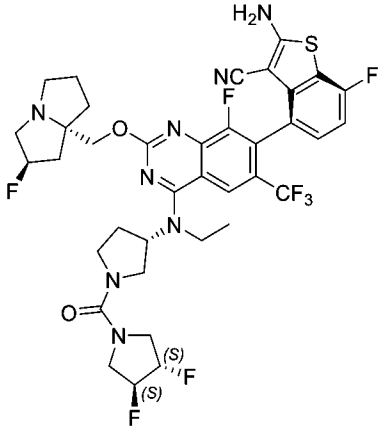
化合物編號	結構	分析數據
641		LCMS m/z [M+1]: 702.20 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.51 (brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 5.71 (d, J=117.6 Hz, 1 H), 5.40 (d, J=93.6 Hz, 1 H), 4.93 (s, 1H), 4.45-4.22 (m, 3H), 4.08-3.90 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 4H), 3.19 (s, 1H), 2.67-2.37 (m, 5H), 2.18 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.97 (s, 1 H)。
642		LCMS m/z [M+1]: 716.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.00 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 5.60 (d, J=45.2 Hz, 1 H), 5.31 (d, J=53.6 Hz, 1 H), 4.94 (s, 1H), 4.57-4.43 (m, 1H), 4.33-4.24 (m, 2H), 4.06 (t, J=9.6 Hz, 1 H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.69-3.53 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.27-3.17 (m, 2H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.69-2.43 (m, 3H), 2.40-2.14 (m, 4H), 2.07-1.86 (m, 3H), 1.21-1.07 (m, 3H)。
643		LCMS m/z [M+1]: 728.1 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.52 (s, 0.5 H), 8.02-8.12 (m, 1 H), 7.15-7.23 (m, 1 H), 6.96-7.04 (m, 1 H), 5.52-5.71 (m, 1 H), 5.41 (s, 0.5 H), 5.27 (s, 0.5 H), 5.16 (s, 0.5 H), 5.02 (s, 0.5 H), 4.88-4.96 (m, 1 H), 4.53-4.66 (m, 0.5 H), 4.19-4.43 (m, 3.5 H), 3.92-4.07 (m, 1H), 3.61-3.69 (m, 0.5 H), 3.33-3.49 (m, 2.5 H), 3.03-3.15 (m, 1 H), 2.54-2.73 (m, 1 H), 1.88-2.41 (m, 8 H), 0.80-1.01 (m, 4 H)。
644		LCMS m/z [M+1]: 760.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.48 (brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.00 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.75-5.54 (m, 1H), 5.49-5.35 (m, 1H), 5.04-4.93 (m, 1H), 4.55-4.10 (m, 4H), 3.99-3.39 (m, 5H), 3.26-3.17 (m, 1H), 2.94-2.49 (m, 3H), 2.45-1.98 (m, 6H), 1.24-1.05 (m, 6H)。

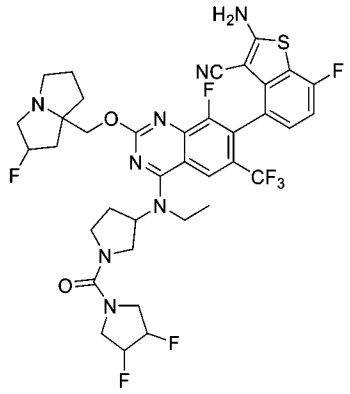
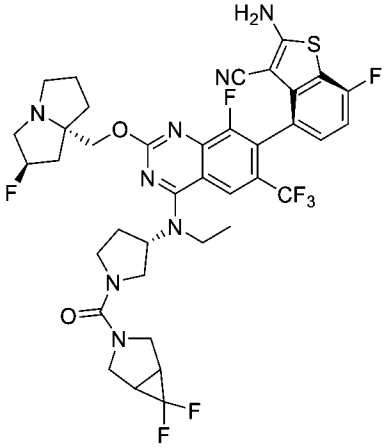
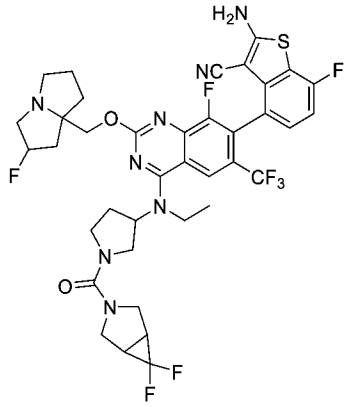
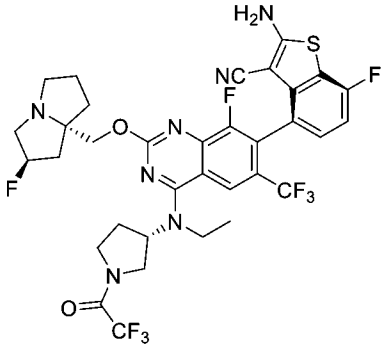
化合物編號	結構	分析數據
644a		
645		LCMS m/z [M+1]: 784.25 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.06 (t, J=8.9Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.29 (s, 2.5H), 4.62-4.29 (m, 6H), 3.82-3.68 (m, 2H), 3.60-3.51 (m, 2H), 3.32-3.15 (m, 3H), 3.09-3.01 (m,1H), 3.43-2.15 (m, 3H), 2.08-1.89 (m, 3H), 1.34-1.19 (m, 6H)。
645a		
646		LCMS m/z [M+1]: 798.23. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.06 (t, J=8.9Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.29 (s, 2.5H), 4.62-4.29 (m, 6H), 3.82-3.68 (m, 2H), 3.60-3.51 (m, 2H), 3.32-3.15 (m, 3H), 3.09-3.01 (m,1H), 3.43-2.15 (m, 3H), 2.08-1.89 (m, 3H), 1.34-1.19 (m, 6H)。

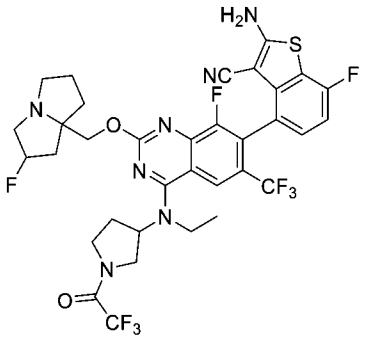
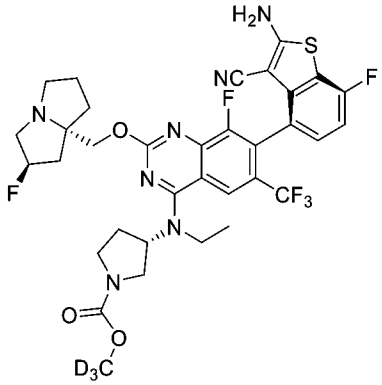
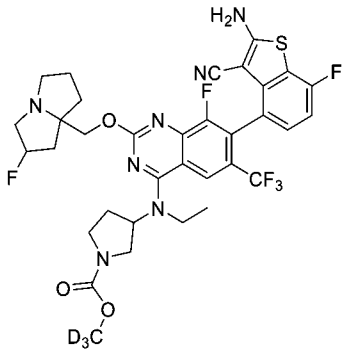
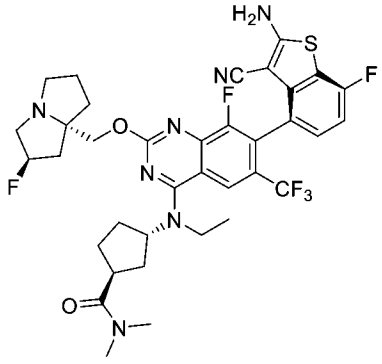
化合物編號	結構	分析數據
646a		
647		LCMS m/z [M+1]: 762.3 1H NMR (400MHz, CD3OD) δ 8.22-8.19 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.29-7.13 (m, 1H), 7.07-6.93 (m, 1H), 5.42-5.20 (m, 2H), 4.47-4.33 (m, 1H), 4.32-4.18 (m, 2H), 4.00-3.70 (m, 4H), 3.69-3.52 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.28-3.10 (m, 3H), 3.07-2.94 (m, 1H), 2.77-2.57 (m, 1H), 2.37-2.07 (m, 7H), 2.02-1.85 (m, 3H), 1.47-1.38 (m, 3H)。
648		LCMS m/z [M+1]: 776.3 1H NMR (400MHz, CD3OD) δ 8.22-8.20 (d, J=8 Hz, 1H), 7.31-7.15 (m, 1H), 7.12-6.86 (m, 1H), 5.43-5.22 (m, 2H), 4.52-4.35 (m, 1H), 4.34-4.07 (m, 2H), 3.98-3.68 (m, 4H), 3.68-3.49 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.37-3.31 (m, 3H), 3.28-3.09 (m, 3H), 3.07-2.93 (m, 1H), 2.69-2.09 (m, 7H), 2.02-1.83 (m, 3H), 1.45-1.37 (m, 3H), 1.18-1.09 (m, 3H)。
649		LCMS m/z [M+1]: 776.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 0.5H), 6.60-6.68 (m, 0.5H), 6.33 (d, 1H), 5.98-6.06 (m, 1H), 5.50-5.83 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.50-4.60 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 3.40 (d, 3H), 3.10-3.29 (m, 3H), 2.52-2.68 (m, 2H), 2.10-2.42 (m, 4H), 1.91-2.08 (m, 3H)。

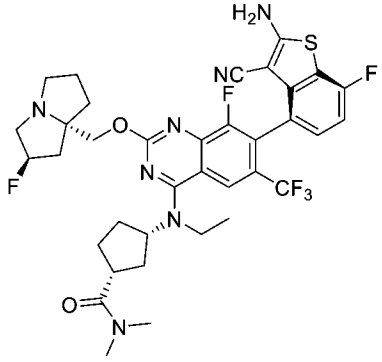
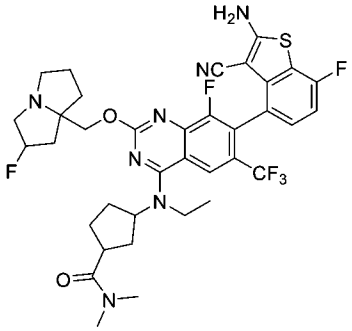
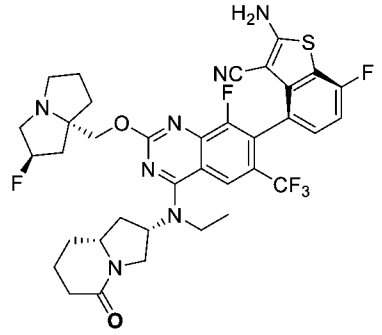
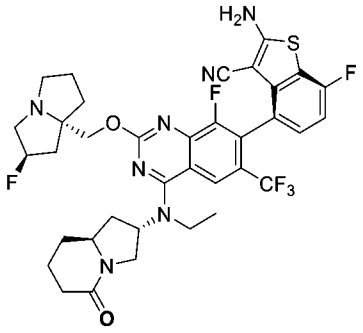
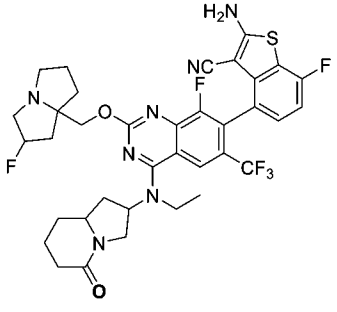
化合物編號	結構	分析數據
649a		
650		LCMS m/z [M+1]: 788.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 0.5H), 6.60-6.68 (m, 0.5H), 6.33 (d, 1H), 5.98-6.06 (m, 1H), 5.50-5.83 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.50-4.60 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 3.40 (d, 3H), 3.10-3.29 (m, 3H), 2.52-2.68 (m, 2H), 2.10-2.42 (m, 4H), 1.91-2.08 (m, 3H)。
650a		
651		LCMS m/z [M+1]: 801.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.04-4.98 (m, 1H), 4.58 (s, 3H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.96-3.76 (m, 4H), 3.71-3.66 (m, 2H), 3.63-3.54 (m, 2H), 3.24-3.11 (m, 3H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 3H), 2.30-2.17 (m, 2H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.46 (t, 3H)。

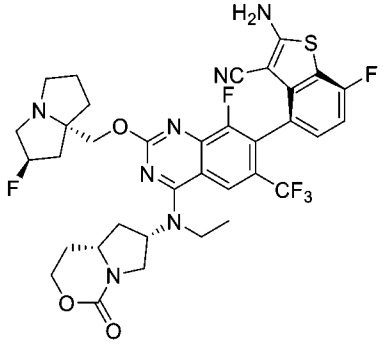
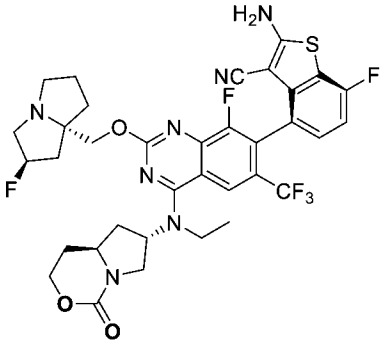
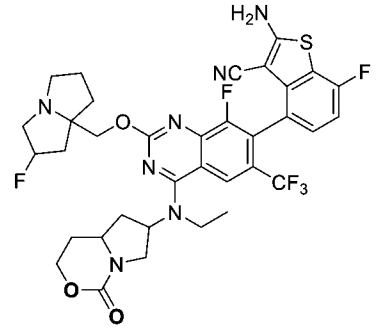
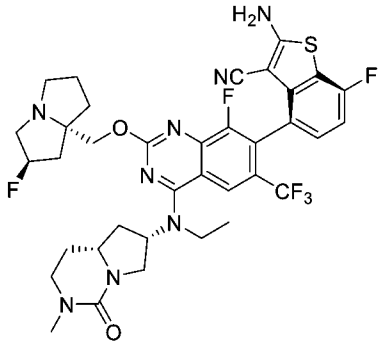
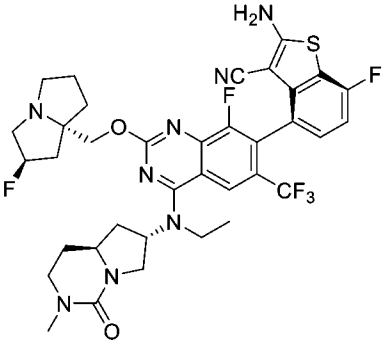
化合物編號	結構	分析數據
651a		
652		LCMS m/z [M+1]: 801.5 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.95-5.02 (m, 1H), 4.59 (s, 0.5H), 4.18-4.37 (m, 5.5H), 3.71-3.87 (m, 6H), 3.57 (t, 1H), 3.43-3.48(m, 1H), 3.21-3.30 (m, 3H), 3.02-3.03 (m, 1H), 2.64-2.69 (m, 1H), 2.45-2.50 (m, 1H), 2.12-2.38 (m, 4H), 1.90-2.02 (m, 3H), 1.78 (d, 1H), 1.46 (t, 3H)。
652a		
653		LCMS m/z [M+1]: 801.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.03-4.95 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.35-4.23 (m, 2H), 4.02 (d, 1H), 3.94-3.82 (m, 2H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 3H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 3H), 3.09-2.98 (s, 1H), 2.51-1.86 (m, 10H), 1.47 (t, 3H)。

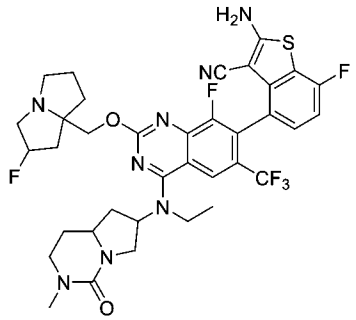
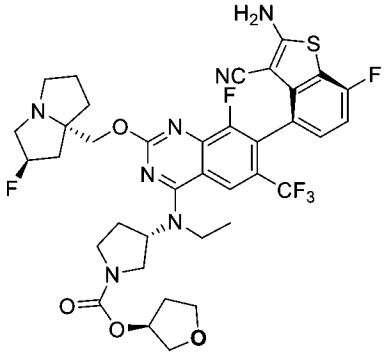
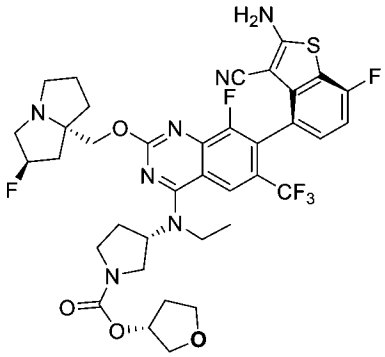
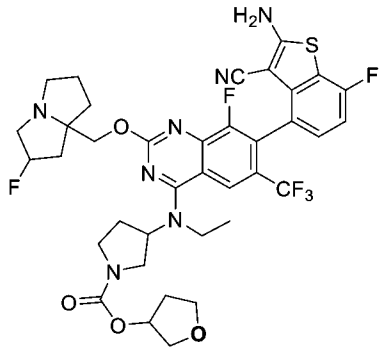
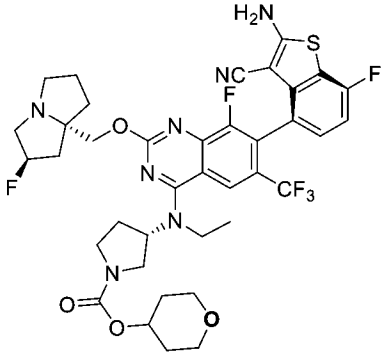
化合物編號	結構	分析數據
653a		
654		LCMS m/z [M+1]: 801.5 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.97-5.03 (m, 1H), 4.57 (d, 2H), 4.31 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.78-3.99 (m, 6H), 3.54-3.59 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 3H), 3.22-3.25 (m, 3H), 3.01-3.02 (m, 1H), 2.27-2.46 (m, 4H), 2.12-2.14 (m, 1H), 1.81-2.03 (m, 5H), 1.44 (t, 3H)。
655		LCMS m/z [M+1]: 809.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.45 (s, 0.5H), 5.28-5.32 (m, 1.5H), 5.15-5.18 (m, 1H), 4.96-5.05 (m, 1H), 4.35-4.47 (m, 2H), 3.79-3.96 (m, 5H), 3.56-3.73 (m, 5H), 3.40-3.49 (m, 3H), 3.12-3.20 (m, 1H), 2.33-2.51 (m, 4H), 2.07-2.24 (m, 3H), 1.95-2.03 (m, 1H), 1.49 (t, 3H)。
656		LCMS m/z [M+1]: 809.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.45 (s, 0.5H), 5.34-5.26 (m, 1.5H), 5.18-5.13 (m, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.46-4.34 (m, 2H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.96-3.69 (m, 7H), 3.64-3.41 (m, 5H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.51-2.31 (m, 4H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.12-1.94 (m, 3H), 1.51-1.41 (m, 3H)。

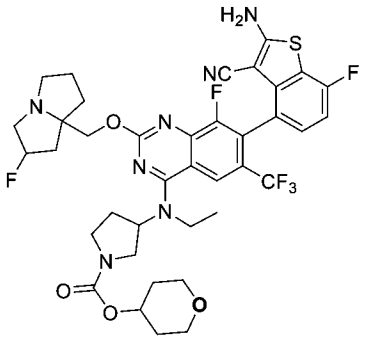
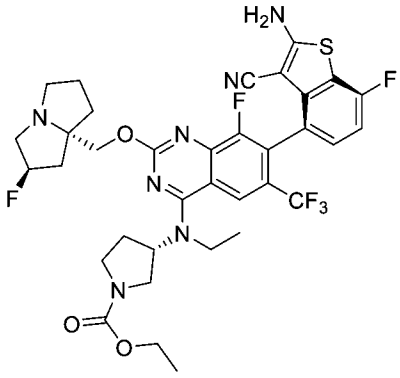
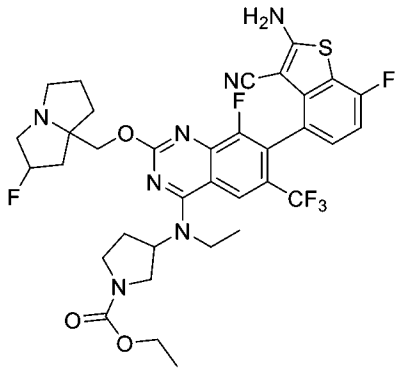
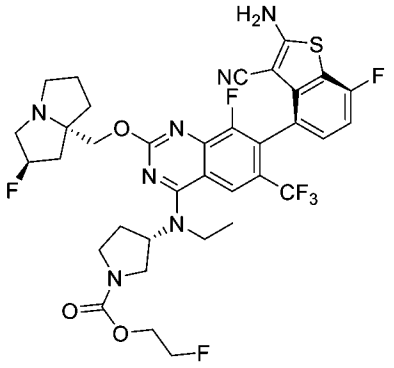
化合物編號	結構	分析數據
656a		
657		LCMS m/z [M+1]: 821.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.40-5.36 (m, 0.5H), 5.28-5.23 (m, 0.5H), 5.01-4.94 (m, 1H), 4.35-4.23 (m, 2H), 4.11 (d, 1H), 3.95-3.74 (m, 5H), 3.66-3.55 (m, 3H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.39-3.48 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 2H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.46-2.21 (m, 6H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.45 (t, 3H)。
657a		
658		

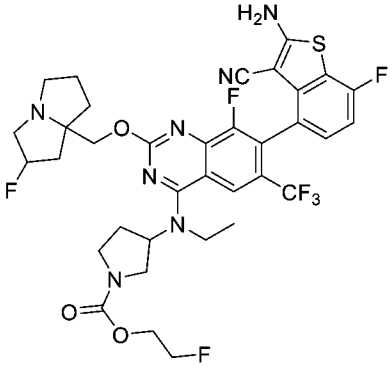
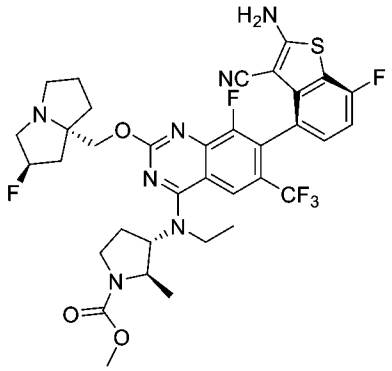
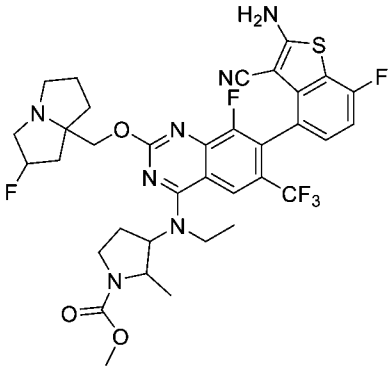
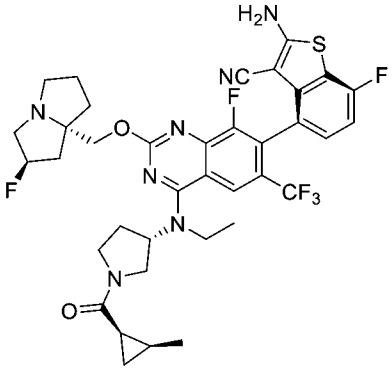
化合物編號	結構	分析數據
658a		
659		LCMS m/z [M+1]: 737.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.00 (s, 1H), 4.23-4.31 (m, 2H), 3.84-3.93 (m, 3H), 3.72-3.77 (m, 1H), 3.55-3.60 (m, 1H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.21-3.26 (m, 2H), 2.99-3.03 (m, 1H), 2.10-2.47 (m, 6H), 1.87-2.01 (m, 3H), 1.44 (t, 3H)。
659a		
660		LCMS m/z [M+1]: 746.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD): 8.23 (s, 1 H), 7.19-7.23 (m, 1 H), 6.98-7.03 (m, 1 H), 5.40 (s, 0.5 H), 5.26 (s, 0.5 H), 4.98-5.03 (m, 1 H), 4.25-4.41 (m, 2 H), 3.74-3.94 (m, 2 H), 3.36-3.55 (m, 2 H),3.22-3.27 (m, 1 H), 3.01-3.18 (m, 4 H),2.94 (s, 3 H), 1.60-2.46 (m, 13 H), 1.43-1.46 (m, 3 H)。

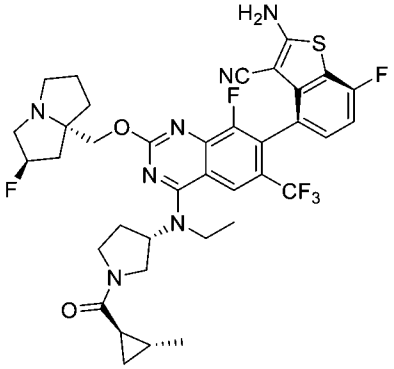
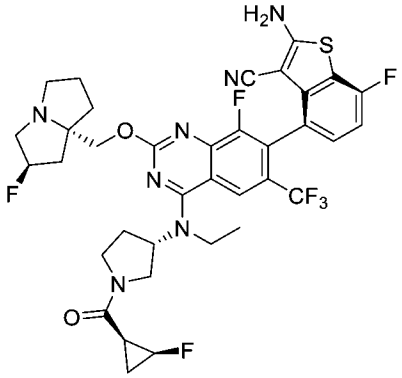
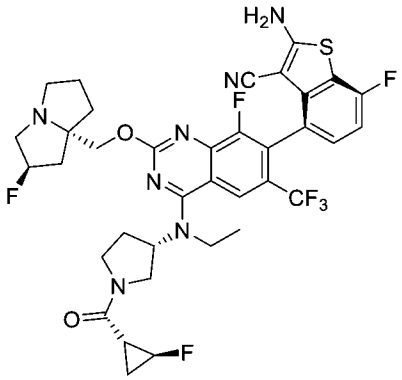
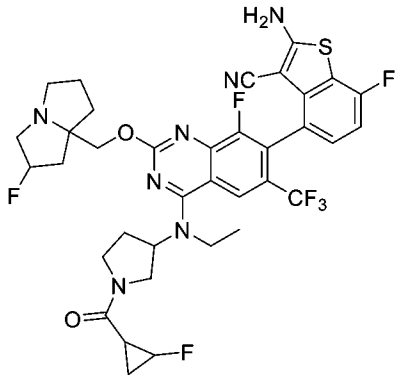
化合物編號	結構	分析數據
661		LCMS m/z [M+1]: 746.79 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.22(s, 1H), 7.22-7.21(m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.18.-4.87 (m, 1H), 4.42-4.34 (m, 1H), 4.34-4.22 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 2H), 3.47-3.30 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.78-1.89(m, 13H), 1.43-1.285 (m, 3H)。
661a		
662		
663		
663a		

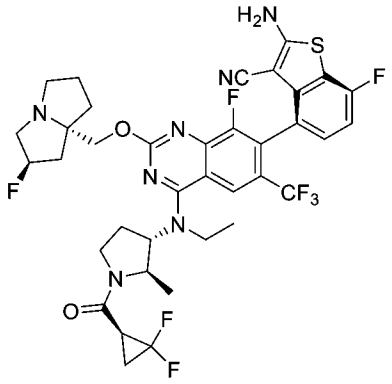
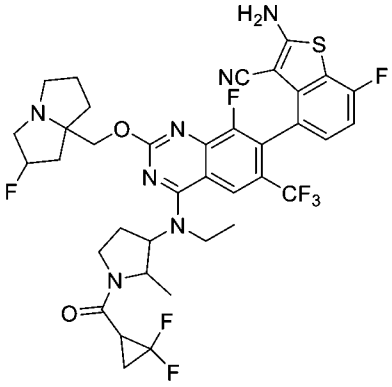
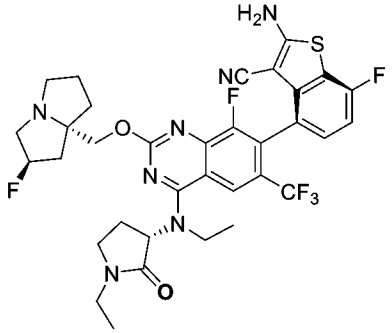
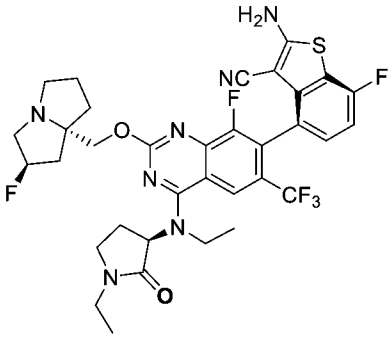
化合物編號	結構	分析數據
664		LCMS m/z [M+1]: 746.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.14-8.25 (m, 1 H), 7.17-7.25 (m, 1 H), 6.96-7.05 (m, 1 H), 5.37 (s, 0.5 H), 5.24 (s, 0.5 H), 4.88-5.02 (m, 1 H), 4.11-4.33 (m, 3 H), 3.59-3.95 (m, 4 H), 3.37-3.52 (m, 1 H), 3.16-3.29 (m, 4 H), 2.97-3.08 (m, 1 H), 2.90-2.96 (m, 3 H), 2.10-2.60 (m, 6 H), 1.94-2.05 (m, 2 H), 1.56-1.91 (m, 2 H), 1.40-1.50 (m, 3 H)。
665		LCMS m/z [M+1]: 746.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD): 8.22 (s, 1 H), 7.17-7.27 (m, 1 H), 6.96-7.06 (m, 1 H), 5.38 (s, 0.5 H), 5.24 (s, 0.5 H), 4.91-5.02 (m, 1 H), 4.38-4.49 (m, 1 H), 4.25-4.35 (m, 2 H), 4.16-4.24 (m, 1 H), 3.78-3.97 (m, 4 H), 3.31-3.38 (m, 1 H), 3.16-3.29 (m, 3 H), 2.97-3.08 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.09-2.41 (m, 5H), 1.83-2..07 (m, 4H), 1.40-1.52 (m, 3H)。
665a		
666		LCMS m/z [M+1]: 759.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.14-8.25 (m, 1 H), 7.17-7.25 (m, 1 H), 6.96-7.05 (m, 1 H), 5.37 (s, 0.5 H), 5.24 (s, 0.5 H), 4.88-5.02 (m, 1 H), 4.11-4.33 (m, 3 H), 3.59-3.95 (m, 4 H), 3.37-3.52 (m, 1 H), 3.16-3.29 (m, 4 H), 2.97-3.08 (m, 1 H), 2.90-2.96 (m, 3 H), 2.10-2.60 (m, 6 H), 1.94-2.05 (m, 2 H), 1.56-1.91 (m, 2 H), 1.40-1.50 (m, 3 H)。
667		LCMS m/z [M+1]: 759.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD): 8.16-8.25 (m, 1 H), 7.18-7.24 (m, 1 H), 6.97-7.04 (m, 1 H), 5.37 (s, 0.5 H), 5.23 (s, 0.5 H), 4.91-5.00 (m, 1 H), 4.08-4.32 (m, 3 H), 3.71-4.02 (m, 3 H), 3.55-3.67 (m, 1 H),3.39-3.49 (m, 1 H), 3.11-3.28 (m, 4 H),2.98-3.08 (m, 1 H), 2.93 (s, 1 H), 2.13-2.66 (m, 6 H), 1.89-2.05 (m, 3 H), 1.58-1.72 (m, 1 H), 1.38-1.48 (m, 3 H)。

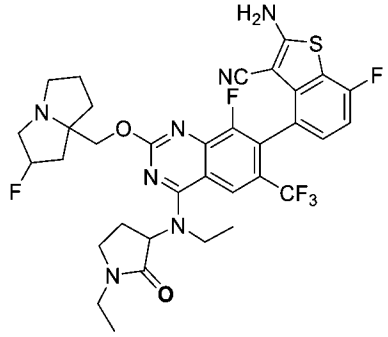
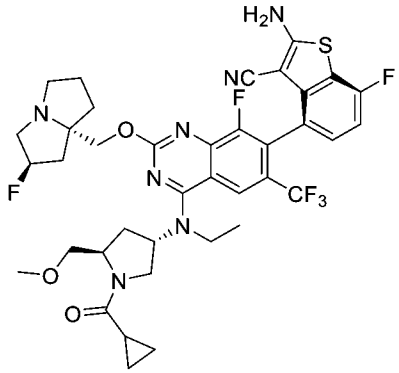
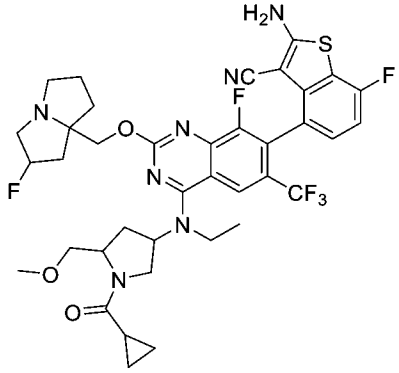
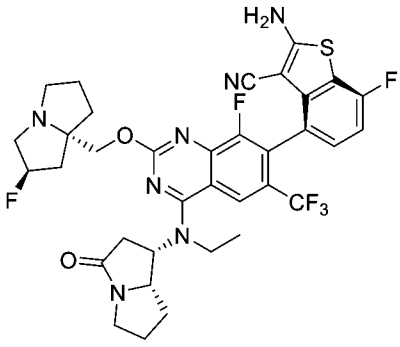
化合物編號	結構	分析數據
667a		
682		LCMS m/z [M+1]: 790.20 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01(t, 1H), 5.50 (s,0.5H), 5.37 (s,0.5H), 5.24 (s,1H), 5.04 (s,1H), 4.51 (d, 1H), 4.42 (t, 1H), 3.95-3.84 (m, 7H), 3.75 (t, 1H), 3.65-3.37 (m,5H), 3.25 (s,1H), 2.50-2.36 (m,4H), 2.30-2.26 (m,1H), 2.17 (s, 1H), 2.08-1.97 (s, 2H), 1.46 (t, 3H)。
683		LCMS m/z [M+1]: 790.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.39 (m, 0.5H), 5.28-5.22 (m, 1.5H), 5.06-4.98 (m, 1H), 4.36-4.24 (m, 2H), 3.97-3.69 (m, 8H), 3.62-3.35 (m, 3H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.50-2.29 (m, 3H), 2.27-2.12 (m, 3H), 2.08-1.87 (m, 4H), 1.44 (t, 3H)。
683a		
684		LCMS m/z [M+1]: 804.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.00-5.04 (m, 1H), 4.83-4.84 (m, 1H), 4.22-4.32 (m, 2H), 3.84-3.88 (m, 5H), 3.74-3.76 (m, 1H), 3.56-3.58 (m, 3H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.20-3.24 (m, 3H), 2.98-3.02 (m, 1H), 2.45-2.47 (m, 1H), 2.10-2.36 (m, 4H), 1.86-2.00 (m, 5H), 1.68 (s, 2H),1.44 (t, 3H)。

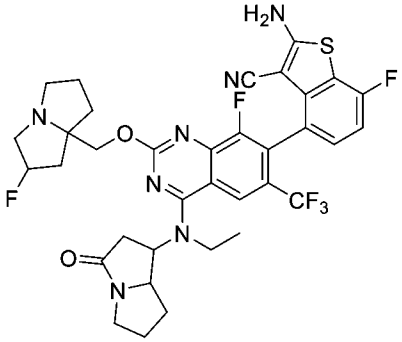
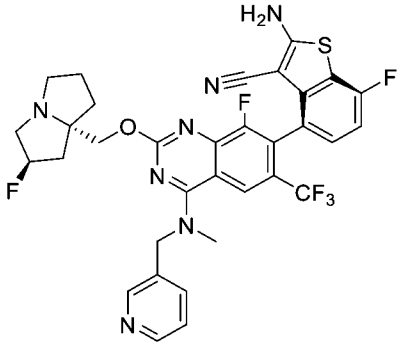
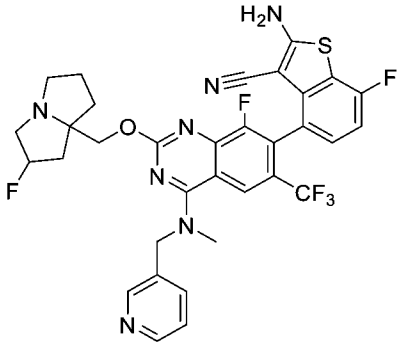
化合物編號	結構	分析數據
684a		
686		LCMS m/z [M+1]: 748.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ = 8.23 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.08-4.95 (m, 1H), 4.29 (q, J=10.7, 2H), 4.15 (q, J=6.9, 2H), 3.98-3.69 (m, 4H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.51-2.10 (m, 5H), 2.05-1.85 (m, 3H), 1.45 (t, J=6.8, 3H), 1.28 (s, 3H)。
686a		
687		LCMS m/z [M+1]: 766.1. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ8.23 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.37-5.24 (d, 1H), 5.04-5.00 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.37-4.23(m, 4H), 3.99 - 3.77 (m, 4H), 3.61-3.44 (m, 2H), 3.25-3.21(m, 2H), 3.02-3.01(m, 1H), 2.49-1.87(m, 8H), 1.45(t, J=7.2 Hz, 3H)。

化合物編號	結構	分析數據
687a		
688		LCMS m/z [M+1]: 748.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.58-4.63 (m, 1H), 4.20-4.27 (m, 3H), 3.76-3.92 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.36-3.49 (m, 1H), 3.12-3.26 (m, 3H), 2.99-3.05 (m, 1H), 2.46-2.55 (m, 1H), 2.09-2.38 (m, 4H), 1.85-2.01 (m, 3H), 1.43 (t, 3H), 1.36 (d, 3H)。
688a		
689		LCMS m/z [M+1]: 758.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.10-5.01 (m, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 1H), 4.05-3.67 (m, 5H), 3.65-3.54 (m, 1H), 3.49-3.33 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.55-1.80 (m, 10H), 1.50-1.36 (m, 3H), 1.33-1.26 (m, 1H), 1.11-1.06 (m, 2H), 0.96-0.87 (m, 2H)。

化合物編號	結構	分析數據
690		LCMS m/z [M+1]: 758.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.00-5.11 (m, 1H), 4.22-4.34 (m, 2H), 3.74-4.06 (m, 5H), 3.38-3.62 (m, 2H), 3.22-3.24 (m, 3H), 3.01-3.07 (m, 1H), 2.13-2.61 (m, 5H), 1.87-2.03 (m, 3H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.43-1.49 (m, 3H), 1.08-1.17 (m, 4H), 0.64-0.70 (m, 1H)。
691		LCMS m/z [M+1]: 762.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30-8.21 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 5.14-5.06 (m, 1H), 5.02-4.92 (m, 1H), 4.44-4.20 (m, 3H), 4.08-3.62 (m, 6H), 3.47-3.35 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.60-2.42 (m, 2H), 2.39-2.17 (m, 3H), 2.12-1.90 (m, 4H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.56-1.38 (m, 3H), 1.13-1.06 (m, 1H)。
692		LCMS m/z [M+1]: 762.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.42-5.38 (m, 0.5H), 5.29-5.23 (m, 0.5H), 5.13-5.01 (m, 1H), 4.92-4.87 (m, 0.5H), 4.76-4.69 (m, 0.5H), 4.35-4.26 (m, 2H), 4.14-4.07 (m, 0.5H), 4.04-3.75 (m, 4H), 3.61-3.55 (m, 0.5H), 3.49-3.32 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 2H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.54-1.84 (m, 9H), 1.51-1.43 (m, 3H), 1.33-1.23 (m, 2H)。
692a		

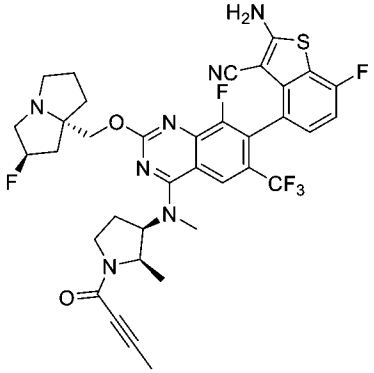
化合物編號	結構	分析數據
693		LCMS m/z [M+1]: 794.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 4.74-4.79 (m, 0.5H), 4.63-4.67 (m, 1H), 4.44-4.50 (m, 0.5H), 4.21-4.32 (m, 2H), 4.05-4.09 (m, 0.5H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.76-3.85 (m, 2H), 3.46-3.53 (m, 0.5H), 3.12-3.25 (m, 3H), 2.80-3.01 (m, 2H), 2.31-2.63 (m, 3H), 2.08-2.25 (m, 3H), 1.95-2.00 (m, 2H), 1.69-1.88 (m, 2H), 1.45-1.49 (m, 3H), 1.35-1.38 (m, 3H)。
693a		
694		LCMS m/z [M+1]: 718.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ = 8.28 (s, 1H), 7.23 (dd, J=8.1, 5.1, 1H), 7.02 (t, J=8.9, 1H), 5.43 (s,0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 4.70 (s, 1H), 4.28 (q, J=11.2, 2H), 4.06 - 3.79 (m, 2H), 3.70 - 3.37 (m, 6H), 3.24 - 3.14 (m, 2H), 2.58 - 1.93 (m, 8H), 1.57 (t, J=7.0, 3H), 1.22 (t, J=7.2, 3H)。
695		LCMS m/z [M+1]: 718.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.49 (brs, 0.38H), 8.31 (s, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.00 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.47 (s, 0.54H), 5.34 (s, 0.56H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.49-4.42 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.08-3.95 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 1H), 3.66-3.49 (m, 6H), 3.27-3.12 (m, 2H), 2.60-2.35 (m, 4H), 2.30-1.96 (m, 4H), 1.54 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.23 (t, J=7.4 Hz, 3H)。

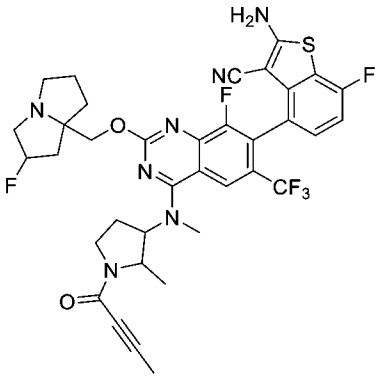
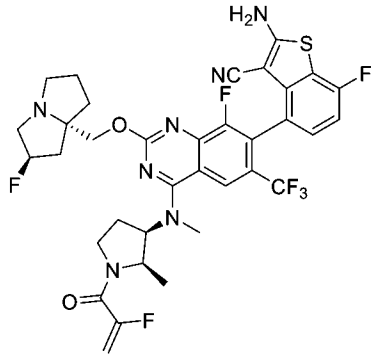
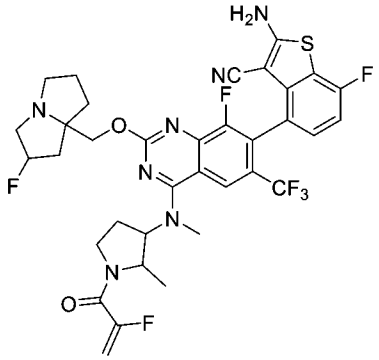
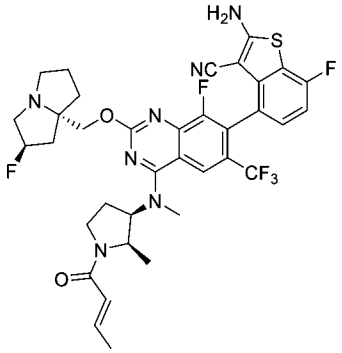
化合物編號	結構	分析數據
695a		
696		
696a		
697		

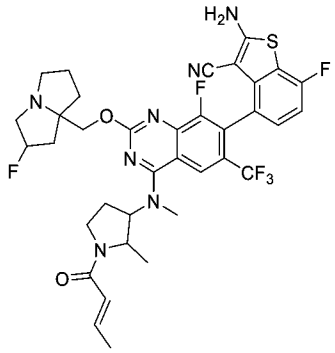
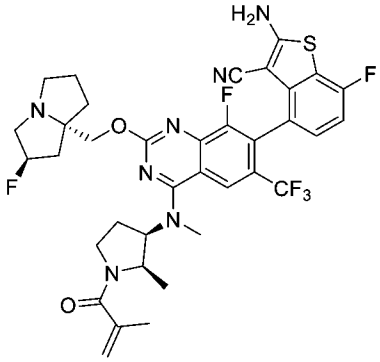
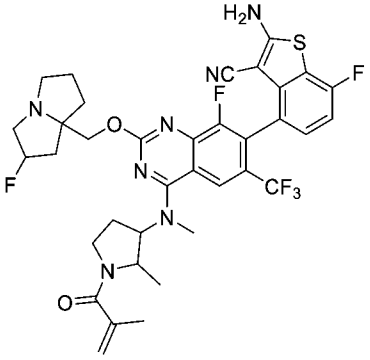
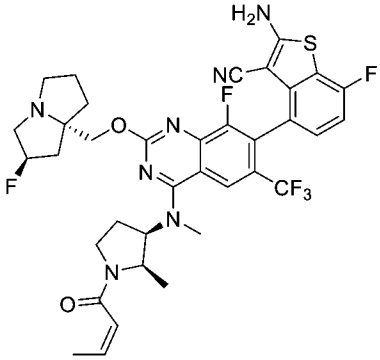
化合物編號	結構	分析數據
697a		
698		
698a		

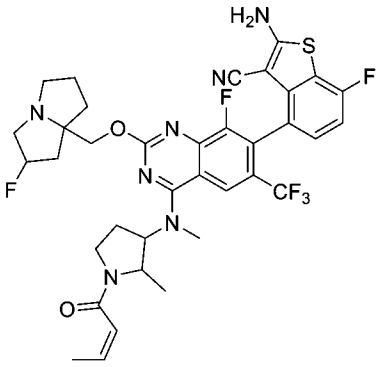
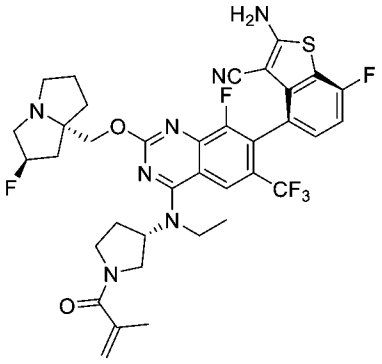
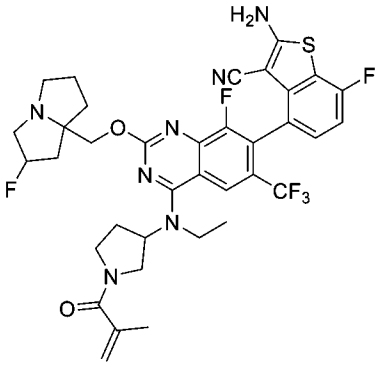
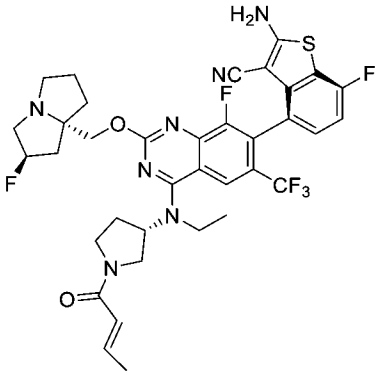
【0706】 表9包括本揭示案之所選化合物。

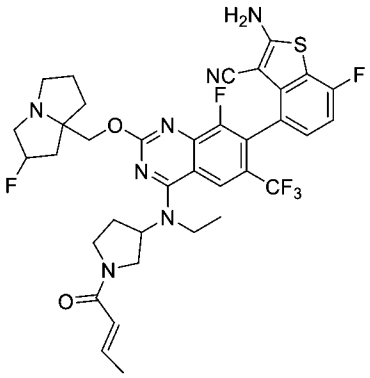
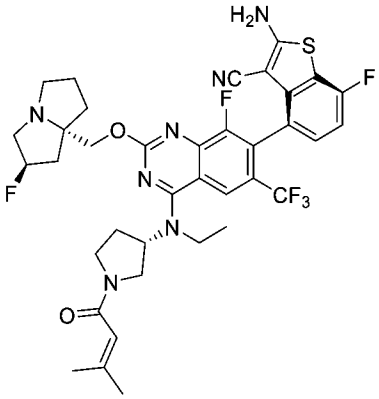
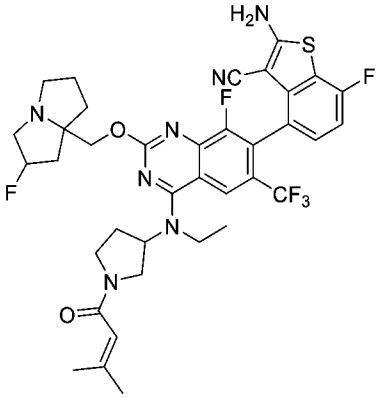
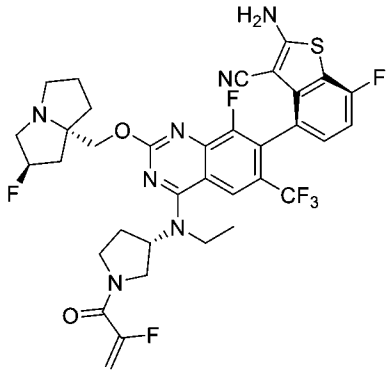
表9. 本揭示案之所選化合物

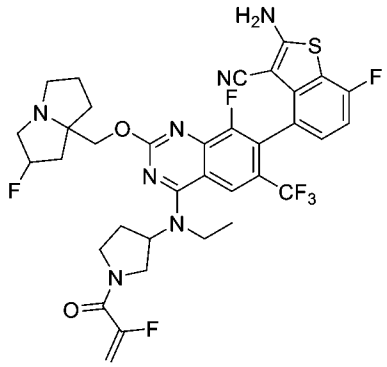
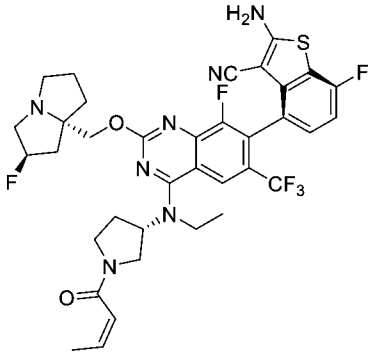
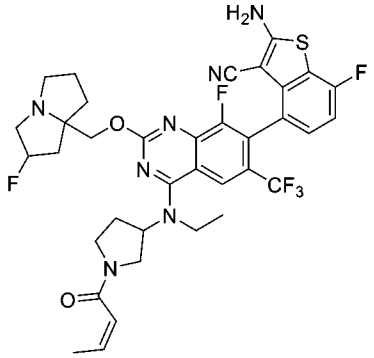
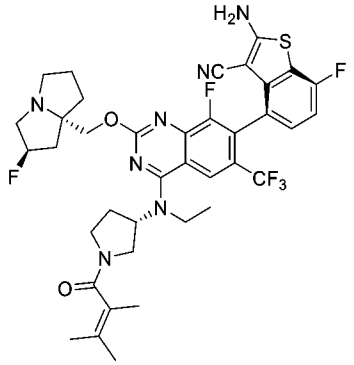
化合物編號	結構	分析數據
668		LCMS m/z [M+1]: 742.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.94-5.06 (m, 2H), 4.78-4.82 (m, 1H), 3.95-4.36 (m, 2H), 3.66-3.81 (m, 1H), 3.60-3.63 (m, 3H), 3.37-3.54 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.00-3.06 (m, 1H), 2.60-2.65 (m, 1H), 2.36-2.48 (m, 2H), 2.20-2.32 (m, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.98-2.06 (m, 5H), 1.90-1.93 (m, 1H), 1.20 (t, 3H)。

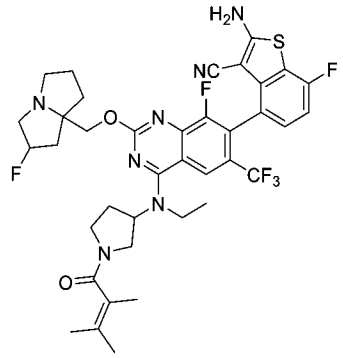
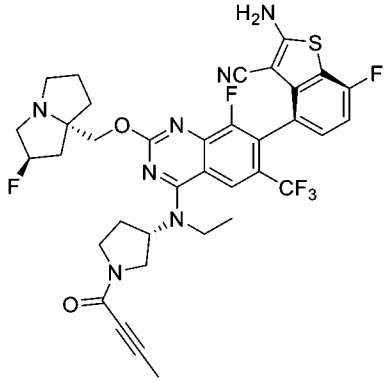
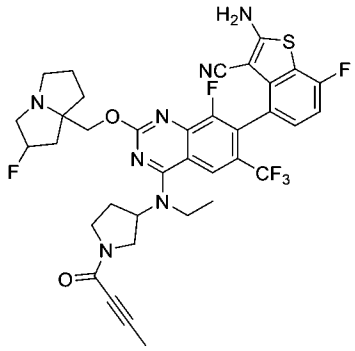
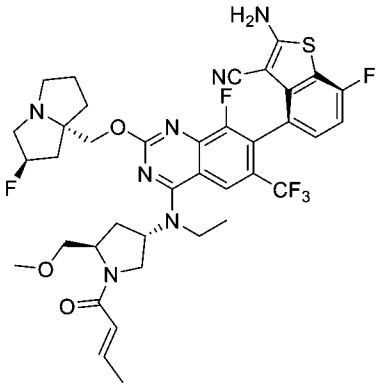
化合物編號	結構	分析數據
668a		
669		LCMS m/z [M+1]: 748.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.28-7.18 (m, 1H), 7.09-6.96 (m, 1H), 8.57-5.08 (m, 4H), 4.48 (s, 1H), 4.44-4.40 (m, 2H), 3.98-3.79 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.54-3.47 (m, 3H), 3.30-3.21 (m, 1H), 2.44-2.00 (m, 8H), 1.13 (s, 3H)。
669a		
670		LCMS m/z [M+1]: 744.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41-8.37 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.06-6.92 (m, 2H), 6.35-6.31 (m, 1H), 5.48-5.35 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.93-4.90 (m, 3H), 4.48-4.38 (m, 2H), 3.93-3.53 (m, 7H), 2.70-1.96 (m, 11H), 1.14-1.10 (m, 3H)。

化合物編號	結構	分析數據
670a		
671		LCMS m/z [M+1]: 744.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.21-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.88 (s, 0.5H), 5.34 (d, 1H), 5.30 (s, 1.5H), 5.19 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.42-4.33 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.63-3.60 (m, 5H), 3.47 (m, 1H), 3.30 (s,1H), 2.16 (s, 1H), 2.14-1.89 (m, 11H), 1.10 (s, 3H)。
671a		
672		LCMS m/z [M+1]: 744.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.08-6.33 (m, 2H), 5.37 (d, 0.5H), 5.25 (d, 0.5H), 4.96-5.04 (m, 1H), 4.27-4.43 (m, 2H), 3.42-3.94 (m, 7H), 3.04-3.12 (m, 3H), 2.18-2.70 (m, 5H), 1.91-2.02 (m, 6H), 1.07-1.14 (m, 3H)。

化合物編號	結構	分析數據
672a		
673		LCMS m/z [M+1]: 744.4 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.43 (s, 1H), 8.30-8.23 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.51 (s, 0.5H), 5.40-5.33 (m, 1.5H), 5.25 (s, 1H), 5.14-4.97 (m, 2H), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.94-3.55 (m, 8H), 2.59-2.11 (m, 8H), 2.08-1.91 (m, 4H), 1.54-1.40 (m, 3H)。
673a		
674		LCMS m/z [M+1]: 744.10 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.93-6.88 (m, 0.5H), 6.38-6.29 (m,1H), 5.52 (s, 0.5H), 5.39 (s, 0.5H), 5.05-4.99 (m, 1H), 4.55-4.42(m, 2H), 4.12-3.86 (m, 5H), 3.76-3.39 (m, 5H), 2.58-2.36 (m, 4H), 2.30-2.28 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.94-1.89 (m, 3H), 1.52-1.46 (m, 3H)。

化合物編號	結構	分析數據
674a		
675		LCMS m/z [M+1]: 758.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.95 (d, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.98-5.06 (m, 1H), 4.22-4.31 (m, 2H), 3.99-4.06 (m, 1H), 3.84-3.88 (m, 3H), 3.44-3.73 (m, 2H), 3.21-3.26 (m, 3H), 2.99-3.06 (m, 1H), 2.21-2.53 (m, 4H), 1.95-2.13 (m, 6H), 1.90 (d, 4H), 1.45 (t, 3H)。
675a		
676		LCMS m/z [M+1]: 748.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.54 (s, 0.5H), 5.42 (s, 0.5H), 5.23-5.36 (m, 2H), 4.98-5.05 (m, 1H), 4.20-4.31 (m, 2H), 3.72-4.09 (m, 5H), 3.47-3.59 (m, 1H), 3.12-3.25 (m, 3H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.20-2.52 (m, 4H), 2.09-2.16 (m, 1H), 1.86-2.02 (m, 3H), 1.46 (t, 3H)。

化合物編號	結構	分析數據
676a		
677		LCMS m/z [M+1]: 744.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.47 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.26-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.96-6.83 (m, 1H), 6.41-6.27 (m, 1H), 5.50 (s, 0.5H), 5.37 (s, 0.5H), 5.08-4.98 (m, 1H), 4.57-4.28 (m, 3H), 4.14-3.83 (m, 4H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.61-3.44 (m, 3H), 2.64-2.32 (m, 4H), 2.31-2.12 (m, 3H), 2.06-1.87 (m, 4H), 1.51-1.43 (m, 3H)。
677a		
678		

化合物編號	結構	分析數據
678a		
679		LCMS m/z [M+1]: 742.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ = 8.23 (d, J=5.8, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.97 (dd, J=17.3, 8.8, 1H), 4.34 - 4.19 (m, 2H), 4.00 (dd, J=37.3, 33.1, 1H), 3.92 - 3.56 (m, 4H), 3.41 (d, J=56.4, 2H), 3.27 - 2.94 (m, 3H), 2.57 - 2.12 (m, 5H), 2.09 - 1.84 (m, 6H), 1.48 (td, J=6.8, 3.4, 3H)。
679a		
845		LCMS m/z [M+1]: 788.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.21 (d, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.96-6.85 (m, 1H), 6.45-6.29 (m, 1H), 5.38-5.22 (m, 2H), 4.55-4.46 (m, 1H), 4.29-4.19 (m, 2H), 4.07-3.92 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.33 (d, 3H), 3.27-3.11 (m, 3H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.41-1.80 (m, 11H), 1.47-1.39 (m, 3H)。

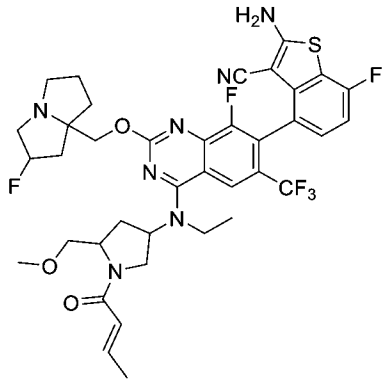
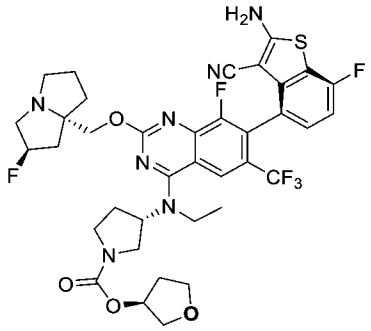
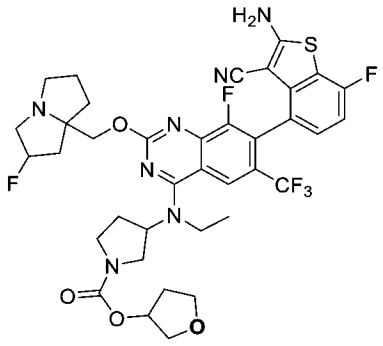
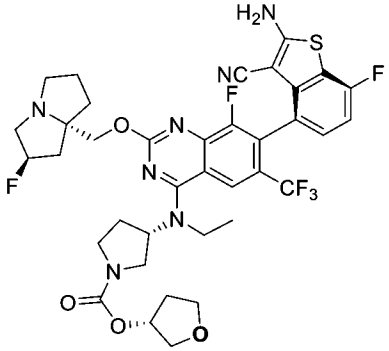
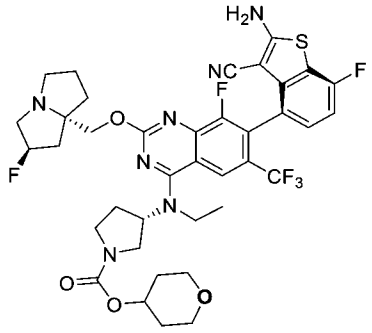
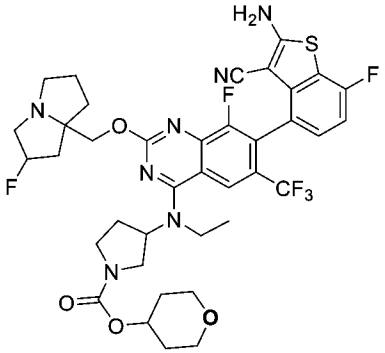
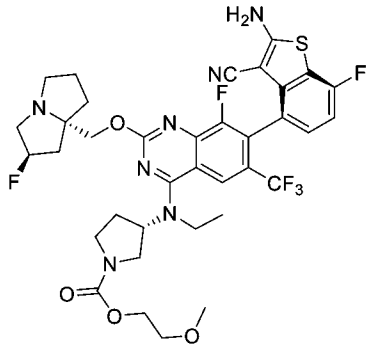
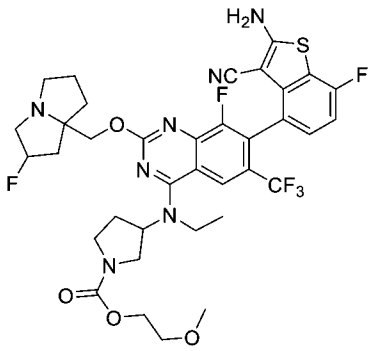
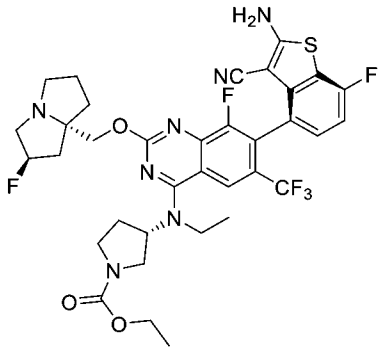
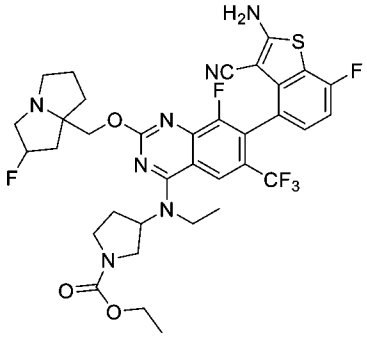
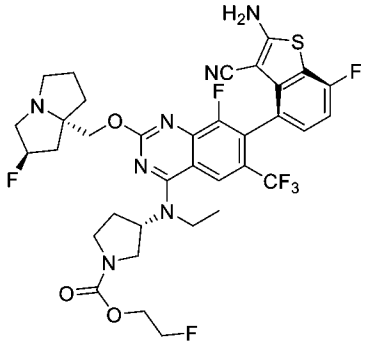
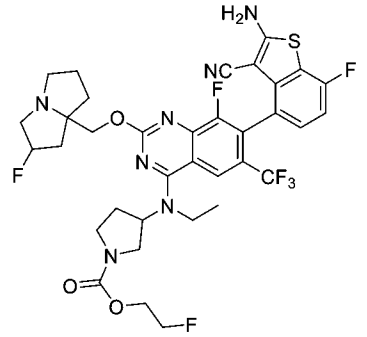
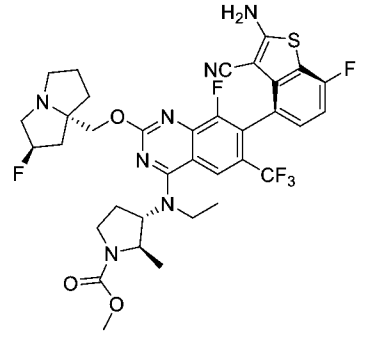
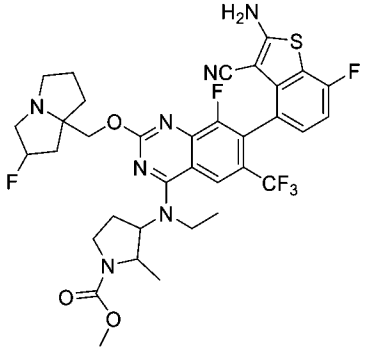
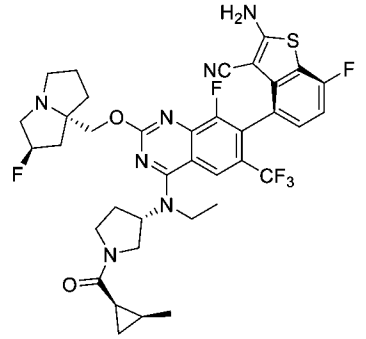
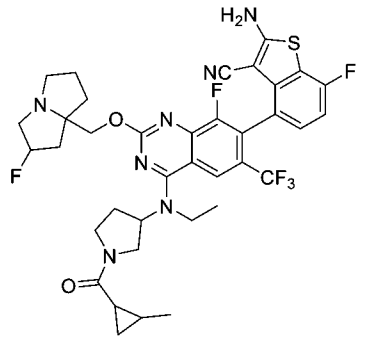
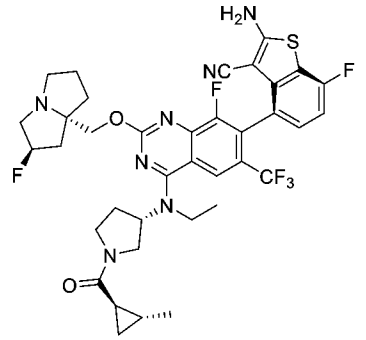
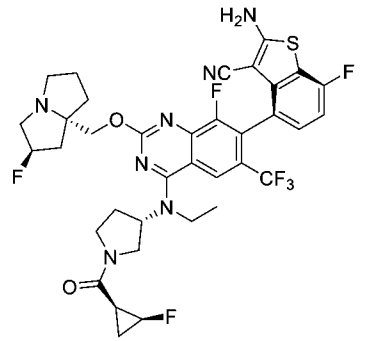
化合物編號	結構	分析數據
845a		

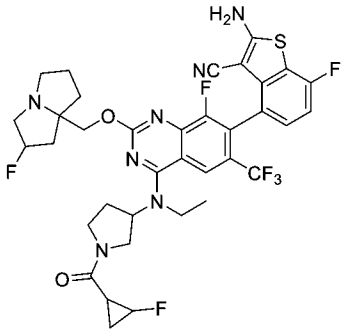
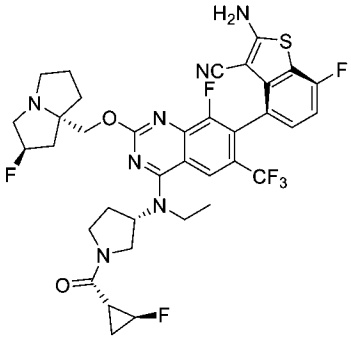
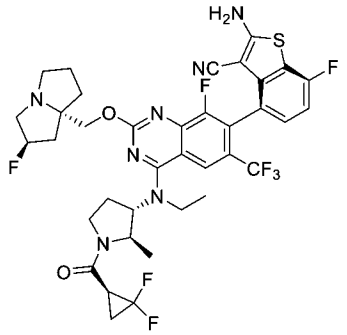
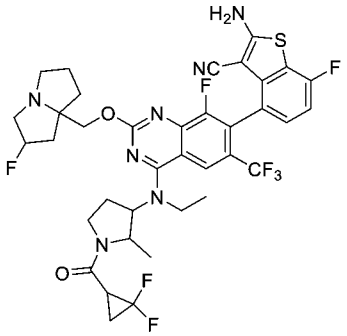
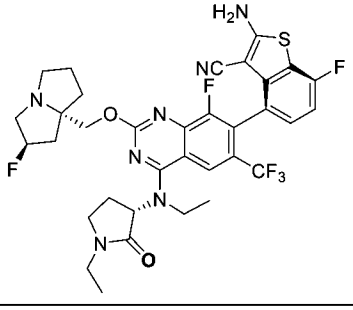
表10. 本揭示案之所選化合物

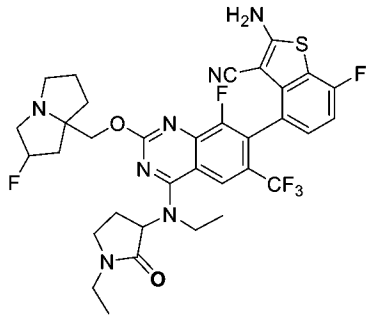
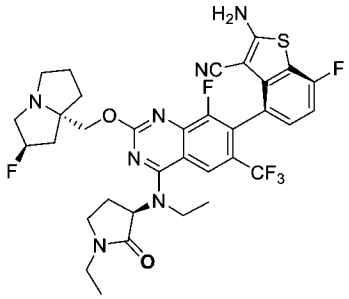
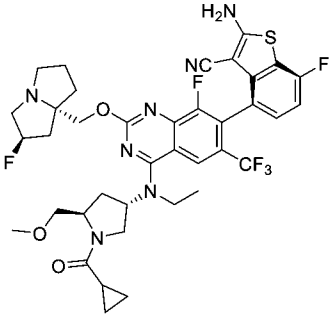
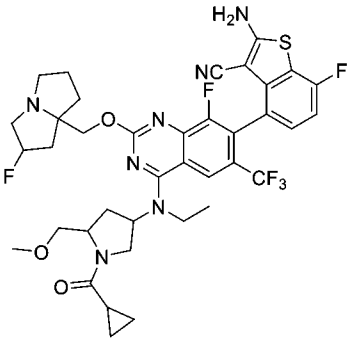
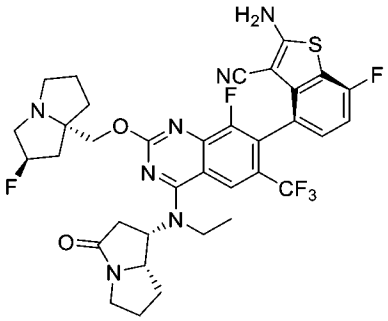
化合物編號	結構	分析數據
682		LCMS m/z [M+1]: 790.20 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01(t, 1H), 5.50 (s,0.5H), 5.37 (s,0.5H), 5.24 (s,1H), 5.04 (s,1H), 4.51 (d, 1H), 4.42 (t, 1H), 3.95-3.84 (m, 7H), 3.75 (t, 1H), 3.65-3.37 (m,5H), 3.25 (s,1H), 2.50-2.36 (m,4H), 2.30-2.26 (m,1H), 2.17 (s, 1H), 2.08-1.97 (s, 2H), 1.46 (t, 3H)。
682a		
683		LCMS m/z [M+1]: 790.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.39 (m, 0.5H), 5.28-5.22 (m, 1.5H), 5.06-4.98 (m, 1H), 4.36-4.24 (m, 2H), 3.97-3.69 (m, 8H), 3.62-3.35 (m, 3H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.50-2.29 (m, 3H), 2.27-2.12 (m, 3H), 2.08-1.87 (m, 4H), 1.44 (t, 3H)。

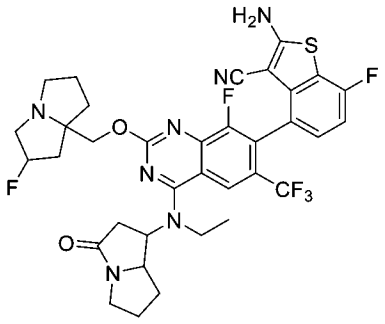
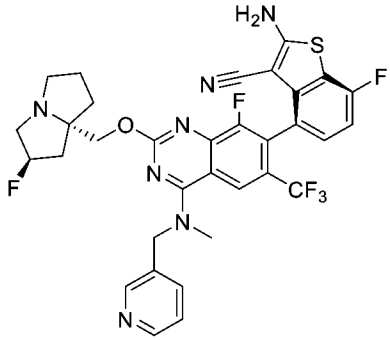
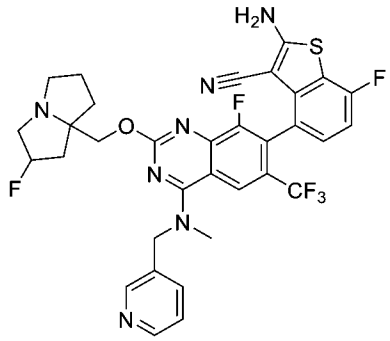
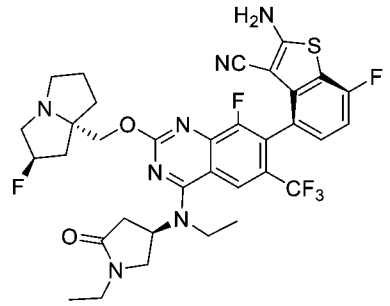
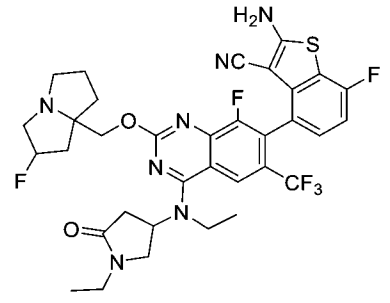
化合物編號	結構	分析數據
684		LCMS m/z [M+1]: 804.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.00-5.04 (m, 1H), 4.83-4.84 (m, 1H), 4.22-4.32 (m, 2H), 3.84-3.88 (m, 5H), 3.74-3.76 (m, 1H), 3.56-3.58 (m, 3H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.20-3.24 (m, 3H), 2.98-3.02 (m, 1H), 2.45-2.47 (m, 1H), 2.10-2.36 (m, 4H), 1.86-2.00 (m, 5H), 1.68 (s, 2H),1.44 (t, 3H)。
684a		
685		LCMS m/z [M+1]: 778.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.97-5.05 (m, 1H), 4.22-4.31 (m, 4H), 3.75-3.93 (m, 4H), 3.57-3.63 (m, 3H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.37 (d, 3H), 3.12-3.26 (m, 3H), 2.99-3.05 (m, 1H), 2.21-2.50 (m, 4H), 2.11-2.17 (m, 1H), 1.87-2.01 (m, 3H), 1.44 (t, 3H)。
685a		

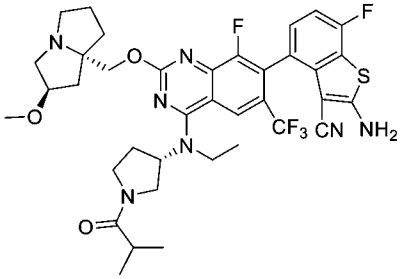
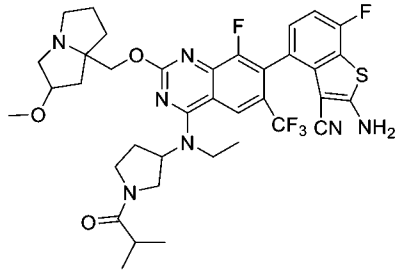
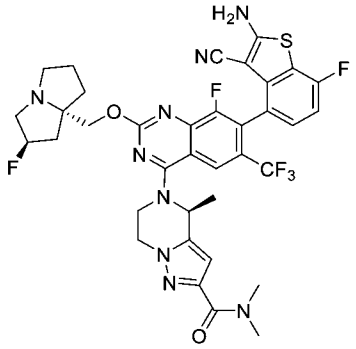
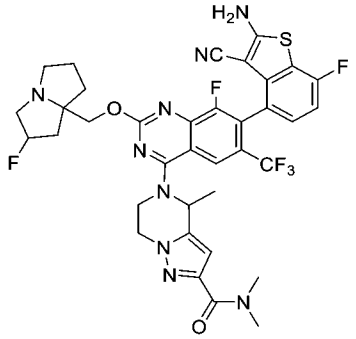
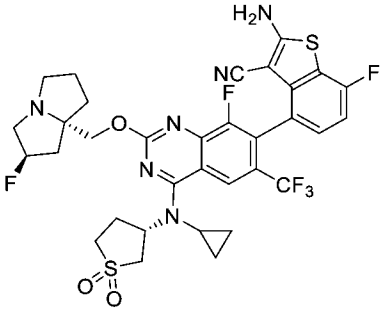
化合物編號	結構	分析數據
686		LCMS m/z [M+1]: 748.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.23 (s, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.08 - 4.95 (m, 1H), 4.29 (q, J=10.7, 2H), 4.15 (q, J=6.9, 2H), 3.98 - 3.69 (m, 4H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.51 - 2.10 (m, 5H), 2.05 - 1.85 (m, 3H), 1.45 (t, J=6.8, 3H), 1.28 (s, 3H)。
686a		
687		LCMS m/z [M+1]: 766.1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.23 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.37-5.24 (d, 1H), 5.04-5.00 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.37-4.23(m, 4H), 3.99 - 3.77 (m, 4H), 3.61-3.44 (m, 2H), 3.25-3.21(m, 2H), 3.02-3.01(m, 1H), 2.49-1.87(m, 8H), 1.45(t, J=7.2 Hz, 3H)。
687a		
688		LCMS m/z [M+1]: 748.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.58-4.63 (m, 1H), 4.20-4.27 (m, 3H), 3.76-3.92 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.36-3.49 (m, 1H), 3.12-3.26 (m, 3H), 2.99-3.05 (m, 1H), 2.46-2.55 (m, 1H), 2.09-2.38 (m, 4H), 1.85-2.01 (m, 3H), 1.43 (t, 3H), 1.36 (d, 3H)。

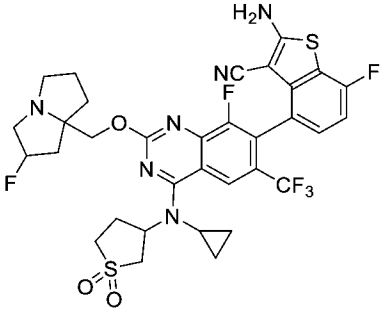
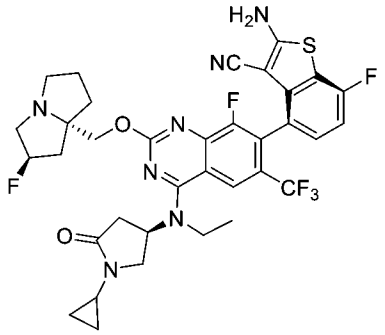
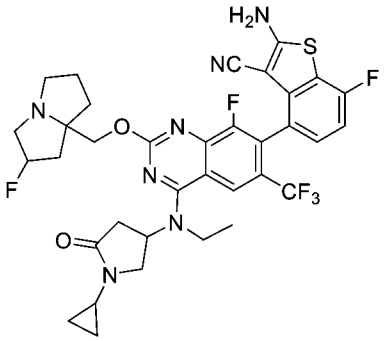
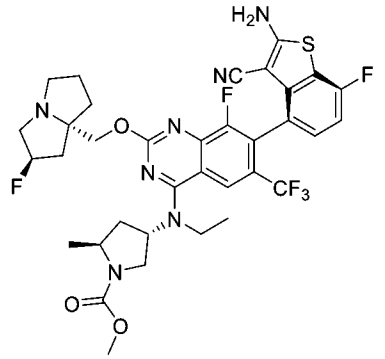
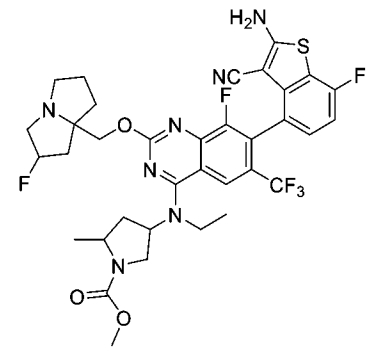
化合物編號	結構	分析數據
688a		
689		LCMS m/z [M+1]: 758.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.10-5.01 (m, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 1H), 4.05-3.67 (m, 5H), 3.65-3.54 (m, 1H), 3.49-3.33 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.55-1.80 (m, 10H), 1.50-1.36 (m, 3H), 1.33-1.26 (m, 1H), 1.11-1.06 (m, 2H), 0.96-0.87 (m, 2H)。
689a		
690		LCMS m/z [M+1]: 758.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.00-5.11 (m, 1H), 4.22-4.34 (m, 2H), 3.74-4.06 (m, 5H), 3.38-3.62 (m, 2H), 3.22-3.24 (m, 3H), 3.01-3.07 (m, 1H), 2.13-2.61 (m, 5H), 1.87-2.03 (m, 3H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.43-1.49 (m, 3H), 1.08-1.17 (m, 4H), 0.64-0.70 (m, 1H)。
691		LCMS m/z [M+1]: 762.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30-8.21 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 5.14-5.06 (m, 1H), 5.02-4.92 (m, 1H), 4.44-4.20 (m, 3H), 4.08-3.62 (m, 6H), 3.47-3.35 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.60-2.42 (m, 2H), 2.39-2.17 (m, 3H), 2.12-1.90 (m, 4H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.56-1.38 (m, 3H), 1.13-1.06 (m, 1H)。

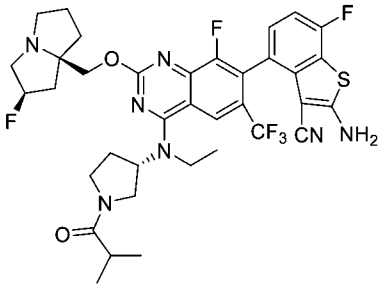
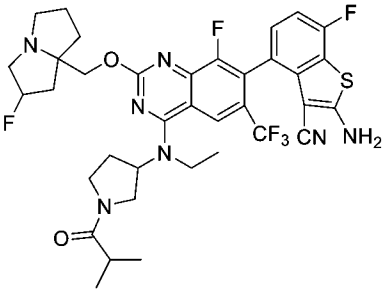
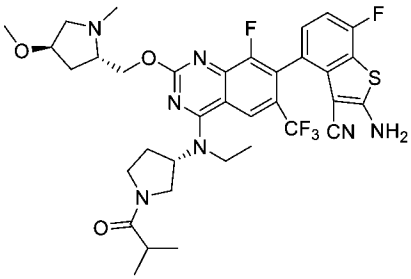
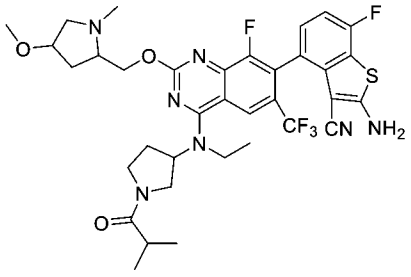
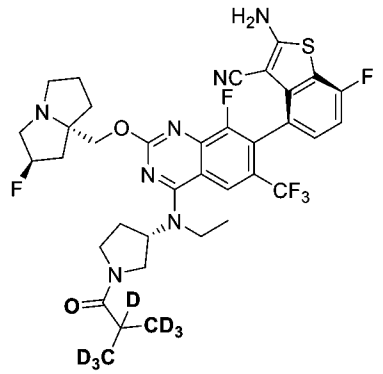
化合物編號	結構	分析數據
691a		
692		LCMS m/z [M+1]: 762.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.42-5.38 (m, 0.5H), 5.29-5.23 (m, 0.5H), 5.13-5.01 (m, 1H), 4.92-4.87 (m, 0.5H), 4.76-4.69 (m, 0.5H), 4.35-4.26 (m, 2H), 4.14-4.07 (m, 0.5H), 4.04-3.75 (m, 4H), 3.61-3.55 (m, 0.5H), 3.49-3.32 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 2H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.54-1.84 (m, 9H), 1.51-1.43 (m, 3H), 1.33-1.23 (m, 2H)。
693		LCMS m/z [M+1]: 794.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 4.74-4.79 (m, 0.5H), 4.63-4.67 (m, 1H), 4.44-4.50 (m, 0.5H), 4.21-4.32 (m, 2H), 4.05-4.09 (m, 0.5H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.76-3.85 (m, 2H), 3.46-3.53 (m, 0.5H), 3.12-3.25 (m, 3H), 2.80-3.01 (m, 2H), 2.31-2.63 (m, 3H), 2.08-2.25 (m, 3H), 1.95-2.00 (m, 2H), 1.69-1.88 (m, 2H), 1.45-1.49 (m, 3H), 1.35-1.38 (m, 3H)。
693a		
694		LCMS m/z [M+1]: 718.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.28 (s, 1H), 7.23 (dd, J=8.1, 5.1, 1H), 7.02 (t, J=8.9, 1H), 5.43 (s,0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 4.70 (s, 1H), 4.28 (q, J=11.2, 2H), 4.06 - 3.79 (m, 2H), 3.70 - 3.37 (m, 6H), 3.24 - 3.14 (m, 2H), 2.58 - 1.93 (m, 8H), 1.57 (t, J=7.0, 3H), 1.22 (t, J=7.2, 3H)。

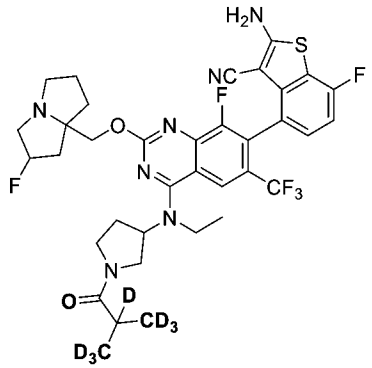
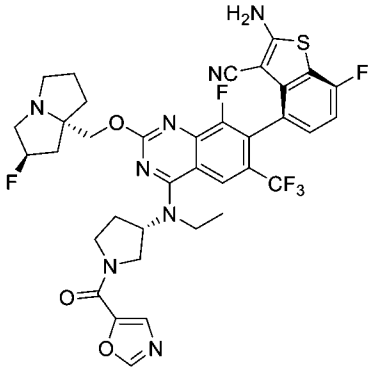
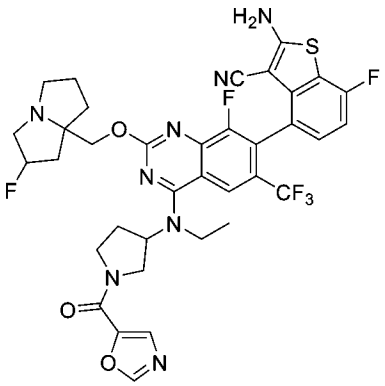
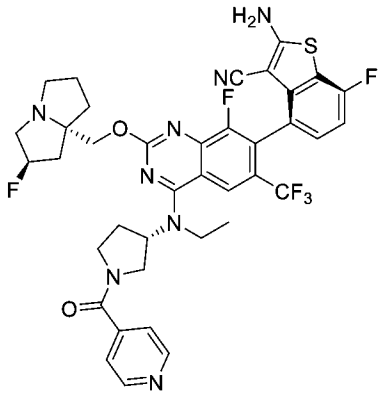
化合物編號	結構	分析數據
694a		
695		LCMS m/z [M+1]: 718.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (brs, 0.38H), 8.31 (s, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.47 (s, 0.54H), 5.34 (s, 0.56H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.49-4.42 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.08-3.95 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 1H), 3.66-3.49 (m, 6H), 3.27-3.12 (m, 2H), 2.60-2.35 (m, 4H), 2.30-1.96 (m, 4H), 1.54 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。
696		LCMS m/z [M+1]: 788.3 ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.24 - 8.22 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.31 - 7.13 (m, 1H), 7.07 - 6.89 (m, 1H), 5.52 - 5.24 (m, 2H), 4.63 - 4.41 (m, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 2H), 4.16 - 3.41 (m, 7H), 3.37 - 3.31 (m, 5H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 2.81 - 2.60 (m, 1H), 2.44 - 2.14 (m, 4H), 2.07 - 1.79 (m, 4H), 1.48 - 1.38 (m, 3H), 0.96 - 0.77 (m, 4H)。
696a		
697		LCMS m/z [M+1]: 730.75 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.47 (s, 0.5H), 5.34 (s, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 4.41-4.34 (m, 3H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.61-3.48 (m, 5H), 3.30-3.15 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.87-1.98 (m, 9H), 1.54-1.36 (m, 4H)。

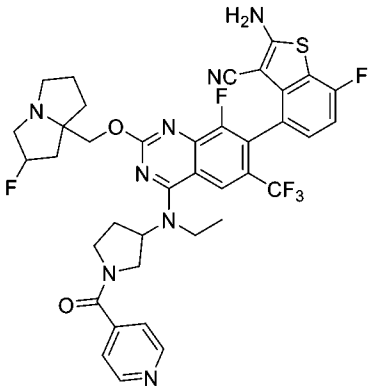
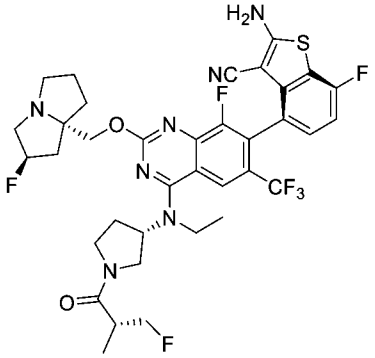
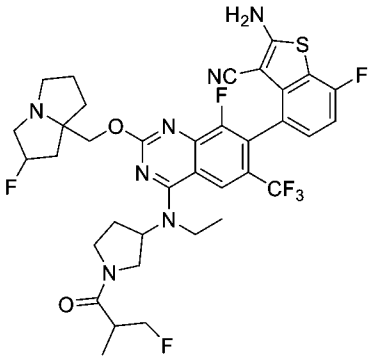
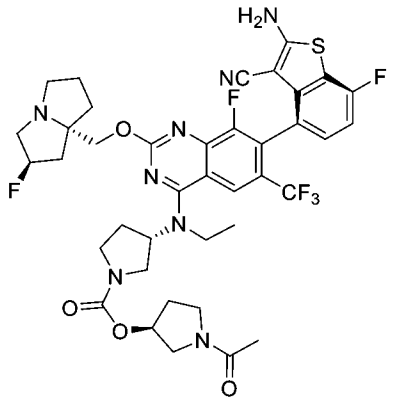
化合物編號	結構	分析數據
697a		
698		LCMS m/z [M+1]: 684.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.64 (s, 1H), 8.51 (d, J=4.7, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.92 (d, J=7.9, 1H), 7.48 (dd, J=7.8, 4.9, 1H), 7.20 (dd, J=8.2, 5.1, 1H), 7.00 (t, J=8.9, 1H), 5.28 (d, J=46.8, 1H), 5.21 - 5.11 (m, 2H), 4.19 (dd, J=33.8, 10.6, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.22 (dd, J=24.9, 13.0, 3H), 3.06 - 2.92 (m, 1H), 2.31 - 1.82 (m, 6H)。
698a		
699		LCMS m/z [M+1]: 718.4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.39 (m, 0.5H), 5.26 (m, 0.5H), 4.82-4.77 (m, 1H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 2H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.41-1.86 (m, 8H), 1.51 (t, 3H), 1.19 (t, 3H)。
699a		

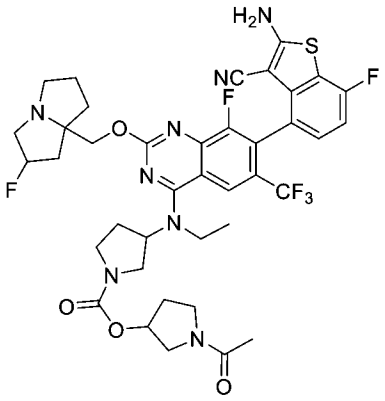
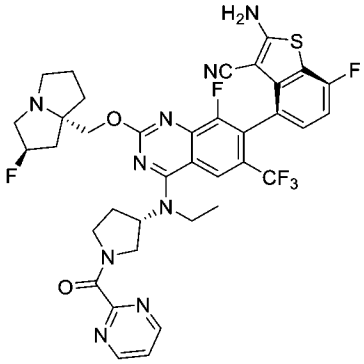
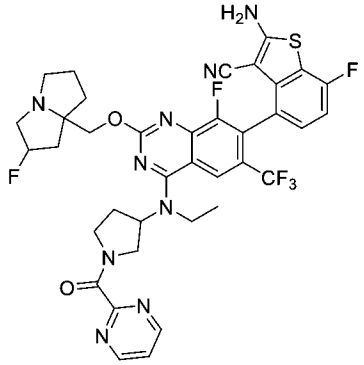
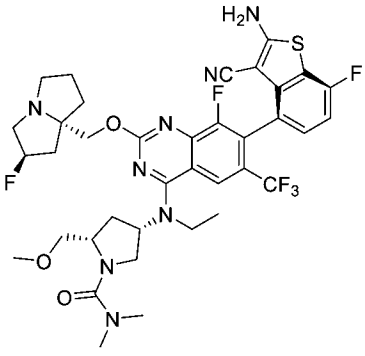
化合物編號	結構	分析數據
700		LCMS m/z [M+1]: 758.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.06-5.10 (m, 1H), 4.36-4.52 (m, 2H), 3.49-4.18 (m, 9H), 3.34 (s, 3H), 2.75-2.89 (m, 1H), 2.34-2.54 (m, 3H),1.97-2.17(m, 5H) 1.45-1.48 (m, 3H), 1.12-1.16 (m, 6H)。
700a		
701		LCMS m/z [M+1]: 770.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22-8.51 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J = 9.52 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.86-5.95 (m, 1H), 5.36 (d, J = 54.48 Hz, 1H), 4.09-4.65 (m, 6H), 3.08-3.48 (m, 8H), 2.03-2.47 (m, 6H), 1.89-1.94 (m, 3H)。
701a		
702		LCMS m/z [M+1]: 737.17 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.01-4.91 (m, 1H), 4.35-4.21 (m, 2H), 3.84-3.53 (m, 4H), 3.27-3.10(m, 3H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.43-1.79 (m, 7H), 1.12-1.01 (m, 2H), 0.91-0.75 (m, 2H)。

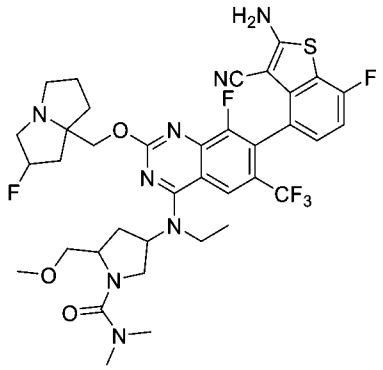
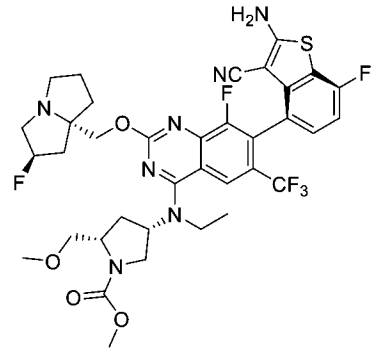
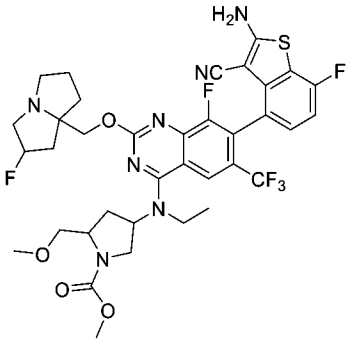
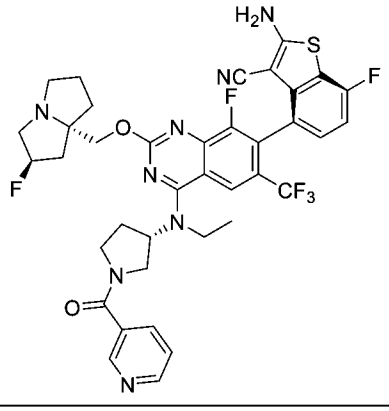
化合物編號	結構	分析數據
702a		
703		LCMS m/z [M+1]: 730.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.68-4.69 (m, 1H), 4.19-4.27 (m, 2H), 3.70-3.86 (m, 4H), 3.34-3.44 (m, 1H), 3.19-3.20 (m, 2H), 2.95-3.04 (m, 2H), 2.78-2.85 (m, 2H), 2.15-2.38 (m, 3H), 1.91-2.02 (m, 3H), 1.49-1.52 (m, 3H), 0.74-0.84 (m, 4H)。
703a		
704		LCMS m/z [M+1]: 748.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.22-7.21 (m, 1H) 7.04-6.99 (m, 1H), 5.53 (s, 0.5H), 5.40 (s, 0.5H), 5.19 (m, 1H), 4.51-4.45 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 10H), 2.65-2.05 (m, 9H), 1.46-1.44(m, 3H), 1.28-1.27 (m, 3H)。
704a		

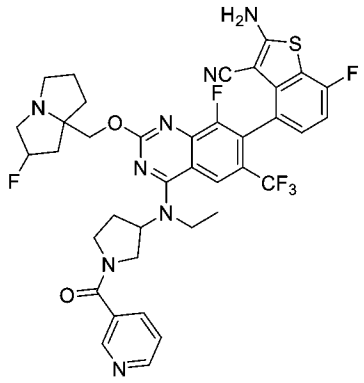
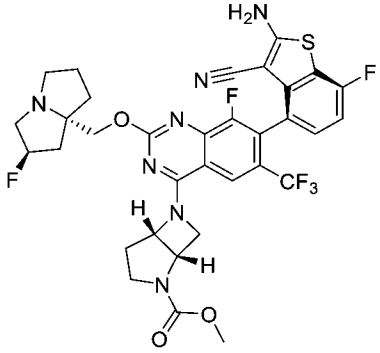
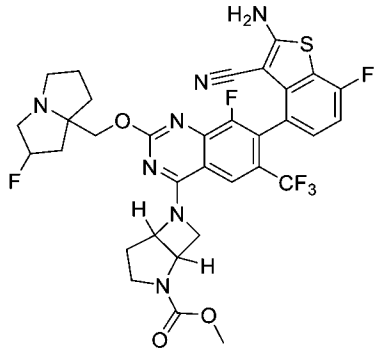
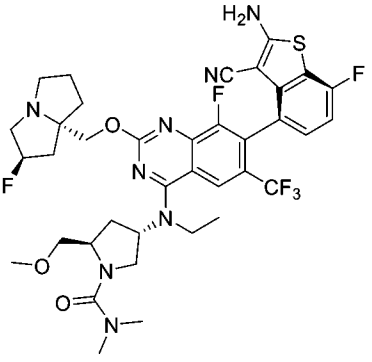
化合物編號	結構	分析數據
705		LCMS m/z [M+1]: 746.4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17-8.30 (m, 1H), 7.18-7.30 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 53.1 Hz, 1H), 5.03-5.20 (m, 1H), 4.52-4.68 (m, 1H), 4.32-4.47 (m, 2H), 3.78-4.06 (m, 3H), 3.39-3.76 (m, 3H), 2.73-3.12 (m, 4H), 2.28-2.31 (m, 3H), 2.09-2.19 (m, 1H), 1.89-2.09 (m, 3H), 1.80-1.89 (m, 1H), 1.28-1.51 (m, 3H), 1.03-1.20 (m, 6H)。
705a		
706		LCMS m/z [M+1]: 732.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.15 - 5.01 (m, 1H), 5.01 - 4.88 (m, 1H), 4.73 - 4.58 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.92 (dddd, J = 41.8, 36.0, 20.2, 8.8 Hz, 5H), 3.72 - 3.50 (m, 1H), 3.43 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.82 (dp, J = 25.9, 6.8 Hz, 1H), 2.61 - 2.34 (m, 3H), 2.17 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.53 - 1.43 (m, 3H), 1.17 - 1.10 (m, 6H)。
706a		
707		LCMS m/z [M+1]: 753.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (d, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.01-5.10 (m, 1H), 3.80-4.32 (m, 6H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.38-3.47 (m, 1H), 3.21-3.26 (m, 2H), 3.01-3.02 (m, 1H), 2.10-2.52 (m, 5H), 1.88-2.01 (m, 3H), 1.42-1.48 (m, 3H)。

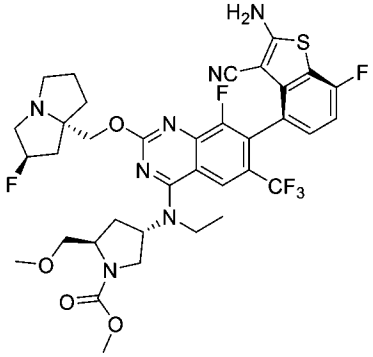
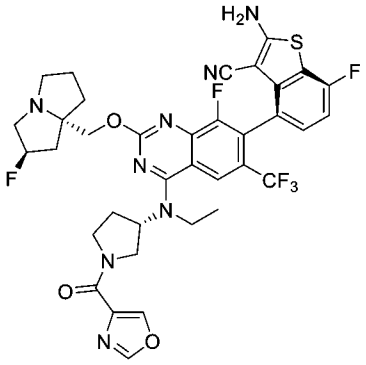
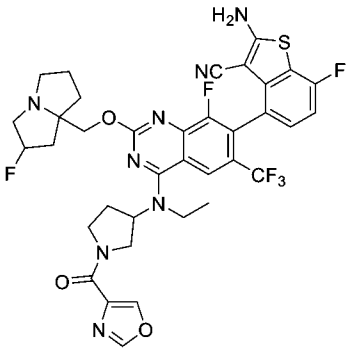
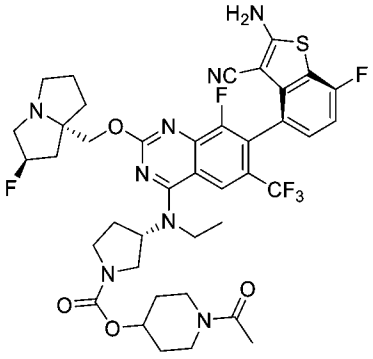
化合物編號	結構	分析數據
707a		
708		LCMS m/z [M+1]: 771.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.398 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.804 (d, 1H), 7.214 (t, 1H), 7.012 (t, 1H), 5.337 (s, 0.5H), 5.208 (s, 0.5H), 5.115-5.013 (m, 1H), 4.470-4.348 (m, 1H), 4.304-4.155 (m, 3H), 4.077-3.855 (m, 4H), 3.737-3.610 (m, 1H), 3.222 (s, 2H), 2.989 (s, 1H), 2.633-2.436 (m, 2H), 2.115-2.050 (m, 1H), 2.298-2.159 (m, 2H), 1.998-1.911 (m, 2H), 1.831 (s, 1H), 1.550-1.457 (m, 3H)。
708a		
709		LCMS m/z [M+1]: 781.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63-8.75 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.18-8.35 (m, 1H), 7.53-7.64 (m, 2H), 7.16-7.27 (m, 1H), 6.97-7.06 (m, 1H), 5.46-5.56 (m, 0.5 H), 5.32-5.42 (m, 0.5H), 4.97-5.19 (m, 1H), 4.12-4.64 (m, 3H), 3.56-4.07 (m, 8H), 3.25-3.29 (m, 1H), 1.93-2.62 (m, 8H), 1.39-1.54 (m, 3H)。

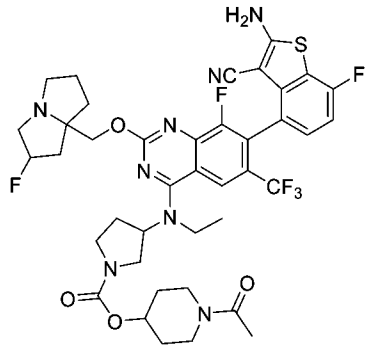
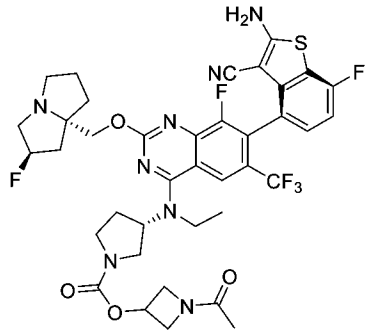
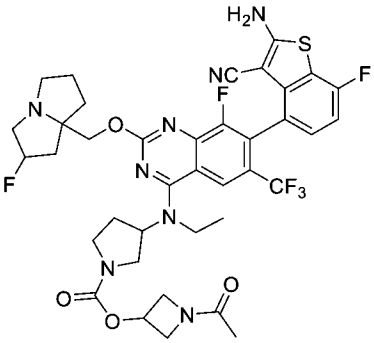
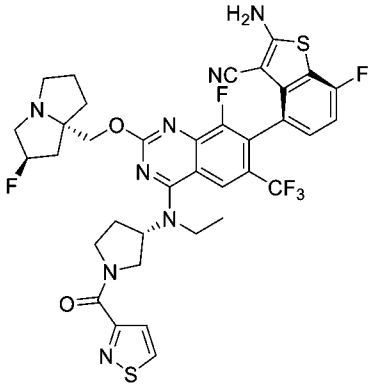
化合物編號	結構	分析數據
709a		
710		LCMS m/z [M+1]: 764.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.28 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.9 Hz, 1H), 5.51 (s, 0.5H), 5.38 (s, 0.5H), 5.07-4.99 (m, 1H), 4.68-4.34 (m, 4H), 4.11 (d, J=8.1, 1H), 3.96-3.88 (m, 3H), 3.75-3.45 (m, 5H), 3.13 (s, 1H), 2.56-1.93 (m, 9H), 1.51-1.45 (m, 3H), 1.17-1.09 (m, 3H)。
710a		
711		LCMS m/z [M+1]: 831.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.41 - 5.23 (m, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.39 - 4.17 (m, 2H), 3.97 - 3.80 (m, 3H), 3.76 - 3.54 (m, 5H), 3.44 (m, 2H), 3.24 (m, 3H), 3.09 - 2.96 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.39 - 2.19 (m, 4H), 2.13 (m, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 4H), 1.90 (m, 1H), 1.44 (m, 3H)。

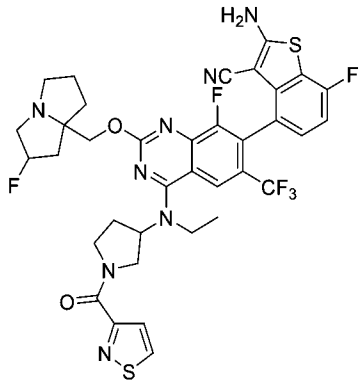
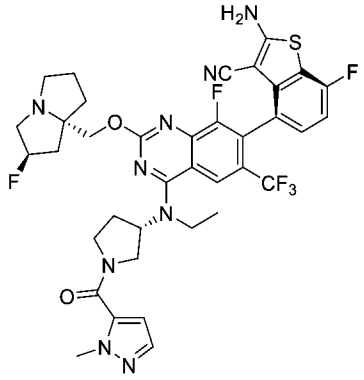
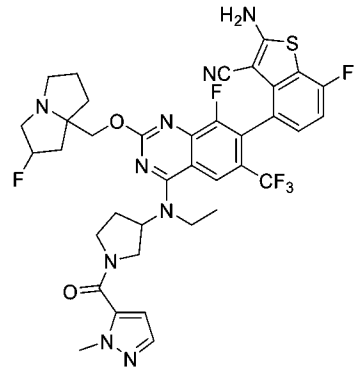
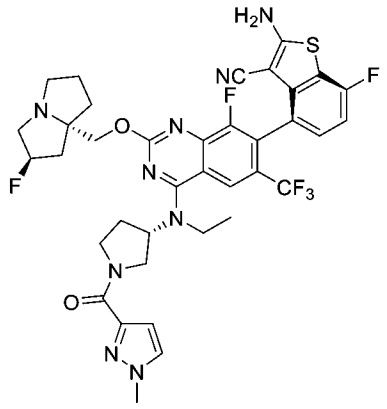
化合物編號	結構	分析數據
711a		
712		LCMS m/z [M+1]: 782.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.91 (dd, J=14.9, 5.0, 2H), 8.27 (s, 0.5H), 8.20 (s, 0.5H), 7.58 (dt, J=15.1 Hz, 5.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=15.9 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 5.05 (dd, J=22.5 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 2H), 3.92 (d, J=7.6 Hz, 4H), 3.71 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.62 - 2.02 (m, 9H), 1.47 (t, J=8.0 Hz, 3H)。
712a		
713		LCMS m/z [M+1]: 791.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.89-4.86 (m, 1H), 4.35-4.22 (m, 3H), 3.91-3.80 (m, 3H), 3.61-3.46 (m, 3H), 3.39 (s, 3H),3.26-3.23 (m, 3H), 3.04-3.03 (m, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.47-2.44 (m, 1H), 2.34-2.09 (m, 4H), 2.03-1.89 (m, 3H), 1.47-1.44 (m, 3H)。

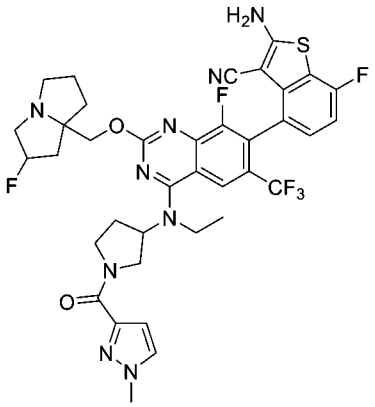
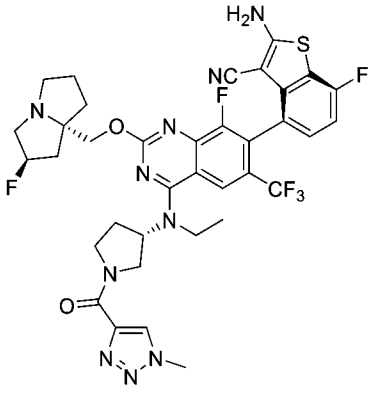
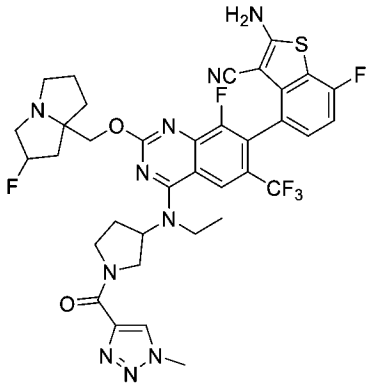
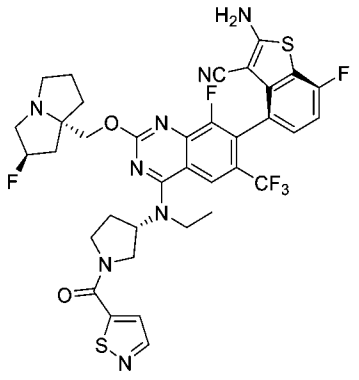
化合物編號	結構	分析數據
713a		
714		LCMS m/z [M+1]: 778.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.38-4.29 (m, 2H), 4.20-4.04 (m, 2H), 3.89-3.87 (m, 2H), 3.71-3.59 (m, 5H), 3.42-3.40 (m, 4H), 3.26-3.24 (m, 3H), 3.06-3.04 (m, 1H), 2.55-1.95 (m, 8H), 1.42-1.39 (m, 3H)。
714a		
715		LCMS m/z [M+1]: 781.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.78 (s, 1H), 8.69-8.8.67 (m, 1H), 8.32-8.26(m, 2H), 8.06-8.03(m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.01-6.99(m, 1H), 5.59 (m, 0.5H), 5.46 (m, 0.5H), 5.12 (m, 0.5H),5.04(m, 0.5H), 4.70-4.61 (m, 2H), 4.43-4.18 (m, 1H), 4.18-3.71(m, 7H), 3.30-2.41 (m, 1H), 2.69-2.09(m, 9H), 1.49-1.51 (m, 3H)。

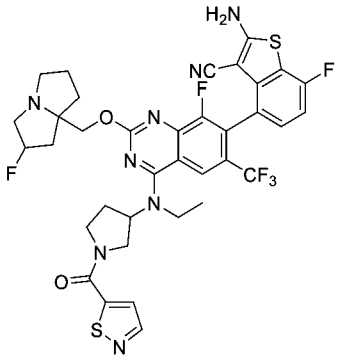
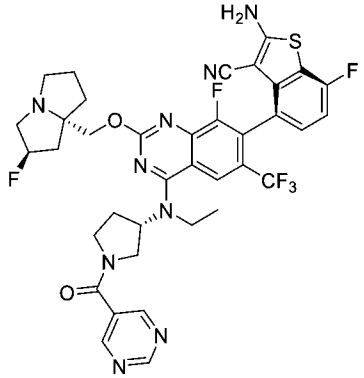
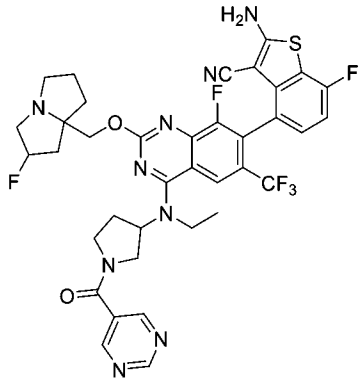
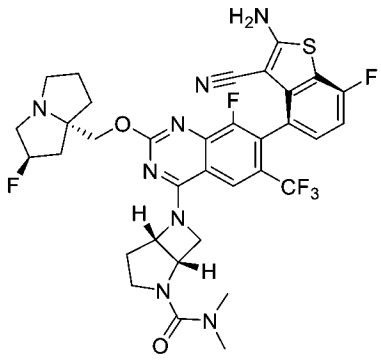
化合物編號	結構	分析數據
715a		
716		LCMS m/z [M+1]: 718.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H) 7.02-6.98 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.31 (s, 0.5H), 5.22 (S, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.27-4.21 (m, 2H), 4.01-4.08 (m, 1H), 4.08-3.79(m, 4H), 3.3-3.19(m, 3H), 3.19-3.01 (m, 1H), 2.54-2.26 (m, 1H), 2.26-1.87(m, 8H)。
716a		
717		LCMS m/z [M+1]: 791.3 ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.26 - 7.13 (m, 1H), 7.05 - 6.91 (m, 1H), 5.48 - 5.16 (m, 2H), 4.63 - 4.54 (m, 1H), 4.39 - 4.36 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.29 - 4.26 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 1H), 3.86 - 3.67 (m, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 1H), 3.42 - 3.41 (d, J = 4 Hz, 2H),), 3.32 - 3.27 (m, 6H), 3.12 - 3.03 (m, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.53 - 2.15 (m, 5H), 2.08 - 1.86 (m, 3H), 1.40 - 1.32 (m, 3H)。

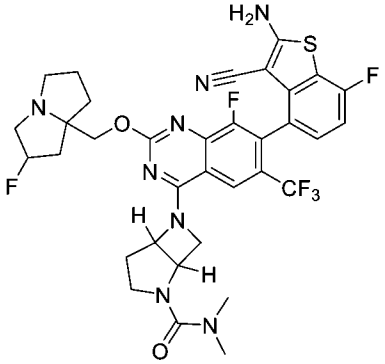
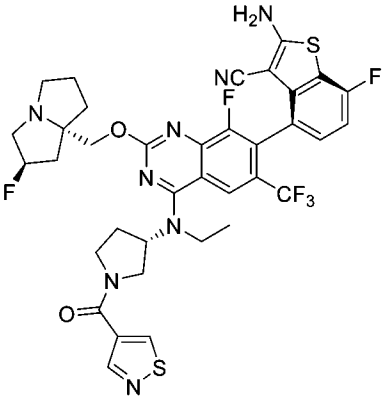
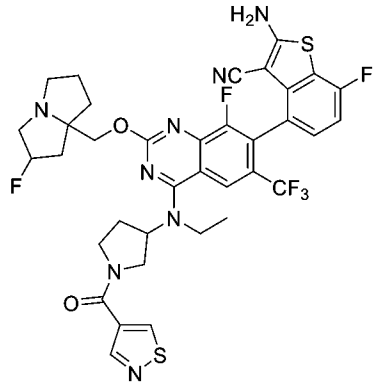
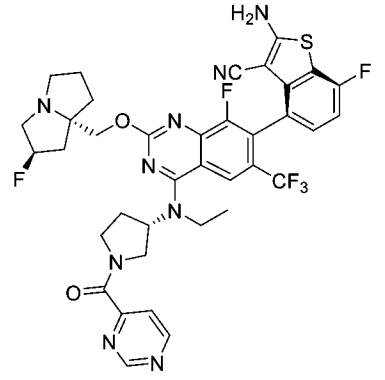
化合物編號	結構	分析數據
718		LCMS m/z [M+1]: 778.2 ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 1H), 5.41 - 5.24 (m, 2H), 4.36 - 4.24 (m, 2H), 4.23 - 4.13 (m, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 5H), 3.68 - 3.53 (m, 2H), 3.49 - 3.34 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.28 - 3.25 (m, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.73 - 2.53 (m, 1H), 2.47 - 1.76 (m, 8H), 1.43 - 1.37 (m, 3H)。
719		LCMS m/z [M+1]: 771.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (s, 1H), 8.31-8.18 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.20 (s, 0.5H), 5.09-5.01 (m, 1H), 4.63-4.55 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 4.30-4.12 (m, 3H), 4.04-3.87 (m, 3H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.23-3.18 (m, 2H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.55-2.39 (m, 2H), 2.33-2.10 (m, 3H), 2.01-1.84 (m, 3H), 1.53-1.42 (m, 3H)。
719a		
720		LCMS m/z [M+1]: 845.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.06-4.98 (m, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.34-4.20 (m, 2H), 3.99-3.67 (m, 6H), 3.60-3.42 (m, 4H), 3.28-3.19 (m, 3H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.53-2.22 (m, 4H), 2.20-2.06 (m, 4H), 2.04-1.82 (m, 5H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.49-1.36 (m, 3H)。

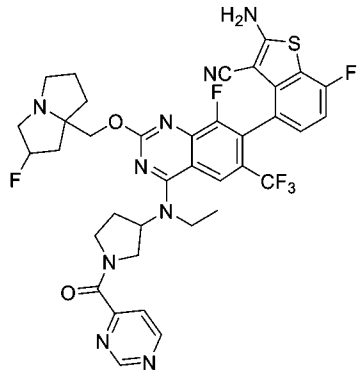
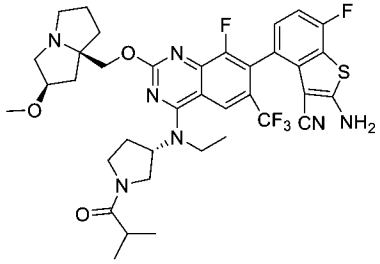
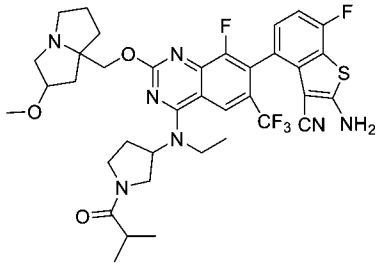
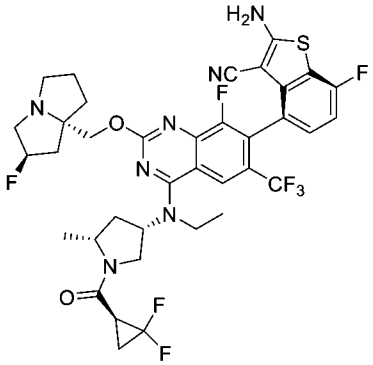
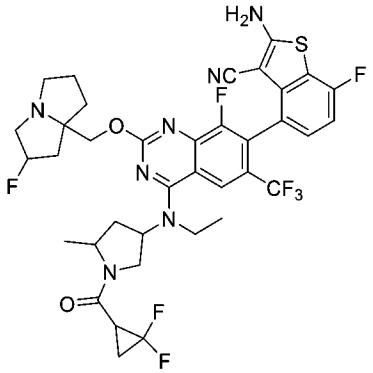
化合物編號	結構	分析數據
720a		
721		LCMS m/z [M+1]: 817.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.174 (s, 1H), 5.05-4.99 (m, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.31-4.18 (m, 3H), 4.01-3.81 (m, 4H), 3.77-3.40 (m,5H) 3.25-3.18 (m,2H) 3.05-2.98 (m, 1H), 2.51-2.30 (m, 3H), 2.28-2.08 (m, 3H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 3H), 1.52-1.36 (m, 3H)。
721a		
722		LCMS m/z [M+1]: 787.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.97-9.00 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.77-7.79 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 6.99-7.03 (m, 1H), 5.37-5.40 (m, 0.5H), 5.24-5.27 (m, 0.5H), 5.05-5.09 (m, 1H), 4.56-4.61 (m, 1H), 4.16-4.39 (m, 3H), 3.88-3.98 (m, 3H), 3.67-3.70 (m, 1H), 3.35-3.47 (m, 3H), 3.08-3.12 (m, 1H), 2.53-2.60 (m, 1H), 2.18-2.44 (m, 3H), 2.10-2.18 (m, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.90-1.93 (m, 1H), 1.50 (t, 3H)。

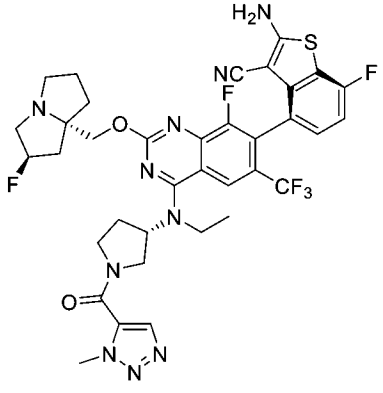
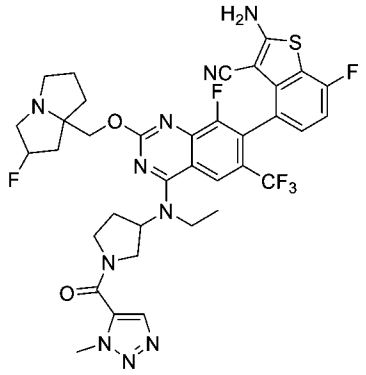
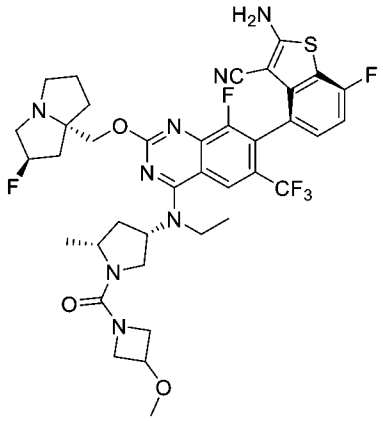
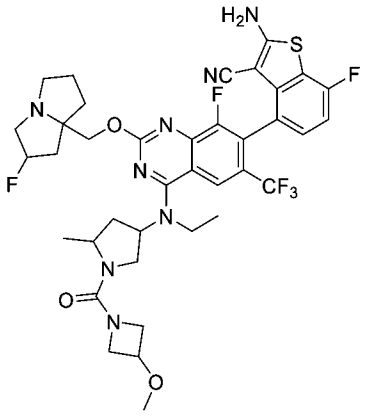
化合物編號	結構	分析數據
722a		
723		LCMS m/z [M+1]: 784.20 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.01 (t,1H), 6.68 (d,1H), 5.34 (d, 0.5H), 5.21 (d, 0.5H), 5.14-5.08 (m, 0.5H), 5.03-4.99 (m, 0.5H), 4.40-4.24 (m, 2H), 5.25-4.09 (m, 2H), 4.05-3.98 (m, 3H), 3.97-3.84 (m, 3H), 3.81-3.69 (m, 2H), 3.25-3.14 (m, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.54-2.40 (m, 2H), 2.31-2.11 (m, 3H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 3H)。
723a		
724		LCMS m/z [M+1]: 784.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.75 (t, 1H), 5.30 (d, 0.5H), 5.17 (d, 0.5H), 5.01-5.09 (m, 1H), 4.45-4.60 (m, 1H), 4.13-4.26 (m, 3H), 4.00-4.05 (m, 1H), 3.92-3.96 (m, 4H), 3.84-3.89 (m, 1H), 3.47-3.68 (m, 1H), 3.10-3.17 (m, 3H), 2.93-2.99 (m, 1H), 2.12-2.63 (m, 4H), 2.03-2.07 (m, 1H), 1.76-1.93 (m, 3H), 1.44 (t, 3H)。

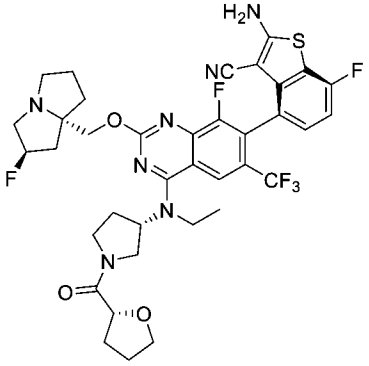
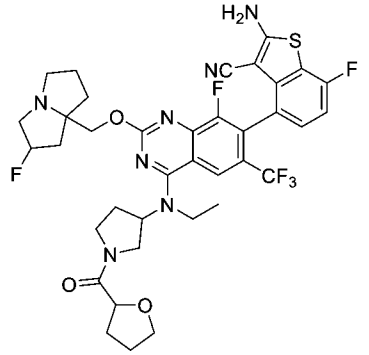
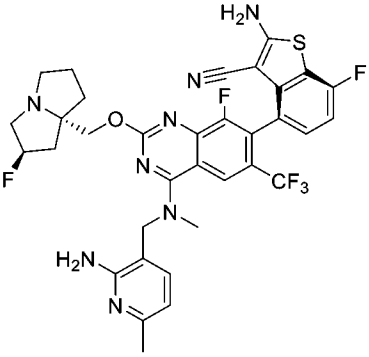
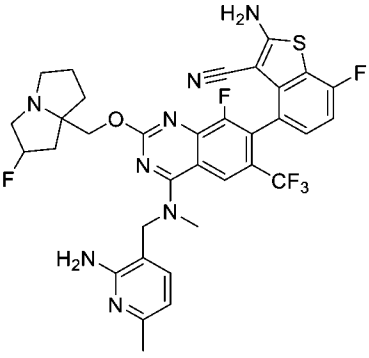
化合物編號	結構	分析數據
724a		
725		LCMS m/z [M+1]: 785.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.46 (s, 0.5H), 5.33 (s, 0.5H), 5.03-5.08 (m, 1H), 4.68-4.73 (m, 1H), 4.36-4.52 (m, 3H), 4.13-4.16 (m, 4H), 3.88-3.98 (m, 2H), 3.40-3.68 (m, 4H), 3.16-3.23 (m, 1H), 2.33-2.62 (m, 4H), 2.17-2.23 (m, 1H), 1.96-2.13 (m, 3H), 1.49-1.53 (m, 3H)。
725a		
726		LCMS m/z [M+1]: 787.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.35-5.28 (m, 0.5H), 5.20-5.14 (m, 0.5H), 5.12-5.04 (m, 1H), 4.37-4.03 (m, 4H), 3.98-3.66 (m, 4H), 3.26-3.07 (m, 3H), 2.98 (s, 1H), 2.72-2.41 (m, 2H), 2.33-2.02 (m, 3H), 1.98-1.73 (m, 3H), 1.56-1.43 (m, 3H)。

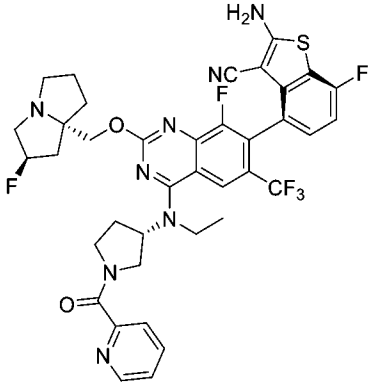
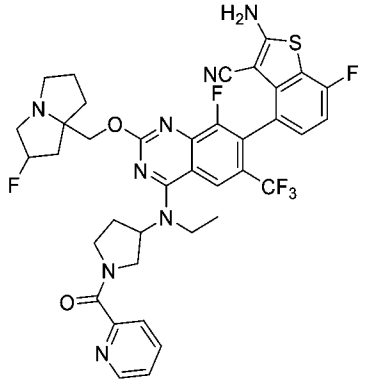
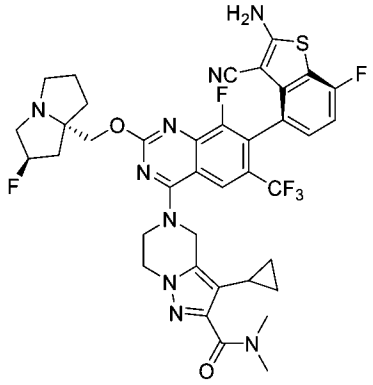
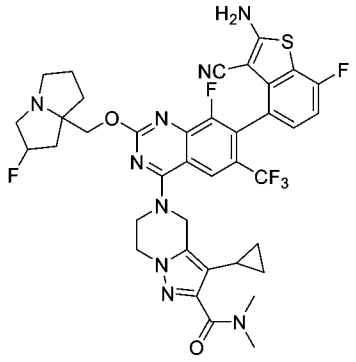
化合物編號	結構	分析數據
726a		
727		LCMS m/z [M+1]: 782.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.26 (d, J=14.0, 1H), 9.03 (d, J=8.5, 2H), 8.26 (d, J=22.8, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (d, J=5.9, 1H), 5.43 (d, J=12.6, 0.5H), 5.30 (d, J=11.1, 0.5H), 5.10 (d, J=29.1, 1H), 4.61 - 4.30 (m, 2H), 4.22 (d, J=10.4, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.89-3.72 (m, 4H), 3.64 - 3.40 (m, 3H), 3.13 (s, 1H), 2.57 - 1.89 (m,8H), 1.46 (dd, J=12.6, 6.5, 3H)。
727a		
728		LCMS m/z [M+1]: 731.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.10 (s, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.44 (s, 0.5H), 5.30 (s, 0.5H), 4.90 (s, 2H), 4.38 (dd, J=32.5, 11.2, 2H), 4.05 (d, J=7.9, 1H), 3.63-3.42 (m, 5H), 3.13 (s, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.51 - 1.96 (m, 8H)。

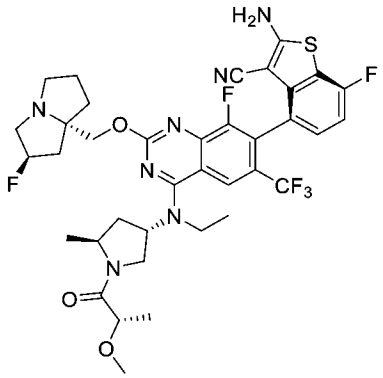
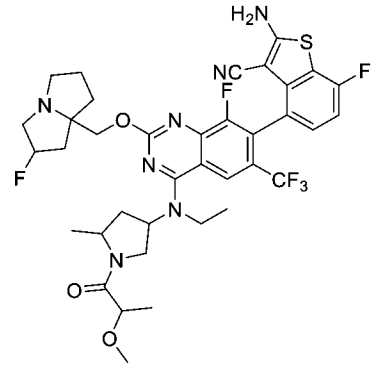
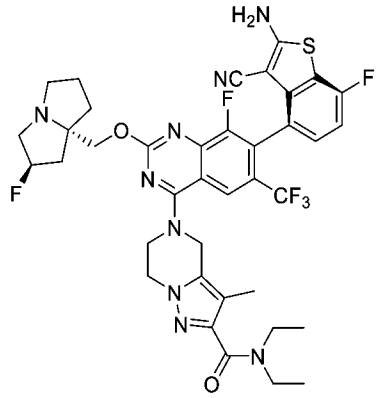
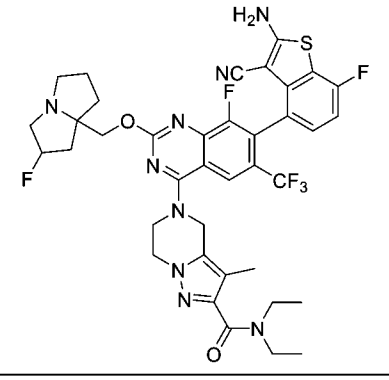
化合物編號	結構	分析數據
728a		
729		LCMS m/z [M+1]: 787.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.36 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 5.45 (d, 0.5H), 5.31 (d, 0.5H), 5.15-5.02 (m, 1H), 4.51-4.42 (m, 1H), 4.27-4.16 (m, 1H), 4.12-3.77 (m, 5H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.59-3.39 (m, 3H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.65-2.00 (m, 8H), 1.49 (t, 3H)。
729a		
730		LCMS m/z [M+1]: 782.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.25 (d, J=17.6 Hz, 1 H), 8.97 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=17.6 Hz, 1 H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 5.36-5.20 (m, 1H), 5.11-5.03 (m, 1H), 4.36-4.24 (m, 2H), 4.23-3.92 (m, 3H), 3.91-3.68 (m, 3H), 3.29-3.12 (m, 4H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.56-1.83 (m, 8H), 1.51-1.42 (m, 3H)。

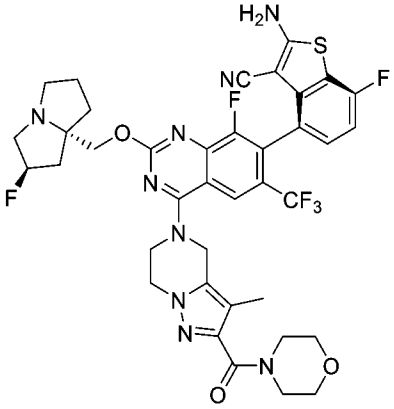
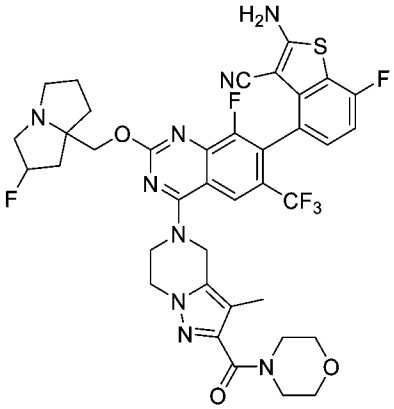
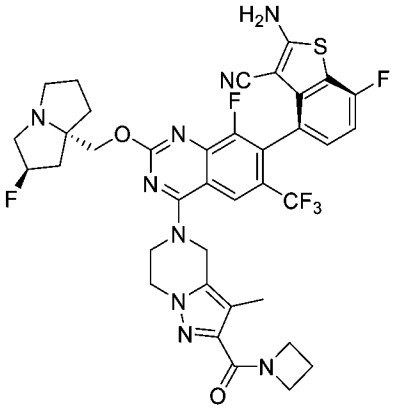
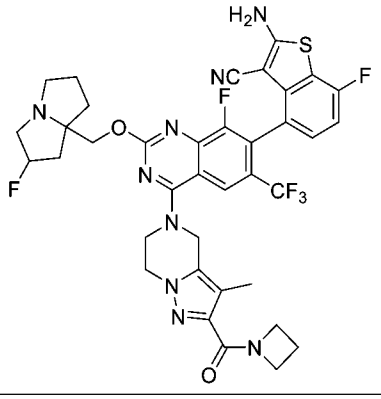
化合物編號	結構	分析數據
730a		
731		LCMS m/z [M+1]: 758.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.17-7.31 (m, 1H), 7.05 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.05-5.19 (m, 1H), 4.75-4.85 (m, 2H), 4.63-4.74 (m, 1H), 3.81-4.30 (m, 7H), 3.54-3.76 (m, 2H), 3.37-3.53 (m, 2H), 3.20-3.23 (m, 2H), 2.79-2.97 (m, 1H), 2.41-2.64 (m, 4H), 2.21-2.34 (m, 3H), 2.04-2.18 (m, 1H), 1.45-1.58 (m, 3H), 1.10-1.23 (m, 6H)。
731a		
732		LCMS m/z [M+1]: 794.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23-8.26 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (m, 0.5H), 4.91-4.94 (m, 1H), 4.20-4.36 (m, 3H), 4.13-4.15 (m, 1H), 3.88-3.91 (m, 2H), 3.80 (t, 0.5H), 3.58 (t, 0.5H), 3.22-3.26 (m, 1H), 3.01-3.03 (m, 1H), 2.74-2.89 (m, 2H), 2.59-2.63 (m, 1H), 1.88-2.37 (m, 9H), 1.77-1.78 (m, 1H), 1.40-1.54 (m, 6H)。
732a		

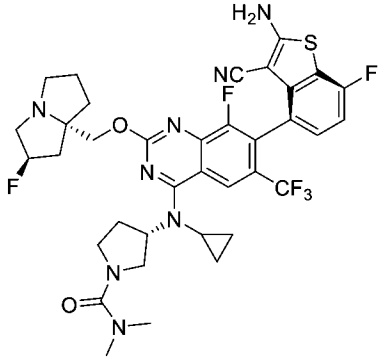
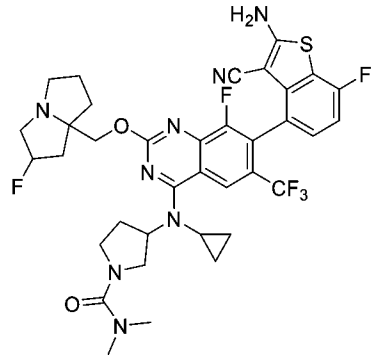
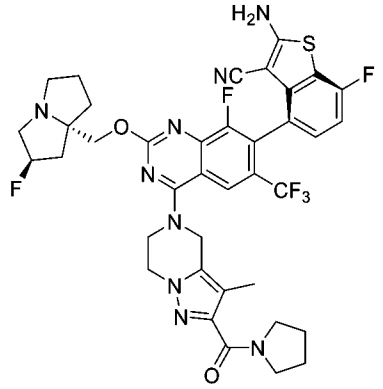
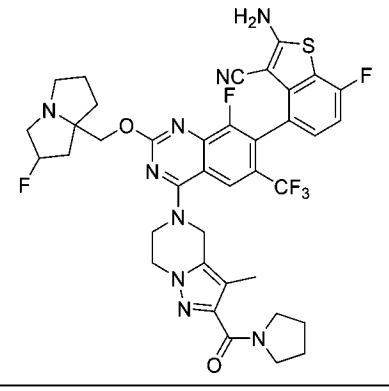
化合物編號	結構	分析數據
733		LCMS m/z [M+1]: 785.30 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.03-6.98 (m,1H), 5.33(d, 0.5H), 5.19 (d, 0.5H), 5.12-5.07 (m,1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 4.27-4.25 (m, 3H), 4.23-4.10 (m, 2H), 4.06-3.82 (m, 4H), 3.79-3.69 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 2H), 3.14-2.95 (m, 2H), 2.57-2.44 (m,2H), 2.26-2.05 (m, 3H), 1.99-1.80 (m, 3H), 1.46 (t, 3H)。
733a		
734		LCMS m/z [M+1]: 803.20 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.03-3.98 (m, 1H), 5.39 (s,0.5H), 5.26 (s,0.5H), 4.82-4.77 (m, 1H), 4.33-4.25 (m, 3H), 4.21-4.17 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 2H), 3.95-3.83 (m, 4H), 3.69 (d, 1H), 3.44 (t, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.26-3.19 (m, 2H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.41-2.14 (m, 3H), 2.12-2.08 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 3H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.46 (t, 3H), 1.37 (d, 3H)。
734a		

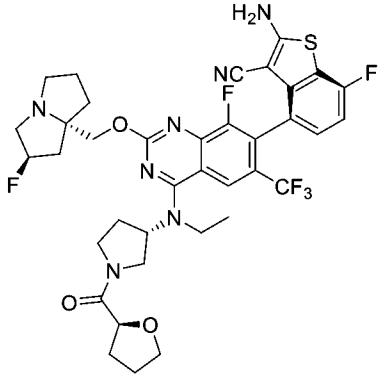
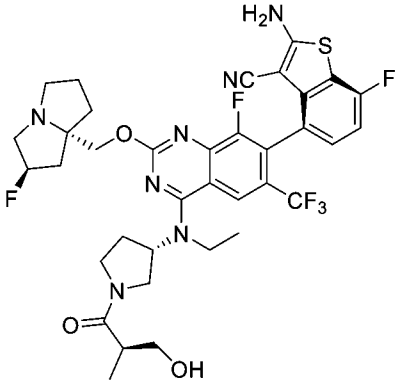
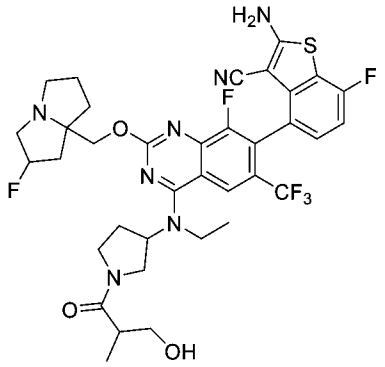
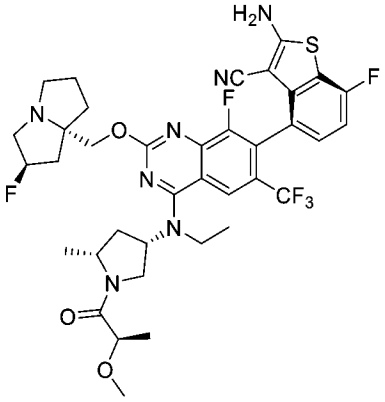
化合物編號	結構	分析數據
735		LCMS m/z [M+1]: 774.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (brs, 0.65H), 8.32-8.17 (m, 1H), 7.29-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.44 (s, 0.53H), 5.31 (s, 0.61H), 5.03-4.94 (m, 1H), 4.67-4.57 (m, 1H), 4.47-4.23 (m, 2H), 4.08-3.64 (m, 7H), 3.64-3.34 (m, 4H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.61-1.84 (m, 12H), 1.56-1.37 (m, 3H)。
735a		
736		LCMS m/z [M+1]: 713.4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.20 (s, 1 H), 7.45 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.18 (t, J=2.8 Hz, 1 H), 6.99 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 6.60 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 5.28 (d, J=54.8 Hz, 1 H), 4.86-4.85 (m, 2 H), 4.31-4.21 (m, 2 H),3.50 (s, 3 H),3.27-3.11 (m, 3 H), 3.05-2.97 (m, 1 H),2.36 (s, 3 H), 2.32-2.07 (m, 3H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 1H)。
736a		

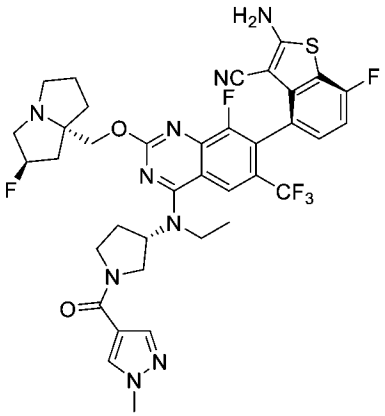
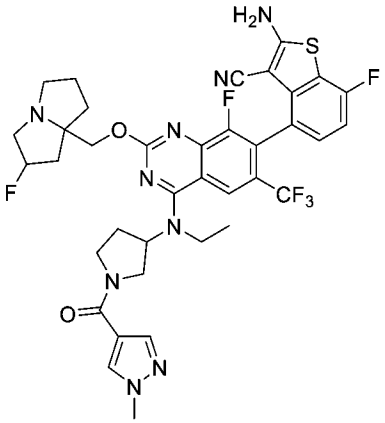
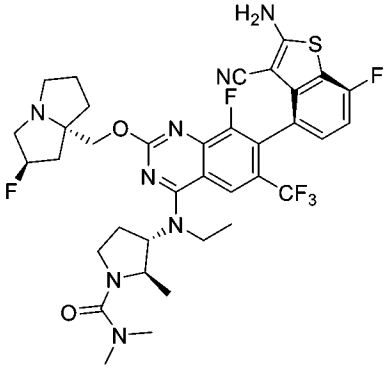
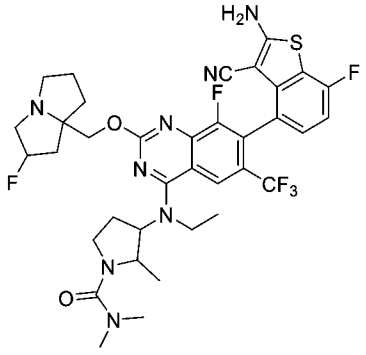
化合物編號	結構	分析數據
737		LCMS m/z [M+1]: 781.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.62 (dd,J=4.4, 16.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J=22.8 Hz, 1H), 7.97-7.93 (m, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.34 (d, J=21.2 Hz, 0.5H), 5.20 (d, J=22 Hz, 0.5H), 5.13-5.02 (m, 1H), 4.34-4.15 (m, 3H), 4.07-3.70 (m, 5H), 3.21-3.16 (m, 3H), 3.12-2.98 (m, 1H), 2.58-1.82 (m, 8H), 1.50-1.45 (m, 3H)。
737a		
738		LCMS m/z [M+1]: 796.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33(s, 1H), 7.26-7.23(m, 1H), 7.06-7.01(m, 1H), 5.58 (s, 0.53H), 5.45 (s, 0.54H), 5.28 (s, 2H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.59-4.41 (m, 5H), 3.90-3.70 (m, 3H), 3.38 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.86-2.09 (m, 6H), 1.67-1.61 (m, 1H), 0.82-0.80 (m, 2H), 0.54-0.41 (m, 2H)。
738a		

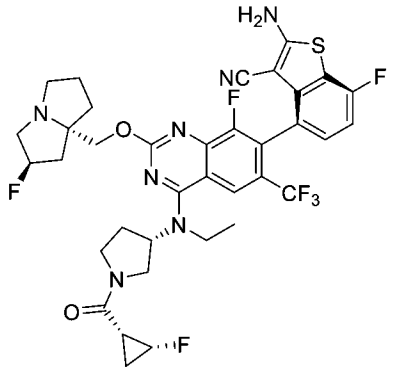
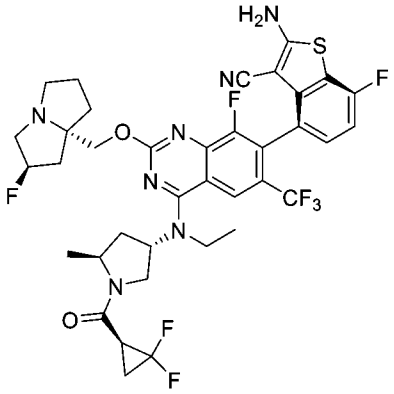
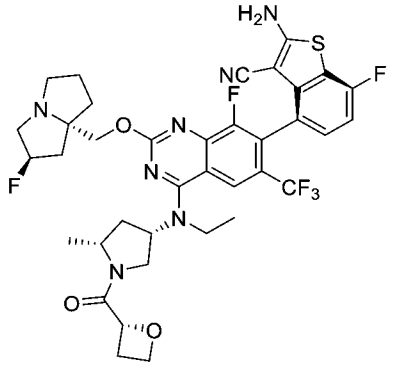
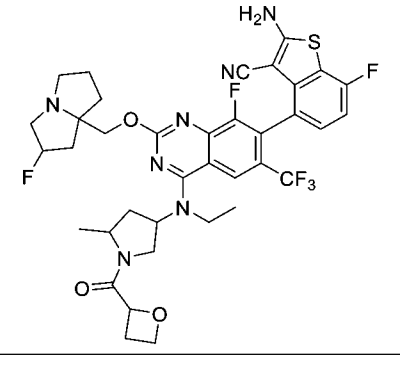
化合物編號	結構	分析數據
739		LCMS m/z [M+1]: 776.8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H) 7.05-7.00 (m, 1H), 5.52 (s, 0.5H), 5.38 (s, 0.5H), 5.28-5.23 (m, 1H), 4.80-4.53 (m, 3H), 4.45-4.13 (m, 2H), 3.92-3.57 (m, 6H), 3.57 (s, 1H),3.31(s, 3H), 2.63-2.05(m, 8H), 1.42-1.37 (m, 3H), 1.37-1.31(m, 6H)。
739a		
740		LCMS m/z [M+1]: 798.27 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.12 (m, 2H), 4.52-4.27 (m, 6H), 3.61-3.44 (m, 4H), 3.29-3.20 (m, 3H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.39-2.23 (m, 2H), 2.21-2.14 (m, 1H), 2.08-1.85 (m, 6H), 1.24 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.16 (t, J=6.9 Hz, 3H)。
740a		

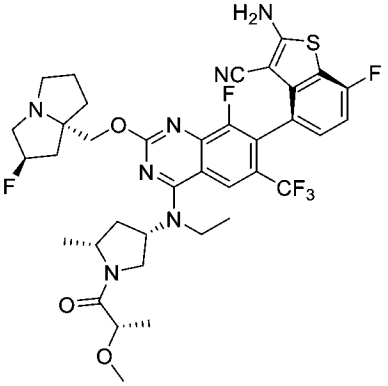
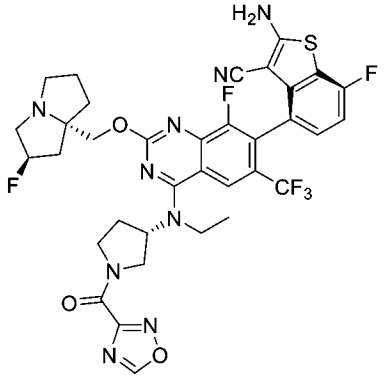
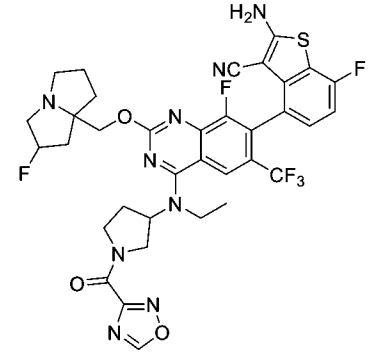
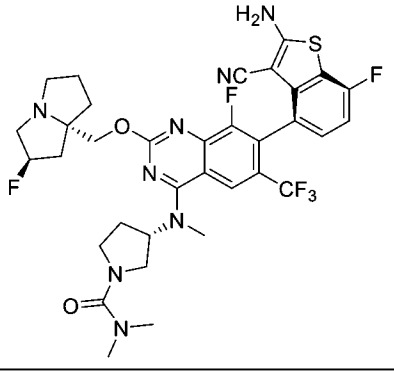
化合物編號	結構	分析數據
741		LCMS m/z [M+1]: 812.25 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.03 (t, J=8.9 Hz, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.12 (m, 2H), 4.52-4.28 (m, 7H), 3.78-3.63 (m, 8H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.15-3.01 (m, 2H), 2.41-2.25 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 3H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 1H)。
741a		
742		LCMS m/z [M+1]: 782.24 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.28 (s, 2H), 4.59-4.51 (m, 2H), 4.49-4.40 (m, 3H), 4.38-4.24 (m, 3H), 4.17-4.10 (m, 2H), 3.28-3.16 (m, 3H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.40-2.26 (m, 3H), 2.25-2.12 (m, 5H), 2.05-1.84 (m, 3H)。
742a		

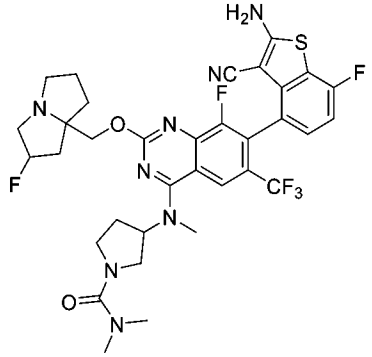
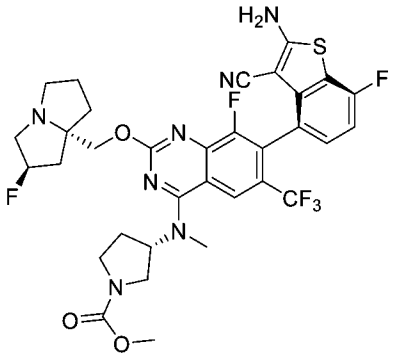
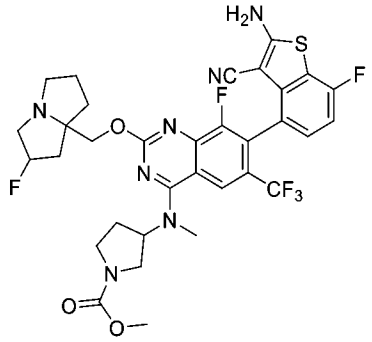
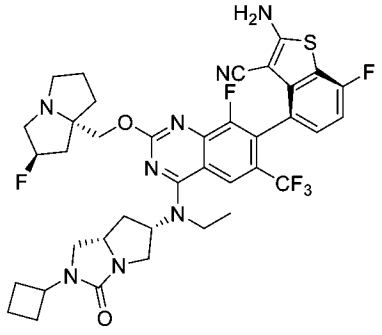
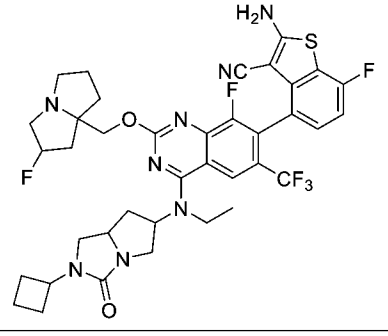
化合物編號	結構	分析數據
743		LCMS m/z [M+1]: 759.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.66 (s, 1H), 7.21 (d, J=4.8, 1H), 7.00 (t, J=8.8, 1H), 5.35 (s, 0.5H), 5.21 (s,0.5H), 4.80 - 4.70 (m, 1H), 4.22 (dd, J=27.4, 10.3, 2H), 4.04 (d, J=7.3, 1H), 3.79 - 3.39 (m, 5H), 3.18 (d, J=18.3, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.65 - 2.46 (m, 2H), 2.29-1.85 (m, 6H), 1.01 (s, 2H), 0.71 (d, J=12.9, 2H)。
743a		
744		LCMS m/z [M+1]: 796.25 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29-8.26 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 5.61 (s, 0.5H), 5.48 (s, 0.5H), 5.15 (s, 2H), 4.77-4.63 (m, 2H), 4.53-4.38 (m, 4H), 4.06-3.67 (m, 5H), 3.63-3.52 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 1H), 2.77-2.50 (m, 2H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 2H), 2.22-2.06 (m, 4H), 1.98-1.86 (m, 4H)。
744a		

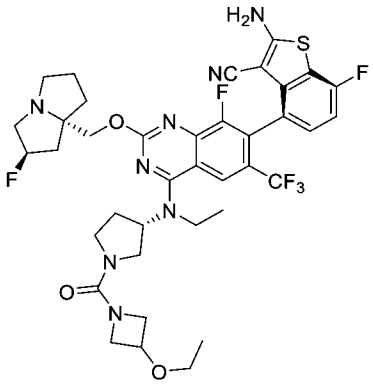
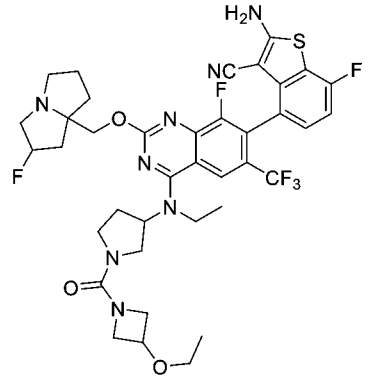
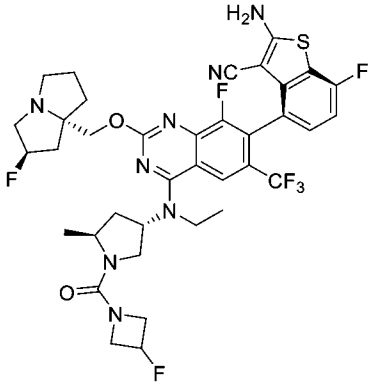
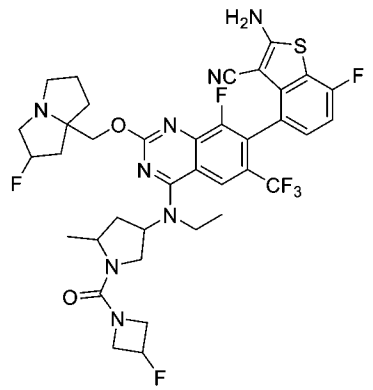
化合物編號	結構	分析數據
745		LCMS m/z [M+1]: 774.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.26 (d, J=7.9, 1H), 7.22 (dd, J=8.2, 5.1, 1H), 7.02 (t, J=8.9, 1H), 5.47 (d, J=3.7, 0.5H), 5.34 (d, J=3.1, 0.5H), 5.11 - 4.93 (m, 1H), 4.74 - 4.57 (m, 1H), 4.40 (dt, J=17.3, 11.7, 2H), 4.31 - 4.02 (m, 1H), 4.02 - 3.43 (m, 10H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 2.65 - 1.92 (m, 12H), 1.48 (t, J=6.4, 3H)。
746		LCMS m/z [M+1]: 762.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.28 (d, J=9.5, 1H), 7.22 (dd, J=8.1, 5.0, 1H), 7.02 (t, J=8.9, 1H), 5.49 (s, 0.5H), 5.36 (s, 0.5H), 5.16 - 5.00 (m, 1H), 4.45 (dt, J=24.7, 11.7, 2H), 4.35 - 4.05 (m, 1H), 4.00-3.83 (m, 3H), 3.76 - 3.47 (m, 7H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.02 - 2.89 (m, 1H), 2.35 (dddd, J=109.4, 58.4, 35.3, 21.6, 8H), 1.48 (dt, J=13.3, 6.9, 3H), 1.07 (t, J=6.0, 3H)。
746a		
747		LCMS m/z [M+1]: 776.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.04-6.98 (t, 1H), 5.37-5.33 (m, 0.5H), 5.24-5.20 (m, 0.5H), 4.84-4.77 (m, 1H), 4.35-4.31 (d, 1H), 4.26-4.13 (m, 3H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 2H), 3.78-3.69 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.25-3.18 (m, 2H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.33-1.82 (m, 8H) 1.48-1.38 (m, 3H), 1.34 (t, 3H)。

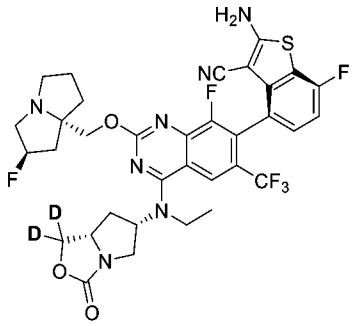
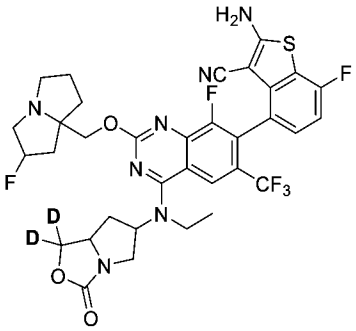
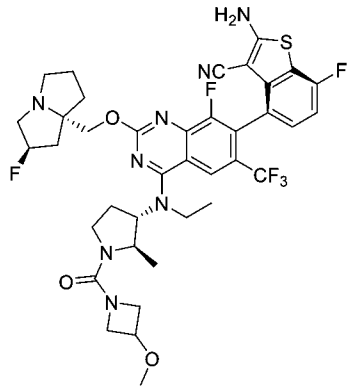
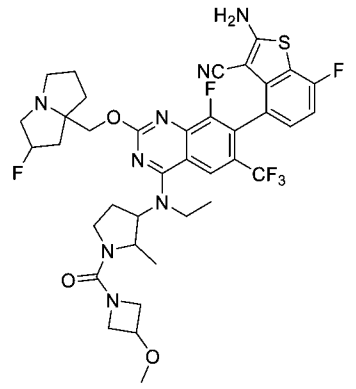
化合物編號	結構	分析數據
748		LCMS m/z [M+1]: 784.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.43 (d, 0.5H), 5.34 (d, 0.5H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.59-4.41 (m, 2H), 4.38-4.27 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 4.05-4.73 (m, 7H), 3.68-3.52 (m, 3H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.66-2.49 (m, 2H), 2.45-2.32 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.59-1.43 (m, 3H)。
748a		
749		LCMS m/z [M+1]: 761.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.61-4.68 (m, 1H), 4.39-4.44 (m, 1H), 4.30-4.32 (m, 1H), 4.19-4.21 (m, 1H), 3.90-3.97 (m, 1H), 3.74-3.81 (m, 1H), 3.58-3.63 (m, 1H), 3.47-3.52 (m, 1H), 3.12-3.24 (m, 3H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.44-2.51 (m, 1H), 2.09-2.38 (m, 4H), 1.85-2.01 (m, 3H), 1.44 (t, 3H), 1.21 (d, 3H)。
749a		

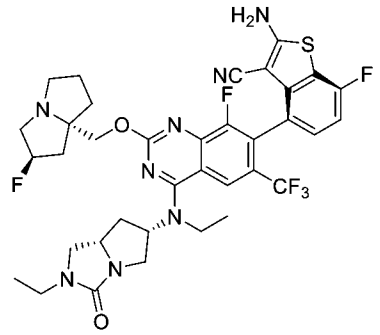
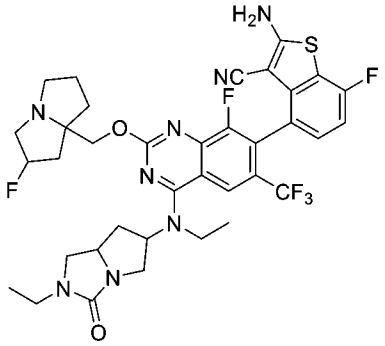
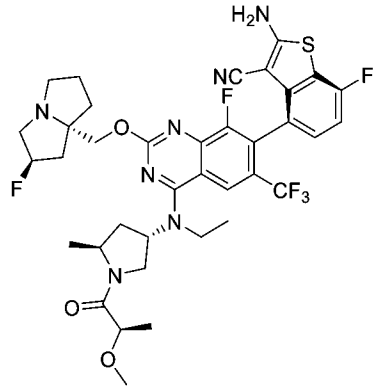
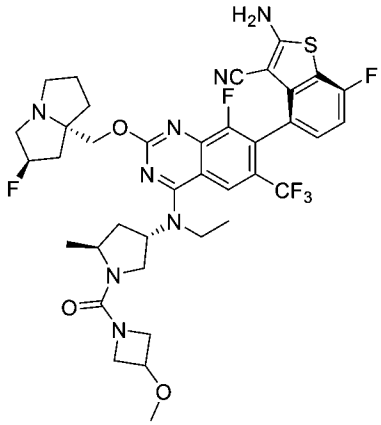
化合物編號	結構	分析數據
750		LCMS m/z [M+1]: 762.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.254 (s, 1H), 7.253-7.179 (m, 1H), 7.015 (t, 1H), 5.402 (s, 0.5H), 5.265 (s, 0.5H), 5.114 (t, 0.5H), 5.0.8-4.998 (m, 0.5H), 4.848-4.755 (m, 1H), 4.429-4.012 (m, 4H), 4.004-3.793 (m, 3H), 3.778-3.772 (m, 0.5H), 3.682-3.626 (m, 0.5H), 3.517-3.404 (m, 1H), 3.388-3.316 (m, 2H), 3.121-3.039 (m, 1H), 2.624-2.416 (m, 2H), 2.334-2.117 (m, 3H), 2.113-1.843 (m, 4H), 1.755-1.655 (m, 1H), 1.557-1.406 (m, 3H), 1.144-1.064 (m, 1H)。
751		LCMS m/z [M+1]: 794.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (d, J=8.4 Hz, 1 H),7.23 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.02 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 5.44-5.27 (m, 2H), 4.52-4.29 (m, 3H), 4.17 (t, J=10.4 Hz, 1 H), 3.97-3.78 (m, 3H), 3.51-3.38 (m, 2H), 3.13 (s, 1H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.77-2.64 (m, 1H), 2.49-1.97 (m, 8H), 1.91-1.66 (m, 2H), 1.48 (t, J=6.8 Hz, 3 H), 1.29 (t, J=3.2 Hz, 1 H)。
752		LCMS m/z [M+1]: 774.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.32 (t,1H), 5.25 (s, 0.5H), 4.82-4.80 (m,1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 4.39-4.37 (m, 1H), 4.25-4.23 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 3H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.13-2.94 (m,3H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.33-2.11 (m, 4H), 2.09-1.97 (m,4H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.42 (t, 3H)。
752a		

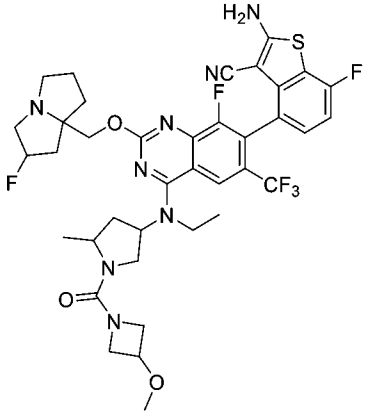
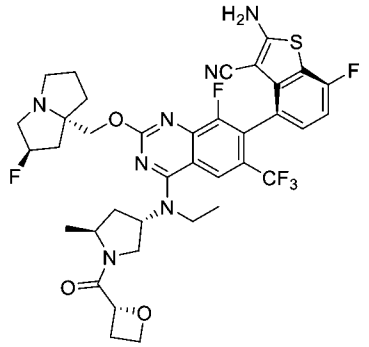
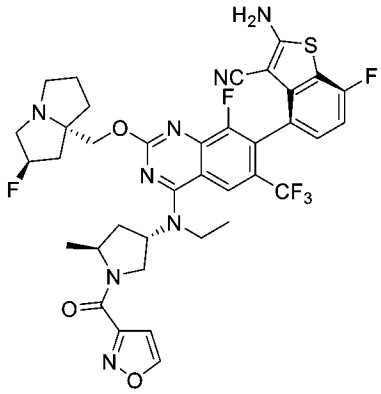
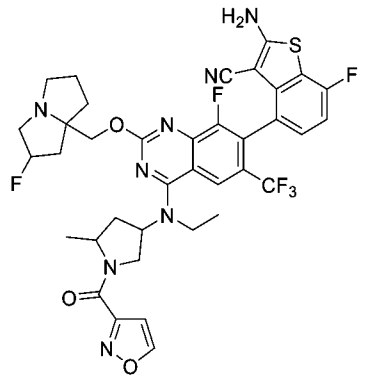
化合物編號	結構	分析數據
753		LCMS m/z [M+1]: 776.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 4.89-4.87 (s,1H), 4.37-4.30 (m, 2H), 4.26-4.18 (m, 2H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.26-3.19 (m, 2H), 3.05-2.99 (m,1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.31-2.07 (m, 4H), 2.05-1.95 (m,3H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.44-1.38 (m, 6H), 1.35 (d, 3H)。
754		LCMS m/z [M+1]: 772.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.44 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.26-7.12 (m, 1H), 7.06-6.92 (m, 1H), 5.40-5.31 (m, 0.5H), 5.26-5.18 (m, 0.5H), 5.08-4.97 (m, 1H), 4.43-4.11 (m, 3H), 4.04-3.74 (m, 3H), 3.73-3.32 (m, 3H), 3.22-3.12 (m, 2H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.61-2.06 (m, 5H), 2.04-1.77 (m, 3H), 1.61-1.36 (m, 3H)。
754a		
755		LCMS m/z [M+1]: 733.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.40-5.36 (m, 0.5H), 5.26-5.24 (m, 0.5H), 5.24-5.17 (m, 1H), 4.34-4.25 (dq, 2H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.66-3.52 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.36-2.13 (m, 5H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 1H)。

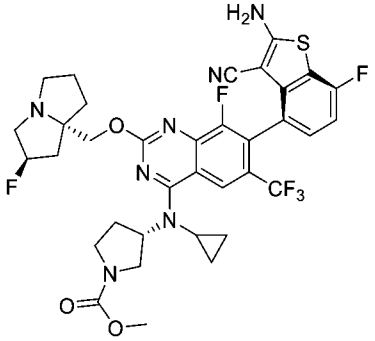
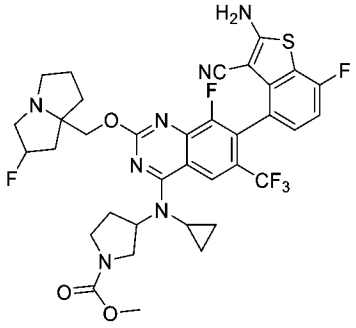
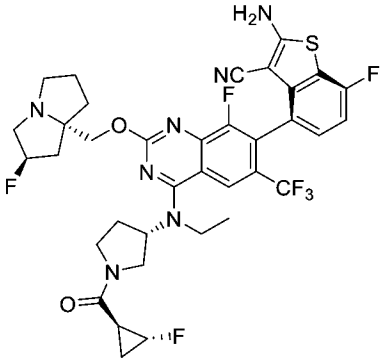
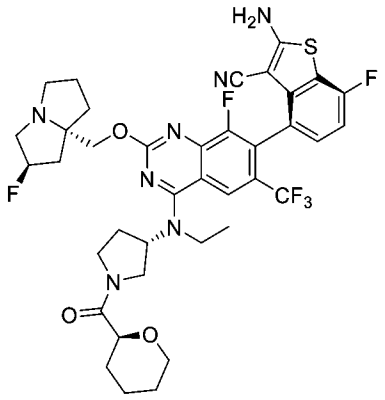
化合物編號	結構	分析數據
755a		
756		LCMS m/z [M+1]: 720.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.40-5.35 (m, 0.5H), 5.32-5.24 (m, 1.5H), 4.34-4.25 (dq, 2H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.54-3.42 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.40-2.27 (m, 3H), 2.25-2.14 (m, 2H), 2.04-1.88 (m, 3H)。
756a		
757		LCMS m/z [M+1]: 785.2 ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H),7.26 - 7.15 (m, 1H), 7.07 - 6.93 (m, 1H), 5.40 - 5.19 (m, 2H), 4.55 - 4.17 (m, 3H), 3.98 - 3.84 (m, 1H), 3.81 - 3.49 (m, 6H), 3.41 - 3.31 (m, 2H), 3.28 - 3.25 (m, 1H), 3.12 - 2.97 (m, 1H), 2.40 - 1.89 (m, 12H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.39 - 1.33 (m, 3H)。
757a		

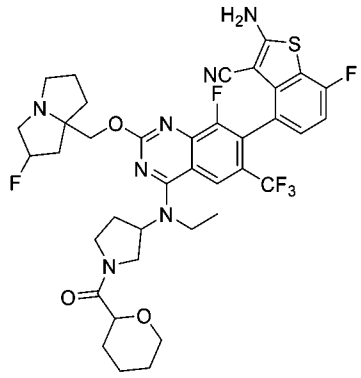
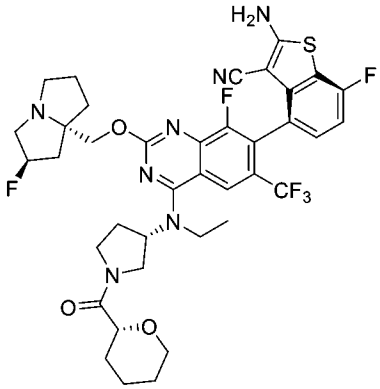
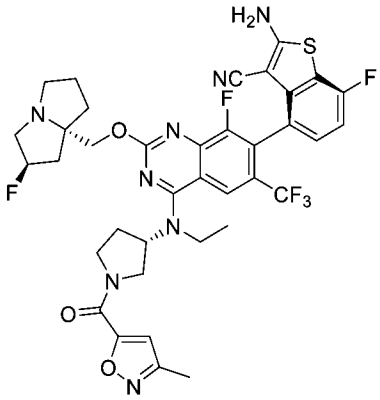
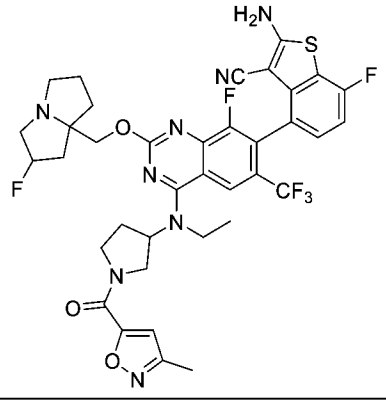
化合物編號	結構	分析數據
758		LCMS m/z [M+1]: 803.28. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.03 (t, J=8.7Hz, 1H), 5.53 (s, 0.5H), 5.40 (s, 0.5H), 5.04-4.94 (m, 1H), 4.56-4.41 (m, 2H), 4.32-4.16 (m, 3H), 3.99-3.80 (m, 5H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.67-3.56 (m, 3H), 3.52-3.42 (m, 3H), 3.26-3.20 (m, 1H),2.59-2.41 (m, 3H), 2.39-2.26 (m, 2H),2.24-2.14 (m, 2H),2.10-2.00 (m, 1H), 1.49 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.20 (t, J=6.4Hz, 3H)。
758a		
759		LCMS m/z [M+1]: 791.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.22 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.37-5.17 (m, 2H), 4.40-4.00 (m, 7H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 3H), 3.02-3.00 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 1H), 2.34-1.88 (m, 8H), 1.43 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.26 (d, J=8.4Hz, 3H)。
759a		

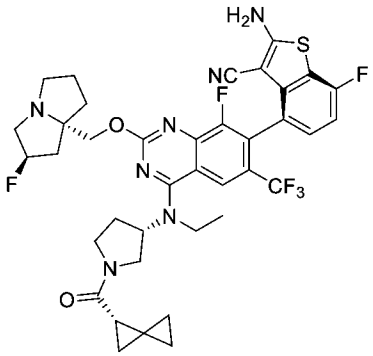
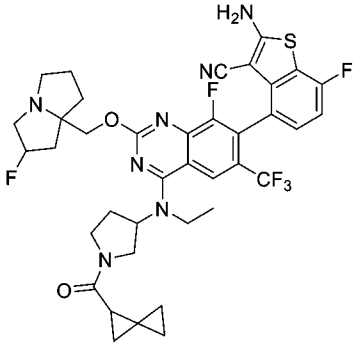
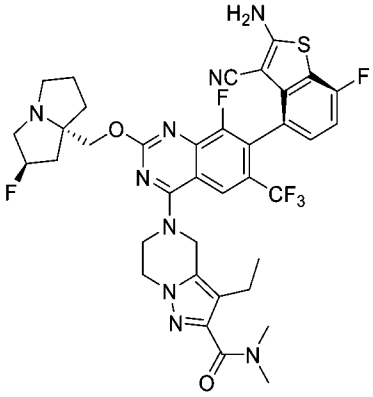
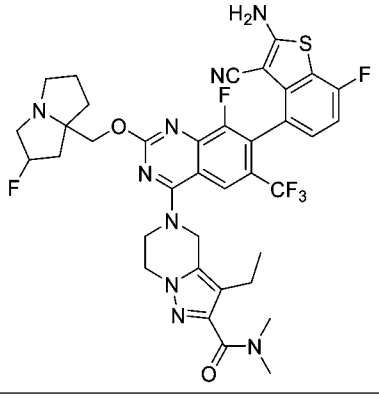
化合物編號	結構	分析數據
760		LCMS m/z [M+1]: 734.22 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 5.01-4.90 (m, 1H), 4.41-4.24 (m, 2H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.94-3.69 (m, 3H), 3.67-3.31 (m, 4H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.55-2.17 (m, 5H), 2.13-1.86 (m, 3H), 1.56-1.42 (m, 3H)。
760a		
761		LCMS m/z [M+1]: 803.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.42-4.59 (m, 2H), 4.19-4.32 (m, 4H), 4.04-4.07 (m, 1H), 3.89-3.97 (m, 2H), 3.71-3.80 (m, 2H), 3.62-3.67 (m, 1H), 3.37-3.50 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.12-3.23 (m, 2H), 3.01-3.07 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.20-2.40 (m, 3H), 2.10-2.16 (m, 1H), 1.89-2.03 (m, 3H), 1.46 (t, 3H), 1.31 (d, 3H)。
761a		

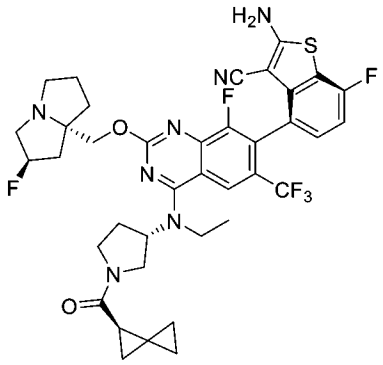
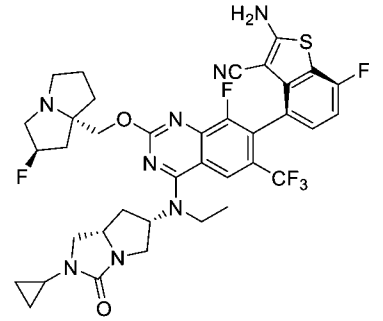
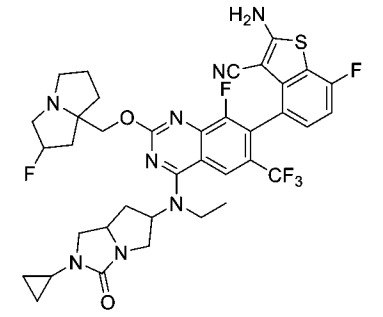
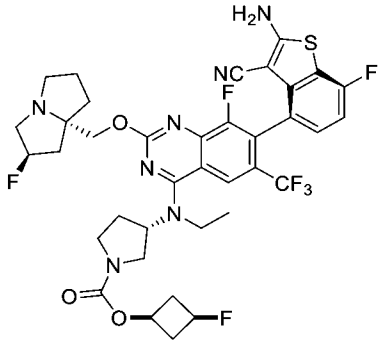
化合物編號	結構	分析數據
762		LCMS m/z [M+1]: 759.26 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.29-5.18 (m, 1.5H), 4.37-4.21 (m, 2H), 3.95-3.84 (m, 1H), 3.82-3.44 (m, 6H), 3.39-3.31 (m, 2H), 3.29-3.19 (m, 3H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.40-2.11 (m, 4H), 2.05-1.84 (m, 4H), 1.44-1.32 (m, 3H), 1.20-1.10 (m, 3H)。
762a		
763		LCMS m/z [M+1]: 776.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (brs, 0.79H), 8.24 (s, 1H), 7.28-7.16 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.44 (s, 0.54H), 5.31 (s, 0.59H), 5.27-5.13 (m, 1H), 4.54-4.03 (m, 5H), 3.99-3.72 (m, 3H), 3.54-3.34 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.19-3.31 (m, 1H), 2.66-1.94 (m, 8H), 1.49-1.15 (m, 9H)。
764		LCMS m/z [M+1]: 803.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 0.56H), 5.26 (s, 0.54H), 5.22-5.10 (m, 1H), 4.50-4.05 (m, 6H), 4.01-3.67 (m, 5H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.49-3.47 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.25-2.99 (m, 2H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.42-1.82 (m, 8H), 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.26 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。

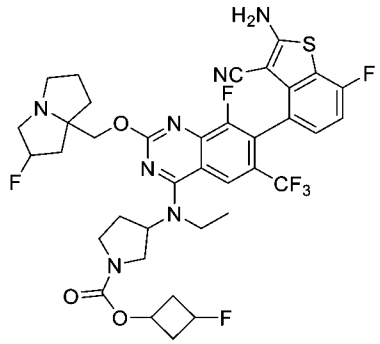
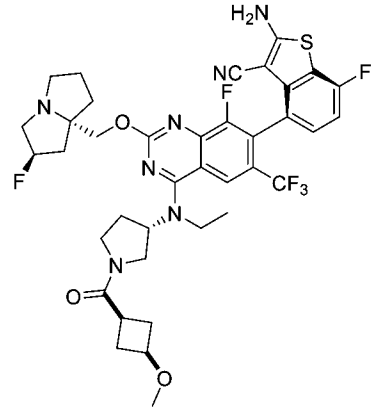
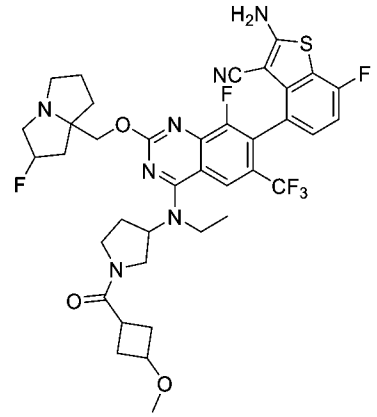
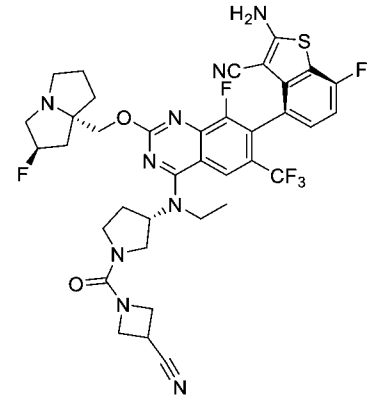
化合物編號	結構	分析數據
764a		
765		LCMS m/z [M+1]: 764.78 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18-8.24 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.98-7.05 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.92-5.13 (m, 2H), 4.55-4.84 (m, 3H), 4.23-4.39 (m, 2H), 4.06-4.19 (m, 2H), 3.88-4.00 (m, 1H), 3.77-3.85 (m, 1H), 3.61-3.70 (m, 1H), 3.34-3.49 (m, 2H), 3.01-3.12 (m, 1H), 2.75-2.87 (m, 1H), 2.12-2.50 (m, 5H), 1.88-2.08 (m, 3H), 1.06-1.19 (m, 6H)。
766		LCMS m/z [M+1]: 785.78 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.84-8.79 (m, 1H), 8.28-8.26 (m, 1H), 7.25-7.2 (m, 1H) 7.02-6.99 (m, 1H), 6.83-6.81(m, 1H), 5.52 (s, 0.5H), 5.38 (s, 0.5H), 5.30-5.23 (m, 1H), 5.00-4.87 (m, 1H), 4.70-4.45 (m, 3H), 4.40-3.59 (m, 6H), 3.31-3.13 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.42-1.99 (m, 7H), 1.57-1.17 (m, 6H)。
766a		

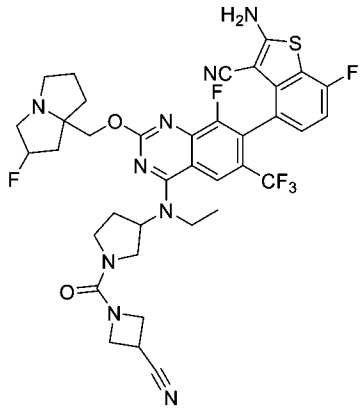
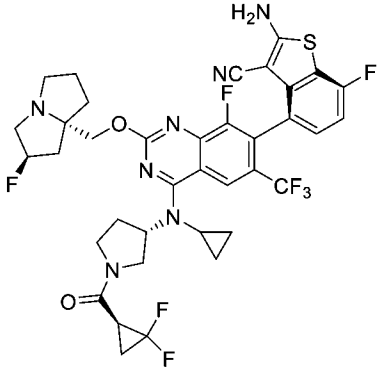
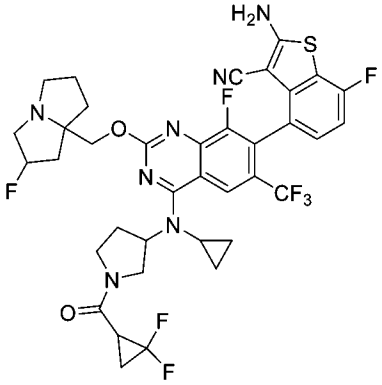
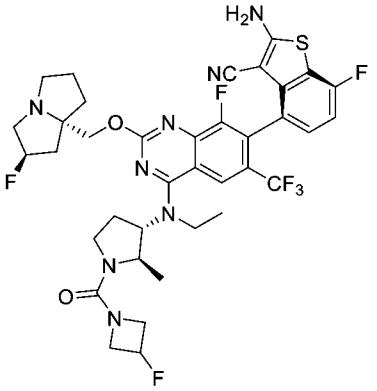
化合物編號	結構	分析數據
767		LCMS m/z [M+1]: 746.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.69 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.1, 5.1, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 5.43 (s, 0.5H), 5.30 (s, 0.5H), 4.82 (s, 1H), 4.33 (d, J=7.9, 2H), 4.11 (t, J=8.9, 1H), 3.82 - 3.56 (m, 5H), 3.55 - 3.34 (m, 5H), 3.12 (s, 1H), 2.71 - 2.00 (m, 8H), 1.03 (d, J=6.2, 2H), 0.72 (s, 2H)。
767a		
768		LCMS m/z [M+1]: 762.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.13-5.07 (m, 0.5H), 5.02-4.97 (m, 0.5H), 4.90-4.87 (m, 0.5H), 4.73-4.67 (m, 0.5H), 4.32-4.22 (m, 2H), 4.13-4.07 (m, 0.5H), 4.01-3.75(m, 4H), 3.63-3.58 (m, 0.5H), 3.48-3.34 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 3H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.64-2.40 (m, 2H), 2.36-2.10 (m, 4H), 2.03-1.86 (m, 3H), 1.51-1.43 (m, 3H), 1.34-1.25 (m, 2H)
769		LCMS m/z [M+1]: 788.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.24 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.3, 5.1, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.06 - 4.94 (m, 1H), 4.38 - 3.68 (m, 9H), 3.66 - 3.34 (m, 5H), 3.27 - 3.06 (m, 1H), 2.66 - 2.18 (m, 5H), 2.03 - 1.58 (m, 9H), 1.47 (dt, J=16.7, 6.9, 3H)。

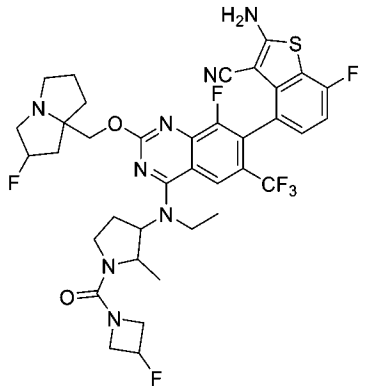
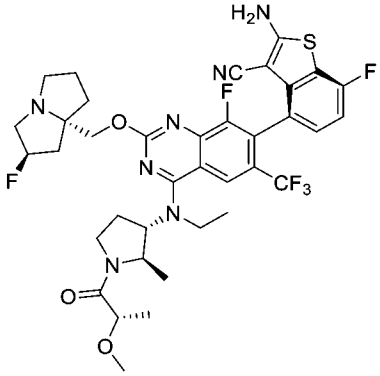
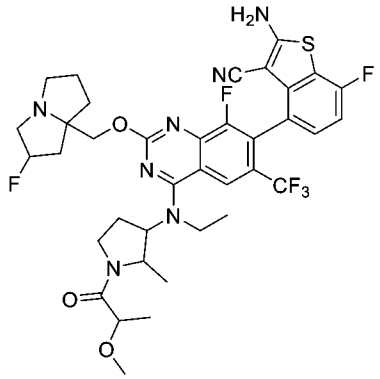
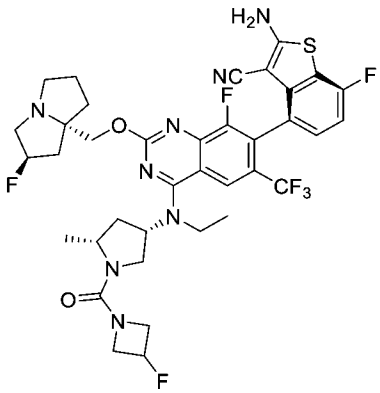
化合物編號	結構	分析數據
769a		
770		LCMS m/z [M+1]: 7.88.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.24 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.3, 5.1, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.06 - 4.94 (m, 1H), 4.38 - 3.68 (m, 9H), 3.66 - 3.34 (m, 3H), 3.27 - 2.98 (m, 3H), 2.54 - 2.12 (m, 5H), 2.08 - 1.54 (m, 9H), 1.47 (dt, J=16.7, 6.9, 3H)。
771		LCMS m/z [M+1]: 785.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.22 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.88 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.45 (s, 0.56H), 5.31 (s, 0.62H), 5.06 (d, J=21.2 Hz, 1H), 4.43-3.84 (m, 8H), 3.69 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.63-1.94 (m, 11H), 1.53-1.49 (m, 3H)。
771a		

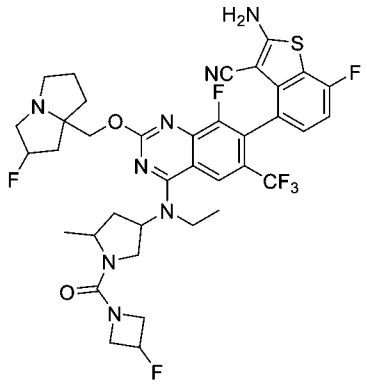
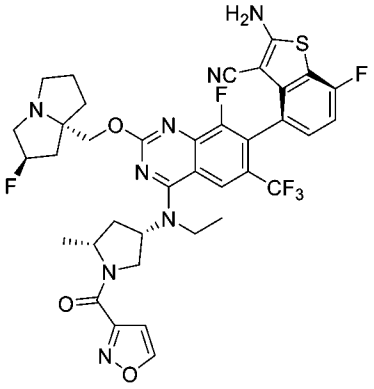
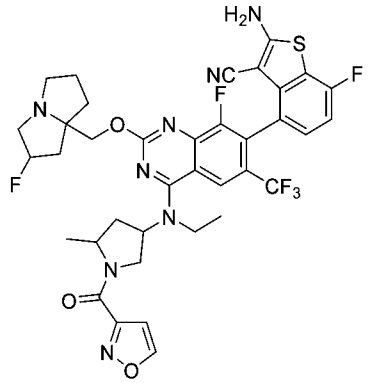
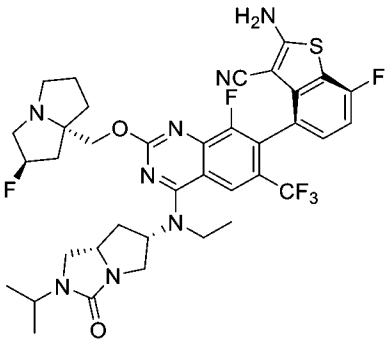
化合物編號	結構	分析數據
772		LCMS m/z [M+1]: 770.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.28-7.16 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.35 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.30-4.17 (m, 2H), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.90-3.81 (m, 3H), 3.76-3.40 (m, 2H), 3.23-3.12 (m, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.54-2.17 (m, 5H), 2.15-1.94 (m, 3H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.57-1.51 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 3H), 0.99-0.80 (m, 5H)。
772a		
773		LCMS m/z [M+1]: 784.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.38 (s, 0.53H), 5.24 (s, 0.54H), 5.15 (s, 2H), 4.49-4.28 (m, 6H), 3.28-3.20 (m, 3H), 3.10-2.93 (m, 7H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.35-2.14 (m, 3H), 2.03-1.89 (m, 3H), 1.17-1.13 (m, 3H)。
773a		

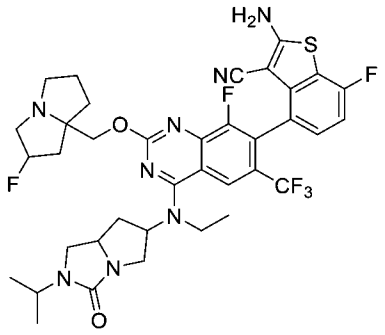
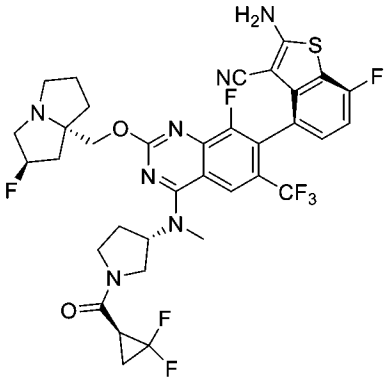
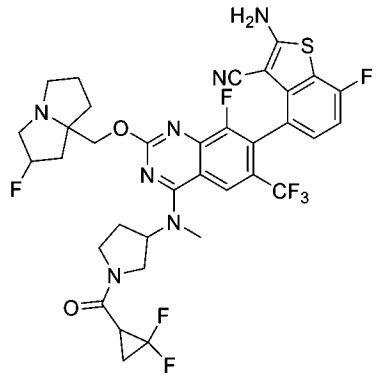
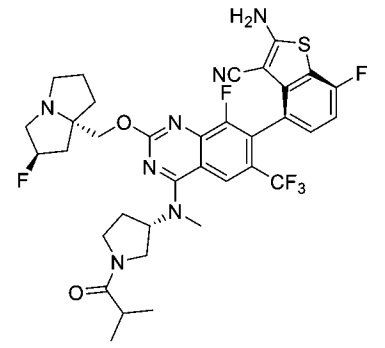
化合物編號	結構	分析數據
774		LCMS m/z [M+1]: 770.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 5.16-4.98 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.71-3.36 (m, 3H), 3.23-3.12 (m, 3H), 2.99 (s, 1H), 2.62-2.18 (m, 5H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.05-1.96 (s, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.53-1.43 (m, 4H), 0.96-0.85 (m, 5H)。
775		LCMS m/z [M+1]: 771.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 5.23-5.18 (m, 1H), 4.42-4.31 (m, 2H), 3.86-3.37 (m, 10H), 3.12 (s, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.43-2.20 (m, 4H), 2.07-1.93 (m, 4H), 1.40-1.28 (m, 3H), 0.79-0.65 (m, 4H)。
775a		
776		LCMS m/z [M+1]: 792.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.73 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.50-4.97 (m, 1H), 4.83-4.78 (m, 0.5H), 4.69 (s, 0.5H), 4.61-4.51 (m, 1H), 4.33-4.23 (m, 2H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.50-3.32 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.51-2.42 (m, 1H), 2.40-2.21 (m, 5H), 2.16-2.10 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.93-1.85 (m,1H), 1.45 (t, 3H)。

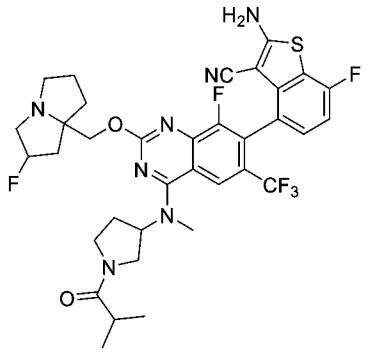
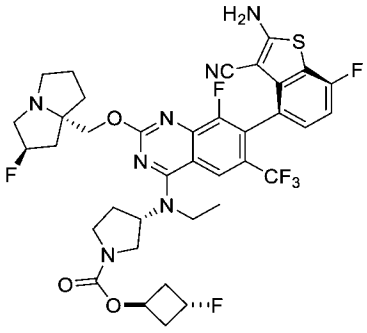
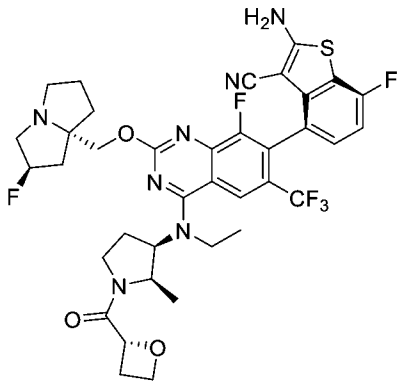
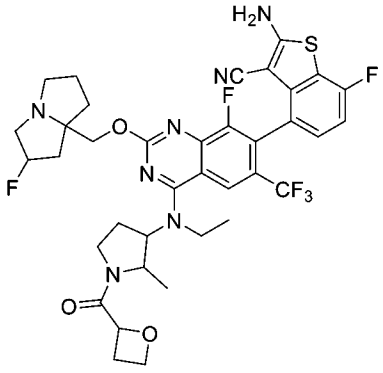
化合物編號	結構	分析數據
776a		
777		LCMS m/z [M+1]: 788.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (d, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.99-5.04 (m, 1H), 4.19-4.30 (m, 2H), 3.97-4.01 (m, 1H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.41-3.64 (m, 3H), 3.22-3.24 (m, 5H), 3.02-3.05 (m, 1H), 2.85-2.91 (m, 1H), 1.88-2.51 (m, 12H), 1.42-1.47 (m, 3H)。
777a		
778		LCMS m/z [M+1]: 784.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.94-5.00 (m, 1H), 4.36 (t, 1H), 4.22-4.30 (m, 3H), 4.14 (m, 1H), 3.79-3.89 (m, 3H), 3.54-3.69 (m, 3H), 3.41-3.48 (m, 1H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.24-3.28 (m, 2H), 3.00-3.03 (m, 1H), 2.11-2.48 (m, 6H), 1.96-2.02 (m, 2H), 1.90 (t, 1H), 1.45 (m, 3H)。

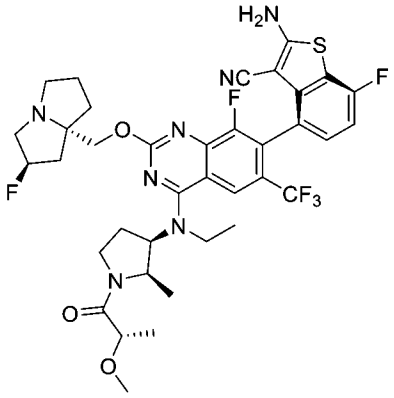
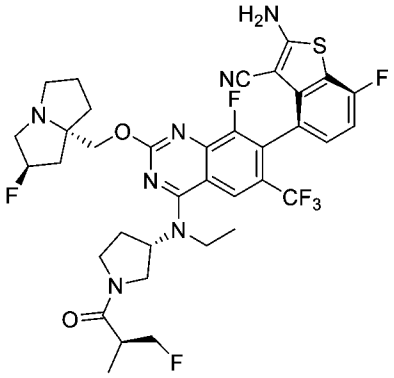
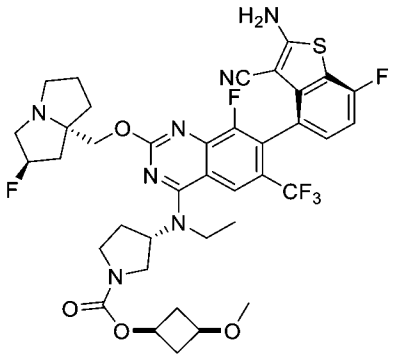
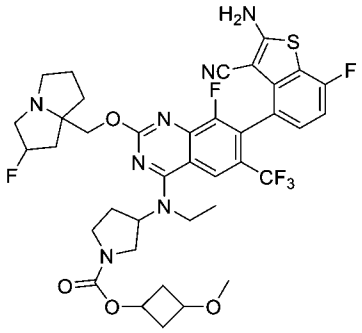
化合物編號	結構	分析數據
778a		
779		LCMS m/z [M+1]: 792.77 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74-8.71(m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H) 7.04-6.99 (m, 1H), 5.48 (s, 0.5H), 5.35 (s, 0.5H), 4.93-4.86 (m, 1H), 4.35-4.18 (m, 3H), 3.83-3.47 (m, 7H), 3.25-3.13 (m, 1H), 2.85-2.44(m, 3H), 2.44-1.80 (m, 8H),1.17-1.03 (m, 1H),0.76-0.71 (m, 1H)。
779a		
780		LCMS m/z [M+1]: 791.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.36-4.54 (m, 3H), 4.14-4.28 (m, 4H), 3.89-3.98 (m, 2H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.63-3.67 (m, 1H), 3.37-3.50 (m, 2H), 3.12-3.23 (m, 2H), 3.01-3.07 (m, 1H), 2.56-2.66 (m, 1H), 2.20-2.36 (m, 3H), 2.10-2.16 (m, 1H), 1.87-2.02 (m, 3H), 1.46 (t, 3H), 1.30 (t, 3H)。

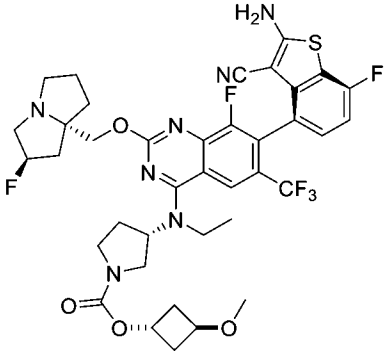
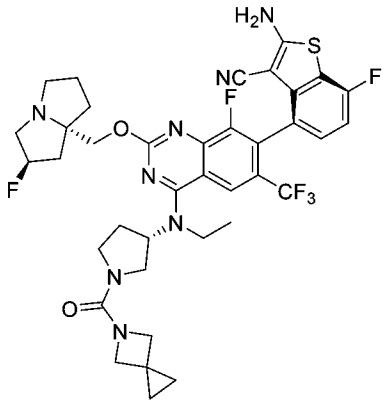
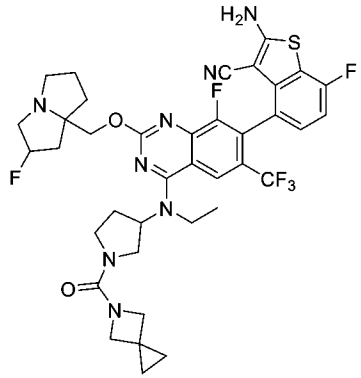
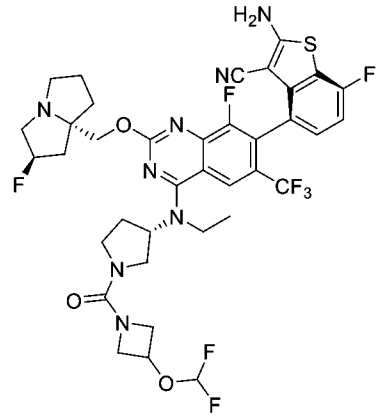
化合物編號	結構	分析數據
780a		
781		LCMS m/z [M+1]: 776.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.51-4.75 (m, 2H), 4.30-4.33 (m, 1H), 4.05-4.24 (m, 3H), 3.80-3.84 (m, 2H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.21-3.27 (m, 3H), 2.99-3.03 (m, 1H), 2.44-2.49 (m, 2H), 2.12-2.34 (m, 3H), 1.88-2.02 (m, 3H), 1.38-1.49 (m, 3H), 1.22-1.36 (m, 6H)。
781a		
782		LCMS m/z [M+1]: 791.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38-5.36 (m,1H), 5.25-5.21 (m,1H), 4.82-4.79 (m, 1H), 4.44-4.36 (m, 1H), 4.33-4.25 (m, 2H), 4.20-4.15 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.95-3.83 (m, 4H), 3.45 (t, 1H), 3.26-3.18 (m, 2H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.35-1.97 (m, 7H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.46 (t, 3H), 1.37 (d, 3H)。

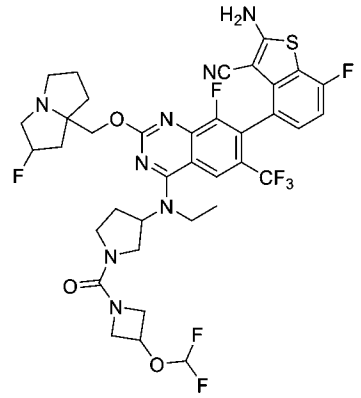
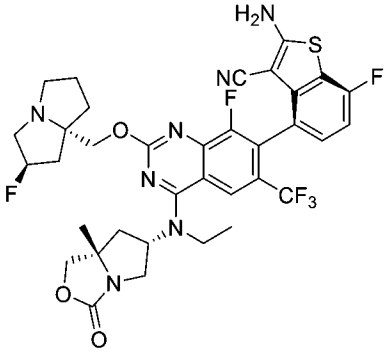
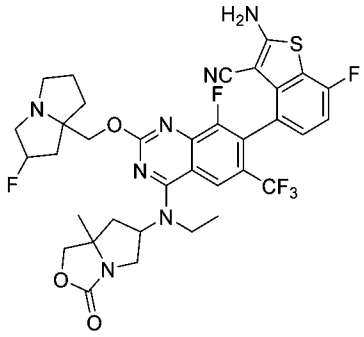
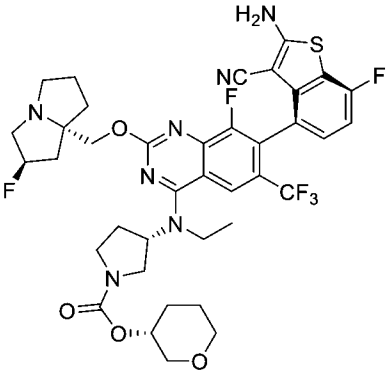
化合物編號	結構	分析數據
782a		
783		LCMS m/z [M+1]: 785.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82-8.80 (m, 1H), 8.30-8.25 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.03-6.99 (m,1H), 6.81-6.77 (m,1H), 5.45 (s, 0.5H), 5.32 (s, 0.5H), 4.94-4.89 (m,1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.41-4.27 (m, 2H), 3.96-3.86 (m, 3H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.45-2.31 (m,2H), 2.29-2.04 (m, 5H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.59-1.42 (m, 6H)。
783a		
784		LCMS m/z [M+1]: 773.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.39-5.34 (m, 0.5H), 5.30-5.21 (m, 1.5H), 4.32 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.81-3.66 (m, 2H), 3.63-3.50 (m, 3H), 3.43 (d, 1H), 3.28-3.14 (m, 3H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 2H) 1.94-1.84 (m, 2H), 1.36 (t, 3H), 1.20 (dq, 6H)。

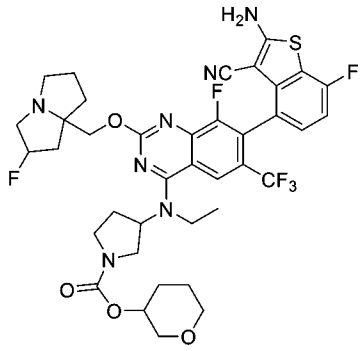
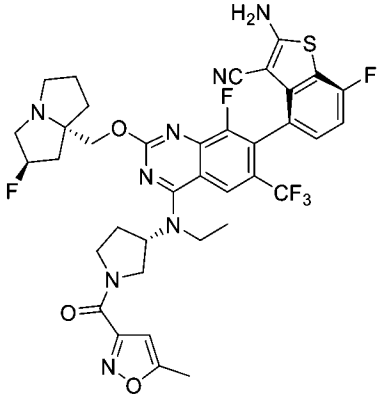
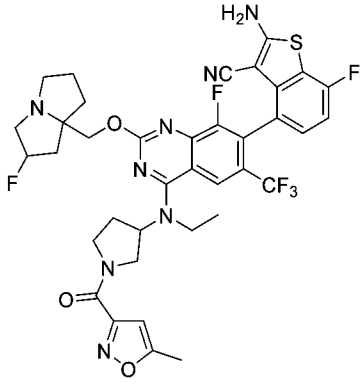
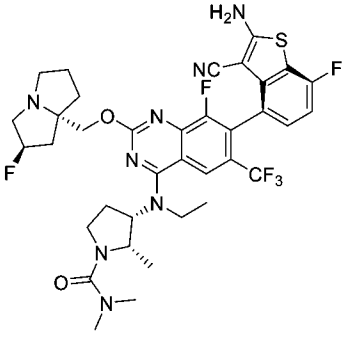
化合物編號	結構	分析數據
784a		
785		LCMS m/z [M+1]: 766.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (d, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38-5.35 (m, 0.5H), 5.35-5.26 (m, 1H), 5.25-5.21 (m, 0.5H), 4.36-4.22 (m, 2H), 4.22-4.17 (m, 0.5H), 4.06-4.00 (m, 0.5H), 3.97-3.90 (m, 0.5H), 3.87-3.75 (m, 1.5H), 3.63-3.50 (m, 1H), 3.49-3.43 (m, 3H), 3.34-3.31 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.52-2.36 (m, 2H), 2.34-1.95 (m, 6H), 1.92-1.75 (m, 2H)。
785a		
786		LCMS m/z [M+1]: 732.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (d, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.41-5.36 (m, 0.5H), 5.35-5.22 (m, 1.5H), 4.37-4.22 (m, 2H), 4.18-3.97 (m, 1H), 3.95-3.77 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.58-3.32 (m, 2H), 3.45 (d, 3H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 2H), 2.27-2.12 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 6H)。

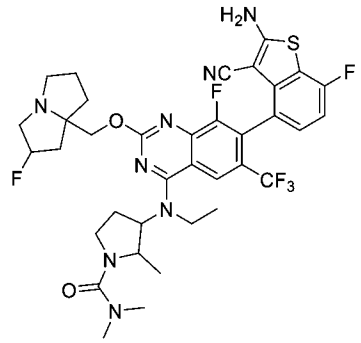
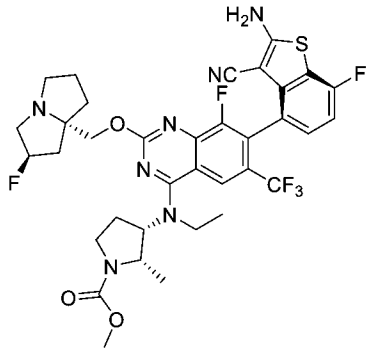
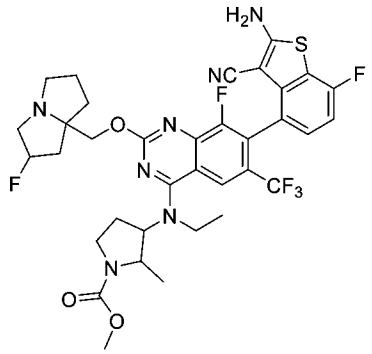
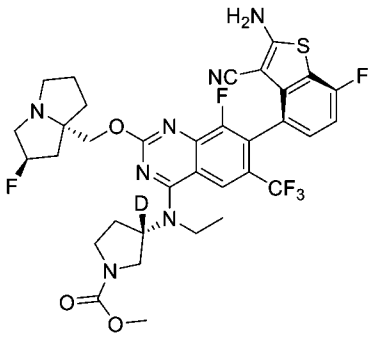
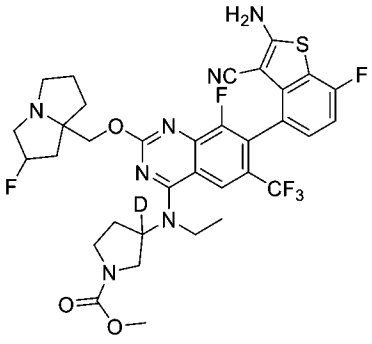
化合物編號	結構	分析數據
786a		
787		LCMS m/z [M+1]: 792.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.04-6.98 (t, 1H), 5.39-5.34 (m, 0.5H), 5.33-5.27 (m, 0.5H), 5.25-5.21 (m, 0.5H), 5.20-5.10 (m, 1.5H), 5.06-4.97 (m, 1H), 4.34-4.20 (dq, 2H), 3.97-3.69 (m, 4H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.27-3.11 (m, 3H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.65-2.08 (m, 9H), 2.02-1.84 (m, 3H), 1.44 (t, 3H)。
788		LCMS m/z [M+1]: 774.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.2269-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.46-5.39 (m, 1H), 5.31-5.17 (m, 1H), 5.04-4.94 (m, 1H), 4.80-4.66 (m, 2H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.37-4.20 (m, 2H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.93-3.84 (m, 1H), 3.80-3.68 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.98-2.79 (m, 2H), 2.64-2.52 (m, 1H), 2.49-2.34 (m, 2H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.05-1.89 (m, 3H), 1.46-1.24 (m, 6H), 1.03-0.94 (m, 2H)。
788a		

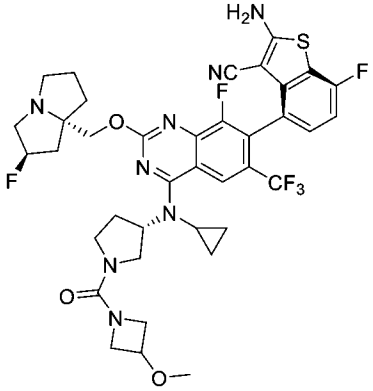
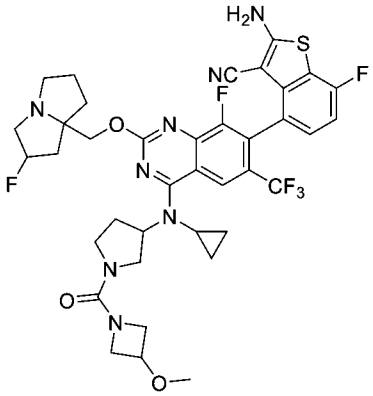
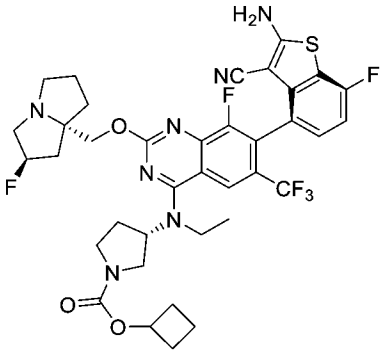
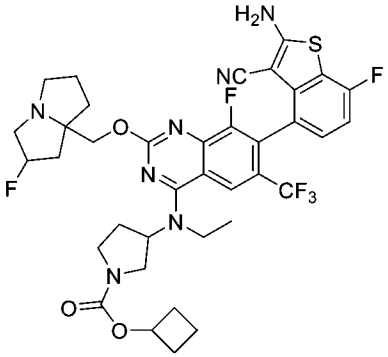
化合物編號	結構	分析數據
789		LCMS m/z [M+1]: 776.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36-8.27 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.47 (s, 0.5H), 5.33 (s, 0.5H), 5.14-5.04 (m, 1H), 4.76-4.68 (m, 1H), 4.56-4.46 (m, 1H), 4.42-4.35 (m, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.97-3.81 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.63-3.49 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 3H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.53-2.34 (m, 3H), 2.26-1.95 (m, 5H), 1.45-1.32 (m, 6H), 1.13-1.07 (m, 1H), 1.00-0.89 (m, 2H)。
790		LCMS m/z [M+1]: 764.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.28 (d, J=12.2, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 1H), 5.50 (s, 0.5H), 5.37 (s, 0.5H), 5.08 (d, J=35.3, 3H), 4.69 - 4.23 (m, 5H), 3.96 (dd, J=48.8, 9.8, 3H), 3.76 - 3.55 (m, 4H), 2.39 (dd, J=43.1, 32.4, 5H), 2.10 (d, J=55.3, 4H), 1.56 - 1.36 (m, 3H), 1.14 (dt, J=30.2, 7.1, 3H)。
791		LCMS m/z [M+1]: 804.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23(s, 1H), 7.23-7.20(m, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.08-5.04 (m, 2H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 2H), 3.96-3.72 (m, 4H), 3.58-3.31 (m, 3H), 3.23-3.15 (m, 5H), 3.03 (m, 1H), 2.80-2.74(m, 2H), 2.50-2.35 (m, 5H), 2.21-1.99 (m, 5H), 1.48-1.44 (m, 3H)。
791a		

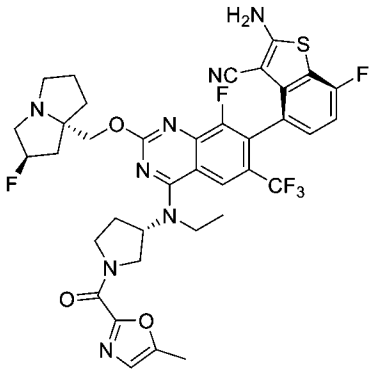
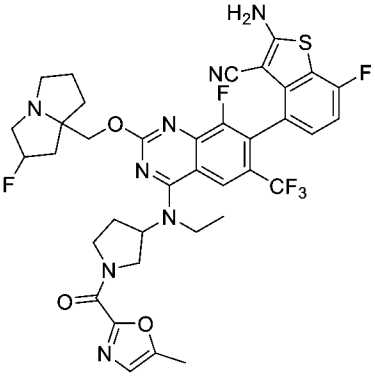
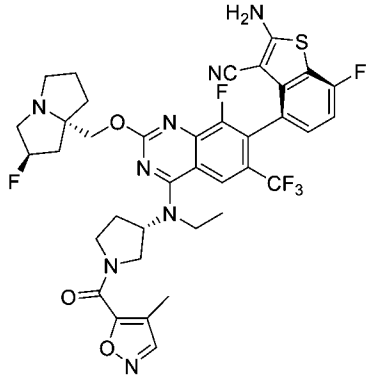
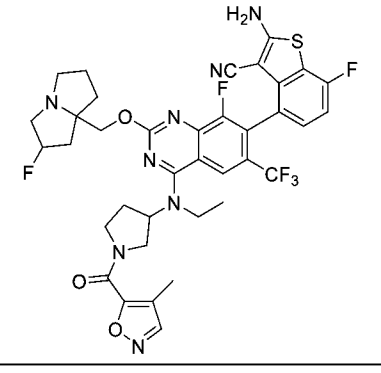
化合物編號	結構	分析數據
792		LCMS m/z [M+1]: 804.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23(s, 1H), 7.23-7.20(m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.08-5.04 (m, 2H), 4.30-4.24 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.96-3.72 (m, 4H), 3.58-3.31 (m, 3H), 3.23-3.15 (m, 5H), 3.03 (m, 1H), 2.45-1.88 (m, 12H), 1.43-1.28 (m, 3H)。
793		LCMS m/z [M+1]: 785.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.03 - 4.94 (m, 2H), 4.35 - 4.22 (m, 2H), 4.15 (d, J=7.8, 2H), 4.06 (d, J=7.8, 2H), 3.95 - 3.79 (m, 3H), 3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 3.27 - 3.17 (m, 3H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 2.52 - 2.42 (m, 1H), 2.39 - 2.20 (m, 3H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.46 (t, J=6.9, 3H), 0.65 (s, 4H)。
793a		
794		LCMS m/z [M+1]: 825.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.28 - 7.15 (m, 1H), 7.09 - 6.94 (m, 1H), 6.45 (t, J=74.1, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.04 - 4.92 (m, 2H), 4.43 - 4.20 (m, 3H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.95 - 3.78 (m, 3H), 3.76 - 3.64 (m, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 3.52 - 3.39 (m, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 4H), 3.10 - 2.97 (m, 1H), 2.55 - 2.09 (m, 5H), 2.08 - 1.81 (m, 3H), 1.46 (t, J=6.9, 3H)。

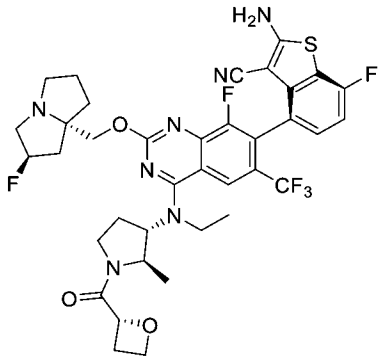
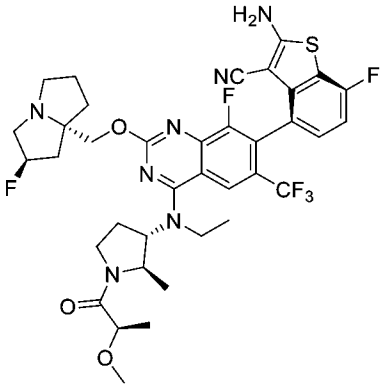
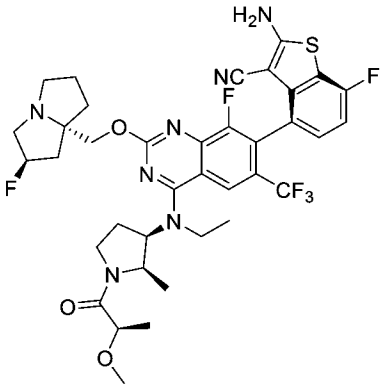
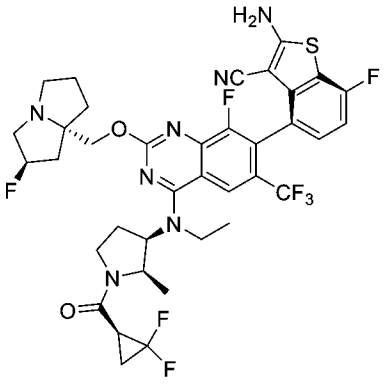
化合物編號	結構	分析數據
794a		
795		LCMS m/z [M+1]: 746.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.51-2.39 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.50-1.39 (m, 6H)。
795a		
796		LCMS m/z [M+1]: 804.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.03 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.32-4.20 (m, 2H), 3.98-3.83 (m, 3H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 4H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.26-3.15 (m, 3H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.51-2.43 (m, 1H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.28-2.07 (m, 3H), 2.03-1.94 (m, 3H), 1.90-1.76 (m, 3H), 1.57 (s, 1H), 1.45 (t, 3H)。

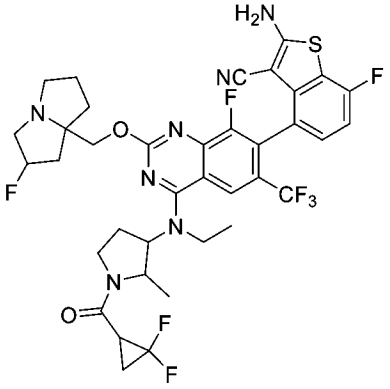
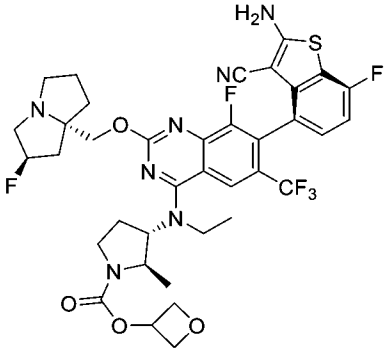
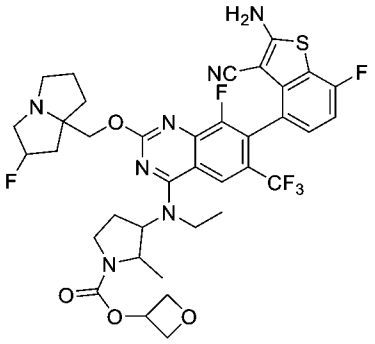
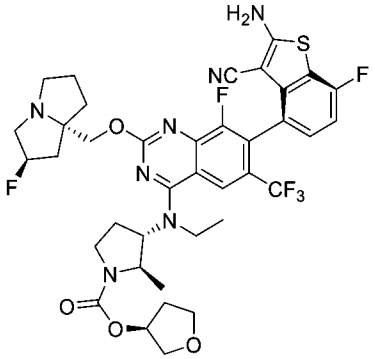
化合物編號	結構	分析數據
796a		
797		LCMS m/z [M+1]: 784.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.25 (s, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.11 - 4.97 (m, 1H), 4.60 - 4.42 (m, 1H), 4.39 - 4.12 (m, 3H), 4.11 - 3.76 (m, 4H), 3.73 - 3.58 (m, 8.9, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 2H), 3.08 - 2.95 (m, 1H), 2.66 - 2.05 (m, 8H), 2.04 - 1.80 (m, 3H), 1.49 (t, J=6.9, 3H)。
797a		
798		LCMS m/z [M+1]: 761.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.43 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 4.59 (s,1H), 4.40 (s, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.59-3.44 (m, 2H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.15-3.03 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.49-2.41 (m,2H), 2.35-2.21 (m, 3H), 2.07-1.95 (m, 3H), 1.43 (t, 3H), 1.05 (d, 3H)。

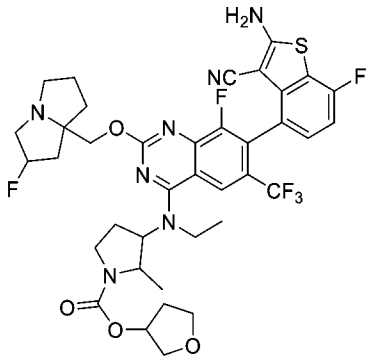
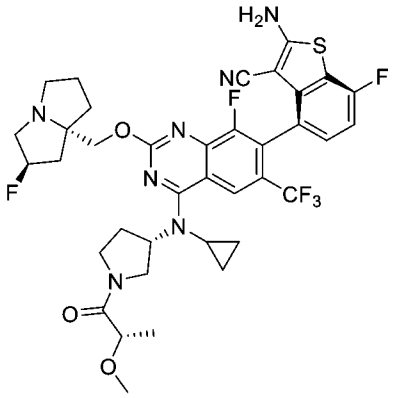
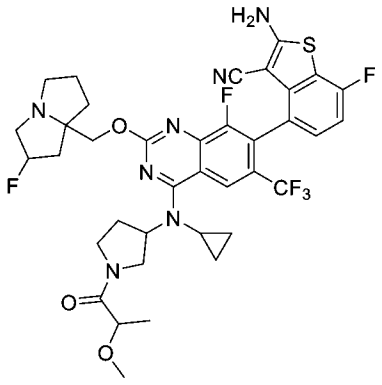
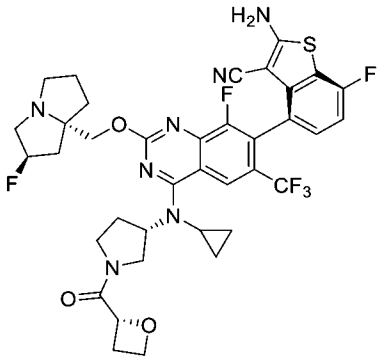
化合物編號	結構	分析數據
798a		
799		LCMS m/z [M+1]: 748.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.81-4.71 (m,2H), 4.33-4.21 (m, 2H), 4.09-3.86 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.55-2.35 (m, 3H), 2.28-2.11 (m,3H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.47-1.37 (m, 3H), 1.47 (d, 3H)。
799a		
800		LCMS m/z [M+1]: 735.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.22 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.378-5.24 (d, J=54.0 Hz, 1H), 4.31-4.23 (m, 2H), 3.92-3.85 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.16-3.21 (m, 3H), 3.95-2.95 (m, 1H), 2.50-1.85 (m, 8H), 1.45(t, J=7.2 Hz, 3H)。
800a		

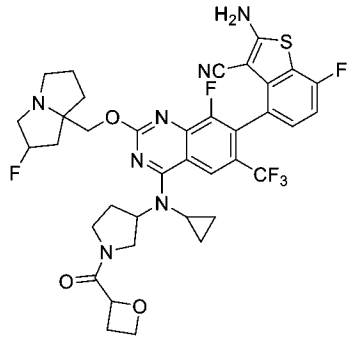
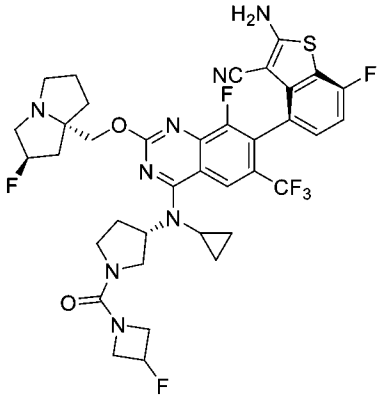
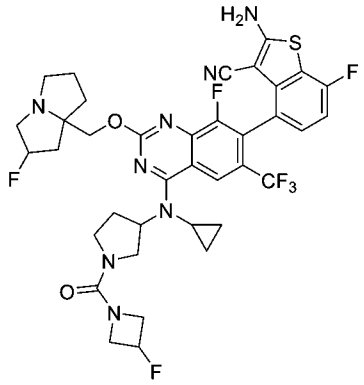
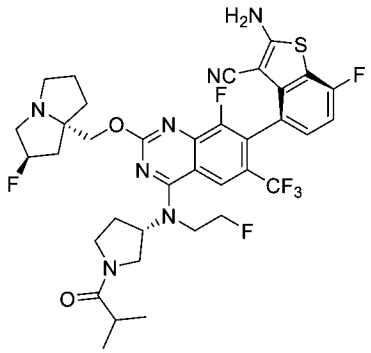
化合物編號	結構	分析數據
801		LCMS m/z [M+1]: 801.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.87 (s, 1 H), 7.17-7.26 (m, 1 H), 6.96-7.05 (m, 1 H), 5.38 (s, 0.5 H), 5.24 (s, 0.5 H), 4.73-4.83 (m, 1 H), 4.59 (s, 0.5 H), 4.12-4.30 (m, 4.5 H), 4.02-4.12 (m, 1 H),3.80-3.96(m, 2 H), 3.59-3.76 (m, 2 H),3.41-3.54(m, 2 H), 3.18-3.28 (m, 3 H), 2.96-3.08 (m, 1H), 2.45-2.71 (m, 2 H), 2.14-2.32 (m, 2 H), 1.82-2.06 (m, 3 H), 0.94-1.09 (m, 2 H), 0.63-0.80 (m, 2 H)。
801a		
802		LCMS m/z [M+1]: 774.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.93-4.97 (m, 2H), 4.22-4.26 (m, 2H), 3.75-3.85 (m, 3H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.54-3.58 (m, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.14-3.22 (m, 3H), 2.97-3.01 (m, 1H), 2.19-2.47 (m, 6H), 2.09-2.15 (m, 3H), 1.94-2.00 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 2H)。1.60-1.67 (m, 1H), 1.45 (t, 3H)。
802a		

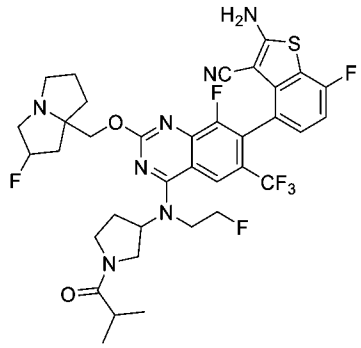
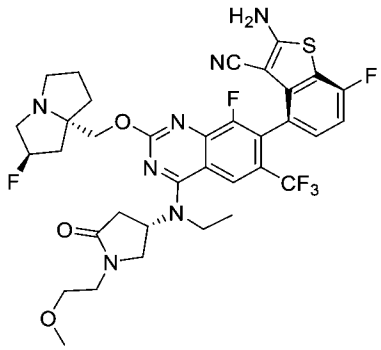
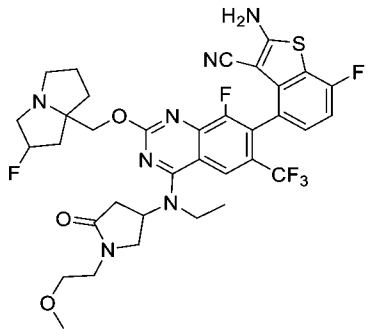
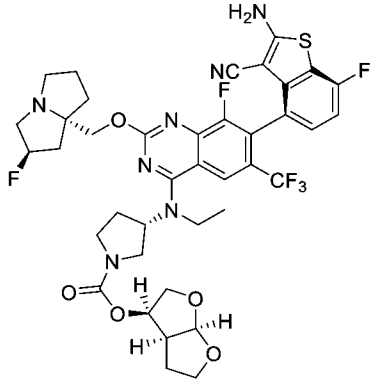
化合物編號	結構	分析數據
803		LCMS m/z [M+1]: 785.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.26 (s, 2H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.08 - 6.93 (m, 2H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.13 - 4.96 (m, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 1H), 4.63 - 4.51 (m, 1H), 4.40 - 4.00 (m, 4H), 3.98 - 3.80 (m, 2H), 3.66 (d, J=20.6, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.69 - 2.34 (m, 5H), 2.31 - 2.06 (m, 3H), 2.06 - 1.82 (m, 3H), 1.59 - 1.43 (m, 3H)。
803a		
804		LCMS m/z [M+1]: 785.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.21 (s, 0.5H), 5.03-5.08 (m, 1H), 4.40-4.45 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 3H), 3.80-4.03 (m, 4H), 3.63-3.70 (m, 1H), 3.15-3.24 (m, 2H), 3.01(s, 1H), 2.45-2.62 (m, 2H), 2.08-2.32 (m, 6H), 1.85-2.07 (m, 3H), 1.45-1.50(m, 3H)。
804a		

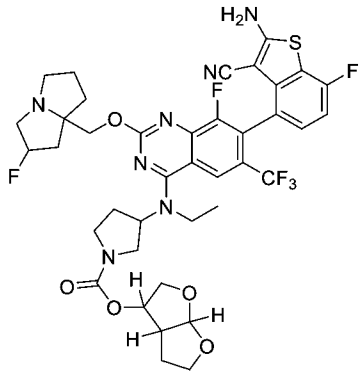
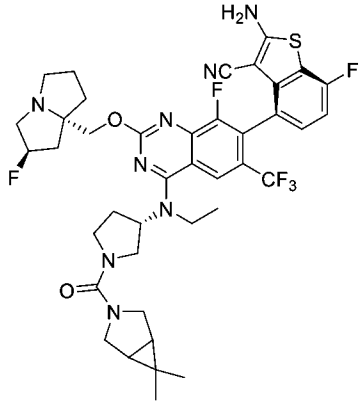
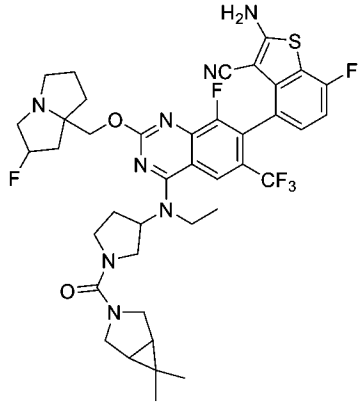
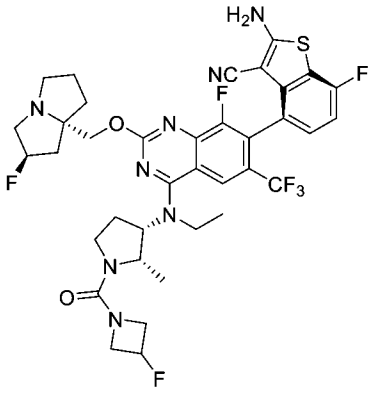
化合物編號	結構	分析數據
805		LCMS m/z [M+1]: 774.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36-5.51 (m, 1.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.69-4.74 (m, 1H), 4.53-4.62 (m, 3H), 4.17-4.28 (m, 2H), 3.75-3.90 (m, 2H), 3.75-3.71 (m, 3H), 3.13-3.26 (m, 2H), 2.79-3.02 (m, 3H), 2.46-2.57 (m, 1H), 2.21-2.43 (m, 3H), 2.10-2.12 (m, 1H), 1.86-2.03 (m, 3H), 1.31-1.45 (m, 6H)。
806		LCMS m/z [M+1]: 776.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.70-4.76 (m, 1H), 4.46-4.54 (m, 1H), 4.14-4.34 (m, 3H), 3.92-4.08 (m, 1H), 3.50-3.84 (m, 3H), 3.33-3.35 (m, 3H), 3.18-3.27 (m, 3H), 2.99-3.04 (m, 1H), 2.44-2.49 (m, 2H), 2.11-2.36 (m, 3H), 1.86-2.02 (m, 3H), 1.29-1.39 (m, 9H)。
807		LCMS m/z [M+1]: 776.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.04-4.98 (m, 1H), 4.76-4.67 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.35-4.15 (m, 3H), 4.07-4.84 (m, 3H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.36-3.32 (m, 3H), 3.25-3.18 (m, 2H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.51-2.45 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.10-1.94 (m, 3H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.40-1.29 (m, 6H), 1.11-0.93 (m, 3H)。
808		LCMS m/z [M+1]: 794.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32-8.21 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.07-4.98 (m, 1H), 4.81-4.73 (m, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.34-4.21 (m, 2H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.85.3.77 (m, 1H), 3.69-3.56 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 2H), 3.01-2.84 (m, 2H), 2.67-2.49 (m, 2H), 2.39-2.21 (m, 2H), 2.11-1.97 (m, 3H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.55-1.24 (m, 6H), 1.10 (d, 1H), 1.01 (d, 1H)。

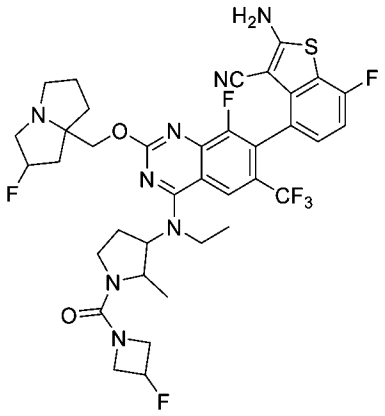
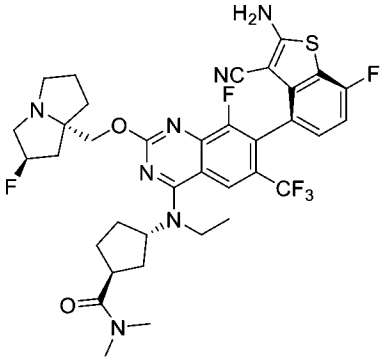
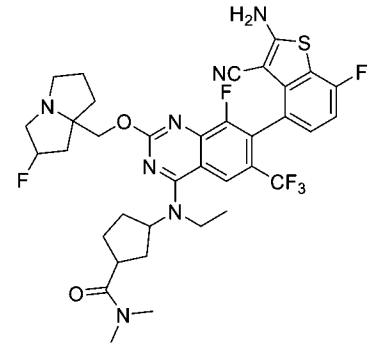
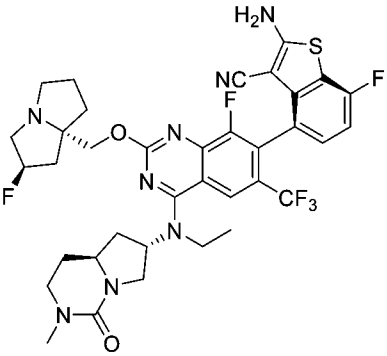
化合物編號	結構	分析數據
808a		
809		LCMS m/z [M+1]: 790.3。 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.45-5.36 (m, 1.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.93-4.89 (m, 2H), 4.70-4.58 (m, 3H), 4.38-4.17 (m, 3H), 3.97-3.76 (m, 3H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.27-3.18 (m, 3H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.42-2.20 (m, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.49-1.32 (m, 6H)。
809a		
810		LCMS m/z [M+1]: 804.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.30-5.22 (m, 1.5H), 4.72-4.56 (m, 2H), 4.33-4.20 (m, 3H), 3.97-3.75 (m, 7H), 3.50-3.44 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.54-2.32 (m, 3H), 2.28-2.14 (m, 3H), 2.13-1.95 (m, 4H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.42 (m, 3H), 1.36 (d, 3H)。

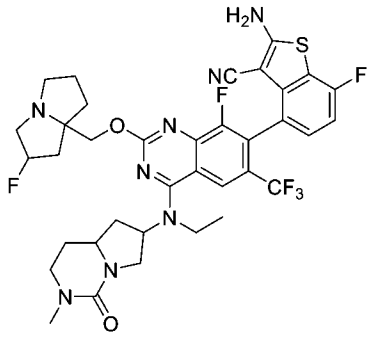
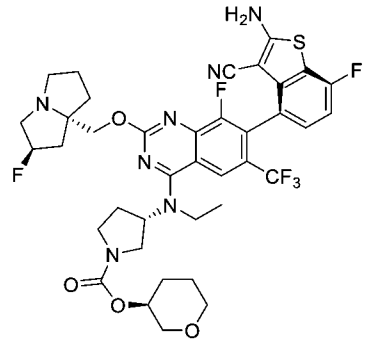
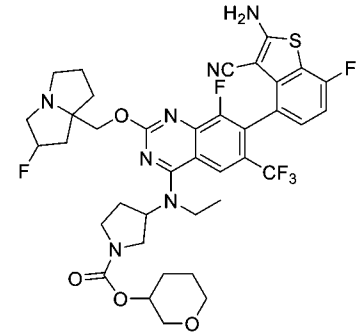
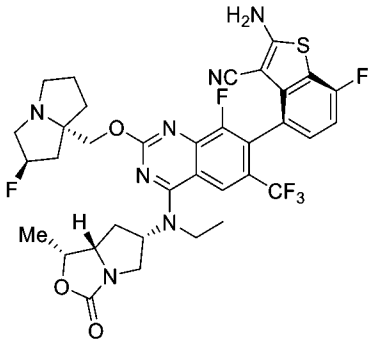
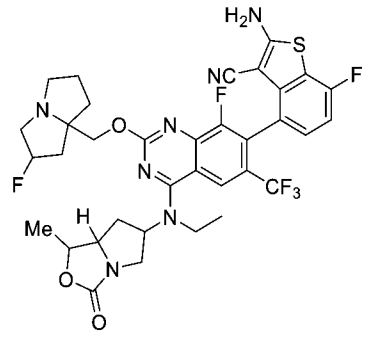
化合物編號	結構	分析數據
810a		
811		LCMS m/z [M+1]: 774.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.70 (d, J=4.4, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 1H), 5.45 (s, 0.5H), 5.30 (d, J=13.1, 0.5H), 4.93 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.48 - 4.07 (m, 4H), 4.07 - 3.96 (m, 0.5H), 3.88 (s, 0.5H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 3.70 - 3.34 (m, 6H), 3.13 (s, 1H), 2.81 - 1.84 (m, 9H), 1.34 (dd, J=14.1, 6.6, 3H), 1.06 (d, J=7.0, 2H), 0.71 (s, 2H)。
811a		
812		LCMS m/z [M+1]: 772.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.72 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 1H), 5.44 (dd, J=23.1, 7.4, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.18 (s, 0.5H), 4.82 - 4.56 (m, 3H), 4.42 (dd, J=26.5, 11.0, 1H), 4.32 - 4.18 (m, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.84 - 3.45 (m, 5H), 3.13 (s, 2H), 3.05 - 1.76 (m, 11H), 1.14 - 0.96 (m, 2H), 0.73 (d, J=4.2, 2H)。

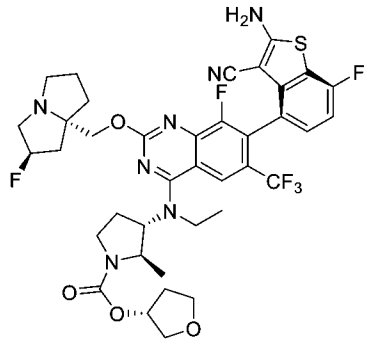
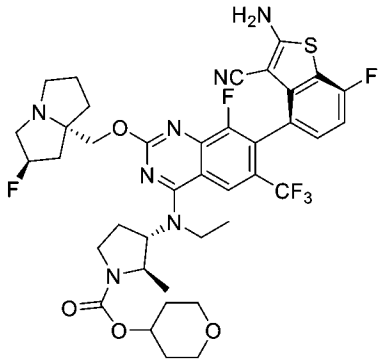
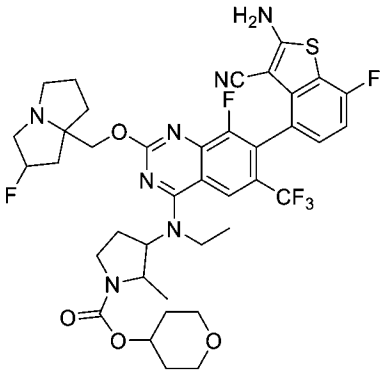
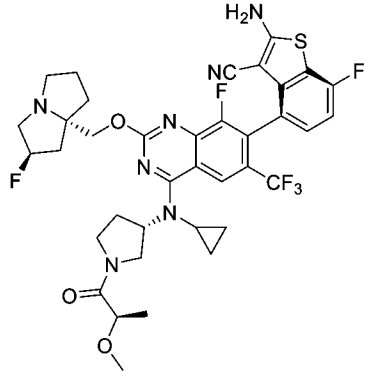
化合物編號	結構	分析數據
812a		
813		LCMS m/z [M+1]: 789.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.71 (s, 1H), 7.23 (dd, J=8.2, 4.9, 1H), 7.07 - 6.96 (m, 1H), 5.47 (s, 0.5H), 5.38 (s, 0.5H), 5.34 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.81 (d, J=8.1, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.47 - 4.24 (m, 3H), 4.07 (dd, J=16.3, 8.4, 3H), 3.80 - 3.41 (m, 6H), 3.16 (d, J=27.4, 2H), 2.71 - 1.90 (m, 8H), 1.07 (t, J=16.7, 2H), 0.73 (s, 2H)。
813a		
814		LCMS m/z [M+1]: 764.78 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18-8.24 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.98-7.05 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.92-5.13 (m, 2H), 4.55-4.84 (m, 3H), 4.23-4.39 (m, 2H), 4.06-4.19 (m, 2H), 3.88-4.00 (m, 1H), 3.77-3.85 (m, 1H), 3.61-3.70 (m, 1H), 3.34-3.49 (m, 2H), 3.01-3.12 (m, 1H), 2.75-2.87 (m, 1H), 2.12-2.50 (m, 5H), 1.88-2.08 (m, 3H), 1.06-1.19 (m, 6H)。

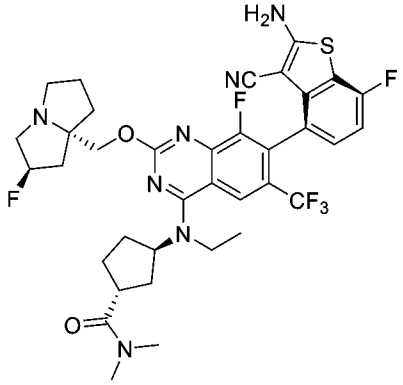
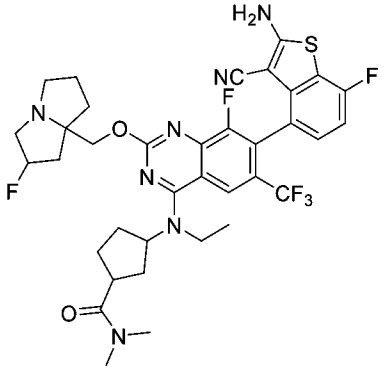
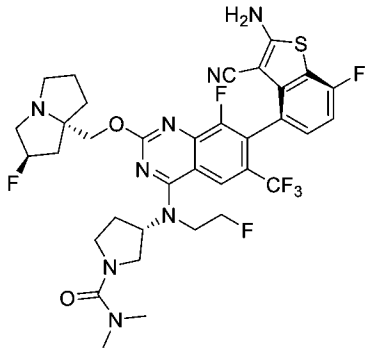
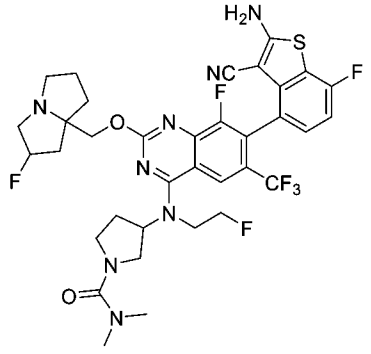
化合物編號	結構	分析數據
814a		
815		LCMS m/z [M+1]: 748.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.42-5.36 (m, 0.5H), 5.28-5.23 (m, 0.5H), 4.84-4.75 (m, 1H), 4.27-4.13 (m, 2H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 3H), 3.72-3.55 (m, 3H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.28-3.11 (m, 3H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.41-2.26 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.03-1.86 (m, 3H), 1.56-1.45 (m, 3H)。
815a		
816		LCMS m/z [M+1]: 832.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25-8.19 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.68 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.19-5.15 (m, 1H), 5.07-5.00 (m, 1H), 4.35-4.21 (m, 2H), 4.06-3.74 (m, 8H), 3.65-3.35 (m, 3H), 3.27-3.22 (m, 2H), 3.13-3.01 (m, 2H), 2.51-2.27 (m, 3H), 2.24-2.07 (m, 3H), 2.02-1.86 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 3H)。

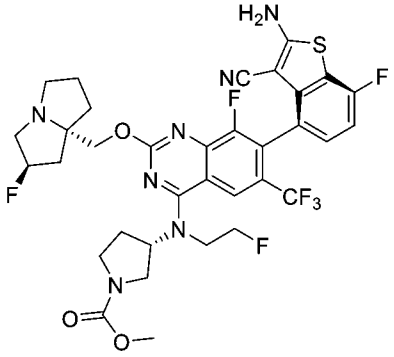
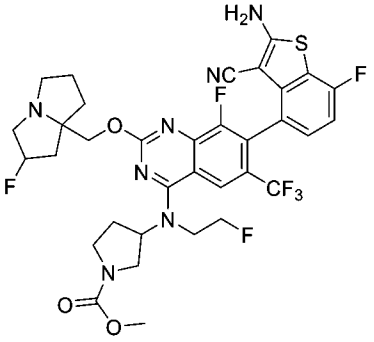
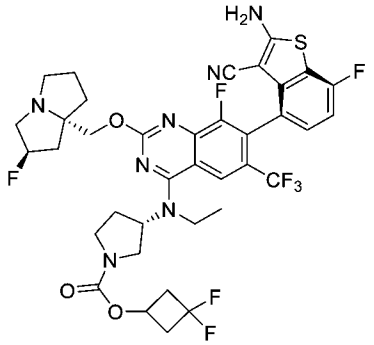
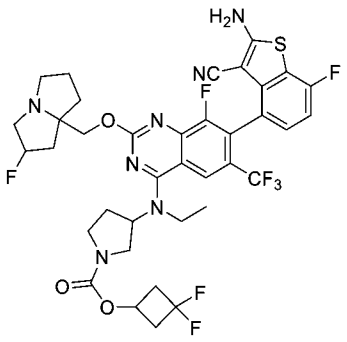
化合物編號	結構	分析數據
816a		
817		LCMS m/z [M+1]: 813.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38-5.35 (m, 0.5H), 5.26-5.21 (m, 0.5H), 5.01-4.94 (m, 1H), 4.34-4.22 (m, 2H), 3.92-3.78 (m, 3H), 3.71-3.57 (m, 4H), 3.54-3.46 (m, 2H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.28-3.16 (m, 3H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.43-2.20 (m, 4H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.45 (t, 3H), 1.42-1.38 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。
817a		
818		LCMS m/z [M+1]: 791.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.24 (s,1H), 4.82-4.71 (m, 2H), 4.43-4.20 (m, 4H), 4.18-3.97 (m, 3H), 3.95-3.86(m, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 3H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H),2.33-2.14 (m, 3H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.94-1.87 (m,1H), 1.40 (t, 3H), 1.01 (d, 3H)。

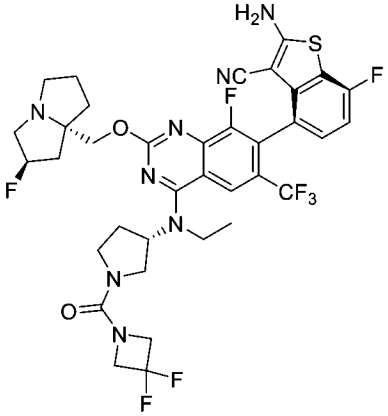
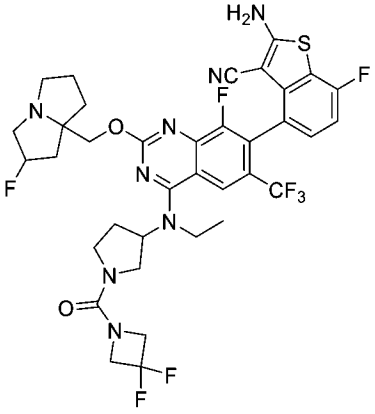
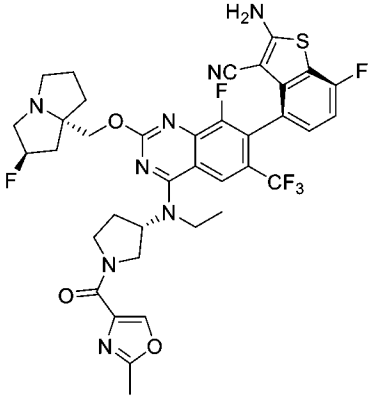
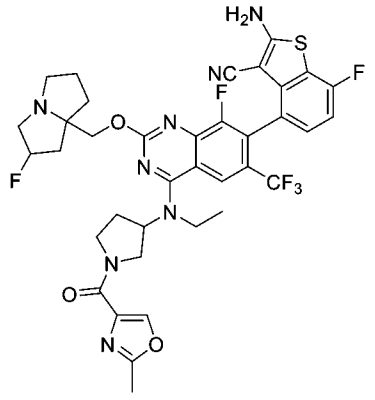
化合物編號	結構	分析數據
818a		
820		LCMS m/z [M+1]: 746.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.23 (s, 1 H), 7.19-7.23 (m, 1 H), 6.98-7.03 (m, 1 H), 5.40 (s, 0.5 H), 5.26 (s, 0.5 H), 4.98-5.03 (m, 1 H), 4.25-4.41 (m, 2 H), 3.74-3.94 (m, 2 H), 3.36-3.55 (m, 2 H),3.22-3.27 (m, 1 H), 3.01-3.18 (m, 4 H),2.94 (s, 3 H), 1.60-2.46 (m, 13 H), 1.43-1.46 (m, 3 H)。
820a		
821		LCMS m/z [M+1]: 759.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.16-8.25 (m, 1 H), 7.18-7.24 (m, 1 H), 6.97-7.04 (m, 1 H), 5.37 (s, 0.5 H), 5.23 (s, 0.5 H), 4.91-5.00 (m, 1 H), 4.08-4.32 (m, 3 H), 3.71-4.02 (m, 3 H), 3.55-3.67 (m, 1 H),3.39-3.49 (m, 1 H), 3.11-3.28 (m, 4 H),2.98-3.08 (m, 1 H), 2.93 (s, 1 H), 2.13-2.66 (m, 6 H), 1.89-2.05 (m, 3 H), 1.58-1.72 (m, 1 H), 1.38-1.48 (m, 3 H)。

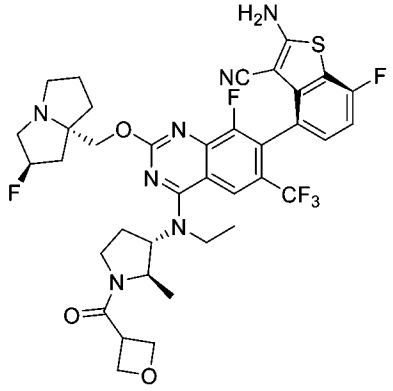
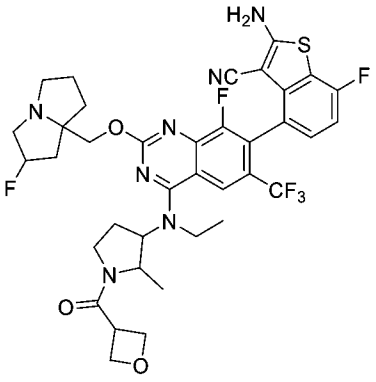
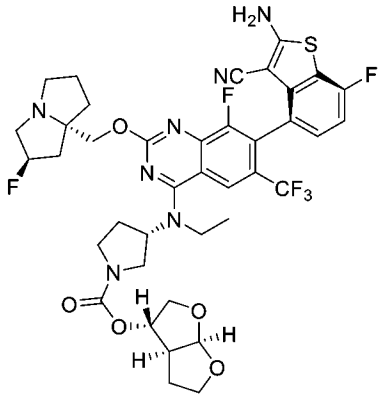
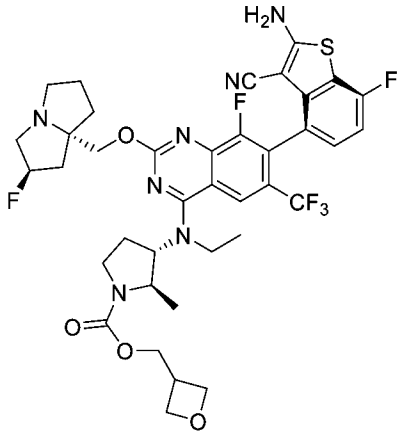
化合物編號	結構	分析數據
821a		
822		LCMS m/z [M+1]: 804.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.01-5.05 (m, 1H), 4.64-4.68 (m, 1H), 4.22-4.31 (m, 2H), 3.85-4.00 (m, 3H), 3.72-3.78 (m, 2H), 3.58-3.66 (m, 4H), 3.41-3.47 (m, 1H), 3.12-3.25 (m, 3H), 2.98-3.02 (m, 1H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.20-2.37 (m, 3H), 2.11-2.17 (m, 1H), 1.79-2.01 (m, 6H), 1.57 (s, 1H), 1.45 (t, 3H)。
822a		
823		LCMS m/z [M+1]: 746.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 4.93-4.99 (m, 2H), 4.36 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.13-4.20 (m, 1H), 3.48-3.92 (m, 6H), 3.08-3.12 (m, 1H), 2.20-2.63 (m, 5H), 2.01-2.04 (m, 3H), 1.93-1.98 (m, 1H), 1.46-1.52(m,6H)。
823a		

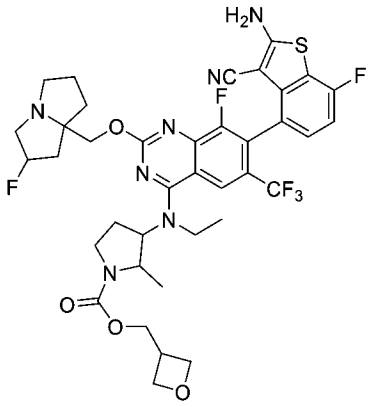
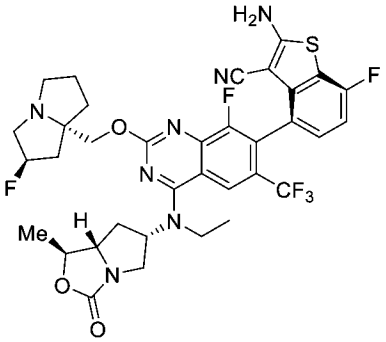
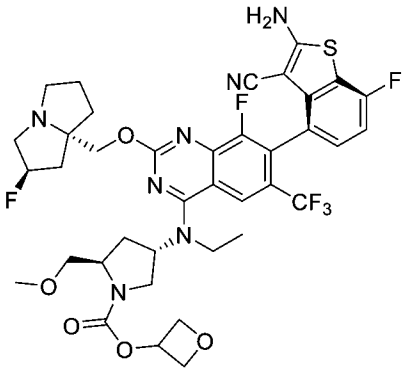
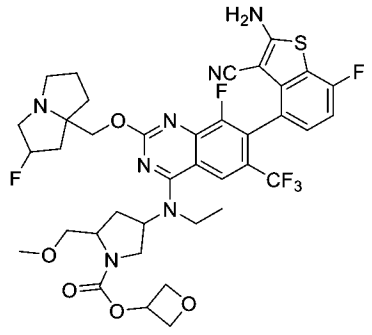
化合物編號	結構	分析數據
824		LCMS m/z [M+1]: 804.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.30-5.23 (m, 1.5H), 4.70-4.64 (m, 1H), 4.33-4.20 (m, 3H), 3.96-3.75 (m, 7H), 3.50-3.44 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 3H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.54-2.31 (m, 3H), 2.28-2.14 (m, 3H), 2.13-1.95 (m, 4H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.42 (4, 3H), 1.36 (d, 3H)。
825		LCMS m/z [M+1]: 818.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 3H), 3.95-3.77 (m, 5H), 3.61-3.45 (m, 3H), 3.27-3.15 (m, 3H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.54-2.32 (m, 3H), 2.29-2.2.07 (m, 3H), 2.03-1.85 (m, 5H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.46-1.33 (m, 6H)。
825a		
826		LCMS m/z [M+1]: 774.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.73-8.64 (m, 1H), 8.51 (brs, 0.34H), 7.27-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 0.55H), 5.25 (s, 0.52H), 4.85-4.71 (m, 1H), 4.39-4.04 (m, 4H), 4.02-3.59 (m, 3H), 3.55-3.36 (m, 2H), 3.37-3.30 (m, 5H), 3.12-2.99 (m, 1H), 2.74-2.52 (m, 2H), 2.34-1.88 (m, 6H), 1.39-1.27 (m, 3H), 1.12-0.93 (m, 2H), 0.88-0.64 (m, 2H)。

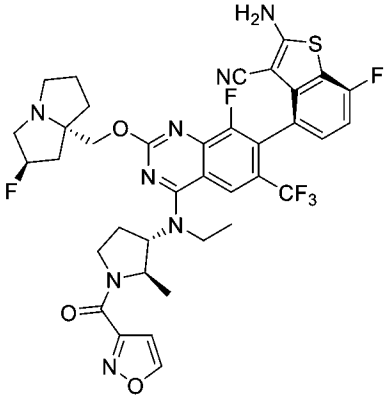
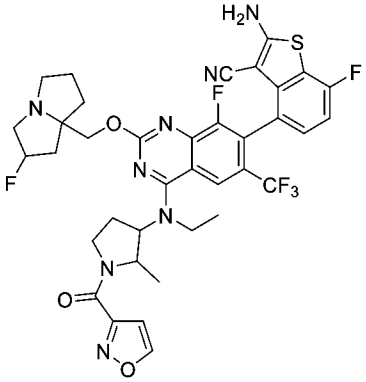
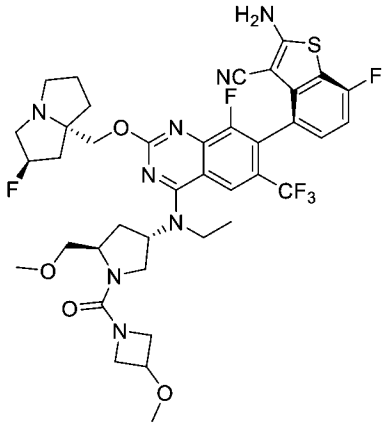
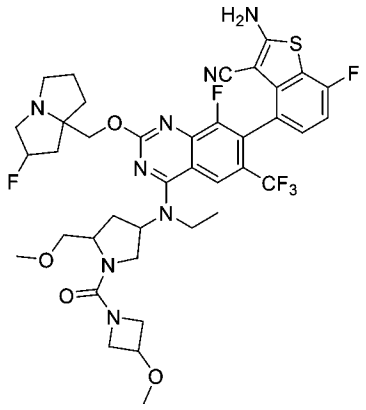
化合物編號	結構	分析數據
827		LCMS m/z [M+1]: 746.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.26 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.3, 5.0, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 5.46 (s, 0.5H), 5.32 (s, 0.5H), 5.02 (s, 1H), 4.43 (dd, J=60.7, 11.2, 2H), 3.93 - 3.75 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.15 (s, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.60 - 1.67 (m, 13H), 1.46 (t, J=6.9, 3H)。
827a		
828		LCMS m/z [M+1]: 765.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.20 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.3, 5.0, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.02 - 4.96 (m, 1H), 4.79 (d, J=4.6, 0.5H), 4.66 (s, 0.5H), 4.32 (dd, J=38.4, 10.6, 2H), 4.20 - 3.99 (m, 2H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 2H), 3.53 (dd, J=20.1, 12.0, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.08 (s, 1H), 3.01 - 2.69 (m, 6H), 2.41 - 1.87 (m, 8H)。
828a		

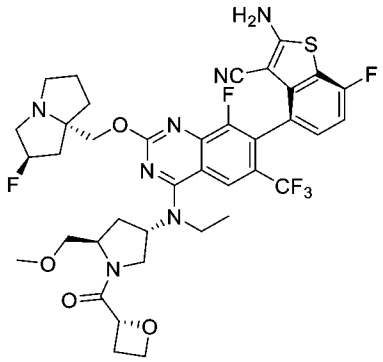
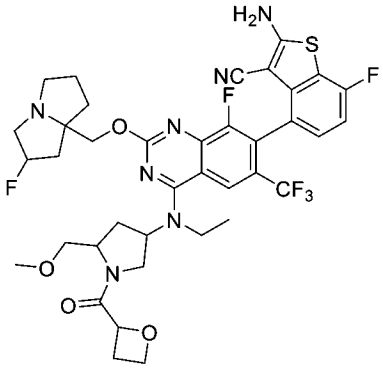
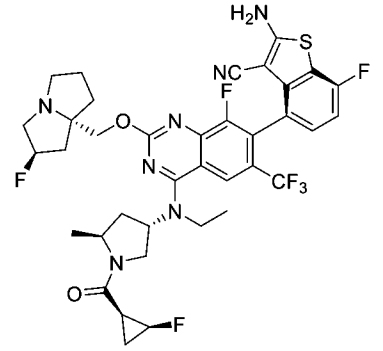
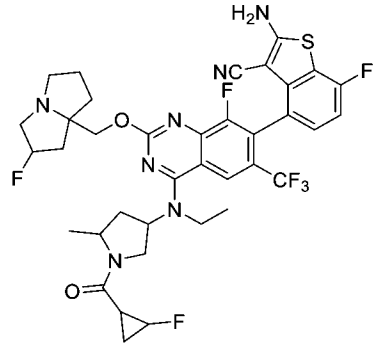
化合物編號	結構	分析數據
829		LCMS m/z [M+1]: 752.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.20 (s, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 5.03 - 4.98 (m, 1H), 4.78 (d, J=3.9, 0.5H), 4.66 (d, J=3.5, 0.5H), 4.31 (dd, J=32.2, 10.9, 2H), 4.10 (d, J=25.6, 2H), 3.89 (dd, J=11.3, 8.0, 1H), 3.79 - 3.58 (m, 5H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 3H), 3.08 (s, 1H), 2.41 - 1.92 (m, 8H)。
829a		
830		LCMS m/z [M+1]: 810.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.25H), 4.97-5.07 (m, 1H), 4.21-4.33 (m, 2H), 3.82-3.99 (m, 3H), 3.71-3.81 (m, 1H), 3.37-3.62 (m, 3H), 3.25 (s, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.96-3.09 (m, 3H), 2.63-2.75 (m, 2H), 2.09-2.53 (m, 6H), 1.95-2.04 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.44 (t, 3H)。
830a		

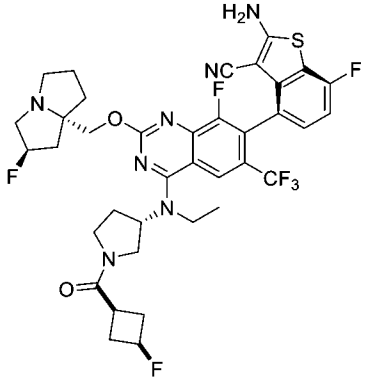
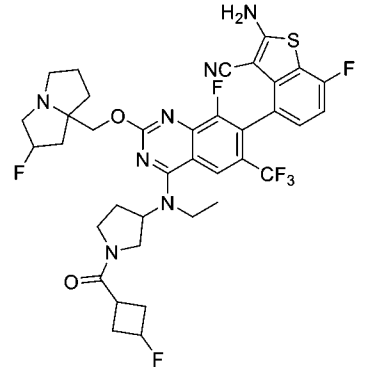
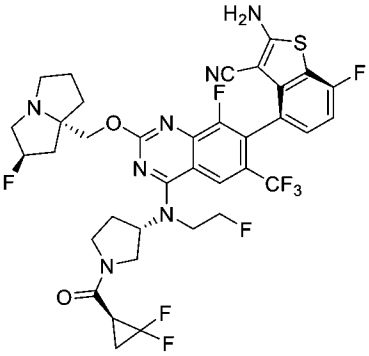
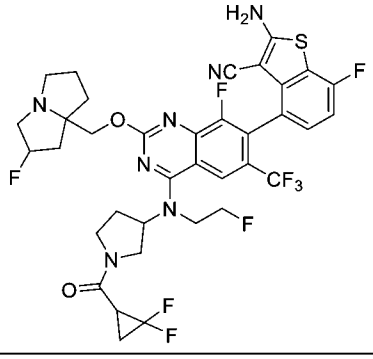
化合物編號	結構	分析數據
831		LCMS m/z [M+1]: 795.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.44 (s, 0.5H), 5.30 (s, 0.5H), 5.00 (t, 1H), 4.29-4.49 (m, 6H), 3.83-3.92 (m, 3H), 3.72 (t, 1H), 3.40-2.62 (m, 5H), 3.13 (m, 1H), 2.30-2.51 (m, 4H), 2.20 (t, 1H), 2.02-2.14 (m, 2H), 1.88-2.00 (m, 1H), 1.47 (t, 3H)。
831a		
832		LCMS m/z [M+1]: 785.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.35 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 5.00-5.09 (m, 1H), 4.59 (s, 0.5H), 4.38-4.50 (m, 1H), 4.20-4.31 (m, 2H), 4.08-4.13 (m, 1H), 3.81-4.02 (m, 3.5H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.01-3.03 (m, 1H), 2.54-2.59 (m, 1H), 2.45-2.49 (m, 3H), 2.22-2.40 (m, 3H), 2.07-2.11 (m, 1H), 1.93-1.99 (m, 2H), 1.85 (s, 1H), 1.46-1.52 (m, 3H)。
832a		

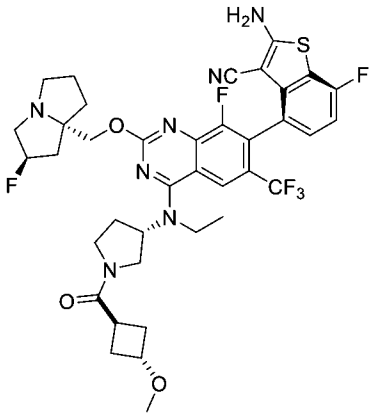
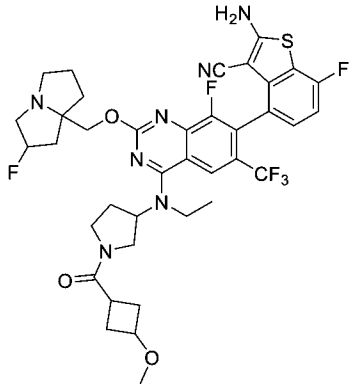
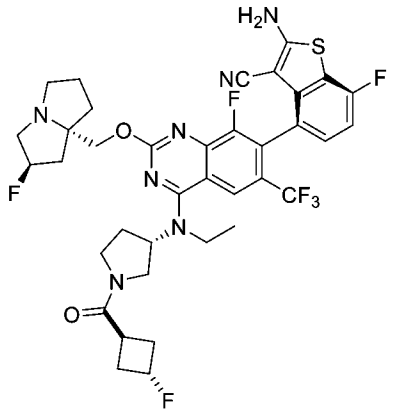
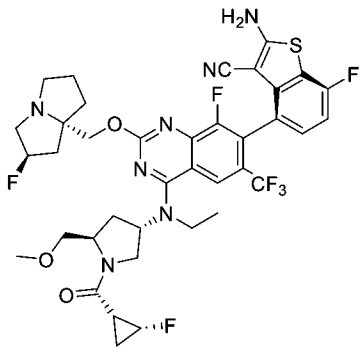
化合物編號	結構	分析數據
833		LCMS m/z [M+1]: 774.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.97-4.89 (m, 2H), 4.85-4.76 (m, 2H), 4.65-4.49 (m, 2H), 4.36-4.08 (m, 3H), 3.94-3.72 (m, 2H), 3.67-3.56 (m, 1H), 3.52-3.34 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.57-2.46 (m, 1H), 2.45-2.27 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.06-1.83 (m, 3H), 1.46-1.27 (m, 6H)。
833a		
834		LCMS m/z [M+1]: 832.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.77-5.81 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.96-5.03 (m, 2H), 4.22-4.32 (m, 2H), 4.02-4.08 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 6H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.40-3.58 (m, 2H), 3.12-3.26 (m, 3H), 2.91-3.03 (m, 2H), 2.42-2.50 (m, 1H), 2.33-2.36 (m, 2H), 2.11-2.24 (m, 3H), 1.89-2.02 (m, 4H), 1.44 (t, 3H)。
835		LCMS m/z [M+1]: 804.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.81 (s, 2H), 4.52-4.66 (m, 4H), 4.20-4.30 (m, 4H), 3.79-3.91 (m, 3H), 3.47-3.51 (m, 1H), 3.35-3.37 (m, 1H), 3.12-3.25 (m, 3H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.47-2.53 (m, 1H), 2.33-2.36 (m, 1H), 2.08-2.24 (m, 3H), 1.86-2.01 (m, 3H), 1.36-1.44 (m, 6H)。

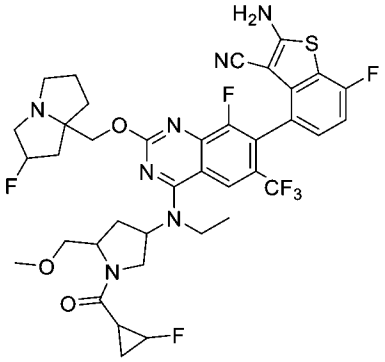
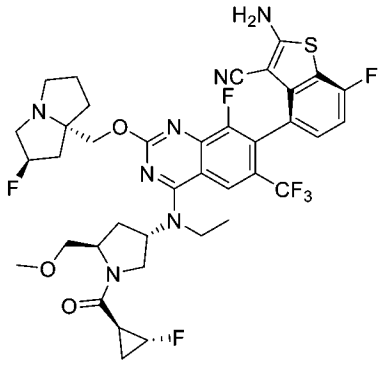
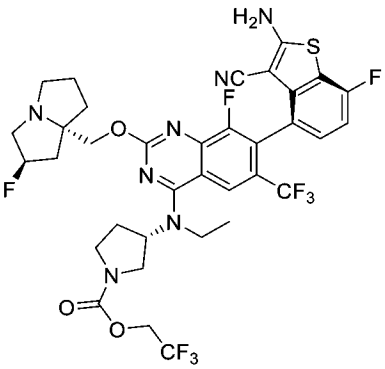
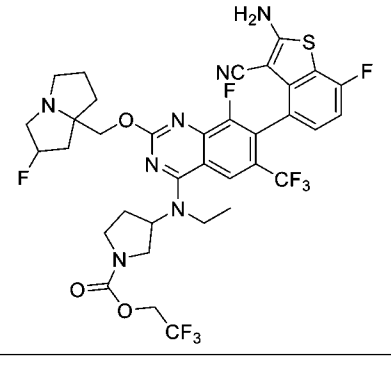
化合物編號	結構	分析數據
835a		
836		LCMS m/z [M+1]: 746.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 5.43 (s, 0.6H), 5.29 (s, 0.5H), 4.88 (m, 1H), 4.75-4.72 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.36-4.27 (m, 2H), 3.84-3.74 (m, 4H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.46-2.22 (m, 6H), 2.07-2.05 (m, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.52-1.49 (m, 6H)。
837		LCMS m/z [M+1]: 820.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.45-5.34 (m, 2.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.92-4.90 (m, 1H), 4.67-4.60 (m, 2H), 4.31-4.17 (m, 3H), 3.95-3.56 (m, 6H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.36-3.32 (m, 3H), 3.24-3.18 (m, 2H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.35-1.84 (m, 8H), 1.45-1.37 (m, 3H)。
837a		

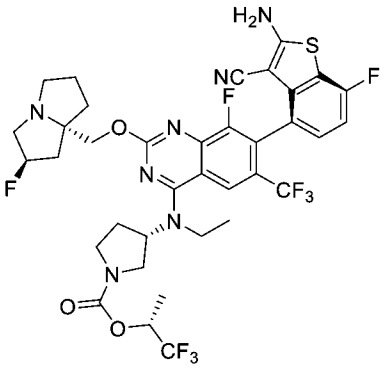
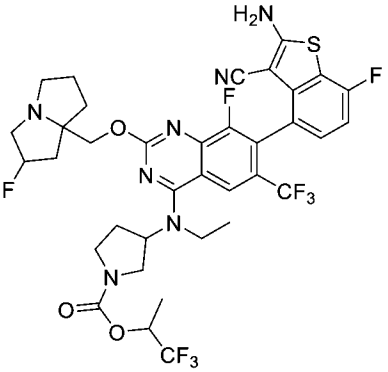
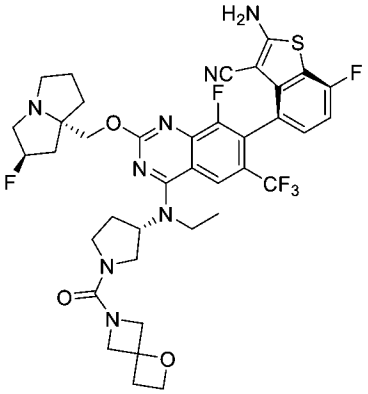
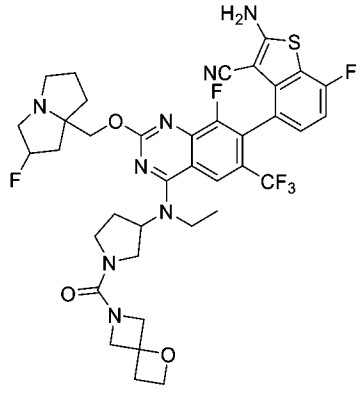
化合物編號	結構	分析數據
838		LCMS m/z [M+1]: 785.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.84-8.77 (m, 1H), 8.28-8.19 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.85-6.78 (m, 1H), 8.41 (s, 0.5H), 8.27 (s, 0.5H), 5.18-5.07 (m, 1H), 5.82-4.74 (m, 1H), 4.69-4.57 (m, 2H), 4.36-4.27 (m, 2H), 3.96-3.84 (m, 2H), 3.268-3.56 (m, 1H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.14-3.09 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.55-2.36 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.16-2.09 (m, 1H), 2.06-1.87 (m, 3H), 1.53-1.26 (m, 6H)。
838a		
839		LCMS m/z [M+1]: 833.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.21 (s, 1H), 7.21 (dd, J=8.2, 5.0, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 5.38 - 5.23 (m, 2H), 4.37 (d, J=4.0, 1H), 4.33 - 4.07 (m, 5H), 3.97 - 3.76 (m, 4H), 3.75 - 3.53 (m, 3H), 3.43 (dd, J=9.4, 2.7, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.23 (dd, J=12.1, 9.1, 2H), 3.05 - 2.98 (m, 1H), 2.58 (dt, J=18.9, 9.4, 1H), 2.42 - 1.75 (m, 8H), 1.42 (t, J=6.9, 3H)。
839a		

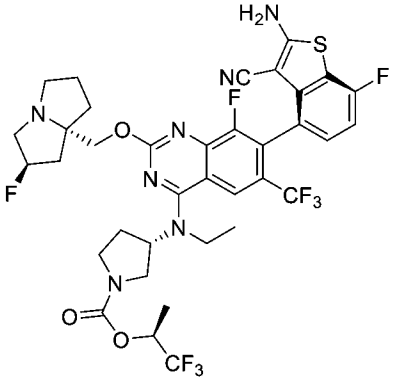
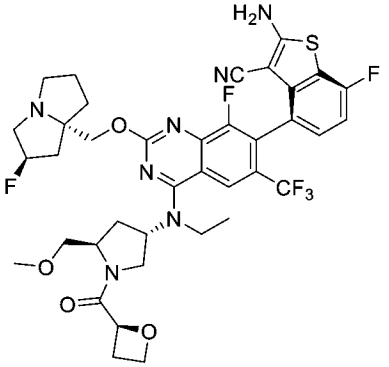
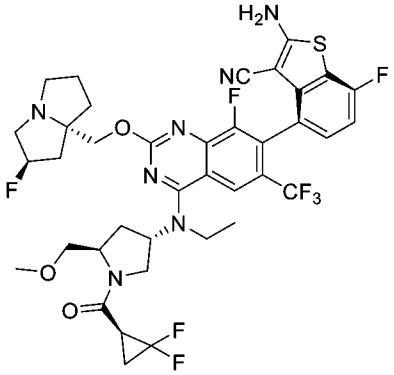
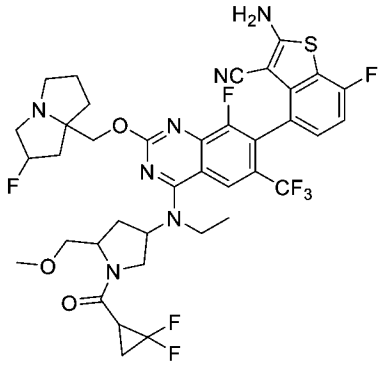
化合物編號	結構	分析數據
840		LCMS m/z [M+1]: 804.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.20 (d, J=5.5, 1H), 7.20 (dd, J=8.3, 5.0, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 5.47 - 5.20 (m, 3H), 4.75 - 4.57 (m, 2.5H), 4.50 (d, J=8.7, 0.5H), 4.30 - 4.18 (m, 2H), 3.79 (ddt, J=25.4, 20.2, 8.9, 5H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.22 (dd, J=11.4, 8.4, 2H), 3.07 - 2.94 (m, 2H), 2.82 - 2.54 (m, 2H), 2.40 - 1.80 (m, 8H), 1.42 (dd, J=13.7, 6.8, 3H)。
840a		
841		LCMS m/z [M+1]: 776.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.14-8.32 (m, 1 H), 7.16-7.30 (m, 1 H), 6.97-7.05 (m, 1 H), 5.41 (s, 0.5 H), 5.22-5.35 (m, 1.5 H), 4.88-5.01 (m, 1 H), 4.74-4.84 (m, 1 H), 4.51-4.69 (m, 1 H), 4.22-4.43 (m, 3 H),3.77-3.95(m, 3 H), 3.33-3.49 (m, 2 H),3.02-3.14(m, 1 H), 2.62-2.76 (m, 1 H), 1.92-2.39 (m, 8H), 1.56-1.83 (m, 2 H), 1.45-1.52 (m, 2 H), 1.31-1.44 (m, 3 H), 1.21-1.31 (m, 3 H)。
841a		

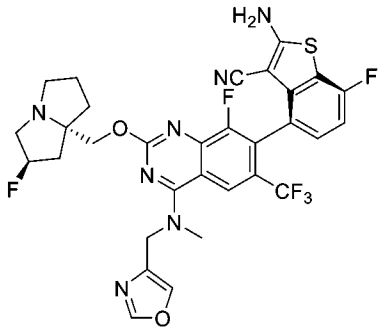
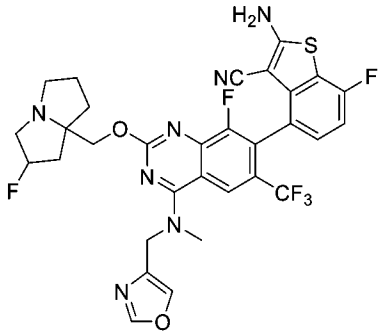
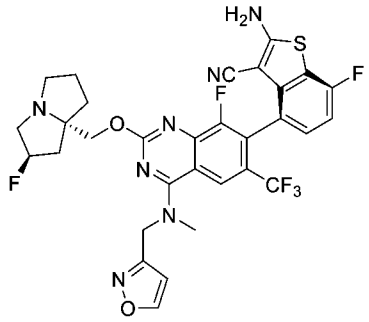
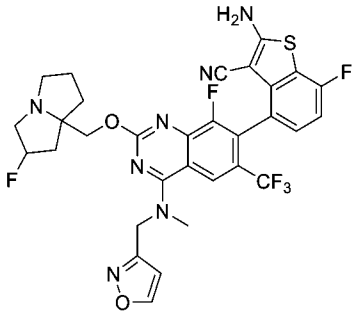
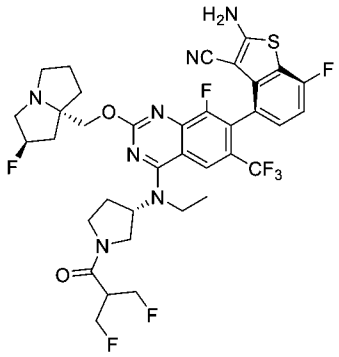
化合物編號	結構	分析數據
842		LCMS m/z [M+1]: 776.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27-8.24 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 5.09-4.96 (m,1H), 4.61-4.56 (m, 0.5H), 4.40-4.22 (m, 2.5H), 4.15-3.76 (m, 5H), 3.74-3.33 (m, 5H), 3.10 (s, 1H), 2.65-2.24 (m, 6H), 2.23-1.99 (m, 4H), 1.95-1.89 (m,1H), 1.83-1.63 (m, 1H), 1.51-1.43 (m, 3H)。
842a		
843		LCMS m/z [M+1]: 798.22 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31-8.29 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.35 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 5.03 (m, 1H), 4.84-4.68 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.22-4.02 (m, 4H), 3.97-3.70 (m, 3H), 3.68-3.48 (m, 1H), 3.30-3.13 (m, 3H), 2.98-2.95 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.53-1.78 (m, 10H)。
843a		

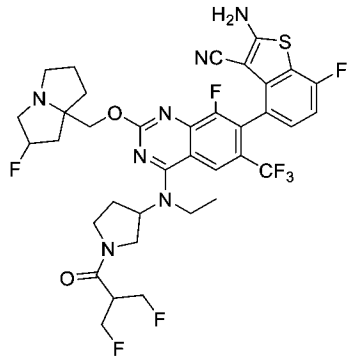
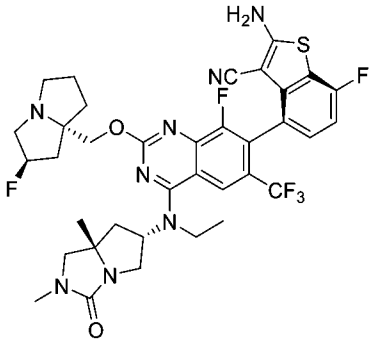
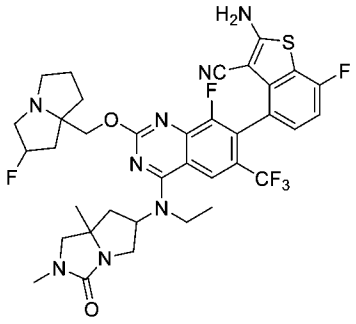
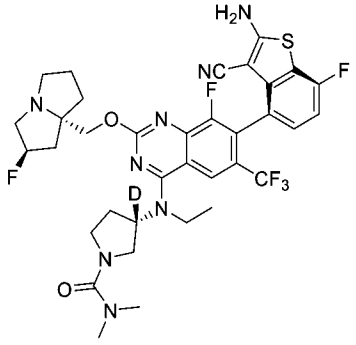
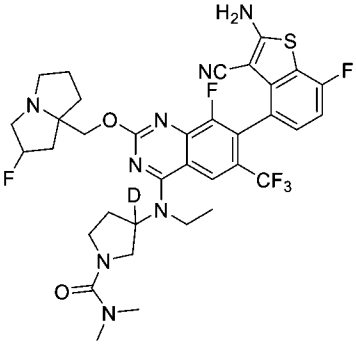
化合物編號	結構	分析數據
844		LCMS m/z [M+1]: 788.20 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.06-4.97 (m,1H), 4.32-4.20 (m, 2H), 4.06-3.94 (m, 2H), 3.89-3.73 (m, 3H), 3.67-3.39 (m, 3H), 3.23 (d, 6H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.62-2.29 (m, 5H), 2.28-2.18 (m,3H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.50-1.40 (m,3H)。
844a		
846		LCMS m/z [M+1]: 776.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H), δ 8.24 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.04-6.98 (t, 1H), 5.42-5.38 (m, 0.5H), 5.28-5.24 (m, 0.5H), 5.24-5.19 (m, 0.5H), 5.10-5.06 (m, 0.5H), 5.05-4.97 (m, 1H), 4.37-4.22 (m, 2H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.93-3.75 (m, 3H), 3.65-3.32 (m, 5H), 3.28-3.26 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.68-2.23 (m, 8H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.51-1.37 (m, 3H)。
847		LCMS m/z [M+1]: 806.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 17.2, 9.2 Hz, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 4.95 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H), 4.83 - 4.74 (m, 0.5H), 4.59 (s, 0.5H), 4.49 (s, 0.5H), 4.30 - 4.10 (m, 3H), 3.89 (ddd, J = 18.7, 14.7, 7.0 Hz, 2H), 3.80 - 3.65 (m, 1H), 3.62 - 3.56 (m, 0.5H), 3.46 (dd, J = 9.4, 2.1 Hz, 0.5H), 3.36 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 3.17 (dd, J = 22.7, 8.6 Hz, 3H), 2.99 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.75 (ddd, J = 41.4, 21.8, 10.1 Hz, 1H), 2.42 - 2.16 (m, 4H), 2.15 - 1.81 (m, 6H), 1.43 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.16 - 0.91 (m, 2H)。

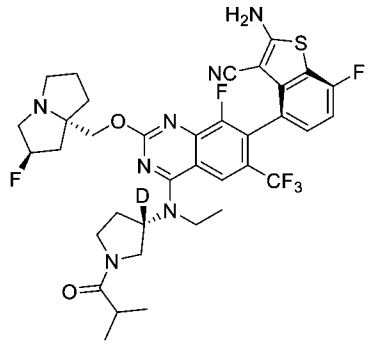
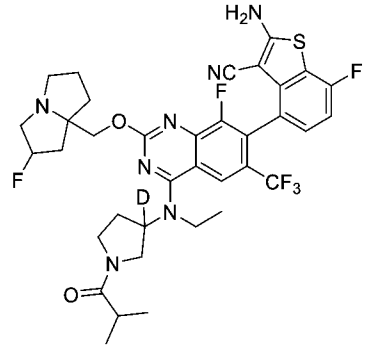
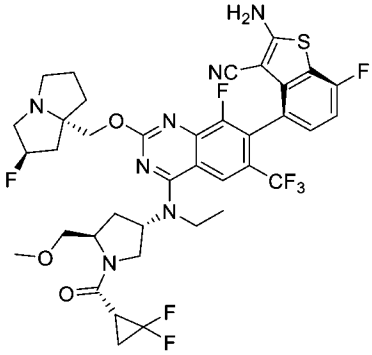
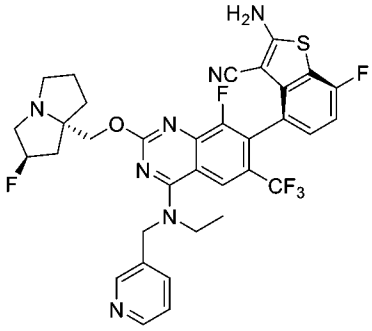
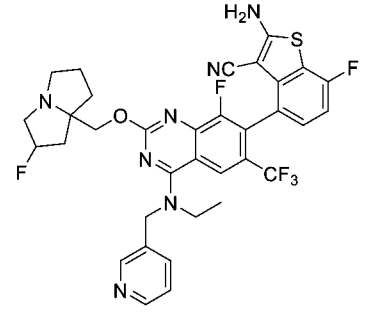
化合物編號	結構	分析數據
847a		
848		LCMS m/z [M+1]: 806.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (d, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36-5.44 (m, 1.5H), 5.22 (s, 0.5H), 4.93 (s, 0.5H), 4.76(s, 0.5H), 4.68 (s, 0.5H), 4.59 (s, 1H), 4.37 (s, 0.5H), 4.14-4.29 (m, 2H), 3.76-3.97 (m, 3H), 3.53-3.56 (m, 0.5H), 3.42-3.47 (m, 0.5H), 3.35 (d, 3H), 3.17-3.22 (m, 2H), 2.96-3.00 (m, 1H), 2.43-2.89 (m, 2H), 2.08-2.38 (m, 5H), 1.86-1.97 (m, 3H), 1.39-1.49 (m, 3H), 0.87-0.94 (m, 2H)。
849		LCMS m/z [M+1]: 802.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.65-4.58 (m, 2H), 4.32-4.21 (m, 2H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 3H), 3.68-3.41 (m, 3H), 3.26-3.19 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.39-2.33 (m, 1H), 2.28-2.08 (m, 3H), 2.02-1.86 (m, 3H), 1.45 (t, 3H)。
849a		

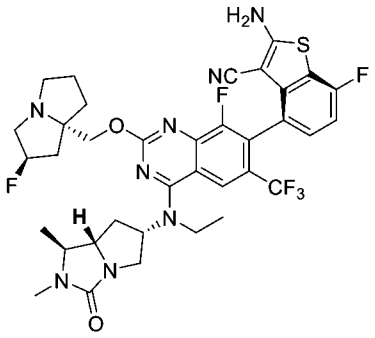
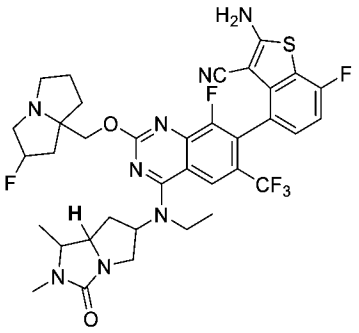
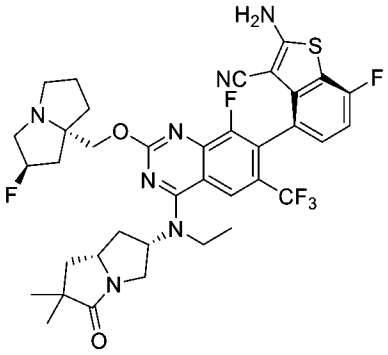
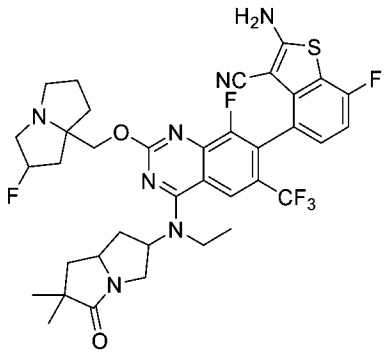
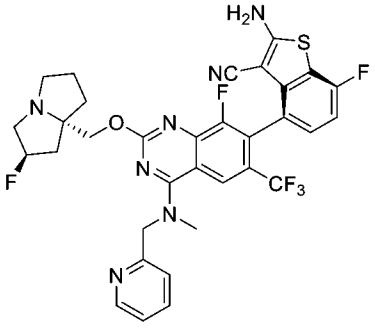
化合物編號	結構	分析數據
850		LCMS m/z [M+1]: 816.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (d, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.34-5.28 (m, 1H), 5.24 (s, 0.5H), 5.08-4.99 (m, 1H), 4.35-4.22 (m, 2H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.92-3.74 (m, 3H), 3.63-3.54 (m, 1H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 3H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.57-2.45 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.31-2.07 (m, 3H), 2.03-1.87 (m, 3H), 1.48-1.39 (m, 6H)。
850a		
851		LCMS m/z [M+1]: 801.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 5.01-4.94 (m, 1H), 4.50 (t, 2H), 4.38-4.25 (m, 3H), 4.19 (s, 2H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 3H), 3.77-3.67 (m, 2H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.50-3.34 (m, 3H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.87 (t, 2H), 2.48-2.26 (m, 4H), 2.20-2.14 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.48 (t, 3H)。
851a		

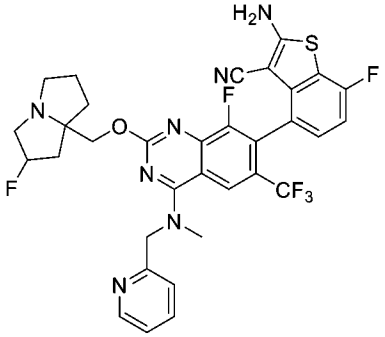
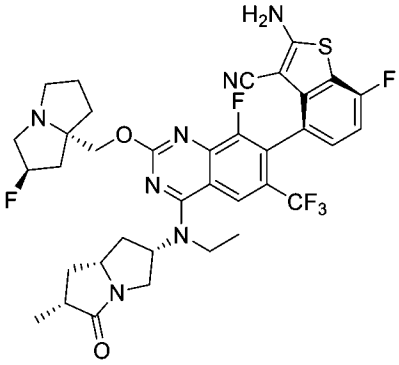
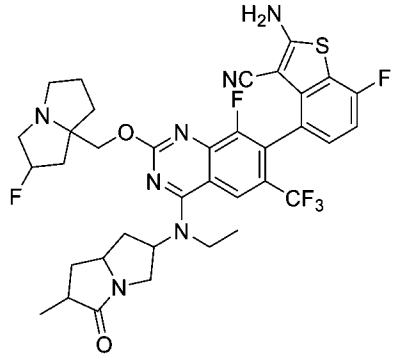
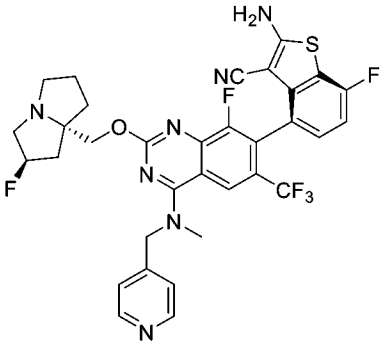
化合物編號	結構	分析數據
852		LCMS m/z [M+1]: 802.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.34-5.27 (m, 1H), 5.23 (s, 0.5H), 5.07-4.99 (m, 1H), 4.36-4.18 (m, 2H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.91-3.79 (m, 2H), 3.79-3.69 (m, 1H), 3.62-3.45 (m, 2H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 2H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.55-2.42 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.33-2.08 (m, 3H), 2.03-1.86 (m, 3H), 1.53-1.33 (m, 6H)。
853		LCMS m/z [M+1]: 804.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.66-5.59 (m, 0.5H), 5.47-5.42 (m, 0.5H), 5.39-5.29 (m, 2H), 5.27-5.15 (m, 1H), 4.73-4.66 (m, 1H), 4.55-4.48 (m, 1H), 4.43-4.28 (m, 2H), 4.01-3.86 (m, 2H), 3.81-3.67 (m, 2H), 3.52-3.37 (m, 4H), 3.34 (d, 3H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.94-2.81 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.38-2.16 (m, 4H), 2.13-1.91 (m, 4H), 1.48-1.38 (m, 3H)。
854		LCMS m/z [M+1]: 824.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (d, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.44-5.28 (m, 2H), 4.56-4.28 (m, 3H), 4.11-3.38 (m, 8H), 3.35 (d, 3H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.97-2.82 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.47-1.71 (m, 10H), 1.49-1.36 (m, 3H)。
854a		

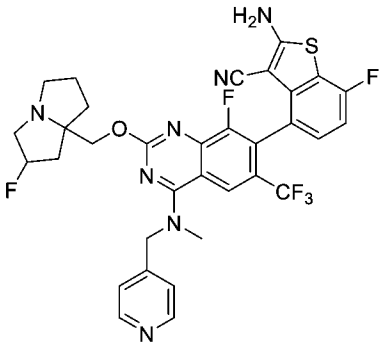
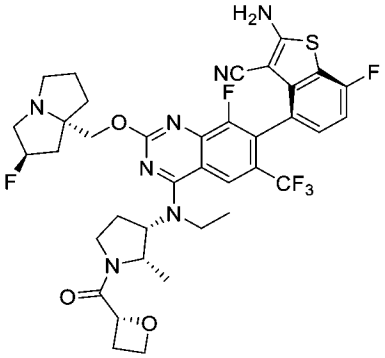
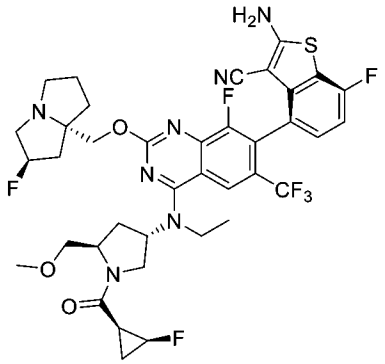
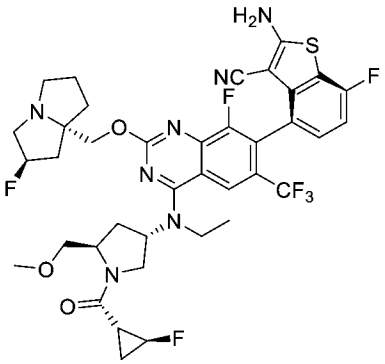
化合物編號	結構	分析數據
855		LCMS m/z [M+1]: 674.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 4.96 (s, 2H), 4.21-4.32 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.13-3.26 (m, 3H), 2.97-3.03 (m, 1H), 2.25-2.32 (m, 1H), 2.10-2.23 (m, 2H), 1.87-1.99 (m, 3H)。
855a		
856		LCMS m/z [M+1]: 674.0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.21 (s, 0.5H), 5.14 (d, 2H), 4.18-4.26 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.12-3.27 (m, 3H), 2.96-3.02 (m, 1H), 2.22-2.33 (m, 1H), 2.07-2.20 (m, 2H), 1.84-1.98 (m, 3H)。
856a		
857		LCMS m/z [M+1]: 782.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25-8.26 (m, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.35 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 5.18 (s, 0.5H),5.04-5.06 (m, 1H), 4.73-4.76 (m, 1H), 4.63-4.69 (m, 1H), 4.53-4.55 (m, 1H), 4.23-4.38 (m, 3H), 4.03-4.05 (m, 1H), 3.56-3.90 (m, 6H), 3.46-3.47 (m, 1H), 3.37-3.40 (m, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.05-2.56 (m, 8H), 1.43-1.51 (m, 3H)。

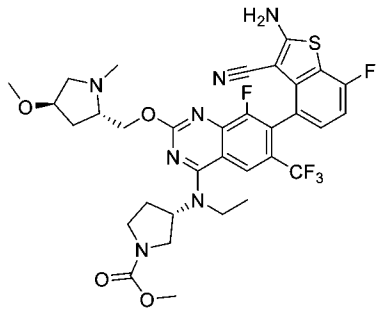
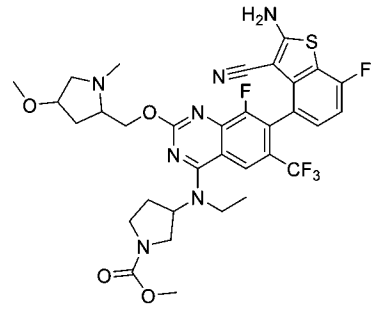
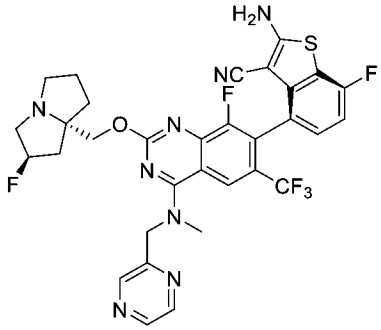
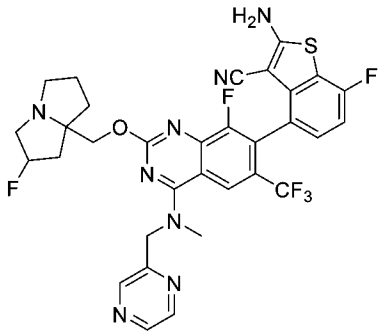
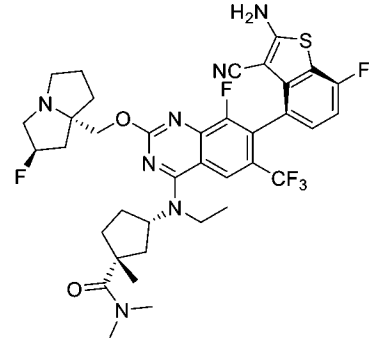
化合物編號	結構	分析數據
857a		
858		LCMS m/z [M+1]: 759.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (m, 1.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.24-4.26 (m, 1H), 4.22-4.24 (m, 1H), 3.61-3.63 (m, 2H), 3.50-3.56 (m, 3H), 3.24-3.25 (m, 1H), 3.22-3.25 (m, 3H), 3.00-3.03 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.18-2.49 (m, 5H), 2.03-2.18 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 1H), 1.28-1.36 (m, 6H)。
858a		
859		LCMS m/z [M+1]: 748.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.24 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.37-5.24 (d, 1H), 4.32-4.23 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 3H), 3.65-3.50 (m, 3H), 3.26-3.20 (m, 3H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.89 (s, 6H), 2.33-1.86 (m, 8H), 1.45(t, J=7.2 Hz, 3H)。
859a		

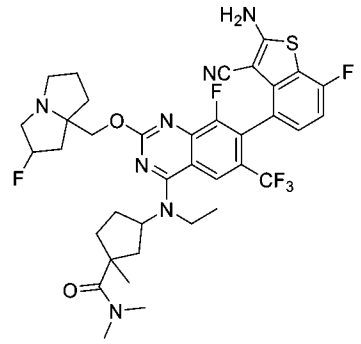
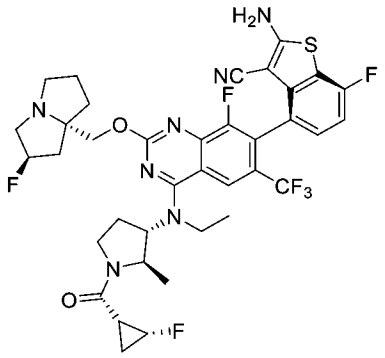
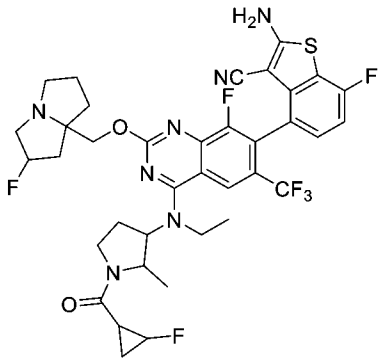
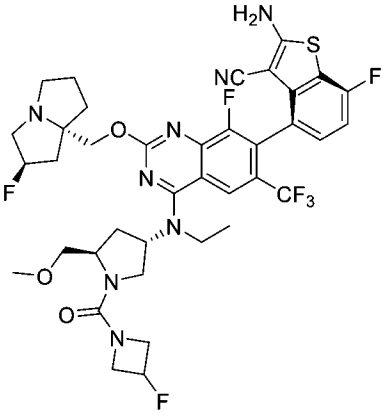
化合物編號	結構	分析數據
860		LCMS m/z [M+1]: 747.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.24 (d, J=6.0, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.38-5.24 (d, J=53.6 Hz, 1H), 4.31- 4.22 (m, 2H), 4.16 - 3.81 (m, 4H), 3.71 - 3.57 (m, 2H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 3.09-2.09 (m, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.51 - 2.01 (m, 8H), 1.48 - 1.42 (m, 2H), 1.15 - 1.12 (m, 3H)。
860a		
861		LCMS m/z [M+1]: 824.26 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25(s, 1H), 7.24-7.22(m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.49 (s, 0.5H), 5.37 (s, 1.5H), 4.59-4.41 (m, 2.5H), 4.40-4.38 (m, 0.5H), 4.16-3.45 (m, 9H), 3.45-3.30 (m, 3H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.02-2.99 (m, 0.5H), 2.76-2.73 (m, 1.5H), 2.41-1.79 (m, 9H), 1.47-1.44 (m, 3H)。
862		LCMS m/z [M+1]: 698.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.65(s, 1 H), 8.50-8.51 (m, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.92 (d, J=11.6 Hz, 1 H), 7.43-7.50 (m, 1 H), 7.16-7.23 (m, 1 H), 6.96-7.04 (m, 1 H), 5.44 (s, 0.5 H), 5.31 (s, 0.5 H), 5.11-5.19 (m, 2 H), 4.21-4.40 (m, 2 H), 3.91-4.04 (m, 2 H), 3.39-3.64 (m, 3 H),3.12-3.20 (m, 1 H), 1.90-2.41 (m, 6 H),1.51-1.62 (m, 3 H)。
862a		

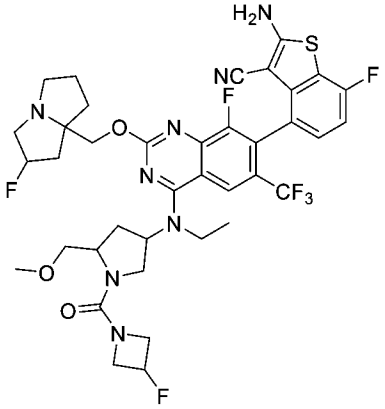
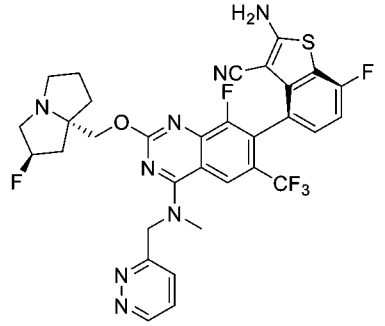
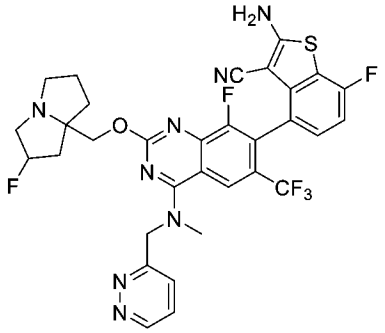
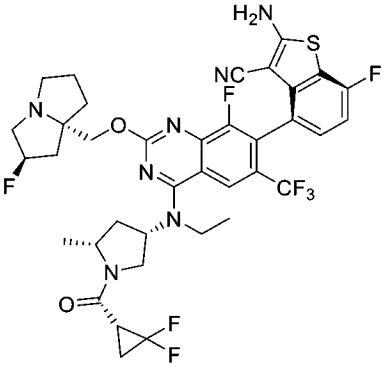
化合物編號	結構	分析數據
863		LCMS m/z [M+1]: 759.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 6.99-7.03 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.16-5.23 (m, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.58-3.82 (m, 4H), 3.45-3.57 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.99-3.08 (m, 1H), 2.84 (s, 2H), 1.90-2.38 (m, 9H), 1.12-1.41 (m, 6H)。
863a		
864		LCMS m/z [M+1]: 758.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.40 - 5.19 (m, 2H), 4.36 - 4.17 (m, 2H), 4.11 - 3.97 (m, 1H), 3.89 - 3.73 (m, 2H), 3.72 - 3.56 (m, 2H), 3.28 - 3.17 (m, 3H), 3.09 - 2.95 (m, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.38 - 2.20 (m, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 3H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.43 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 12.9 Hz, 6H)。
864a		
865		LCMS m/z [M+1]: 684.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.99 (t, 1H), 5.33 (s, 0.5H), 5.19 (s, 0.5H), 5.16 (s, 2H), 4.17 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.17-3.27 (m, 3H), 2.95-3.01 (m, 1H), 2.14-2.30 (m, 2H), 2.04-2.06 (m, 1H), 1.90-1.96 (m, 2H), 1.78-1.87 (m, 1H)。

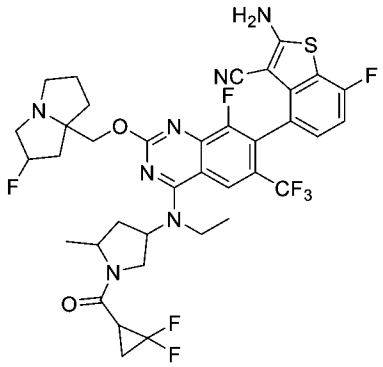
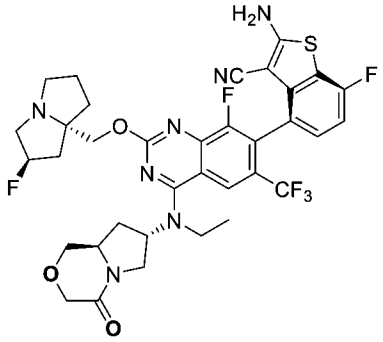
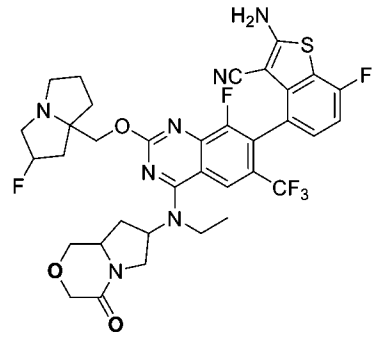
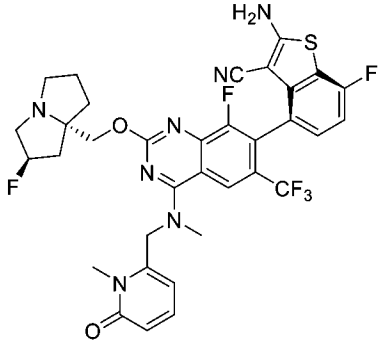
化合物編號	結構	分析數據
865a		
866		LCMS m/z [M+1]: 744.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 1H), 7.08 - 6.92 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.19 - 5.06 (m, 1H), 4.34 - 4.04 (m, 3H), 3.94 - 3.69 (m, 3H), 3.63 - 3.43 (m, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 3H), 3.09 - 2.94 (m, 1H), 2.85 - 2.69 (m, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.29 - 1.83 (m, 8H), 1.47 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 7.4 Hz, 3H)。
866a		
867		LCMS m/z [M+1]: 684.0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.49 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 5.48(s, 0.5H), 5.15-5.31(m, 2H), 5.11 (s, 0.5H), 4.11 (dd, J = 32.7, 10.6 Hz, 2H), 3.66 - 3.43 (m, 3H), 3.16 (d, J = 23.9 Hz, 2H), 2.02 (ddd, J = 91.8, 46.8, 27.6 Hz, 8H)。

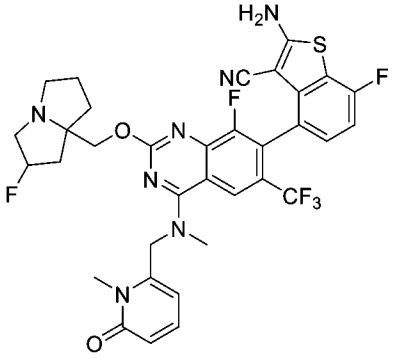
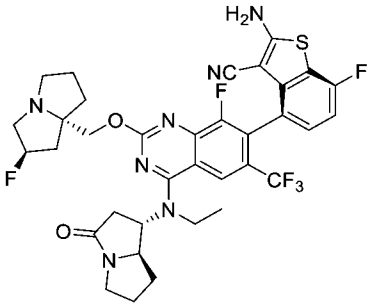
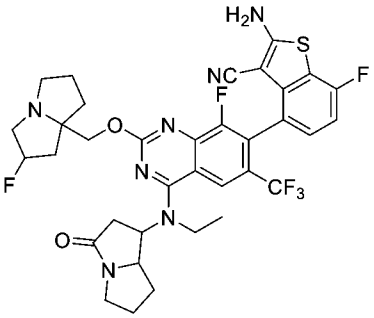
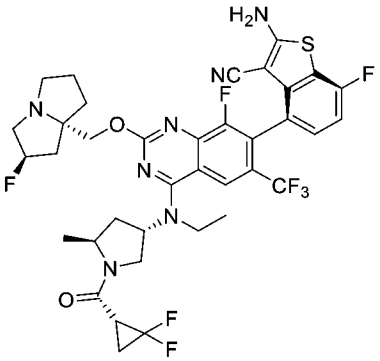
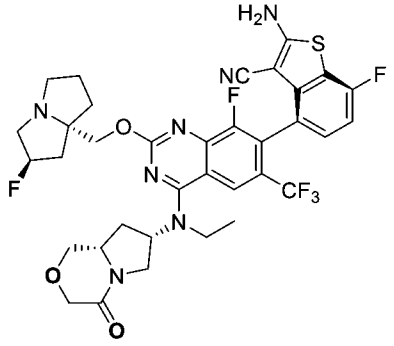
化合物編號	結構	分析數據
867a		
868		LCMS m/z [M+1]: 774.30 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.63 (s, 0.5H), 5.51 (s, 0.5H), 5.35-5.32 (m,0.5H), 5.13-5.10 (m, 0.5H), 4.82-4.70 (m, 3H), 4.65-4.59 (m, 1H), 4.14-3.95 (m, 3H), 3.94-3.88 (m, 2H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.49-3.43 (m, 1H), 2.78-2.45 (m, 5H), 2.42-2.26 (m,3H), 2.22-1.99 (m, 4H), 1.56-1.42 (m, 3H), 1.10-0.93 (m,3H)。
869		LCMS m/z [M+1]: 806.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (d, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.39-5.46 (m, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.94-4.96 (m, 0.5H), 4.76-4.81 (m, 0.5H), 4.62-4.68 (m, 0.5H), 4.59 (s, 1H), 4.41-4.45 (m, 0.5H), 4.26-4.33 (m, 1H), 4.14 (t, 1H), 3.93-4.00 (m, 1H), 3.78-3.91 (m, 2H), 3.63-3.72 (m, 1H), 3.54-3.62 (m, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.22-3.29 (m, 2H), 3.00-3.08 (m, 1H), 2.63-2.75 (m, 1H), 2.29-2.43 (m, 2H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.07-2.20 (m, 2H), 1.90-2.06 (m, 3H), 1.37-1.51 (m, 3H), 1.03-1.18 (m, 2H)。
870		LCMS m/z [M+1]: 806.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (d, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36-5.42 (m, 1.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.80-4.85 (m, 0.5H), 4.58-4.74 (m, 1.5H), 4.39-4.44 (m, 0.5H), 4.22-4.34 (m, 2H), 4.12-4.18 (m, 0.5H), 3.91-3.99 (m, 1H), 3.69-3.89 (m, 2.5H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.54-3.58 (m, 0.5H), 3.32-3.45 (m, 3H), 3.21-3.27 (m, 2H), 2.98-3.07 (m, 1H), 2.63-2.79 (m, 1H), 1.85-2.51 (m, 9H), 1.38-1.47 (m, 3H), 1.23-1.33 (m, 2H)。

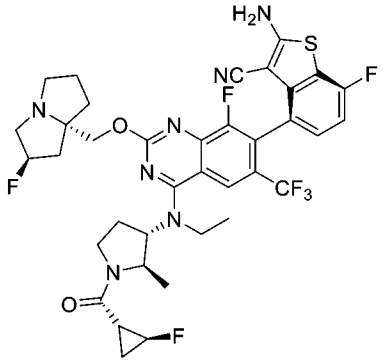
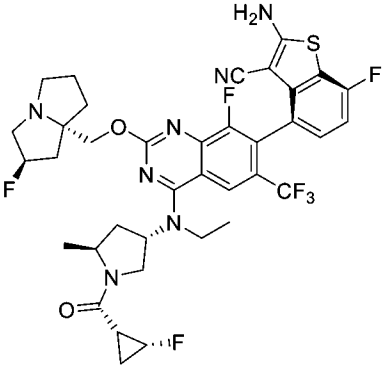
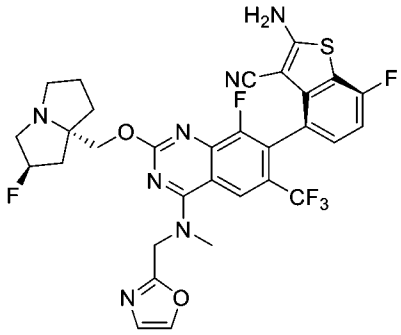
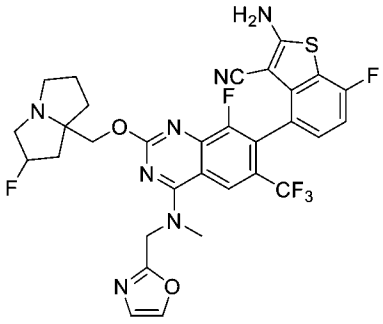
化合物編號	結構	分析數據
871		LCMS m/z [M+1]: 720.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 5.4, 2.3 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.07 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 5.01 - 4.89 (m, 1H), 4.66 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 28.1 Hz, 2H), 3.99 - 3.75 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.61 - 2.31 (m, 3H), 2.28 - 2.08 (m, 1H), 1.47 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。
871a		
872		LCMS m/z [M+1]: 685.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.78 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.31 (s, 0.5H), 5.20 (s, 2H), 5.18 (s, 0.5H), 4.09 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.13-3.22 (m, 3H), 2.93-2.99 (m, 1H), 2.12-2.22 (m, 2H), 2.01-2.03 (m, 1H), 1.88-1.95 (m, 2H), 1.79-1.85 (m, 1H)。
872a		
873		LCMS m/z [M+1]: 760.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (brs, 0.48H), 8.22 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.43 (s, 0.51H), 5.30 (s, 0.52H), 4.99-4.89 (m, 1H), 4.49-4.28 (m, 2H), 3.90-3.66 (m, 2H), 3.51-3.34 (m, 3H), 3.22-2.96 (m, 7H), 2.61-1.88 (m, 11H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.49-1.29 (m, 6H)。

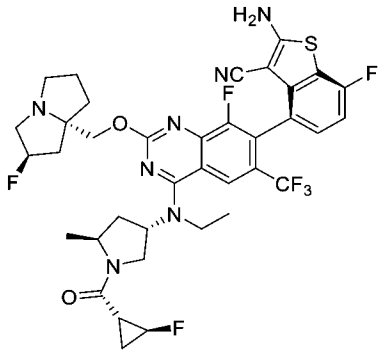
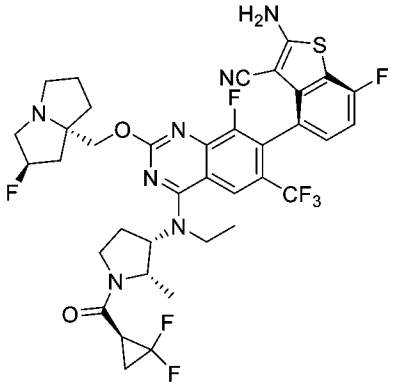
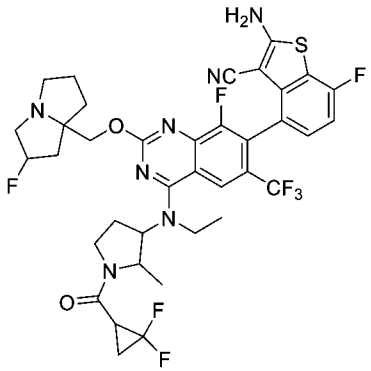
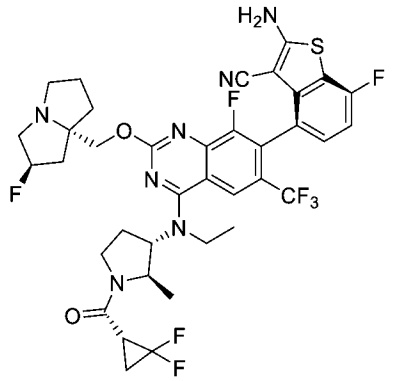
化合物編號	結構	分析數據
873a		
874		LCMS m/z [M+1]: 776.4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.99-4.87 (m, 1H), 4.83-4.71 (m, 1H), 4.70-4.43 (m, 2H), 4.37-4.07 (m, 3H), 3.87-3.74 (m, 2H), 3.55-3.33 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.62-2.39 (m, 2H), 2.37-2.15 (m, 3H), 2.13-1.86 (m, 4H), 1.73-1.58 (m, 1H), 1.57-1.40 (m, 3H), 1.38-1.31 (m, 3H), 1.13-1.05 (m, 1H)。
874a		
875		LCMS m/z [M+1]: 821.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.30-5.36 (m, 2H), 5.23 (s, 1H), 43.6-4.44 (m, 2H), 4.23-4.28 (d, 1H), 4.18-4.22 (d, 1H), 3.98-4.12 (m, 2H), 3.87-3.92 (m, 1H), 3.79 (t, 1H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.55-3.58 (m, 2H), 3.42-3.44(m, 1H), 3.34(s, 3H), 3.13-3.21 (m, 2H), 2.96-2.99(m, 1H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.09-2.31 (m, 5H), 1.93-2.03 (m, 3H), 1.87-1.88 (m, 1H), 1.31(t, 3H)。

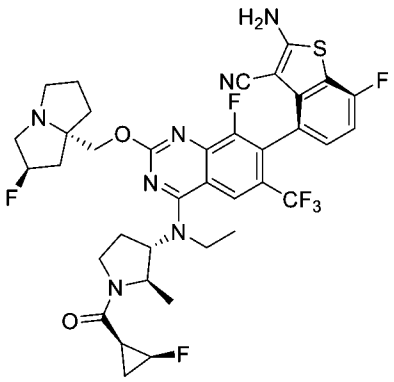
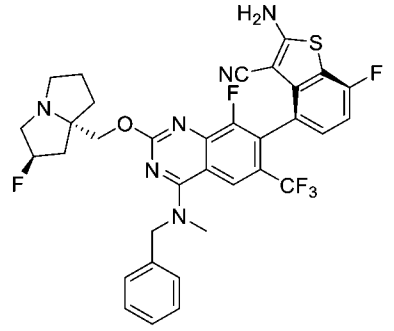
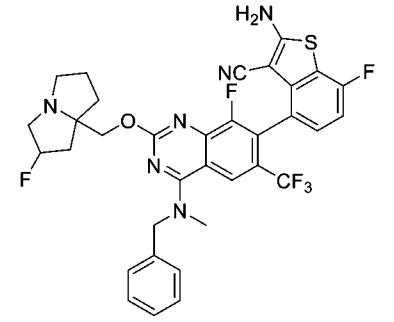
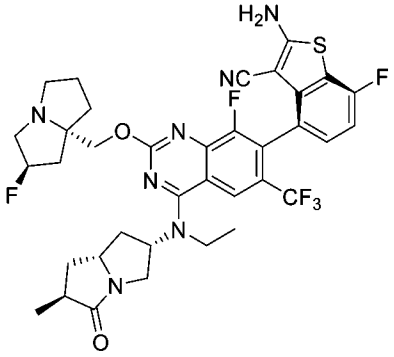
化合物編號	結構	分析數據
875a		
876		LCMS m/z [M+1]: 685.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.14-9.15 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.83-7.85 (m, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 2.5H),5.21 (s, 0.5H), 4.11-4.13 (m, 1H), 4.02-4.04 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.23 (s, 1H), 2.99-3.03 (m, 1H), 2.16-2.32 (m, 3H), 1.98-2.06 (m, 4H), 1.82-1.91 (m, 1H)。
876a		
877		LCMS m/z [M+1]: 794.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.09 (t, 1H), 5.39-5.33 (m, 0.5H), 5.25-5.19 (m, 0.5H), 4.95-4.87 (m, 1H), 4.41-4.05 (m, 4H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.28-3.15 (m, 3H), 3.07-2.86 (m, 2H), 2.82-2.61 (m, 1H), 2.38-1.71 (m, 10H), 1.57-1.38 (m, 6H)。

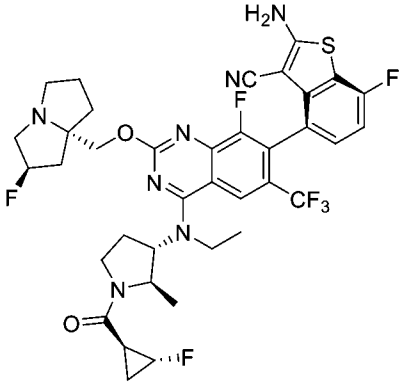
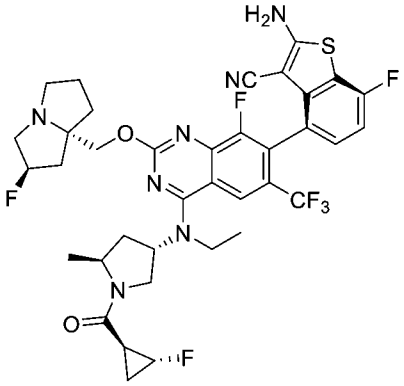
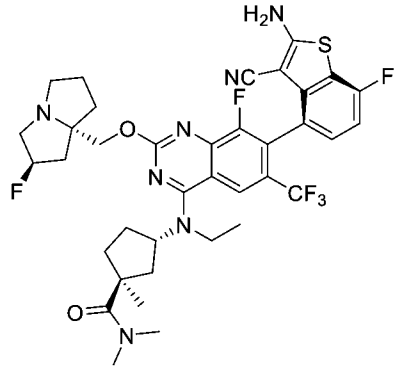
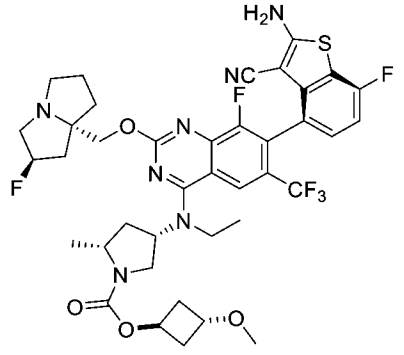
化合物編號	結構	分析數據
877a		
878		LCMS m/z [M+1]: 746.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.19 (s, 1 H), 7.16-7.24 (m, 1 H), 6.96-7.05 (m, 1 H), 5.39 (s, 0.5 H), 5.25 (s, 0.5 H), 4.63-4.80 (m, 2 H), 3.99-4.44 (m, 6 H), 3.80-3.95 (m, 2 H), 3.64-3.74 (m, 1 H), 3.32-3.49 (m, 2 H), 3.20-3.28 (m, 2 H),3.01-3.10 (m, 1 H),1.89-2.45 (m, 8 H),1.40-1.58 (m, 3 H)。
878a		
879		LCMS m/z [M+1]: 714.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.47-7.55 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 1H), 6.97-7.04 (m, 1H), 6.43-6.58 (m, 2H), 5.31 (s, 0.5H), 5.18 (s, 0.5H), 5.10 (s, 2H), 4.10-4.22 (m, 2H), 3.57-3.66 (m, 6H), 3.11-3.21 (m, 3H), 2.92-3.00 (m, 1H), 1.80-2.20 (m, 6H)。

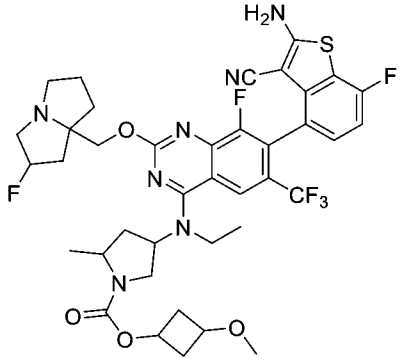
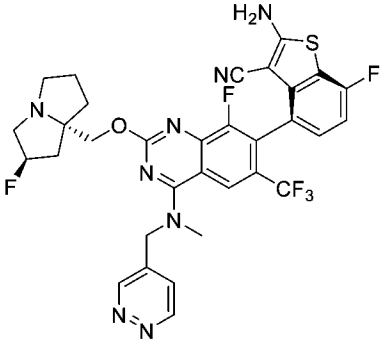
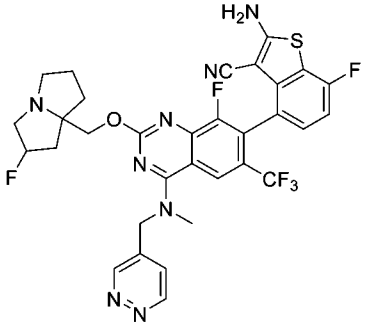
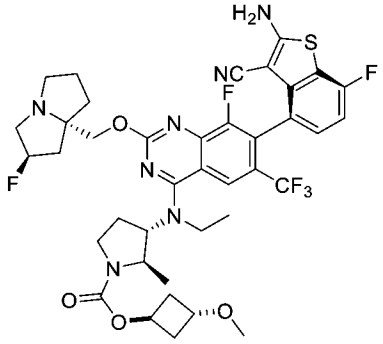
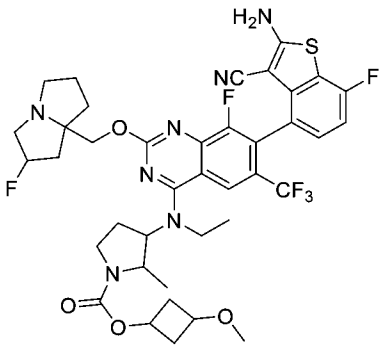
化合物編號	結構	分析數據
879a		
880		LCMS m/z [M+1]: 730.23 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19-8.18 (m, 1H), 7.23-7.22 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.44-4.17 (m, 2H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.83-3.57 (m, 2H), 3.57-3.30 (m, 3H), 3.30-3.13 (m, 3H), 2.87-2.86 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.18-1.89 (m, 9H), 1.53-1.49 (m, 4H)。
880a		
881		LCMS m/z [M+1]: 794.24 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25-8.23 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 5.35-5.18 (m, 2H), 4.66-4.57 (m, 1H), 4.21-4.13(m, 2H), 4.04-3.77 (m, 4H), 3.25-3.13 (m, 2H), 3.10-2.94 (m, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.70-2.67 (m, 0.5H), 2.29-2.25 (m, 0.5H), 2.14-1.89 (m, 9H), 1.46-1.25 (m, 6H)。
882		LCMS m/z [M+1]: 746.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.05-4.96 (m, 1H), 4.28-4.13 (m, 5H), 4.07-3.93 (m, 2H), 3.92-3.75 (m, 3H), 3.56 (t, 1H), 3.28-3.19 (m, 3H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.39-2.25 (m, 3H), 2.23-2.12 (m, 2H), 2.02-1.86 (m, 3H), 1.49 (t, 3H)。

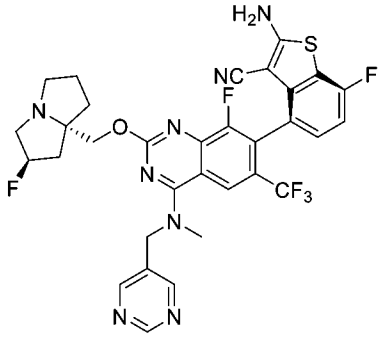
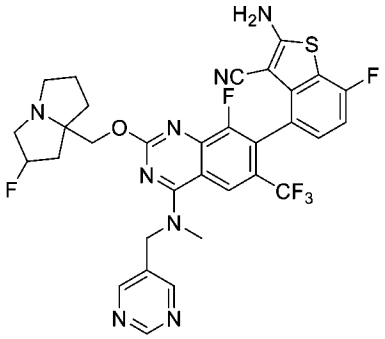
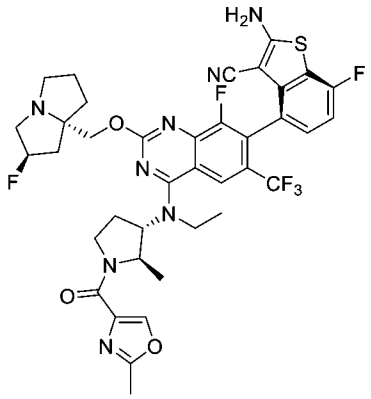
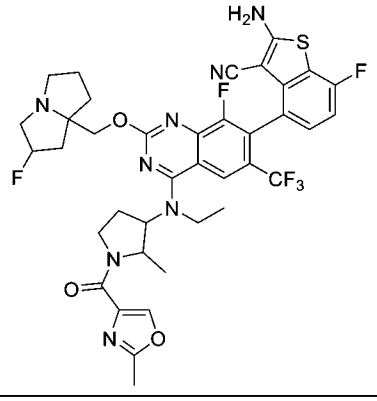
化合物編號	結構	分析數據
883		LCMS m/z [M+1]: 776.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23-8.21 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s,0.5H), 4.96 (s, 0.5H), 4.82-4.77 (m,0.5H), 4.73-4.66 (m, 1.5H), 44.44-4.41 (m, 0.5H), 4.27-4.21 (m, 2H), 4.19-4.13 (m, 1H), 4.07-3.90 (m, 1H), 3.87-3.76 (m, 2H), 3.49-3.32 (m, 1H), 3.25-3.19 (m,2H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.68-2.55 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 2H), 2.27-2.07 (m,3H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 3H), 1.43-1.29 (m,5H)。
884		LCMS m/z [M+1]: 776.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.24 (d, J=5.4, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 5.44 - 5.14 (m, 2H), 5.00 - 4.91 (m, 0.5H), 4.78 (dd, J=6.2, 2.8, 0.5H), 4.65 - 4.42 (m, 1H), 4.28 (dt, J=19.0, 10.5, 2.5H), 4.01 - 3.73 (m, 3.5H), 3.43 - 3.33 (m, 0.5H), 3.26 (dd, J=13.4, 4.1, 2.5H), 3.10 - 2.97 (m, 1H), 2.88 - 2.65 (m, 1H), 2.37 - 1.70 (m, 9H), 1.49 - 1.30 (m, 6H), 1.17 - 1.01 (m, 1H)。
885		LCMS m/z [M+1]: 674.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.20-5.08 (m,2H), 4.22-4.13 (m,2H), 3.70 (s, 3H), 3.27-3.19 (m, 3H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 2H), 2.10-2.08 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.92-1.84 (m,1H)。
885a		

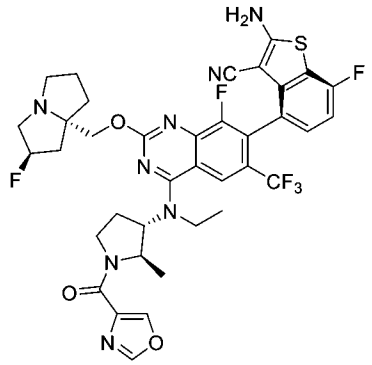
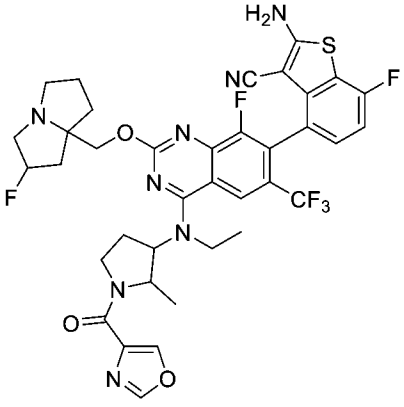
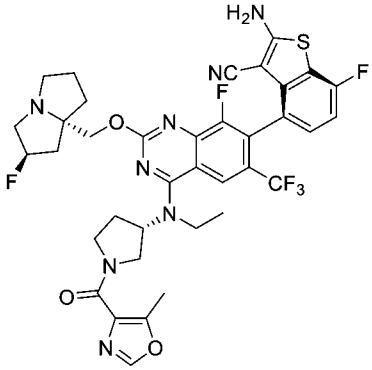
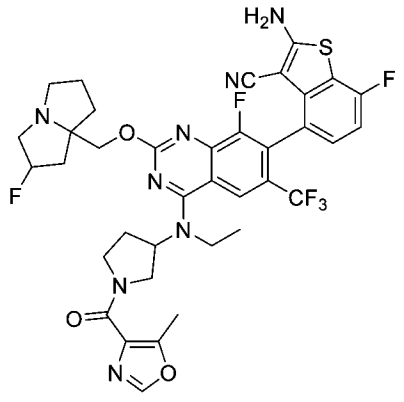
化合物編號	結構	分析數據
886		LCMS m/z [M+1]: 776.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.24 (d, J=13.2, 1H), 7.22 (dd, J=8.3, 5.1, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 5.28 (dd, J=39.8, 24.2, 2H), 4.83 (d, J=4.9, 0.5H), 4.68 (d, J=20.6, 0.5H), 4.61 - 4.37 (m, 1H), 4.34 - 4.18 (m, 2.5H), 3.98 - 3.67 (m, 3.5H), 3.30 - 3.19 (m, 3H), 3.02 (dd, J=14.7, 9.5, 1H), 2.82 - 2.63 (m, 1H), 2.53 - 1.65 (m, 9H), 1.49 - 1.38 (m, 5.5H), 1.25 (d, J=6.5, 1.5H)。
887		LCMS m/z [M+1]: 794.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.65-5.60 (m,0.5H), 5.51-5.47 (m,0.5H), 5.36-5.31 (m, 0.5H), 5.06-5.03 (m, 0.5H), 4.77-4.69 (m,1H), 4.61-4.52 (m, 1H), 4.17-3.77 (m, 6H), 3.47-3.40 (m, 1H), 2.91-2.70 (m, 2H), 2.66-2.56 (m, 2H), 2.42-1.97 (m, 7H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.65-1.55 (m,1H), 1.51-1.40 (m, 3H), 1.11-0.95 (m, 3H)。
887a		
888		LCMS m/z [M+1]: 794.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.52-4.61 (m, 2H), 4.16-4.30 (m, 3H), 3.78-3.90 (m, 2H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.17-3.25 (m, 3H), 2.94-3.04 (m, 2H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.43-2.53 (m, 1H), 2.26-2.35 (m, 1H), 2.08-2.22 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 3H), 1.74-1.90 (m, 2H), 1.43-1.49 (m, 3H), 1.36-1.40 (m, 3H)。

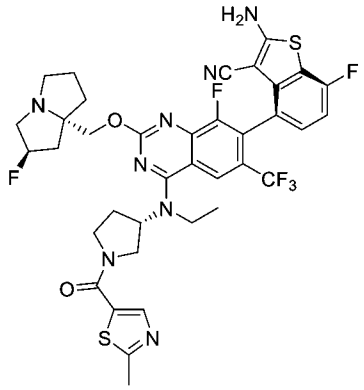
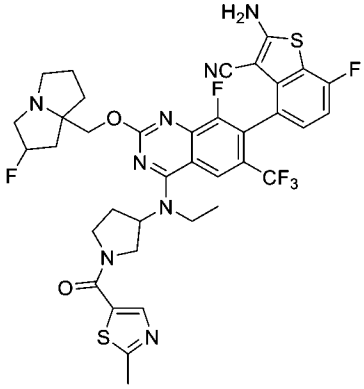
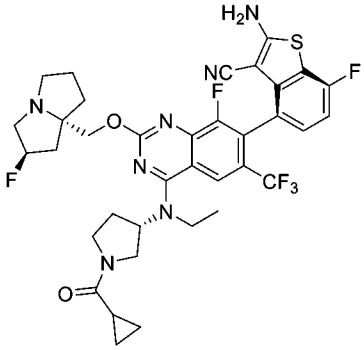
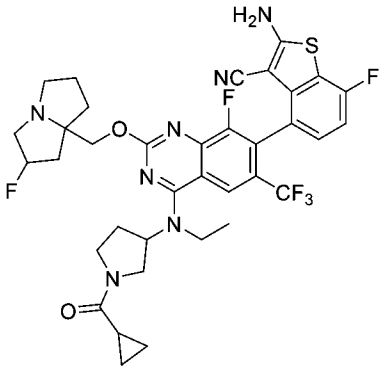
化合物編號	結構	分析數據
889		LCMS m/z [M+1]: 776.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.00-5.04 (m, 0.5H), 4.90-4.94 (m, 0.5H), 4.47-4.79 (m, 3H), 4.24-4.35 (m, 2H), 4.06-4.13 (m, 1H), 3.76-3.95 (m, 3H), 3.35-3.49 (m, 1H), 3.23-3.26 (m, 1H), 3.01-3.07 (m, 1H), 2.45-2.63 (m, 2H), 2.35-2.39 (m, 1H), 2.11-2.28 (m, 3H), 1.97-2.05 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.34-1.94 (m, 6H), 1.07-1.12 (m, 1H)。
890		LCMS m/z [M+1]: 683.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.30-7.47 (m, 5H), 7.15-7.21 (m, 1H), 6.98 (t, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.20 (s, 0.5H), 5.05-5.19 (m, 2H), 4.25-4.32 (m, 1H), 4.18-4.24 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.17-3.29 (m, 3H), 2.96-3.05 (m, 1H), 2.17-2.36 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 1H), 1.92-2.02 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 1H)。
890a		
891		LCMS m/z [M+1]: 744.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 - 8.14 (m, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.35 - 5.13 (m, 2H), 4.36 - 4.12 (m, 2H), 4.03 - 3.92 (m, 1H), 3.90 - 3.54 (m, 4H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.71 - 2.54 (m, 1H), 2.32 (m, 4H), 2.11 - 1.84 (m, 4H), 1.59 (m, 1H), 1.44 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 2H)。

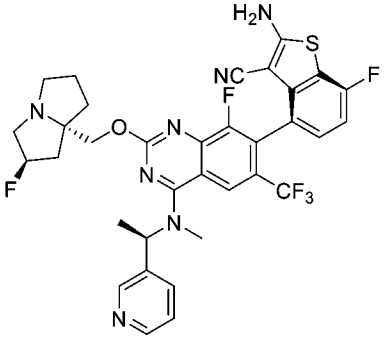
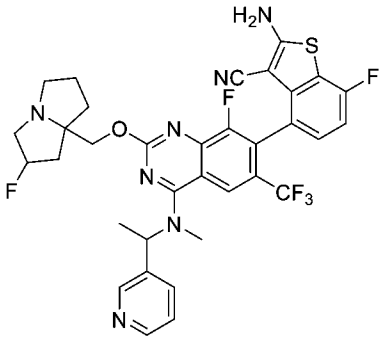
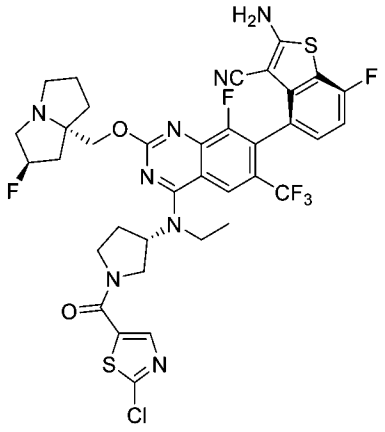
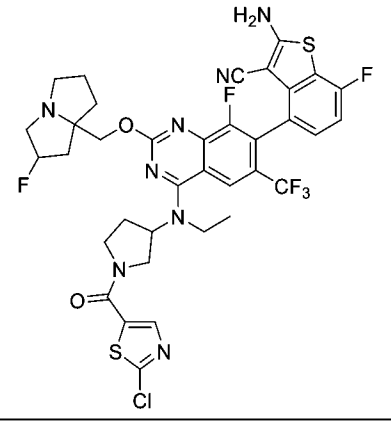
化合物編號	結構	分析數據
892		LCMS m/z [M+1]: 776.4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.92-4.88 (m, 1H), 4.78-4.62 (m, 2H), 4.49-4.44 (m, 0.5H), 4.32-4.19 (m, 2H), 4.17-4.12 (m, 0.5H), 4.03-3.77 (m, 3H), 3.52-3.34 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 2H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.47-2.08 (m, 5H), 2.02-1.86 (m, 3H), 1.54-1.41 (m, 5H), 1.34-1.28 (m, 3H)。
893		LCMS m/z [M+1]: 776.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.47 (brs, 1H), 8.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.37-5.24 (d, 1H), 5.31-5.22 (m, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.61-4.37 (m, 3H), 4.29-3.57 (m, 7H), 3.31-3.20 (m, 1H), 2.65-2.01 (m, 9H), 1.47-1.25 (m, 8H)。
894		LCMS m/z [M+1]: 760.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.23 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.45-5.31 (d, 1H), 4.82-4.80 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.87-3.81(m, 2H), 3.59-3.35(m, 3H), 3.09-2.91(m, 7H), 2.46-1.75(m, 12H), 1.56-1.41(m, 6H)。
895		LCMS m/z [M+1]: 818.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.01-5.09 (m, 1H), 4.79-4.85 (m, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.03-4.16 (m, 2H), 3.80-4.02 (m, 3H), 3.46-3.62 (m, 1H), 3.27-3.30 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.99-3.08 (m, 1H), 2.61-2.85 (m, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.22-2.41 (m, 5H), 1.82-2.21 (m, 6H), 1.42 (t, 6H)。

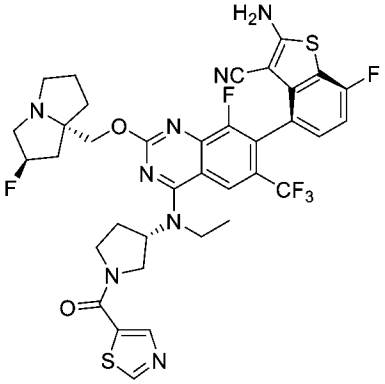
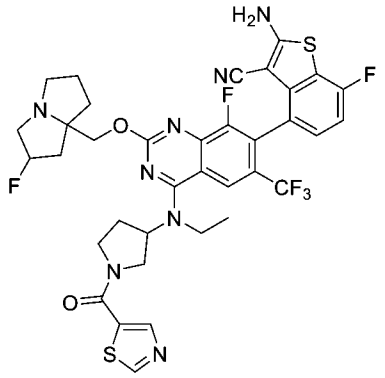
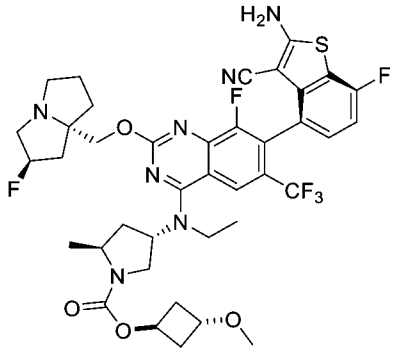
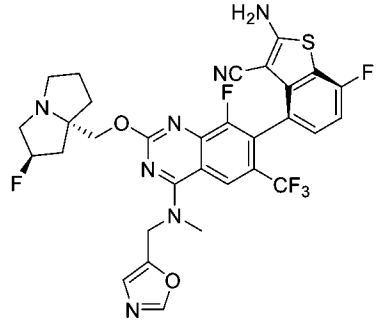
化合物編號	結構	分析數據
895a		
896		LCMS m/z [M+1]: 685.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.30 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.34-7.76 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.31 (s, 0.5H), 5.20-5.24 (m, 1H), 5.19 (s, 0.5H), 5.11-5.16 (m, 1H), 4.09 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.14-3.25 (m, 3H), 2.95-3.03 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.01-2.15 (m, 1H), 1.99-2.05 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 1H)。
896a		
897		LCMS m/z [M+1]: 818.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.03-5.11 (m, 1H), 4.60-4.67 (m, 1H), 4.18-4.33 (m, 3H), 4.08 (s, 1H), 3.76-3.95 (m, 3H), 3.40-3.52 (m, 1H), 3.18-3.27 (m, 5H), 2.98-3.06 (m, 1H), 2.62-2.87 (m, 1H), 2.45-2.57 (m, 1H), 2.06-2.41 (m, 8H), 1.94-2.03 (m, 2H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.31-1.50 (m, 6H)。
897a		

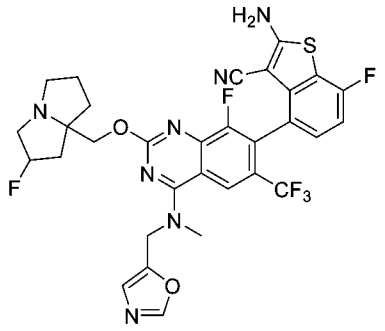
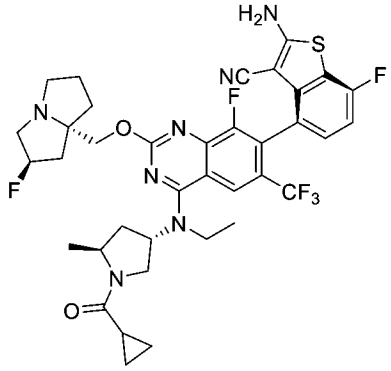
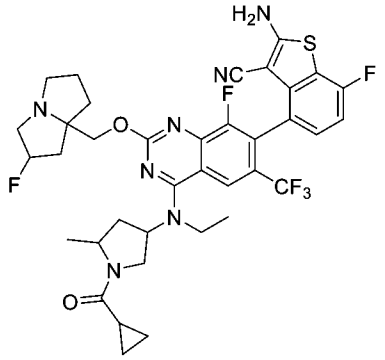
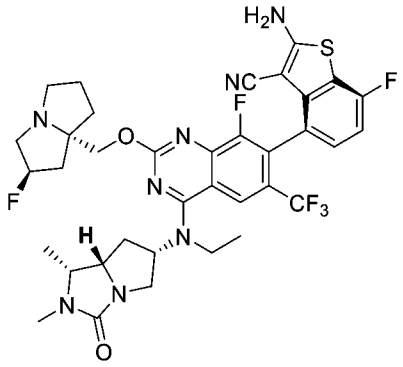
化合物編號	結構	分析數據
898		LCMS m/z [M+1]: 685.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.11 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.22-7.19 (m,1H),7.00 (t, 1H), 5.33 (s, 0.5H), 5.20-5.16 (m, 1.5H), 5.12-5.08 (m,1H), 4.21-4.18 (m,1H), 4.12-4.09 (m,1H), 3.67 (s, 3H), 3.25-3.16 (m, 3H), 2.99-2.95 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.18-2.16 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.98-1.91 (m,2H), 1.84-1.77 (m,1H)。
898a		
899		LCMS m/z [M+1]: 799.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (s, 1H), 8.23-8.22 (m, 1H), 7.24-7.21 (m,1H), 7.01 (t, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.21 (s, 0.5H), 4.78-4.58 (m,2H), 4.43-4.17 (m,3H), 3.96-3.76 (m, 3H), 3.21-3.17 (m, 2H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 1H), 2.49-2.37 (m, 4H), 2.33-2.16 (m, 2H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.97-1.80 (m,3H), 1.49-1.32 (m, 6H)。
899a		

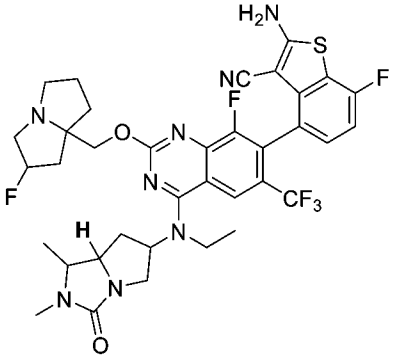
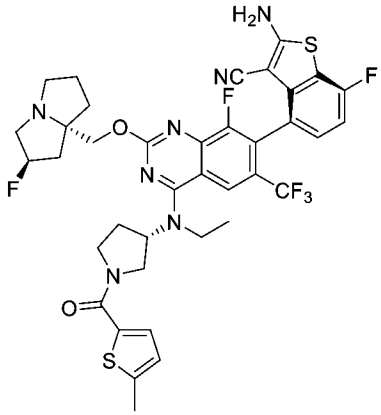
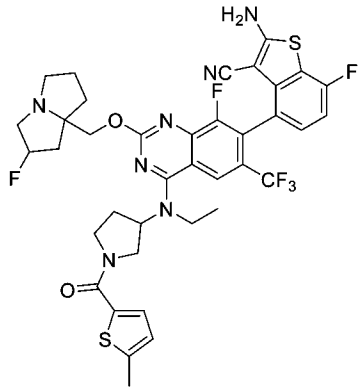
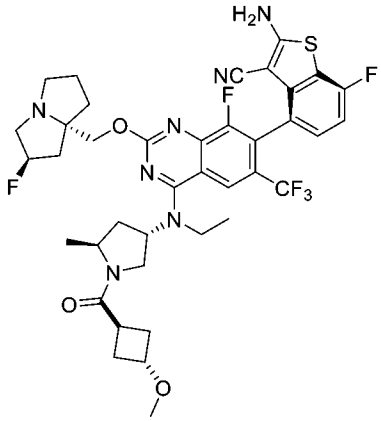
化合物編號	結構	分析數據
900		LCMS m/z [M+1]: 785.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (s, 1H), 8.26-8.22 (m, 2H), 7.24-7.21 (m,1H), 7.01 (t, 1H), 5.35 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 4.76-4.62 (m,2H), 4.47-4.21 (m,3H), 3.93-3.73 (m, 3H), 3.72-3.55 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.68-2.43 (m, 2H), 2.31-2.12 (m, 2H), 2.08-1.88 (m, 3H), 1.87-1.77 (m,1H), 1.67-1.29 (m, 6H)。
900a		
901		LCMS m/z [M+1]: 785.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.20 (s, 0.5H), 5.01-5.09 (m, 1H), 4.38-4.56 (m, 1H), 4.09-4.25 (m, 3H), 3.77-3.98 (m, 3H), 3.47-3.66 (m, 1H), 3.13-3.21 (m, 3H), 2.95-3.01 (m, 1H), 2.35-2.58 (m, 5H), 2.04-2.28 (m, 3H), 1.81-1.95 (m, 3H), 1.47 (t, 3H)。
901a		

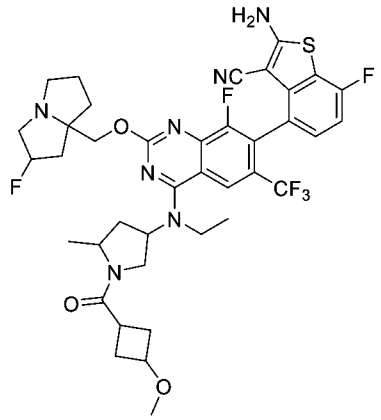
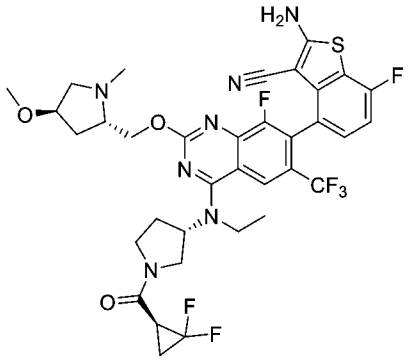
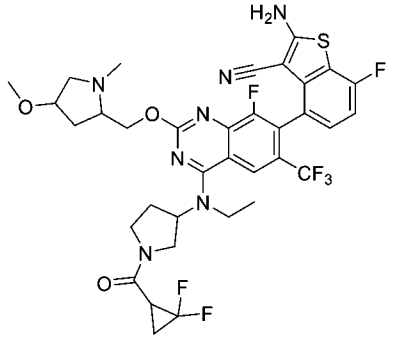
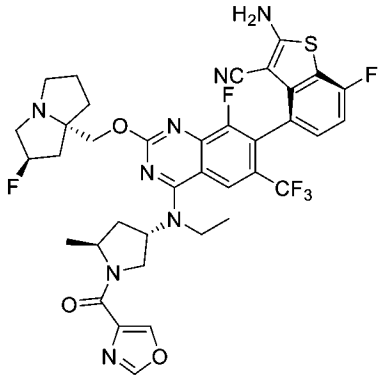
化合物編號	結構	分析數據
902		LCMS m/z [M+1]: 801.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (brs, 0.3H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.32-7.16 (m, 1H), 7.01 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.37-5.29 (s, 0.55H), 5.25-5.16 (m, 0.54H), 5.15-4.98 (m, 1H), 4.44-3.57 (m, 8H), 3.28-2.95 (m, 4H), 2.79-2.60 (m, 3H), 2.69-1.80 (m, 8H), 1.69-1.39 (m, 3H)。
902a		
903		LCMS m/z [M+1]: 744.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.00-5.12 (m, 1H), 4.22-4.30 (m, 2H), 3.85-4.11 (m, 4H), 3.58-3.76 (m, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.12-3.24 (m, 3H), 2.96-3.04 (m, 1H), 2.33-2.58 (m, 3H), 2.09-2.26 (m, 2H), 1.81-2.00 (m, 4H), 1.43-1.50 (m, 3H), 0.83-0.93 (m, 4H)。
903a		

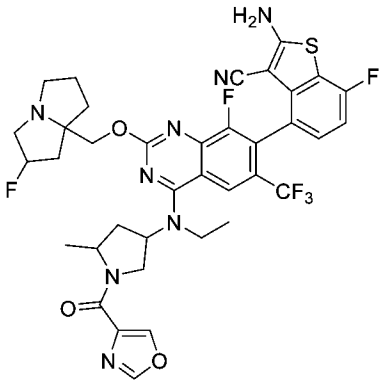
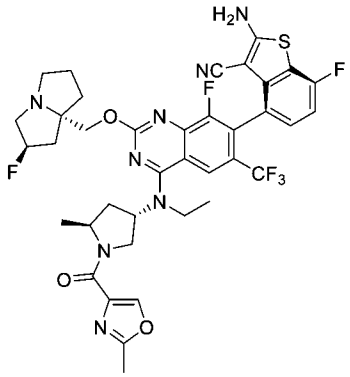
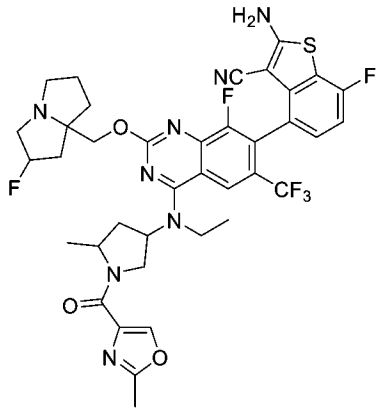
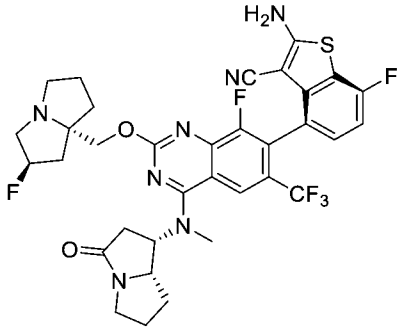
化合物編號	結構	分析數據
904		LCMS m/z [M+1]: 698.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.26-6.33 (m, 1H), 5.35 (s, 0.5H), 5.21 (s, 0.5H), 4.16-4.25 (m, 2H), 3.35-3.48 (m, 2H), 3.16-3.26 (m, 3H), 3.06-3.35 (m, 1H), 2.95-3.02 (m, 1H), 2.13-2.36 (m, 3H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.91-1.99 (m, 2H), 1.84 (d, 3H)。
904a		
905		LCMS m/z [M+1]: 821.0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27-8.12 (m, 1H), 8.12-8.08 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.03-6.99(m, 1H), 5.31 (s, 0.5H), 5.18 (s, 0.5H), 5.05-4.87 (m, 1H), 4.23 (m, 0.5H), 4.16-4.01 (m, 3H), 3.89-3.85 (m, 4H), 3.66 (m, 0.5H), 3.31-3.16 (m, 3H), 3.16-2.96 (m, 1H), 2.53-2.34 (m, 2H), 2.14-1.82 (m, 6H), 1.44-1.08 (m,3H)。
905a		

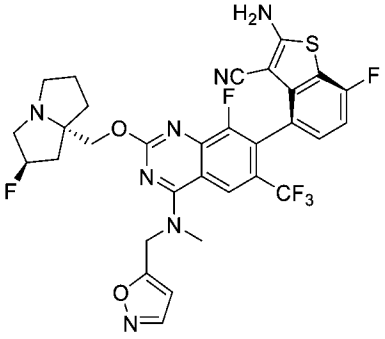
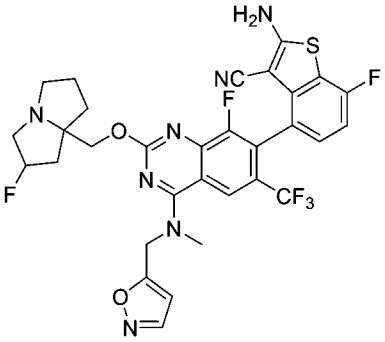
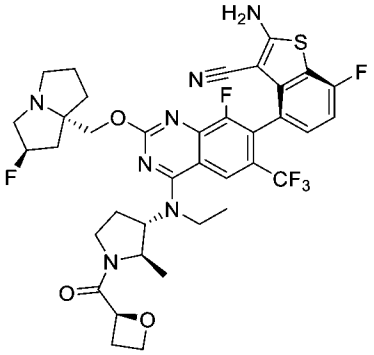
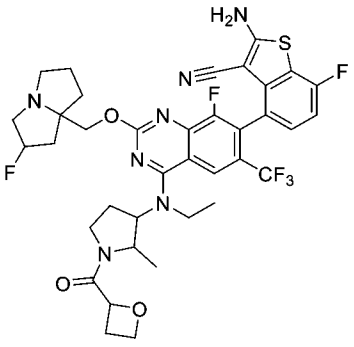
化合物編號	結構	分析數據
906		LCMS m/z [M+1]: 787.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.17-9.15 (m, 1H), 8.54-8.42 (m, 1H), 8.38-8.26 (S, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.03-6.99(m, 1H), 5.32 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 5.19-5.08 (m, 1H), 4.28 (m, 0.5H), 4.28-4.18 (m, 3H), 4.00-3.89 (m, 4H), 3.69 (m, 0.5H), 3.31-3.14 (m, 3H), 2.64 (s, 1H), 2.64-2.22 (m, 2H), 2.13-1.82 (m, 6H), 1.49 (s, 3H)。
906a		
907		LCMS m/z [M+1]: 818.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 1H), 7.07 - 6.94 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.30 - 5.12 (m, 1.5H), 5.06 (s, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.96 - 3.72 (m, 3H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 3.47 - 3.31 (m, 2H), 3.30 - 3.17 (m, 5H), 3.11 - 2.98 (m, 1H), 2.73 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.20 (m, 5H), 2.18 - 1.82 (m, 5H), 1.43 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.28 (s, 3H)。
908		LCMS m/z [M+1]: 673.0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.40 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (dd, J=8.3, 5.1, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.13 (d, J=4.9, 2H), 4.29 (dd, J=34.2, 10.6, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.24 (d, J=19.3, 3H), 3.05 - 2.98 (m, 1H), 2.24 (dd, J=14.3, 10.3, 3H), 2.00 (dd, J=10.6, 6.4, 3H)。

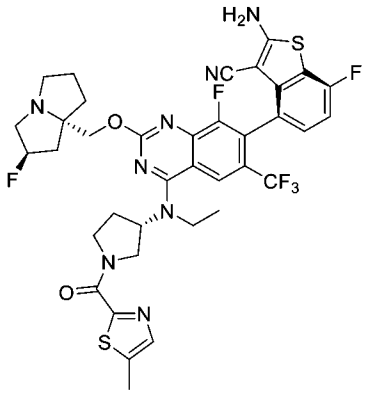
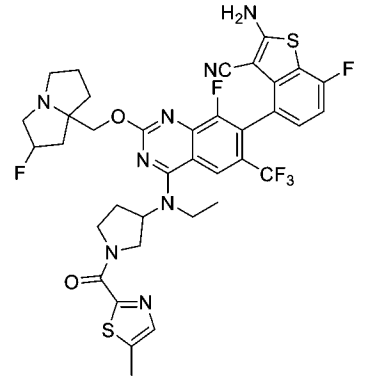
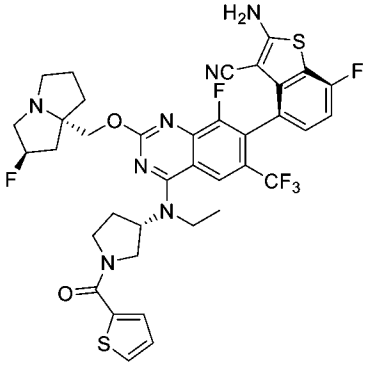
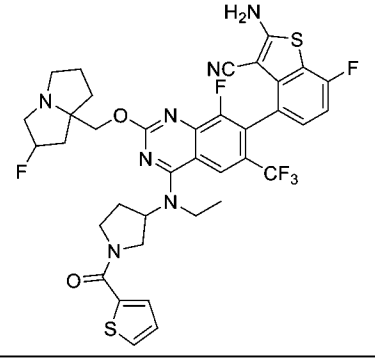
化合物編號	結構	分析數據
908a		
909		LCMS m/z [M+1]: 758.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (d,J = 10.9 Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.38-5.24 (m, 2H), 4.60-4.58 (m, 1H), 4.41-4.39 (m, 1H), 4.37-4.21(m, 2H), 3.98-3.74 (m, 3H), 3.64-3.48 (m, 1H), 3.24-3.20 (m, 2H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.81-2.65 (m, 2H), 2.37-2.05 (m, 4H), 2.00-1.77 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 3H), 1.29-1.27 (m, 3H), 1.00-0.83 (m, 4H)。
909a		
910		LCMS m/z [M+1]: 759.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.35 (s 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 5.16-5.20 (m, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.78 (t, 1H), 3.54-3.67 (m, 5H), 3.12-3.29 (m, 3H),2.98 (s, 1H), 2.66 (d, 2H), 2.23-2.37 (m, 1H), 2.31-2.35(m,3H), 1.82-2.28 (m, 5H), 1.28-1.48(m, 6H)。

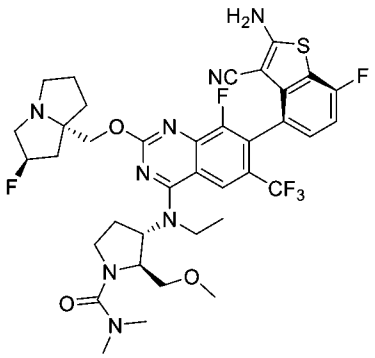
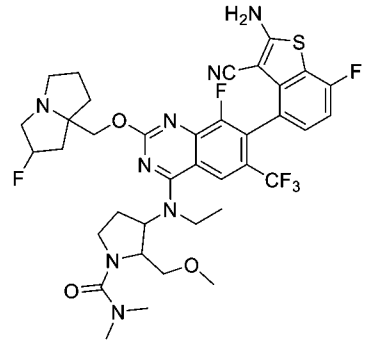
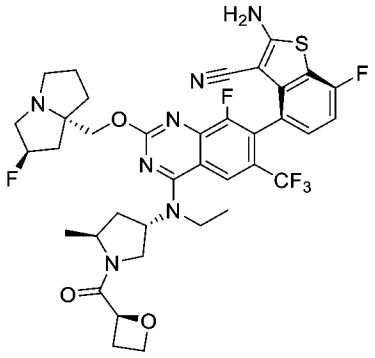
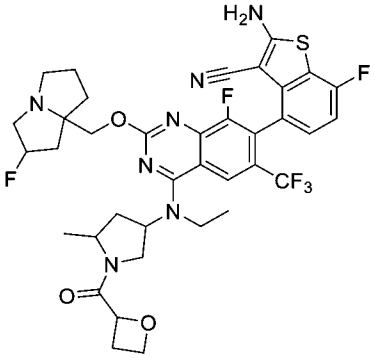
化合物編號	結構	分析數據
910a		
911		LCMS m/z [M+1]: 800.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.30 (d, J = 20.9 Hz, 0.5H), 5.14 (d,J = 20.9 Hz, 0.5H), 5.10 - 5.00 (m, 1H), 4.58 - 4.08 (m, 4H), 4.05 - 3.80 (m, 4H), 3.68 (s, 1H), 3.24 - 3.13 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.70 - 2.39 (m, 5H), 2.30 - 2.01 (m, 3H), 2.00 - 1.77 (m, 3H), 1.51 (s, 3H)。
911a		
912		LCMS m/z [M+1]: 802.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.18-5.22 (m, 1H), 4.20-4.43 (m, 3H), 3.57-4.16 (m, 6H), 3.26 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.99-3.03 (m, 1H), 2.33-2.69 (m, 4H), 2.10-2.28 (m, 5H), 1.87-2.06 (m, 4H), 1.39-1.45 (m, 3H),1.26-1.33(m, 3H)。

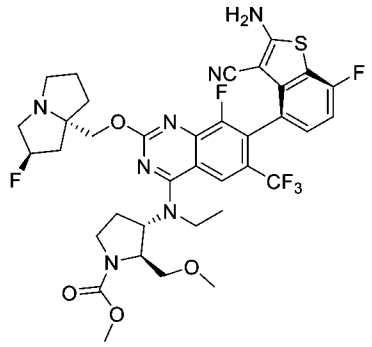
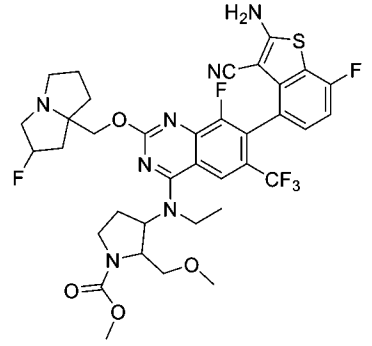
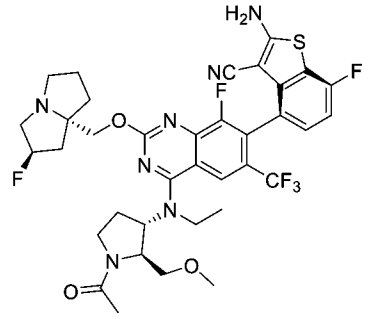
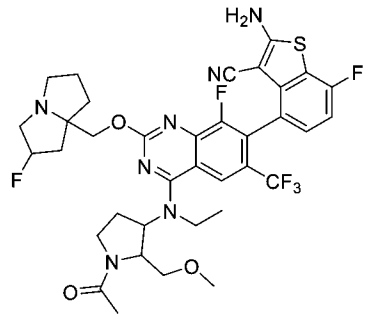
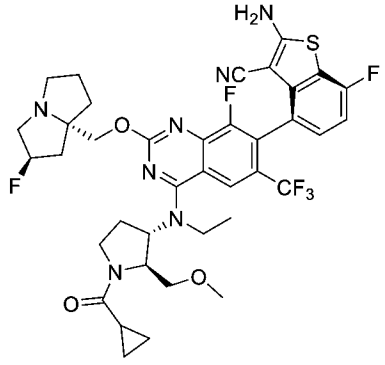
化合物編號	結構	分析數據
912a		
913		LCMS m/z [M+1]: 768.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.18 - 4.93 (m, 2H), 4.75 - 4.57 (m, 1H), 4.27 - 3.61 (m, 9H), 3.50 - 3.35 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.94 - 2.80 (m, 1H), 2.69 - 2.40 (m, 3H), 2.22 - 2.01 (m, 2H), 1.90 - 1.73 (m, 1H), 1.59 - 1.42 (m, 3H)。
913a		
914		LCMS m/z [M+1]: 785.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51-8.40 (m, 1H), 8.33-8.14 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.37-5.16 (m, 2H), 4.74-4.66 (m, 0.54H), 4.59-4.51 (m, 0.53H), 4.41-3.71 (m, 6H), 3.29-3.21 (m, 3H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.88-2.68 (m, 1H), 2.38-1.82 (m, 7H), 1.56-1.40 (m, 3H), 1.42-1.30 (m, 3H)。

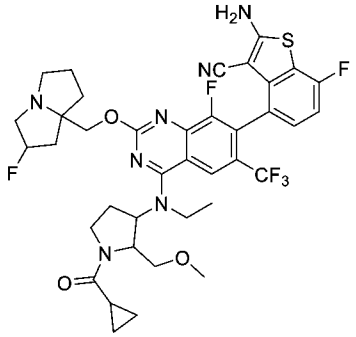
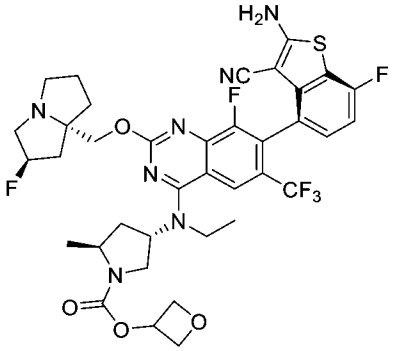
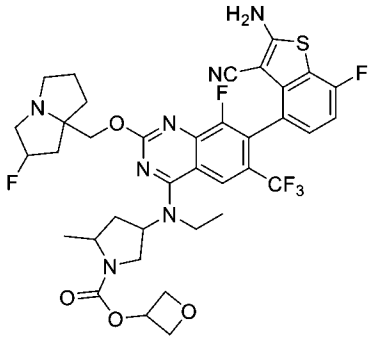
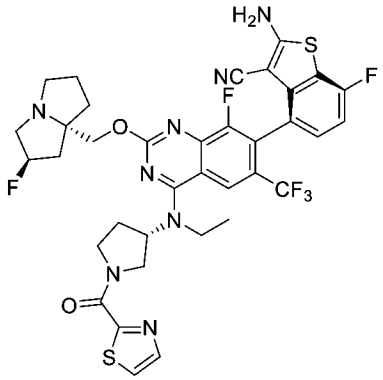
化合物編號	結構	分析數據
914a		
915		LCMS m/z [M+1]: 799.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32-8.17 (m, 2H), 7.28-7.15 (m, 1H), 7.01 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.39-5.21 (m, 2H), 4.69-4.62 (m, 0.58H), 4.50-4.43 (m, 0.59H), 4.35-3.69 (m, 6H), 3.29-3.09 (m, 3H), 3.08-2.96 (m, 1H), 2.84-2.67 (m, 1H), 2.56-2.39 (m, 3H), 2.35-1.84 (m, 7H), 1.49-1.27 (m, 6H)。
915a		
916		LCMS m/z [M+1]: 716.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32-8.21 (S, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.37-5.32 (m, 0.5H), 5.24-5.17 (m, 1.5H), 4.20-4.15 (m, 3H), 3.84-3.79 (m, 4H), 3.25-3.17 (m, 4H), 3.03-2.89 (m, 3H), 2.25-1.89 (m, 10H)。

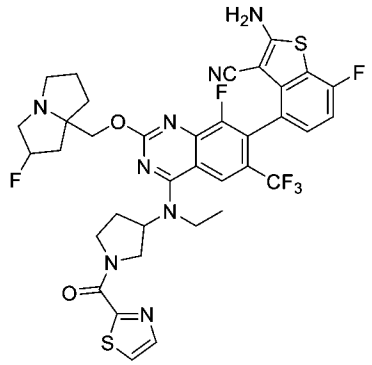
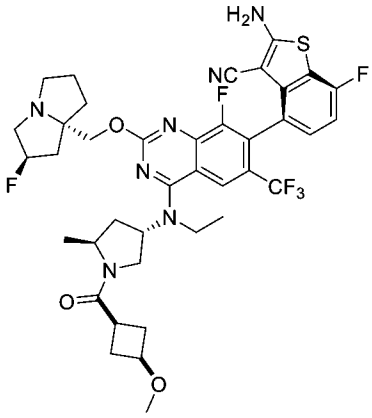
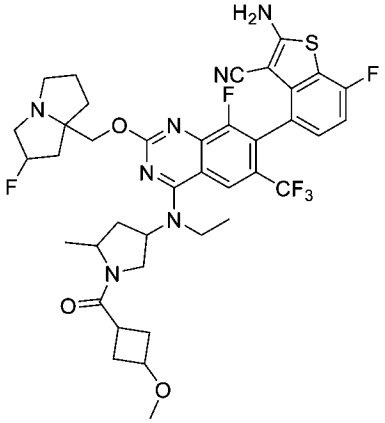
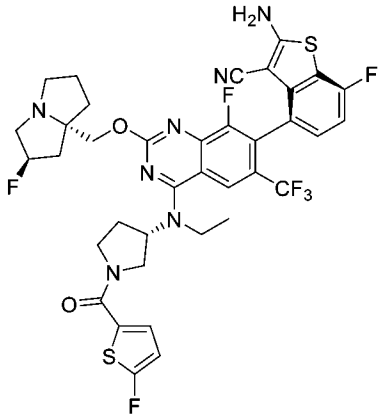
化合物編號	結構	分析數據
917		LCMS m/z [M+1]: 674.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40-8.38(m, 2H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.36-5.15 (m, 3H), 4.24 (dd, J = 23.1, 10.6 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.25-3.20 (m, 3H), 3.03-3.00 (m, 1H), 2.31-1.86 (m, 6H)。
917a		
918		LCMS m/z [M+1]: 774.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.49-5.53 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.71-4.76 (m, 1H), 4.50-4.60 (m, 3H), 4.14-4.27 (m, 2H), 3.74-3.89 (m, 3H), 3.37-3.47 (m, 1H), 3.25-3.26 (m, 2H), 2.94-3.07 (m, 2H), 2.73-2.81 (m, 1H), 2.52-2.61 (m, 1H), 2.25-2.48 (m, 3H), 2.12-2.22 (m, 2H), 1.88-2.02 (m, 3H), 1.29-1.47 (m, 6H)。
918a		

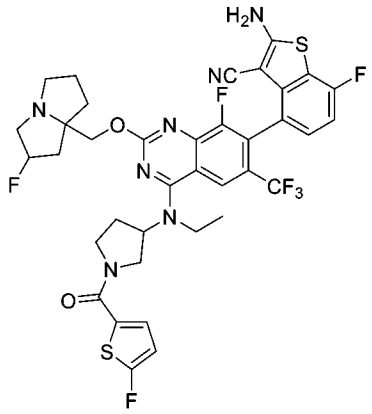
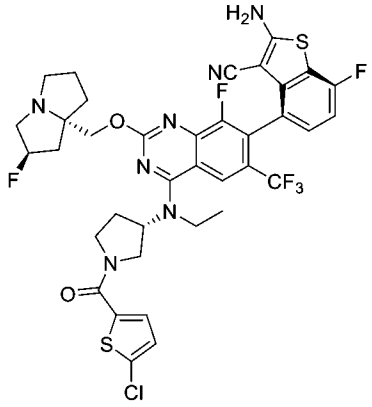
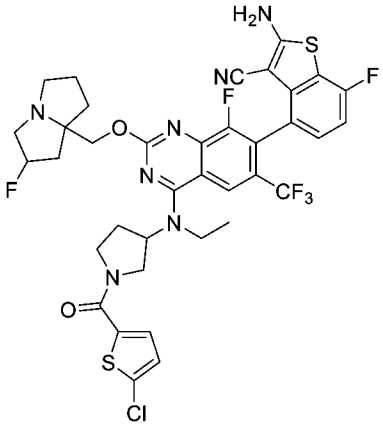
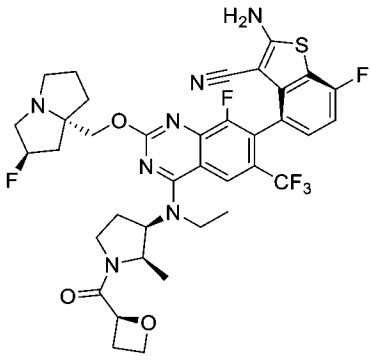
化合物編號	結構	分析數據
919		LCMS m/z [M+1]: 801.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.66 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.15 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 8.7 Hz, 0.5H), 5.18 (d, J = 10.2 Hz, 0.5H), 5.13 - 4.97 (m, 1H), 4.82 - 4.76 (m, 0.5H), 4.72 - 4.64 (m, 0.5H), 4.29 - 4.01 (m, 4H), 3.97 - 3.83 (m, 2H), 3.73 - 3.60 (m, 1H), 3.28 - 3.09 (m, 3H), 2.98 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.68 - 2.36 (m, 5H), 2.32 - 2.02 (m, 3H), 2.00 - 1.76 (m, 3H), 1.56 - 1.43 (m, 3H)。
919a		
920		LCMS m/z [M+1]: 786.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.65-7.75 (m, 2H), 7.13-7.26 (m, 2H), 7.01 (t, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.18 (s, 0.5H), 5.02-5.12 (m, 1H), 4.12-4.52 (m, 4H), 3.85-4.09 (m, 4H), 3.70 (s, 1H), 3.18-3.27 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.55-2.69 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.03-2.29 (m, 3H), 1.78-2.01 (m, 3H), 1.51 (s, 3H)。
920a		

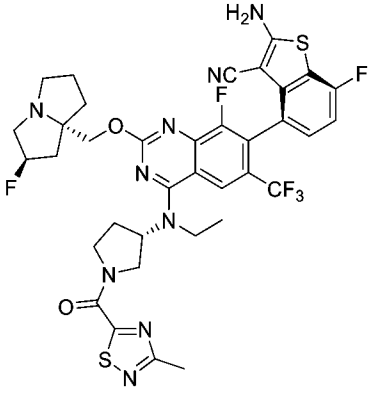
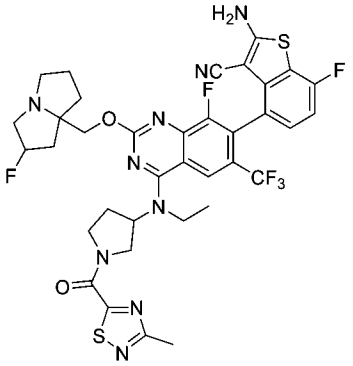
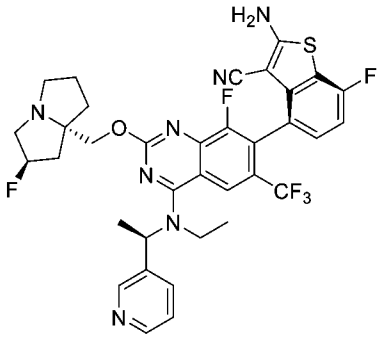
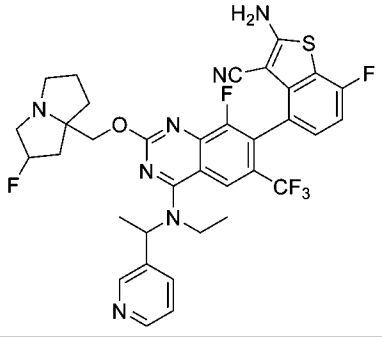
化合物編號	結構	分析數據
921		LCMS m/z [M+1]: 791.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.98-4.91 (m,1H), 4.61-4.59 (m, 1H), 4.31-4.29 (m, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.59-3.51 (m,2H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 5H), 3.04-2.97 (m,1H), 2.87 (s, 6H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.39-2.28 (m,1H), 2.25-1.94 (m,6H), 1.91-1.82 (m,1H), 1.45 (t, 3H)。
921a		
922		LCMS m/z [M+1]: 774.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.59 (t, 0.5H), 5.42 (s, 0.5H), 5.27-5.36 (m, 1H), 5.13-5.25 (m, 1H), 4.63-4.78 (m, 1.5H), 4.53-4.61 (m, 1H), 4.44-4.51 (m, 1H), 4.36-4.41 (m, 1H), 4.29 (d, 0.5H), 4.04-4.13 (m, 1H), 3.74-3.96 (m, 3H), 3.35-3.52 (m, 3H), 3.07-3.17 (m, 1H), 2.82-2.97 (m, 2H), 2.53-2.79 (m, 2H), 2.26-2.45 (m, 2H), 2.13-2.24 (m, 1H), 2.02-2.11 (m, 2H), 1.89-1.99 (m, 1H), 1.38-1.50 (m, 3H), 1.22-1.35 (m, 3H)。
922a		

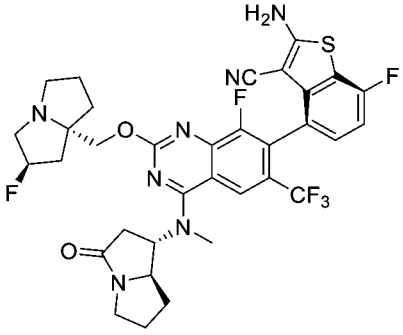
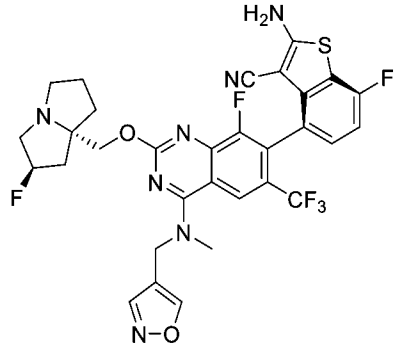
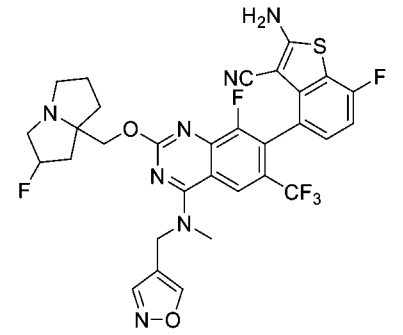
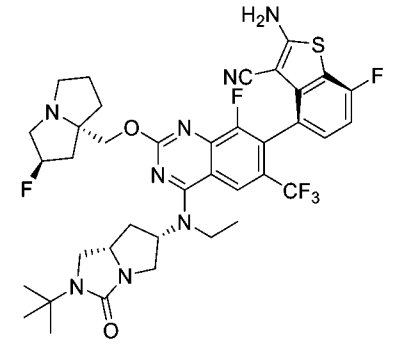
化合物編號	結構	分析數據
923		LCMS m/z [M+1]: 778.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.93-4.89 (m,1H), 4.38-4.21 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.73-3.67 (m, 4H), 3.57-3.56 (m, 1H), 3.49-3.34 (m, 2H), 3.28-3.15 (m, 6H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.62-2.53 (m,1H), 2.37-2.25 (m, 2H), 2.21-1.97 (m, 4H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.46 (t, 3H)。
923a		
924		LCMS m/z [M+1]: 762.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.92-4.88 (m,1H), 4.57-4.46 (m, 1H), 4.28-4.19 (m, 2H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.36-3.31 (m,3H), 3.30-3.22 (m, 3H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.67-2.56 (m,1H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.33-2.19 (m, 2H), 2.18-2.10 (m,4H), 2.04-1.96 (m,2H), 1.94-1.86 (m,1H), 1.48 (t, 3H)。
924a		
925		LCMS m/z [M+1]: 788.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.05-4.95 (m,1H), 4.76-4.69 (m, 0.5H), 4.54-4.51 (m, 0.5H), 4.30-4.11 (m, 3H), 3.97-3.87 (m, 1H), 3.81-3.52 (m, 4H), 3.37-3.35 (m,3H), 3.25-3.21 (m, 3H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.66-2.56 (m,1H), 2.53-2.31 (m, 2H), 2.30-2.05 (m, 3H), 2.01-1.93 (m,2H), 1.91-1.88 (m,1H),

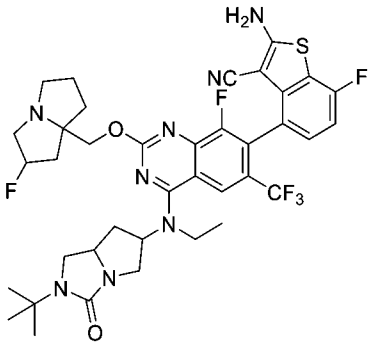
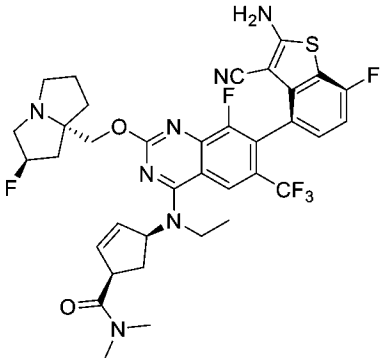
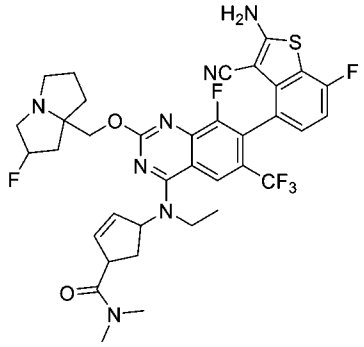
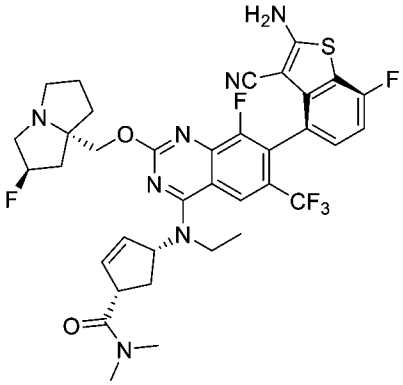
化合物編號	結構	分析數據
		1.51-1.41 (m,3H), 0.95-0.79 (m, 4H)。
925a		
926		LCMS m/z [M+1]: 790.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.47 - 5.35 (m, 1.5H), 5.25 - 5.16 (m, 1.5H), 4.90 (s, 1H), 4.64 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.26 (dt, J = 29.9, 15.0 Hz, 3H), 4.03 - 3.95 (m,0.5H), 3.92 - 3.78 (m, 2.5H), 3.72 - 3.59 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.35 - 1.86 (m, 7H), 1.46 - 1.29 (m, 6H)。
926a		
927		LCMS m/z [M+1]: 787.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 8.02 (d, J = 3.1 Hz, 0.5H), 7.98 (d, J = 3.1 Hz, 0.5H), 7.84 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.21 (T, J = 5.1 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.29 (s, 0.5H), 5.15 (s, 0.5H), 5.12 - 5.00 (m, 1H), 4.33 - 4.03 (m, J = 43.0, 12.3 Hz, 5H), 3.98 - 3.83 (m, J = 14.2, 7.0 Hz, 3H), 3.78 - 3.51 (m, 1H), 3.15 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.66 - 2.42 (m, 2H), 2.20 (t, J = 26.1 Hz, 2H), 2.04 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.80 (s, 1H), 1.52 (s, 3H)。

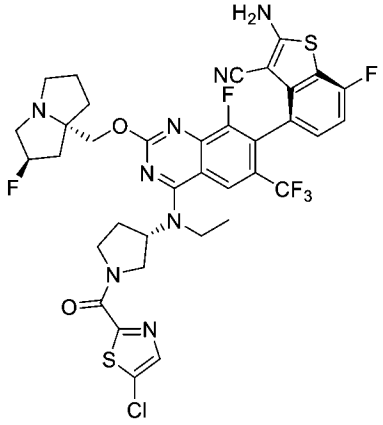
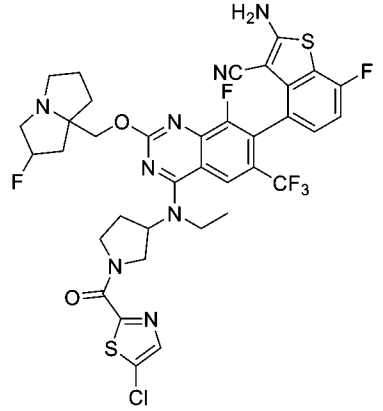
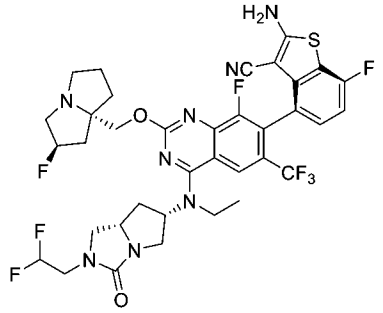
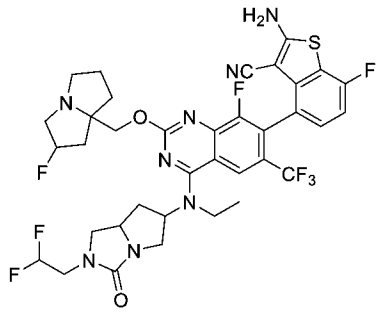
化合物編號	結構	分析數據
927a		
928		LCMS m/z [M+1]: 802.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.40-5.18 (m, 2H), 4.44-4.21 (m, 3H), 3.98-3.64 (m, 5H), 3.32-3.30(m, 2H), 3.25-3.23 (m, 4H), 3.09-3.03 (m, 1H), 3.03-2.79 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 2H), 2.29-1.88 (m, 9H), 1.46-1.40 (m, 3H), 1.31-1.23 (m, 3H)。
928a		
929		LCMS m/z [M+1]: 820.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.53-7.49 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.11-7.00 (m, 2H), 5.32 (s, 0.5H), 5.19 (s, 0.5H), 5.05(s, 1H), 4.31-4.16 (m, 3H), 3.90-3.86 (m, 3H), 3.64-3.48 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.75-1.83 (m, 8H), 1.52 (s, 3H)。

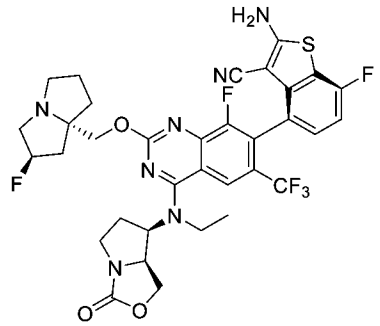
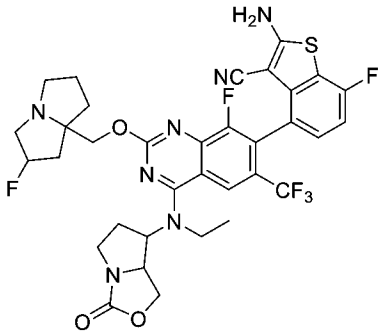
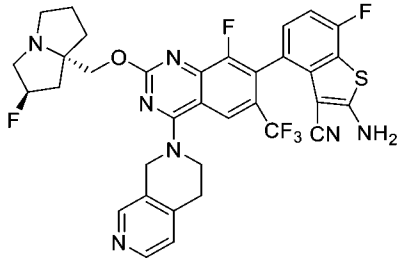
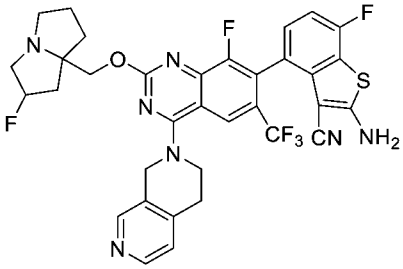
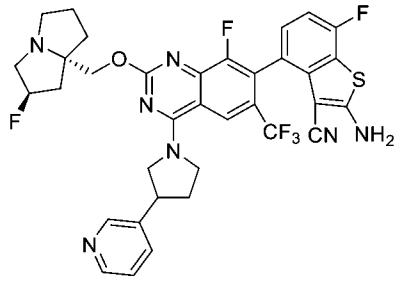
化合物編號	結構	分析數據
929a		
930		LCMS m/z [M+1]: 804.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.32 (s, 0.5H), 5.18(s, 0.5H), 5.05 (m, 1H), 4.58-4.42 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 2H), 4.03-3.59 (m, 5H), 3.22-3.13 (m, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.63-1.82 (m, 8H), 1.51 (s, 3H)。
930a		
931		LCMS m/z [M+1]: 774.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (d, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.49-5.31 (m, 1.5H), 5.26-5.20 (m, 0.5H), 4.78-4.56 (m, 3H), 4.37-4.24 (m, 2H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.95-3.75 (m, 2H), 3.72-3.53 (m, 2H), 3.27-3.22 (m, 2H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.40-2.17 (m, 3H), 2.05-1.83 (m, 4H), 1.41-1.33 (m, 3H), 1.09-0.93 (m, 3H)。

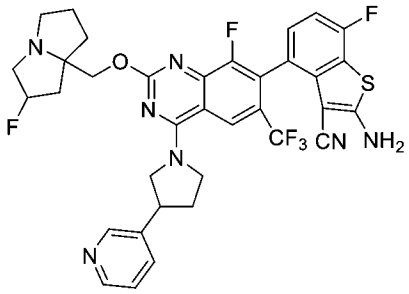
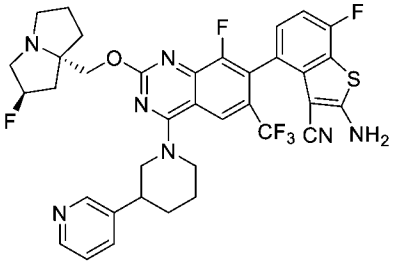
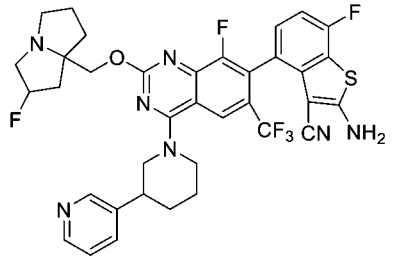
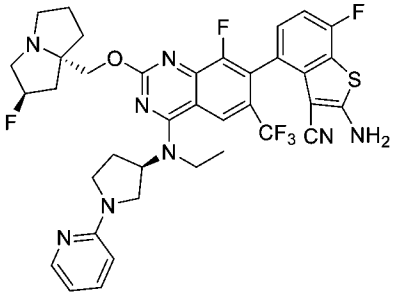
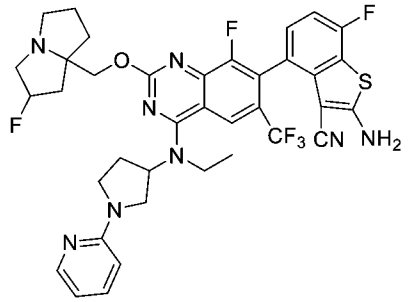
化合物編號	結構	分析數據
932		LCMS m/z [M+1]: 802.4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.27 (s, 1H), 7.21 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.02 (t, J=9.2 Hz, 1H), 5.30 (d, J=53.2 Hz, 1H), 5.12 - 5.04 (m, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 3H), 4.11 (s, 1H), 3.93 - 3.92 (m, 2.5H), 3.73 (s, 0.5H), 3.27 - 3.20 (m, 3H), 3.05 (s, 1H), 2.70 (d, J=23.2 Hz, 3H),3.27 - 3.18 (m, 4H), 2.15 - 2.11 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 2H) ,1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.55 - 1.49 (m, 3H)。
932a		
933		LCMS m/z [M+1]: 712.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.09-8.27 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.04 (t, 1H), 5.72-5.74 (m, 1H), 5.65 (s, 0.5H), 5.52 (s, 0.5H), 4.81 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 3.87-4.06 (m, 5H), 3.47-3.562 (m, 1H), 2.61-2.78 (m, 2H), 2.42-2.51 (m, 1H), 2.34-2.38 (m, 2H), 2.13-2.24 (m, 1H), 1.64 (d, 1H), 1.51-1.59 (m, 6H)。
933a		

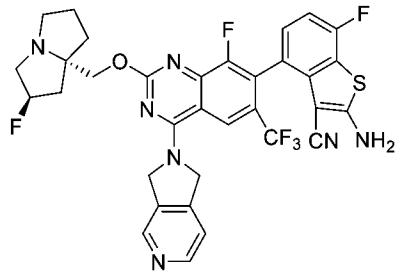
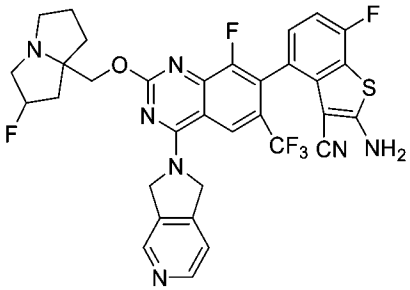
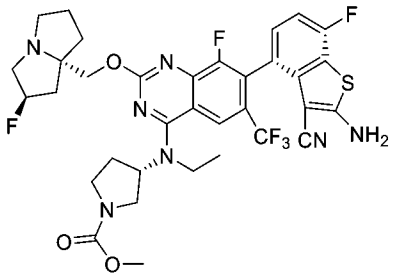
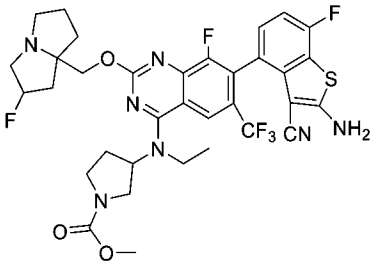
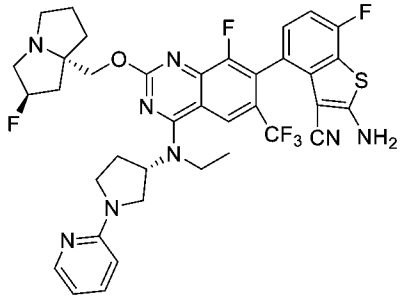
化合物編號	結構	分析數據
934		LCMS m/z [M+1]: 716.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32-8.21 (S, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.36-5.27 (m, 0.5H), 5.26-5.17 (m, 1.5H), 4.25-4.16 (m, 3H), 3.83-3.31 (m, 4H), 3.30-3.05 (m, 5H), 3.05-2.88 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 5H), 2.11-1.70 (m, 5H)。
935		LCMS m/z [M+1]: 674.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.85 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H),7.18-7.23 (m, 1 H), 6.98-7.04 (m, 1 H), 5.42 (s, 0.5 H), 5.29 (s, 0.5 H), 4.89-5.01 (m, 2 H), 4.29-4.45 (m, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 3.36-3.45 (m, 2 H), 3.31-3.32 (m, 1 H), 3.08-3.16 (m, 1 H), 1.90-2.38 (m, 6 H)。
935a		
936		LCMS m/z [M+1]: 787.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.4, 8.5 Hz, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.34 - 5.25 (m, J = 15.1, 7.9 Hz, 1H), 5.24 (s, 0.5H), 4.34 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.86 - 3.74 (m, J = 12.4, 6.3 Hz, 2H), 3.72 - 3.63 (m, J = 10.0, 7.7 Hz, 2H), 3.60 - 3.46 (m, 3H), 3.29 - 3.20 (m, J = 19.9 Hz, 3H), 3.06 - 2.99 (m, J = 9.5, 5.7 Hz, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.26 - 2.21 (m, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, J = 10.9, 6.3 Hz, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.36 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

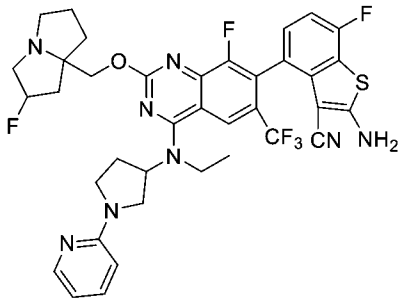
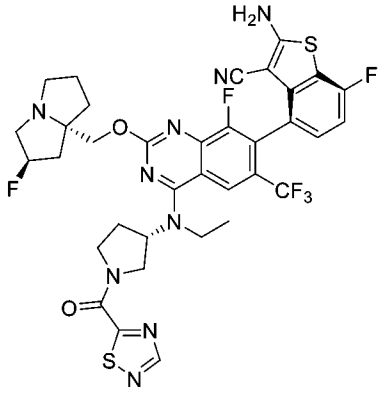
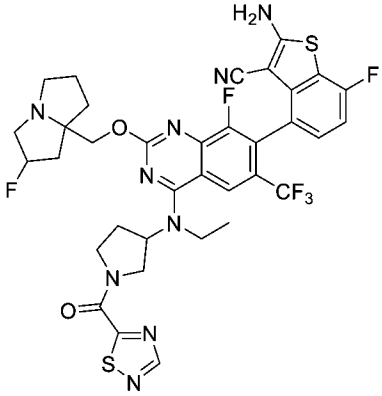
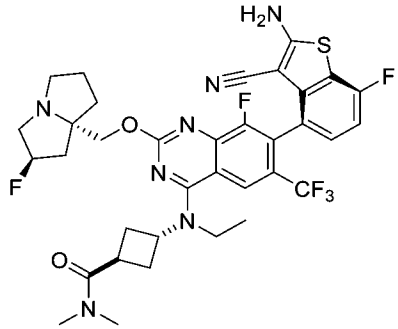
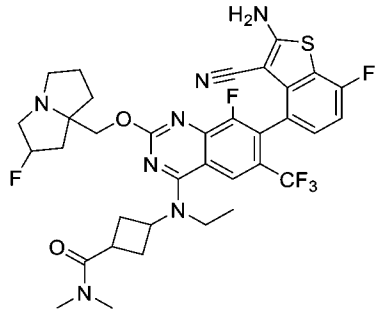
化合物編號	結構	分析數據
936a		
937		LCMS m/z [M+1]: 744.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.29 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.3, 5.0, 1H), 7.01 (dd, J=9.4, 8.5, 1H), 6.08 - 5.97 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 4.42 (d, J=10.9, 1H), 4.30 (d, J=10.9, 1H), 4.03 (d, J=7.2, 1H), 3.85 (dt, J=22.9, 7.3, 2H), 3.53 - 3.32 (m, 3H), 3.21 (d, J=10.5, 3H), 3.10 (d, J=5.9, 1H), 3.02 - 2.85 (m, 4H), 2.47 - 2.28 (m, 2H), 2.19 (dt, J=12.8, 6.3, 2H), 2.09 - 2.02 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.40 (t, J=6.9, 3H)。
937a		
938		LCMS m/z [M+1]: 744.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.04-5.96 (m, 2H), 5.78-5.72 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.37-4.26 (m, 2H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.35-2.18 (m, 4H), 2.05-1.91 (m, 4H), 1.41-1.36 (m, 3H)。

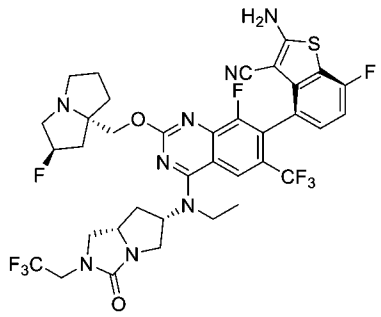
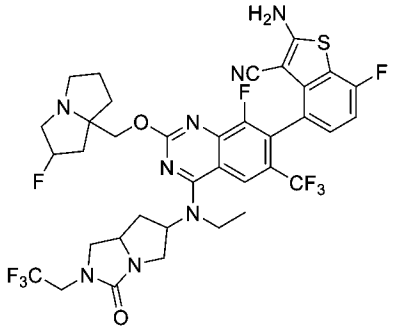
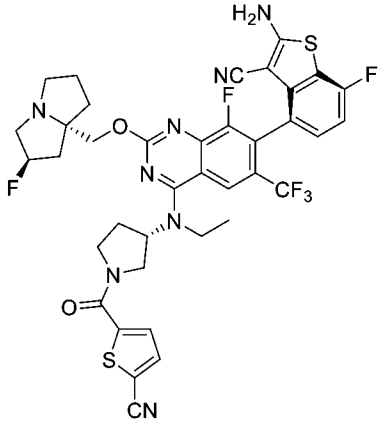
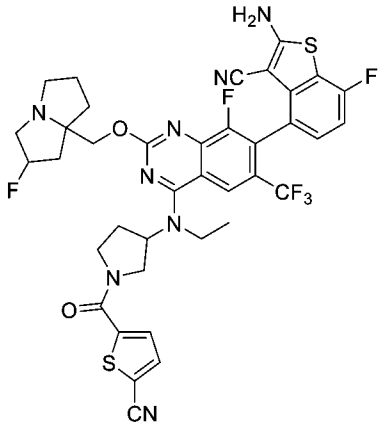
化合物編號	結構	分析數據
939		LCMS m/z [M+1]: 821.4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.20 (s, 0.5H), 5.11-4.98(m, 1H), 4.84-4.77 (m, 0.6H), 4.73-4.65 (m, 0.5H), 4.31-4.17 (m, 3H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.99-3.83 (m, 2H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.27-3.11(m, 3H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.66-2.38 (m, 2H), 2.34-2.02 (m, 3H), 1.99-1.69 (m, 3H), 1.53-1.49 (m, 3H)。
939a		
940		LCMS m/z [M+1]: 795.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 1H), 6.03 (t, J = 55.4 Hz, 1H), 5.46 - 5.12 (m, 2H), 4.41 - 4.20 (m, 2H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 3.86 - 3.73 (m, 2H), 3.73 - 3.52 (m, 6H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.44 - 2.24 (m, 3H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 3H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。
940a		

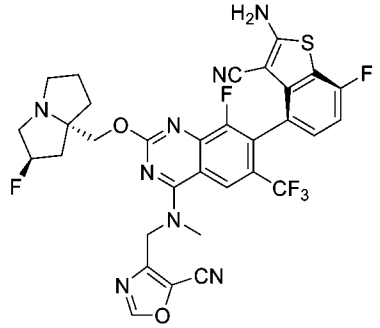
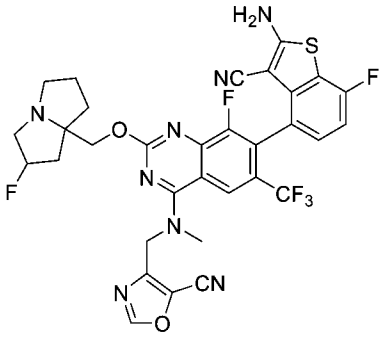
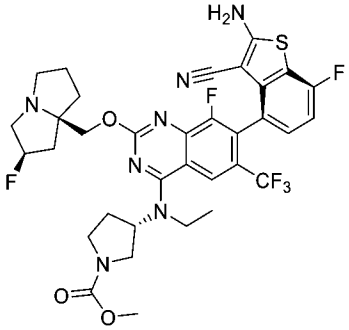
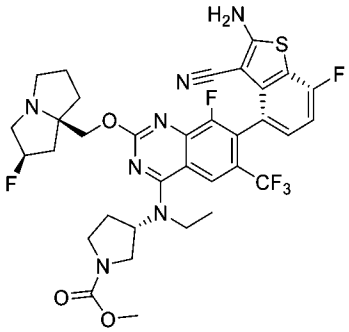
化合物編號	結構	分析數據
941		LCMS m/z [M+1]: 732.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 1H), 5.51 (s, 0.5H), 5.37 (s, 0.5H), 4.73 (s, 1H), 4.61 - 4.35 (m, 4H), 4.10 - 3.98 (m, 2H), 3.97 - 3.49 (m, 5H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 2.72 - 2.53 (m, 2H), 2.51 - 2.26 (m, 3H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.51 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。
941a		
942		LCMS m/z [M+1]: 696.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.60-8.65 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.04 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 5.30-5.40 (m, 2H), 4.66-4.81 (m, 2H), 4.28-4.38 (m, 2H), 3.85-4.07 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.16-2.76 (m, 6H)。
942a		
943		LCMS m/z [M+1]: 710.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.47-8.56 (m, 2H), 7.92-7.98 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 51.4 Hz, 1H), 4.80-4.55 (m, 3H), 4.24-4.42 (m, 2H), 4.10-4.23 (m, 1H), 3.84-3.99 (m, 4 H), 3.40-3.50 (m, 1H), 2.56-2.71 (m, 3H), 2.29-2.46 (m, 4H), 2.07-2.20 (m, 1H)。

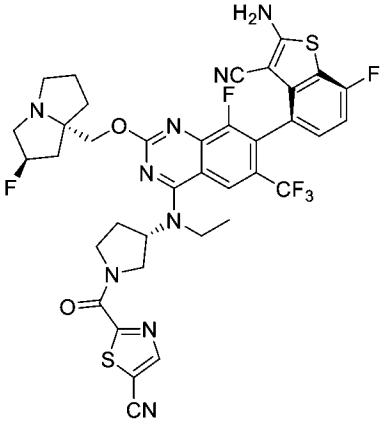
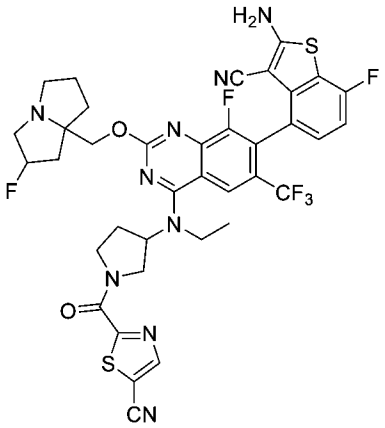
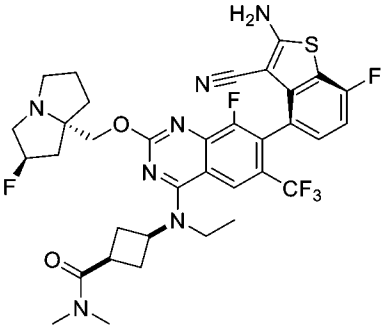
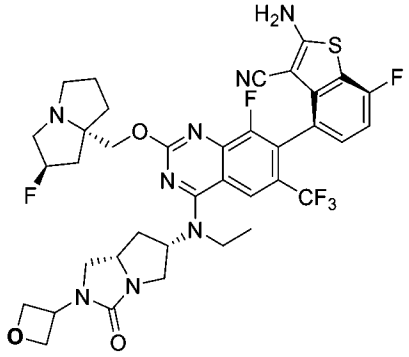
化合物編號	結構	分析數據
943a		
944		LCMS m/z [M+1]: 724.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.70-8.74 (m, 1H), 8.52-8.58 (m, 1H), 8.15-8.19 (m, 1H), 7.92-7.98 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 51.4 Hz, 1H), 4.55-4.75(m, 4H), 3.82-4.08 (m, 3H), 3.42-3.68 (m, 4H), 2.54-2.79 (m, 2H), 2.25-2.48 (m, 4H), 1.89-2.18 (m, 4H)。
944a		
945		LCMS m/z [M+1]: 753.4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.15 - 7.99 (m, 1H), 7.96 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 1H), 7.18 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.14 - 6.85 (m, 2H), 5.61 - 5.46 (m, 1H), 5.34 - 5.22 (m, 1H), 4.79 - 4.42 (m, 2H), 4.16 (dd, J = 21.9, 11.5 Hz, 1H), 4.12 - 3.53 (m, 7H), 3.73 (dd, J = 18.3, 8.5 Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 2.87 - 2.39 (m, 4H), 2.47 - 2.14 (m, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.49 (dt, J = 60.4, 30.1 Hz, 3H)。
945a		

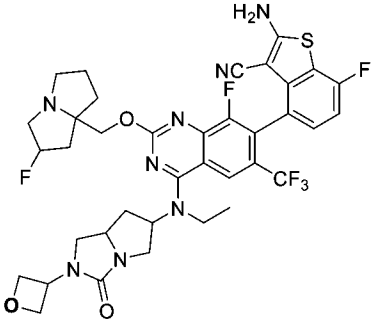
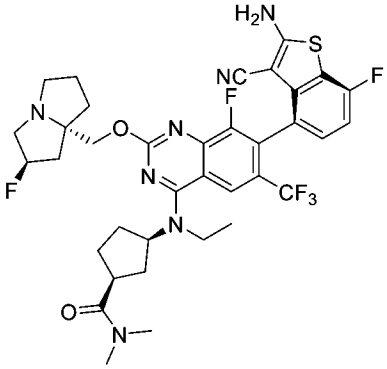
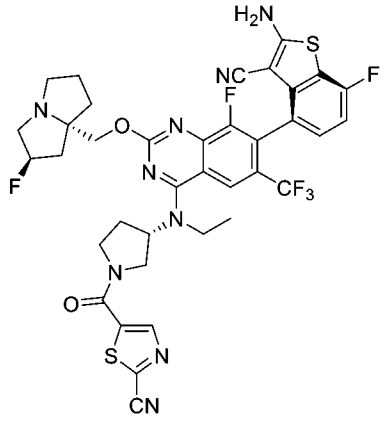
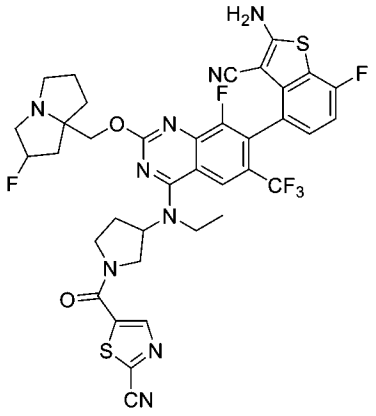
化合物編號	結構	分析數據
946		LCMS m/z [M+1]: 682.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 8.67-8.72 (m, 2H),7.90-7.93 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.04 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.55-5.67 (m, 5H), 4.66-4.85 (m, 2H), 3.88-4.11 (m, 3H), 3.45-3.49 (m, 1H), 2.16-2.76 (m, 6H)。
946a		
947		LCMS m/z [M+1]: 734.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl): δ 8.29 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.03 (t, J= 8.86 Hz, 1H), 5.56 (d, J= 51.60 Hz, 1H), 5.02-5.08 (m, 1H), 4.66 (S, 2H), 3.43-4.04 (m, 13H), 2.16-2.76 (m, 8H), 1.48 (t, J= 6.96 Hz, 3H)。
947a		
948		LCMS m/z [M+1]: 753.4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.02 - 8.07 (m, 1H), 7.96 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.17 - 7.25 (m, 2H), 6.97 - 7.06 (m, 2H), 5.52 (d, J = 52.3 Hz, 1H), 5.28 - 5.34 (m, 1H), 4.61 - 4.73 (m, 2H), 4.3 - 4.21 (m, 1H), 3.81 - 4.03 (m, 7H), 3.69 - 3.77 (m, 1H), 3.42 - 3.49 (m, 1H), 2.53 - 2.71 (m, 4H), 2.26 - 2.39 (m, 3H), 2.08 - 2.18 (m, 1H), 1.49 - 1.55 (m, 3H)。

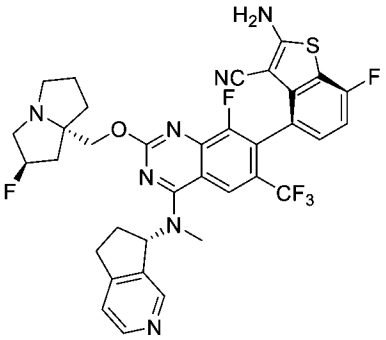
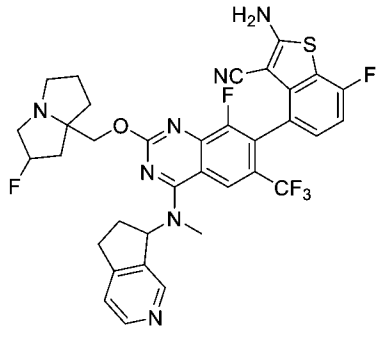
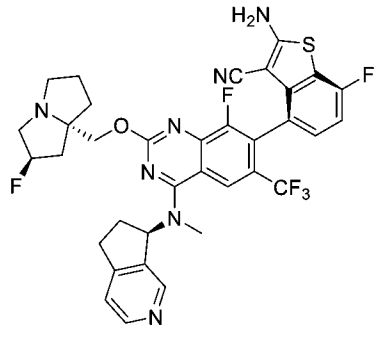
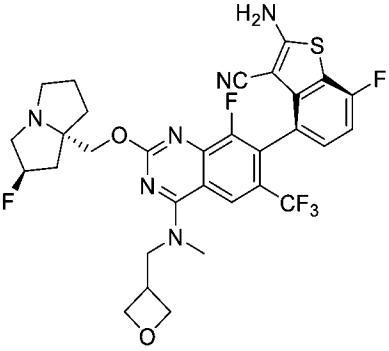
化合物編號	結構	分析數據
948a		
949		LCMS m/z [M+1]: 788.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.00-8.83 (m, 1H), 8.58-8.44 (brs, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.27-7.15 (m, 1H), 7.01 (t, J =8.8 Hz, 1H), 5.39-5.24 (m, 1H), 5.15-5.03 (m, 1H), 4.82-4.64 (m, 1H), 4.46-3.66 (m, 7H), 3.47-3.31 (m, 3H), 3.14-2.99 (m, 1H), 2.68-1.94 (m, 7H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.65-1.34 (m, 3H)。
949a		
950		LCMS m/z [M+1]: 732.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21-8.17 (S, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.37-5.32 (S, 0.5H), 5.23 (S, 0.5H), 4.90 (S, 1H), 4.30-4.22 (m, 2H), 3.97-3.83 (m, 2H), 3.37-3.31 (m, 2H), 3.31-3.17(m, 3H), 2.97-2.95 (m, 6H), 2.68-2.60 (m, 4H), 2.24-2.13 (m, 3H), 2.13-1.88 (m, 3H), 1.40-1.28 (m, 3H)。
950a		

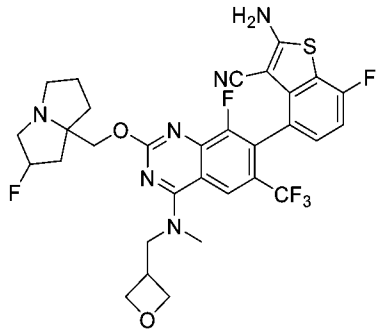
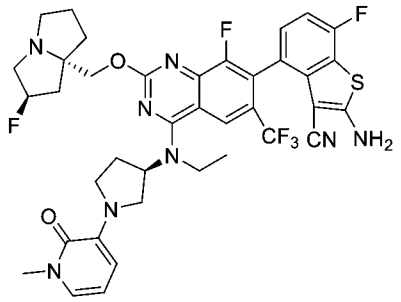
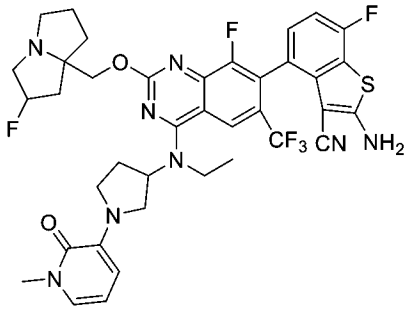
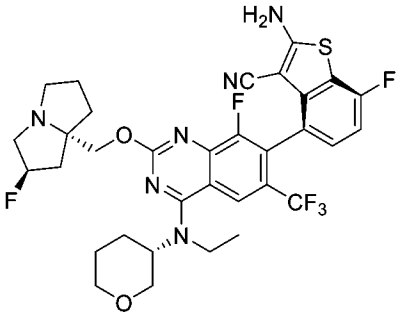
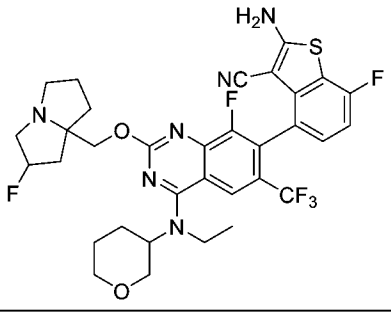
化合物編號	結構	分析數據
951		LCMS m/z [M+1]: 813.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.26-5.35 (m, 1H), 5.25 (s, 0.5H), 4.34 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 3.88-4.08 (m, 3H), 3.75-3.86 (m, 2H), 3.67-3.74 (m, 1H), 3.53-3.65 (m, 3H), 3.19-3.29 (m, 3H), 2.99-3.08 (m, 1H), 2.37-2.46 (m, 1H), 2.27-2.36 (m, 1H), 2.22-2.26 (m, 1H), 2.13-2.21 (m, 1H), 1.86-2.05 (m, 4H), 1.37 (t, 3H)。
951a		
952		LCMS m/z [M+1]: 811.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.68-7.80 (m, 2H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.33 (s, 0.5H), 5.17 (s, 0.5H), 5.06 (t, 1H), 4.40 (s, 0.5H), 4.11-4.30 (m, 3H), 3.84-4.05 (m, 4H), 3.72 (s, 0.5H), 3.12-3.24 (m, 3H), 2.99 (s, 1H), 2.40-2.68 (m, 2H), 1.81-2.27 (m, 6H), 1.49 (m, 3H)。
952a		

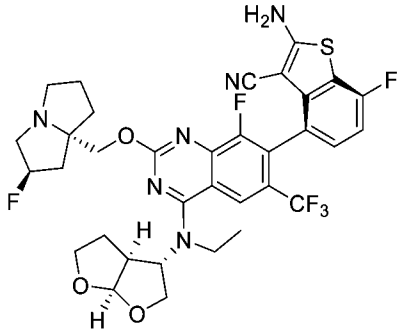
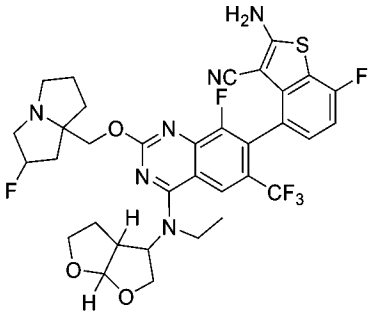
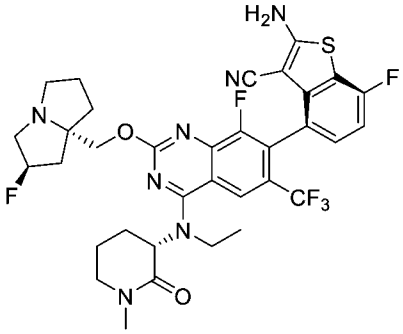
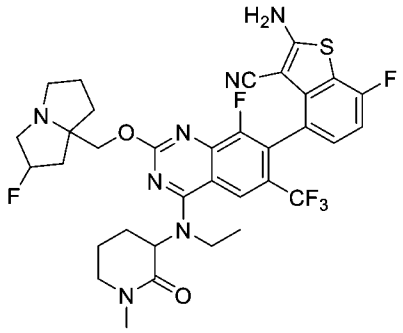
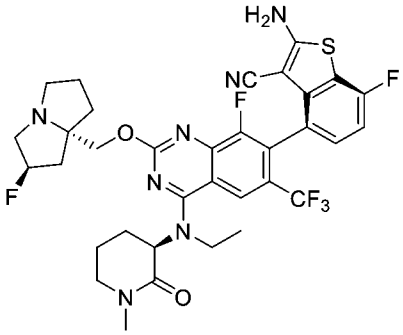
化合物編號	結構	分析數據
953		LCMS m/z [M+1]: 699.0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.26-5.19 (m, 1.5H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.25-4.18 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.26-3.16 (m, 3H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 1H)。
953a		
954		LCMS m/z [M+1]: 734.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.88Hz, 1H), 5.51 (d, J = 50.84 Hz, 1H), 5.00-5.04 (m, 1H)。4.67-4.75 (m, 2H)。3.43-4.02 (m, 13H), 2.10-2.66 (m, 8H), 1.46-1.50 (m, 3H)。
955		LCMS m/z [M+1]: 734.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, J = 9.14Hz, 1H), 5.35 (d, J = 50.84 Hz, 1H), 5.05-5.09 (m, 1H)。4.38-4.57 (m, 2H)。3.44-3.93 (m, 10H), 2.84-3.17 (m, 3H), 1.85-2.85 (m, 8H), 1.43-1.46 (m, 3H)。

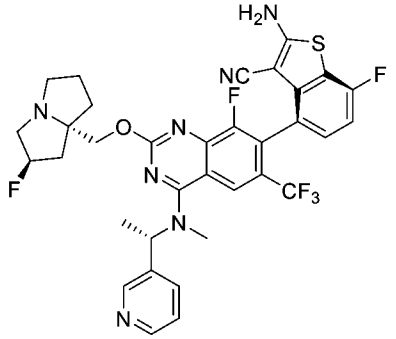
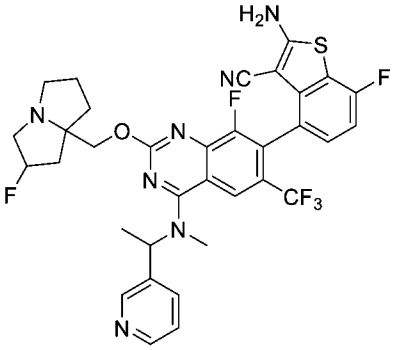
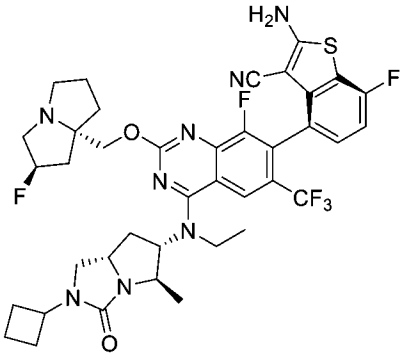
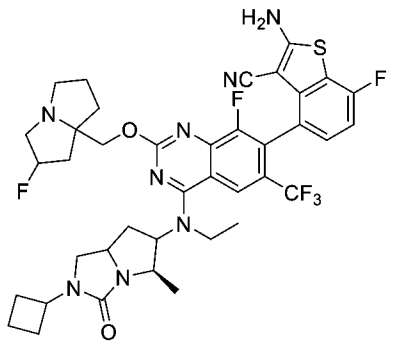
化合物編號	結構	分析數據
956		LCMS m/z [M+1]: 812.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.52-8.59 (m, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.16-7.24 (m, 1 H), 6.95-7.04 (m, 1 H), 5.32 (s, 0.5 H), 5.19 (s, 0.5 H), 5.00-5.13 (m, 1 H), 4.66-4.81 (m, 1 H), 4.06-4.32 (m, 4 H), 3.85-3.94 (m, 2 H), 3.65-3.79 (m, 1 H), 3.10-3.24 (m, 3 H), 2.95-3.01 (m, 1 H), 2.40-2.62 (m, 2 H), 2.21-2.36 (m, 1 H), 2.14-2.21 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 1 H), 1.79-1.98 (m, 3 H), 1.41-1.53 (m, 3 H)。
956a		
957		LCMS m/z [M+1]: 732.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.19 (s, 1 H), 7.17-7.25 (m, 1 H), 6.96-7.05 (s, 1 H), 5.39 (s, 0.5 H), 5.26 (s, 0.5 H), 4.69-5.81 (m, 1 H), 4.22-4.40 (m, 2 H), 3.86-4.00 (m, 2 H), 3.18-3.28 (m, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 2.67-2.79 (m, 2 H), 2.47-2.65 (m, 2 H), 2.11-2.37 (m, 3 H), 1.88-2.05 (m, 3 H), 1.35-1.39 (m, 3 H)。
958		LCMS m/z [M+1]: 787.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.20-5.27 (m, 1.5H), 5.09-5.16 (m, 1H), 4.88-4.90 (m, 2H), 4.71-4.84 (m, 2H), 4.30 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 3.96-4.03 (m, 1H), 3.91 (t, 1H), 3.72-3.80 (m, 2H), 3.55-3.68 (m, 3H), 3.18-3.24 (m, 3H), 2.97-3.04 (m, 1H), 2.33-2.42 (m, 1H), 2.21-2.32 (m, 2H), 2.12-2.16 (m,1H), 1.94-2.06 (m, 3H), 1.84-1.92 (m, 1H), 1.36 (t, 3H)。

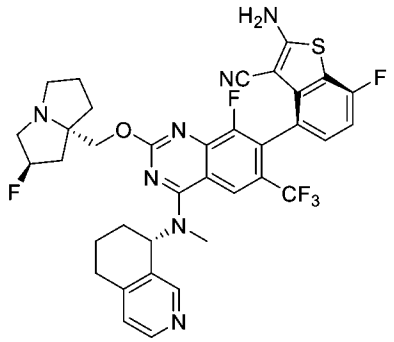
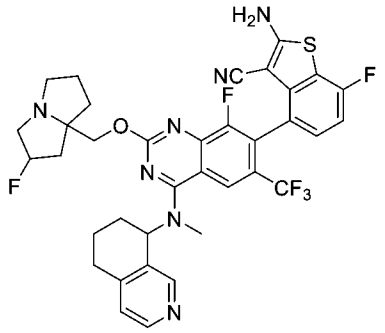
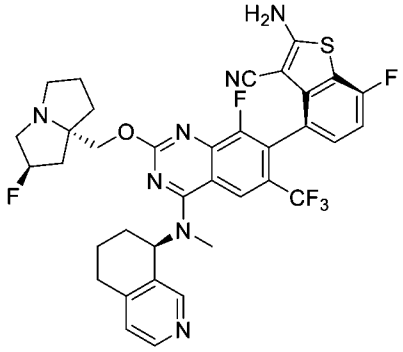
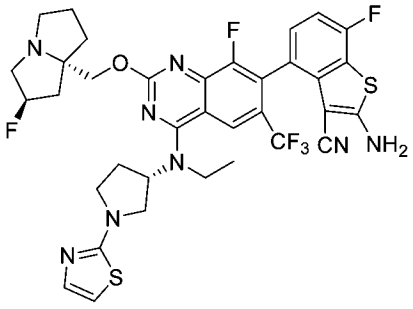
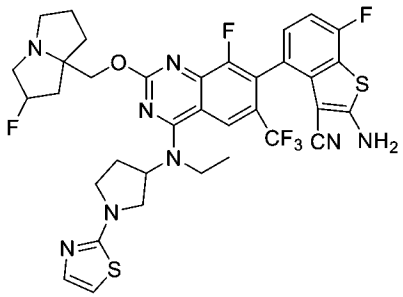
化合物編號	結構	分析數據
958a		
959		LCMS m/z [M+1]: 747.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.22 (s, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 4.91 (s, 1H), 4.36 (dd, J=29.9 Hz, 10.9, 2H), 3.87 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 3H), 3.13 (d, J=9.9 Hz, 4H), 2.96 (d, J=8.0 Hz, 3H), 2.47 - 1.98 (m, 12H), 1.44 (t, J=6.9 Hz, 3H)。
960		LCMS m/z [M+1]: 812.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.53 (d, J=14.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 5.34 (d, J=4.5 Hz, 0.5H), 5.21 (s, 0.5H), 5.08 (dd, J=15.6 Hz, 7.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.17 (m, 3H), 3.89 (dddd, J=56.4 Hz, 52.6 Hz, 34.2 Hz, 10.1 Hz, 5H), 3.28 - 2.94 (m, 4H), 2.68 - 2.43 (m, 2H), 2.34 - 1.88 (m, 6H), 1.54 - 1.42 (m, 3H)。
960a		

化合物編號	結構	分析數據
961		LCMS m/z [M+1]: 710.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.96 (m, J = 9.4, 8.4 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.21 (d, J = 2.0 Hz, 0.5H), 4.30 - 4.18 (m, J = 10.4 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.11 - 3.05 (m, 1H), 3.02 - 2.94 (m, J = 9.4, 5.5 Hz, 1H), 2.79 - 2.71 (m, J = 12.3, 8.8, 4.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.04 (m, 5H), 2.01 - 1.92 (m, J = 12.7, 6.5 Hz, 2H), 1.90 - 1.81 (m, J = 13.9, 7.0 Hz, 1H)。
961a		
962		LCMS m/z [M+1]: 710.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.16 (m, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 9.4, 8.4 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 4.31 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.21 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.14 - 3.07 (m, 1H), 3.03 - 2.95 (m, J = 9.5, 5.6 Hz, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.45 - 2.06 (m, 5H), 2.00 - 1.90 (m, J = 16.2, 7.3 Hz, 2H), 1.89 - 1.81 (m, 1H)。
963		LCMS m/z [M+1]: 663.0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.49 (s, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 5.65 (s, 0.5H), 5.51 (s, 0.5H), 4.99 - 4.89 (m, 1H), 4.85 - 4.84 (m, 1H), 4.55 - 4.43 (m, 1H), 4.09 - 3.91 (m, 4H), 3.90 - 3.85 (m, 3H), 3.85 - 3.72 (m, 4H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.50 - 2.31 (m, 3H), 2.22 - 2.13 (m, 1H)。

化合物編號	結構	分析數據
963a		
964		LCMS m/z [M+1]: 783.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70-6.77 (m, 1H), 6.34 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 52.0 Hz, 1H), 5.08-5.13 (m, 1H), 4.66-4.81 (m, 2H), 3.77-4.26 (m, 6H), 3.44-3.61 (m, 5H), 3.15-3.27 (m, 2H), 2.15-2.76 (m, 4H), 2.21-2.31 (m, 3H), 2.01-2.05 (m, 1H), 1.53 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。
964a		
965		LCMS m/z [M+1]: 691.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.20 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.32 (dd, J=23.4, 10.7 Hz), 4.08-4.06 (m, 1H), 3.92-3.76 (m, 4H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.31-3.25 (M, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.42-2.15 (m, 5H), 2.06-1.80 (m, 5H), 1.42 (t, J=6.9 Hz, 3H)。
965a		

化合物編號	結構	分析數據
966		LCMS m/z [M+1]: 719.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (brs, 0.18H), 8.23 (s, 1H), 7.21 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.43-5.30 (m, 1H), 4.92-4.91 (m, 1H),4.44 (d, J = 10.8 Hz, 1H),4.33 (d, J = 10.8 Hz, 1H),4.28-4.14 (m, 2H), 4.00-3.80 (m, 4H), 3.54-3.33 (m, 3H), 3.26-3.21 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.48-1.89 (m, 8H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 1H)。
966a		
967		LCMS m/z [M+1]: 718.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.24 (s, 1H), 7.23 (dd, J=8.3, 5.1, 1H), 7.02 (dd, J=9.4, 8.5, 1H), 5.44 (s, 0.5H), 5.31 (s, 0.5H), 4.84 - 4.78 (m, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 3.97 (d, J=6.1, 2H), 3.54 (ddd, J=57.0, 22.4, 8.4, 5H), 3.15 (d, J=10.9, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 2.19 (ddt, J=46.1, 39.9, 20.2, 9H), 1.61 (t, J=6.9, 3H)。
967a		
968		LCMS m/z [M+1]: 718.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.26 (s, 1H), 7.19 (dd, J=8.3, 5.1, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 1H), 5.47 (s, 0.5H), 5.34 (s, 0.5H), 4.84 - 4.78 (m, 1H), 4.46 (d, J=11.2, 1H), 4.21 (d, J=10.9, 1H), 3.99 (d, J=7.1, 2H), 3.68 - 3.36 (m, 5H), 3.17 (d, J=31.6, 1H), 3.01 (d, J=5.8, 3H), 2.58 - 1.96 (m, 10H), 1.60 (t, J=6.8, 3H)。

化合物編號	結構	分析數據
969		LCMS m/z [M+1]: 699.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.26-6.33 (m, 1H), 5.35 (s, 0.5H), 5.21 (s, 0.5H), 4.16-4.25 (m, 2H), 3.35-3.48 (m, 2H), 3.16-3.26 (m, 3H), 3.06-3.35 (m, 1H), 2.95-3.02 (m, 1H), 2.13-2.36 (m, 3H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.91-1.99 (m, 2H), 1.84 (d, 3H)。
969a		
970		LCMS m/z [M+1]: 799.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.28 - 7.20 (m, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.86 - 4.80 (m, J = 6.6 Hz, 1H), 4.49 - 4.39 (m, J = 8.5 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.74 - 3.61 (m, J = 14.7, 8.4 Hz, 2H), 3.56 - 3.52 (m, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 2.38 - 2.21 (m, 5H), 2.17 - 2.06 (m, J = 21.2, 9.7 Hz, 4H), 2.05 - 1.95 (m, 3H), 1.95 - 1.87 (m, J = 13.6, 8.8 Hz, 1H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.36 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 6.2 Hz, 3H)。
970a		

化合物編號	結構	分析數據
971		LCMS m/z [M+1]: 724.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.29 - 6.18 (m, 1H), 5.32 (s, 0.5H), 5.19 (s, 0.5H), 4.21 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.05 - 2.87 (m, 3H), 2.39 - 2.23 (m, 2H), 2.23 - 2.09 (m, 4H), 2.03 - 1.91 (m, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 1H)。
971a		
972		LCMS m/z [M+1]: 724.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (s, 1H), 8.35 - 8.30 (m, 2H), 7.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 1H), 6.30 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.41 - 4.13 (m, 2H), 3.44 - 3.32 (m, 6H), 3.10 - 2.87 (m, 3H), 2.43 - 2.30 (m, 2H), 2.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 3H), 2.07 - 1.92 (m, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 1H)。
973		LCMS m/z [M+1]: 759.0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.03 (t, J= 9.1 Hz, 1H), 6.90-6.95 (m, 1H), 5.56 (d, J= 53.2 Hz, 1H), 5.17-5.24 (m, 1H), 4.57-4.72 (m, 2H), 3.69-4.11 (m, 9H), 3.41-3.48 (m, 1H), 2.48-2.86 (m, 4H), 1.99-2.35 (m, 4H), 1.51-1.60 (m, 3H)。
973a		

生物實例1：破壞RAS-效應子結合HTRF檢定

【0707】使用蛋白質:蛋白質相互作用(PPI)均相時間分辨螢光(HTRF)檢定來確定本揭示案之化合物在破壞KRAS蛋白及效應子RAF1結合中之有效性。

【0708】HTRF檢定使用以下試劑及蛋白質：(i) 50 nM Avi-KRAS G12D (1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；(ii) 50 nM Avi-KRAS G12R (1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；(iii) 50 nM Avi-KRAS G12V (1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；(iv) 50 nM Avi-KRAS WT (1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；及(v) 75 nM Avi-RAF1 RBD-3xFLAG。檢定緩衝液包括：50 mM Tris pH 7.5、100 mM NaCl、5 mM $MgCl_2$、0.1% BSA、0.01% Tween及10% DMSO。珠粒緩衝液包括：50 mM Tris pH 7.5及0.01% Tween 20。384孔板低容量格式中使用20 µL檢定體積。化合物滴定：30-0.0045 µM，3x稀釋系列。

【0709】HTRF檢定採用以下方案：

使用Echo (型號555)將化合物施配於檢定板(384孔，Grenier Bione #784075)中，其中劑量反應設置為：200 nL最終體積，自30 µM以10點稀釋系列進行滴定。在檢定緩衝液中製備蛋白質混合物，且以每孔10 µL施配於板上，接著在室溫下以700 rpm振盪培育1小時。製備試劑混合物且以每孔10 µL施配於板上，接著在室溫下以700 rpm振盪培育1小時。

【0710】在使用以下設置之Envision板式讀取器上對板進行分析：激發320 nM，帶寬75 nM；發射615 nM，帶寬85 nM，增益100%，閃爍100，滯後60 µs。數據報告為活性百分比，其中DMSO為100%。使用Prism 8繪製及分析數據。

【0711】本文所述之所選化合物之生物化學Raf1-KRAS G12D/G12R/G12V/WT-GppNHP破壞檢定IC_{50}示於表11中。

生物實例2：GP2d細胞中之基於細胞之pERK HTRF檢定

【0712】使用pERK檢定(Perkin Elmer)來確定化合物在破壞細胞中之KRAS G12D蛋白質/效應子信號傳導中之有效性。

【0713】第1天，將細胞(GP2d)以$3x10^4$個細胞/孔於80 μL完全生長培養基(DMEM，10% FBS)中接種至96孔板中。

【0714】第2天，用0.25% DMSO之化合物處理細胞。使用在培養基中以5倍最終檢定濃度稀釋之化合物製成源板。將化合物以1 μM開始之9點濃度曲線或以100 nM開始之9點濃度曲線操作，濃度之間進行半對數稀釋。將20 μL轉移至細胞板上(孔中之最終體積為100 μL)。培育60分鐘後藉由抽吸培養基且將套組提供之1x補充溶解緩衝液添加至所有孔中(每孔50 μL)來收集板。接著將板置於板振盪器上且以850 rpm再培育30分鐘。

【0715】藉由在套組提供之偵測緩衝液中以1:20稀釋等分之d2及Eu穴狀化合物抗體且混合經稀釋之抗體溶液(1:1 v:v)來製備抗體混合溶液。接著將4 μL此溶液添加至384孔偵測板(Perkin Elmer；6008230)中。

【0716】藉由上下移液將樣品均質化，接著將其(16 μL細胞溶解產物)自96孔細胞培養板轉移至含有抗體溶液之HTRF 384孔偵測板之兩個孔中。將板離心(524 g持續1分鐘)且在室溫下培育4至24小時。4小時培育時間後達到最大信號且在24小時時段內保持穩定。因此，可在培育4至24小時之間進行讀數。將板再次離心(524 *g*持續1分鐘)，接著在使用以下設置之EnVision板式讀取器上進行分析：激發320 nm，帶寬75 nm；發射615

nm，帶寬85 nm；增益100%；閃爍100；滯後60 μs。

【0717】 本文所述之所選化合物之GP2d細胞中之基於細胞之pERK HTRF檢定IC_{50}示於表11及表12中。

生物實例3：破壞RAS-效應子結合HTRF檢定

【0718】 使用蛋白質:蛋白質相互作用(PPI)均相時間分辨螢光(HTRF)檢定來確定化合物在破壞KRAS蛋白及效應子(RAF1)結合中之有效性。

【0719】 HTRF檢定使用以下試劑及蛋白質：(i) 50 nM Avi-KRAS G12D (2-169) GTP/ RAF1 RBD-3xFLAG (51-131)；(ii) 50 nM Avi-KRAS G12C (2-169) GTP/ RAF1 RBD-3xFLAG (51-131)；(iii) 50 nM Avi-KRAS G12V (2-169) GTP/ RAF1 RBD-3xFLAG (51-131)；(iv) 50 nM Avi-KRAS WT (2-169) GTP/ RAF1 RBD-3xFLAG (51-131)；及(v) 75 nM 3xFLAG-RAF1 RBD (51-131)-Avi。檢定緩衝液包括：50 mM Tris pH 7.5 (Invitrogen，15567-027)、100 mM NaCl (Sigma，S5150-1L)、5 mM $MgCl_2$ (Sigma，63069)、0.1% BSA (Sigma，A7030)、0.01% Tween 20 (Sigma，P7949)、10% DMSO (Cell Signaling，12611)。珠粒緩衝液包括：50 mM Tris pH 7.5 (Invitrogen，15567-027)、0.01% Tween 20 (Sigma，P7949)。384孔板低容量格式中使用20 μL檢定體積。化合物滴定：30-0.005 μM，3x稀釋系列。

【0720】 HTRF檢定採用以下方案：

使用Echo (型號555)將化合物施配於檢定板(384孔，Grenier Bio-One #784075)中，其中劑量反應設置為：200 nL最終體積，自30 μM以10點稀釋系列進行滴定。將蛋白質及HTRF試劑混合且以每孔20 μL施配至板

上，接著在室溫下以700 rpm振盪培育1小時。

【0721】 在使用以下設置之Envision板式讀取器上對板進行分析：激發320 nM，帶寬75 nM；發射615 nM，帶寬85 nM；增益100%；閃爍100；滯後60 μs。數據報告為活性百分比，其中DMSO為100%。使用Prism 8繪製及分析數據。

【0722】 本文所述之所選化合物之生物化學Raf1-KRAS G12D/G12V/G12C/WT-GTP破壞檢定IC_{50}示於表12中。

生物實例4：SW620細胞中之基於細胞之pERK HTRF檢定

【0723】 使用pERK檢定(Perkin Elmer)來確定化合物在破壞細胞中之KRAS G12V蛋白質/效應子信號傳導中之有效性。

【0724】 第1天，將細胞(SW620)以$3x10^4$個細胞/孔於80 μL完全生長培養基(RPMI，10% FBS)中接種至96孔板中。

【0725】 第2天，用0.25% DMSO之化合物處理細胞。使用在培養基中以5倍最終檢定濃度稀釋之化合物製成源板。將化合物以1 μM開始之9點濃度曲線操作，濃度之間進行半對數稀釋。將20 μL轉移至細胞板上(孔中之最終體積為100 μL)。培育4小時後藉由抽吸培養基且將套組提供之1x補充溶解緩衝液添加至所有孔中(每孔50 μL)來收集板。接著將板置於板振盪器上且以850 rpm再培育30分鐘。

【0726】 藉由在套組提供之偵測緩衝液中以1:20稀釋等分之d2及Eu穴狀化合物抗體且混合經稀釋之抗體溶液(1:1 v:v)來製備抗體混合溶液。接著將4 μL此溶液添加至384孔偵測板(Perkin Elmer；6008230)中。

【0727】 藉由上下移液將樣品均質化，接著將其(16 μL細胞溶解產物)自96孔細胞培養板轉移至含有抗體溶液之HTRF 384孔偵測板之兩個孔

中。將板離心(524 *g*持續1分鐘)且在室溫下培育4至24小時。4小時培育時間後達到最大信號且在24小時時段內保持穩定。因此，可在培育4至24小時之間進行讀數。將板再次離心(524 *g*持續1分鐘)，接著在使用以下設置之EnVision板式讀取器上進行分析：激發320 nm，帶寬75 nm；發射615 nm，帶寬85 nm；增益100%；閃爍100；滯後60 μs。

【0728】 本文所述之所選化合物之SW620細胞中之基於細胞之pERK HTRF檢定IC_{50}示於表11及表12中。

生物實例5：AsPC-1、SW1900、HPAC、Capan-2、RKN、H358、HCT116、KP-2、H1573、A549、MKN1及HT1080細胞中之基於細胞之pERK HTRF檢定

【0729】 如使用HTRF Advanced Phospho-ERK1/2 (Thr202/Tyr204)偵測檢定套組(Perkin Elmer)量測之ERK磷酸化之抑制用於確定測試化合物在破壞細胞中KRAS驅動之蛋白質/效應子信號傳導中之有效性。

【0730】 第1天，將細胞以2.5x10^4個細胞/孔於100 μL補充有10%胎牛血清(FBS)之完全生長培養基中接種至96孔板中且在37℃下於5% CO_2存在下培育。

【0731】 第2天，使用在DMSO中以0.25%最終DMSO濃度稀釋之化合物處理細胞。將化合物以9點濃度曲線給藥，濃度之間進行三倍稀釋。在37℃下於化合物存在下培育細胞兩小時。在此處理時段後，藉由抽吸培養基，每孔添加40 μL套組提供之1x溶解緩衝液，且在室溫下以250 rpm振盪30分鐘來收集細胞。

【0732】 細胞溶解後，藉由上下移液20次將樣品均質化，且將每孔

16 μL細胞溶解產物自96孔細胞培養板轉移至384孔偵測板之兩個孔中。藉由在套組提供之偵測溶液中以1:20稀釋D2及Eu穴狀化合物抗體來製備完全偵測緩衝液。接著將4 μL完全偵測緩衝液添加至含溶解產物之各孔中。在4℃下緩緩搖動將板培育24小時。

【0733】 在此培育時段後，將板以500 x *g* 離心1分鐘且在CLARIOstar板式讀取器上進行分析。將數據導入Microsoft Excel中且將665 nm通道之信號除以620 nm通道之信號。% pERK計算如下：

%信號 = 100×((樣品值 - 陽性對照平均值)/(媒劑值 - 陽性對照平均值))

【0734】 將數據導入Prism套裝軟體(Graphpad)中且使用對數(抑制劑)對比反應 -- 可變斜率(四參數)模型計算EC_{50}值。

【0735】 本文所述之所選化合物之標題細胞中之基於細胞之pERK HTRF檢定IC_{50}示於表13中。

生物實例6：AsPC-1、SW1900、HPAC、Capan-2、RKN、H358、HCT116、KP-2、H1573、A549、MKN1及HT1080細胞中之3D細胞存活力檢定

【0736】 使用CellTiter-Glo® 3D細胞存活力檢定(Promega)來量測球體檢定中作為測試化合物處理之結果對細胞存活力之抑制。

【0737】 第1天，將每孔1000個細胞接種於150 μL補充有10%胎牛血清(FBS)之完全生長培養基中，且在96孔超低附著微孔板(Corning)中在37℃下於5% CO_2存在下不受干擾地培育48小時，以形成球體。

【0738】 球體形成後，使用在DMSO中以0.25%最終DMSO濃度稀釋之化合物處理細胞。將化合物以9點濃度曲線給藥，濃度之間進行三倍稀釋。在37℃下於5% CO_2存在下將細胞在化合物存在下培育72小時。

【0739】 在此培育時段後，使套組提供之CTG試劑在室溫下平衡30分鐘。將150 μL平衡之CTG試劑添加至各孔中，且將板密封，隨後在室溫下以250 rpm振盪10分鐘以使細胞溶解。將每孔150 μL溶解產物轉移至96孔板中且在CLARIOstar板式讀取器上讀取發光。

【0740】 將數據導入Prism套裝軟體(Graphpad)中且使用對數(抑制劑)對比反應 -- 可變斜率(四參數)模型計算EC_{50}值。

【0741】 本文所述之所選化合物之標題細胞中之3D存活力檢定IC_{50}示於表14中。

【0742】 對於Raf1-KRAS G12D、G12V、G12R及野生型KRAS-GppNHP破壞檢定及對於Raf1-GTP-KRAS G12D、G12V、G12C及野生型破壞檢定：A：$IC_{50} \leq 0.1$ μM；B：0.1 μM < $IC_{50} \leq 1$ μM；C：1 μM < $IC_{50} \leq 10$ μM；D：IC_{50} >10 μM。對於GP2d (KRAS G12D)、SW620 (KRAS G12V)、AsPC-1 (KRAS G12D)、SW1900 (KRAS G12D)、HPAC (KRAS G12D)、Capan-2 (KRAS G12V)、RKN (KRAS G12V)、H358 (KRAS G12C)、HCT116 (KRAS G13D)、KP-2 (KRAS G12R)、H1573 (KRAS G12A)、A549 (KRAS G12S)、MKN1 (KRAS擴增)及HT1080 (NRAS) pERK HTRF檢定及對於3-D存活力檢定：A：$IC_{50} \leq 0.1$ μM；B：0.1 μM < $IC_{50} \leq 1$ μM；C：IC_{50} >1 μM。表中之空白表示化合物未在所指示之檢定中進行測試。

表11. 本揭示案之所選化合物之生物表徵.

化合物編號	Raf1-GppNHp-KRAS G12D破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12V破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12R破壞	Raf1-GppNHp-KRAS WT破壞	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
1	C	D		C		
2	B	C		B	C	
3	C	C		C		
4	C	D	D	C		
5	D	D		D		
6	C	D		C		
7	C	C		C		
8	B	B	C	B	B	
9	C	D		C		
10	D	D	D	D		
11	D	D		D		
12	D	D		C	C	
13	B	C		B	C	
14	C	C		B	C	
15	C	C		C	C	
16	C	C	C	C	C	
17	D	D		C	C	
18	A	B	B	A	A	
19	A	A	A	A	A	A
20	C	C	C	C	B	
22	B	B	B	B	A	
23	B	B	B	B	A	
24	B	B	B	B	A	
25	A	A	A	A	A	
26	A	B	B	B	A	
27	B	C	B	B	A	
28	B	C	C	B	B	
29	C	C	C	C	B	
30	B	B	B	B	B	
31	B	C	B	B	A	
32	B	C	B	B	B	
33	B	B	B	B	B	
35	B	B	B	B	A	
37	A	B	A	A	A	
39	B	B	B	B	B	
40	B	B	B	B	A	
41	B	B	B	B	A	
43	B	C	C	B		
44	B	B	B	B	A	
45	B	B	B	B	B	
47	A	B	B	B	A	

化合物編號	Raf1-GppNHp-KRAS G12D破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12V破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12R破壞	Raf1-GppNHp-KRAS WT破壞	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
48	B	B	B	B	A	
49	A	B	B	B	A	
50	B	C	C	B	B	
51	C	D		C		
52	C	C		C		
53	C	D	C	D		
54	C	D		D		
55	C	D	D	C		
56	C	D	D	C		
57	C	D	C	C		
58	B	B		B	B	
60	C	D		C		
61	C	D		C		
62	C	D	C	C		
63	C	D		C		
64	C	C	C	C		
65	B	B	B	B	A	
66	B	B	B	B	B	
67	C	D		C		
68	D	C	D	D		
69	C	C		C		
70	A	B	B	B	A	
71	A	B	B	B	A	
72	A	B	B	B	A	
73	B	B	B	B	A	
74	A	A	A	A	A	
75	B	B	B	B	A	
76	A	B	B	B	A	
77	A	B	B	B	A	
78	A	B	B	B	A	
79	A	B	B	B	A	
80	A	B	B	B	A	
81	A	B	A	B	A	
82	B	C	C	C	B	
83	B	B	B	B	A	
86	B	C	B	C	A	
87	D	D	D	D	D	
88	B	B	B	B	B	
89	B	B	B	B	B	
90	B	B	B	B	A	
91	B	B	B	B	A	A
93	B	B	B	B	A	

化合物編號	Raf1-GppNHp-KRAS G12D破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12V破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12R破壞	Raf1-GppNHp-KRAS WT破壞	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
94	B	B	B	B	A	
95	B	B	B	B	A	
96	C	C	C	C	A	
97	D	D		D		
98	C	D		C	B	
99	C	D	C	C	A	
100	B	C	B	B	A	
101	B	C	B	B	A	
102	B	B		B	A	
103	B	B	B	B	A	
104	B	B	B	B	A	
105	D	D	D	D	C	
106	D	D	D	D	C	
107	D	D	D	D	C	
112	B	B	B	B	A	A
113	B	B	B	B	A	
114	B	B	B	B	A	
115	A	B	B	B	A	A
116	B	B	B	B	A	
117	B	B	B	B	A	
118	B	B	B	B	A	
119	C	C	C	B	A	
120	B	B	B	B	A	
121	B	B	B	B	B	
122	B	B	B	B	A	
123	B	B	B	B	A	
124	B	B	B	B	B	
125	B	B	B	B	A	
126	B	B	B	B	A	
127	B	B	B	B	A	
128	B	C	B	B	A	
129	B	B	B	B	A	
130	B	C	B	B	A	
131	B	B	B	B	A	
132	B	B	B	B	A	
133	B	B	B	B	A	
134	B	C	B	B	A	
135	A	B	B	B	A	
136	B	C	B	B	A	
137	B	C	B	B	A	
140	B	C	C	C	A	
141	B	C	B	B	A	

化合物編號	Raf1-GppNHp-KRAS G12D破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12V破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12R破壞	Raf1-GppNHp-KRAS WT破壞	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
142	B	C	B	B	A	
143	B	C	C	B	B	
144	B	C	B	B	A	
145	B	B	B	B	A	A
146	B	B	B	B	A	
147	B	B	B	B	A	A
148	B	B	B	B	A	A
149	B	C	C	B	A	
150	B	C	B	B	A	
151	B	B	B	B	A	
152	A	B	B	B	A	
153	A	B	B	B	A	
154	B	B	B	B	A	
155	B	C	B	C	A	
156	B	B	B	B	A	
157	B	C	B	B	A	
158	B	B	B	B	A	
159	B	C	B	B	A	
160	B	C	B	B	A	
161	B	B	B	B	A	A
162	B	C	B	B	A	A
164	B	B	B	B	A	
165	B	B	B	B	A	A
166	B	B	B	B	A	
167	B	B	B	B	A	A
168	A	B	B	A	A	
169	B	B	B	B	A	
170	B	B	B	B	A	
171	B	B	B	B	A	
174	A	B	A	A	A	
175	B	B	B	B	A	
176	A	B	B	B	A	
177	B	B	B	B	A	
178	B	C	B	C	A	
179	B	B	B	B	A	
180	B	B	B	B	A	
181	A	B	B	A	A	
182	B	B	B	B	A	
183	C	C	C	C	B	
184	C	D	D	D	B	
186	B	B	B	B	A	B
187	A	B	B	B	A	A

化合物編號	Raf1-GppNHp-KRAS G12D破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12V破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12R破壞	Raf1-GppNHp-KRAS WT破壞	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
189	B	B	B	B	A	
190	B	B	B	B	A	B
191	B	B	B	B	A	
192	D	D	D	D	C	C
193	A	A	A	A	A	A
194	D	D	D	D	C	C
195	C	C	C	C	B	B
196	A	B	A	A	A	A
197	D	D	D	D	C	
198	B	B	B	B	A	A
199	D	D	D	D	C	C
200	C	C	C	C	A	B
201	B	B	B	B	A	A
202	B	B	B	B	A	A
203	B	C	B	B	A	A
204	C	C	C	C	B	B
205	B	B	B	B	A	A
206	C	C	C	C	B	B
207	B	B	B	B	A	B
208	B	B	C	B	A	B
209	B	B	B	B	A	B
210	C	B	C	B	A	B
211	B	C	C	B	A	B
212	B	B	B	B	A	A
213	B	B	B	B	A	A
214	C	C	C	C	B	B
215	B	B	B	B	A	B
216	B	B	B	B	A	A
217	B	B	B	B	A	A
218	B	B	B	B	A	A
220	D	D	D	D	C	C
221	B	B	B	B	A	A
222	B	B	B	B	A	A
223	B	C	C	B	B	B
224	B	B	B	B	A	A
226	D	D	D	D	C	C
227	C	D	D	D	B	B
228	B	C	C	B	B	B
229	B	C	C	C	A	A
230	B	C	C	B	A	A
231	C	D	C	C	B	B
232	A	B	B	B	A	A

化合物編號	Raf1-GppNHp-KRAS G12D破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12V破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12R破壞	Raf1-GppNHp-KRAS WT破壞	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
233	B	C	B	B	A	A
234	B	B	B	B	A	A
235	B	B	B	B	A	A
236	B	B	B	B	A	A
237	B	B	B	B	A	A
238	D	D	D	D	C	C
239	D	D	D	D	C	C
240	C	C	C	C	B	C
241	B	B	B	B	A	A
242	B	B	B	B	A	B
243	B	B	B	B	A	A
244	B	B	B	B	A	A
245	A	B	A	A	A	A
246	B	B	B	B	A	A
247	B	B	B	B	A	B
248	B	B	B	B	B	B
249	B	C	B	B	B	B
250	B	B	B	B	A	B
251	B	B	B	B	A	B
252	C	C	C	C	B	B
253	B	B	B	B	A	B
254	B	C	C	B	B	C
255	B	B	B	B	A	A
256	A	B	B	B	A	A
257	B	C	C	B	A	A
258	A	B	A	A	A	A
259	B	C	B	B	A	A
260	A	B	A	A	A	A
261	B	B	B	A	A	A
262	A	A	A	A	A	A
263	A	B	A	A	A	A
264	B	C	B	B	A	B
265	B	B	B	B	A	A
266	A	B	A	A	A	A
267	A	B	A	B	A	A
268	A	B	A	A	A	A
269	B	C	B	B	A	B
270	B	B	B	B	B	B
271	B	B	B	B	A	A
272	B	B	B	B	A	A
273	B	B	B	B	A	B
274	B	B	B	B	A	A

化合物編號	Raf1-GppNHp-KRAS G12D破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12V破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12R破壞	Raf1-GppNHp-KRAS WT破壞	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
275	B	B	B	B	A	A
276	C	D	C	C	C	B
277	B	B	B	B	A	A
278	B	B	B	B	A	A
279	A	B	B	B	A	A
280	B	B	B	B	A	A
281	B	C	B	B	A	A
282	A	B	B	A	A	A
283	B	B	B	B	A	A
284	B	B	B	B	A	A
285	B	B	B	B	A	A
286	A	B	A	A	A	A
287	B	B	B	B	A	A
288	D	D	D	D	B	B
289	B	B	B	B	A	A
290	B	B	B	B	A	A
291	B	B	B	B	A	A
292	B	C	B	B	A	A
293	B	C	B	B	A	A
294	B	B	B	B	B	B
295	B	B	B	B	A	A
296	B	B	B	B	A	B
297	B	B	B	B	A	A
298	B	B	B	B	A	A
299	B	C	C	B	A	A
300	B	C	C	B	A	B
301	B	C	C	B	A	A
302	B	C	B	B	A	A
303	B	B	B	B	A	B
304	C	C	C	B	A	B
305	B	B	B	B	A	A
306	C	D	C	C	B	B
307	C	C	C	C	A	A
308	B	C	C	B	B	C
309	B	B	B	B	A	A
310	B	C	B	B	A	B
311	D	D	D	D	C	C
312	B	B	B	B	A	A
313	B	B	B	B	A	A
314	B	B	B	B	A	A
315	B	C	C	B	A	A
316	B	C	B	B	A	A

化合物編號	Raf1-GppNHp-KRAS G12D破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12V破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12R破壞	Raf1-GppNHp-KRAS WT破壞	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
317	B	C	B	B	A	A
318	B	C	B	C	A	B
319	B	C	C	C	B	B
320	B	C	C	B	A	A
321	B	B	B	B	A	A
322	B	C	B	B	A	B
323	B	B	B	B	A	A
324	B	B	B	B	A	A
325	B	B	B	B	A	A
326	B	C	B	B	A	B
327	B	B	B	B	A	A
328	B	B	B	B	A	A
329	B	B	B	B	A	A
330	B	C	C	B	A	B
331	A	B	A	B	A	A
332	A	B	A	A	A	A
333	A	B	A	A	A	A
334	D	D	D	D	B	B
335	A	A	A	A	A	A
336	C	D	D	C	B	B
337	B	B	B	B	A	A
338	B	B	B	B	A	A
340	B	B	B	B	A	B
341	B	C	B	B	A	B
342	C	C	C	B	A	B
343	C	C	D	C	B	B
344	C	C	D	B	A	B
345	C	D	D	C	B	B
347	A	B	B	B	A	B
348	B	C	B	B	A	B
349	A	B	A	B	A	A
350	B	B	B	B	A	A
351	B	C	B	B	A	A
352	C	D	D	D	B	A
353	B	C	C	C	A	A
354	C	D	C	C	B	A
355	B	B	B	B	A	A
356	A	B	B	B	A	A
357	B	C	B	B	A	B
358	C	C	C	C	A	A
359	B	C	B	B	A	A
360	C	C	C	C	A	B

化合物編號	Raf1-GppNHp-KRAS G12D破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12V破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12R破壞	Raf1-GppNHp-KRAS WT破壞	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
361	B	C	B	B	A	A
362	B	C	B	B	A	B
363	B	B	B	B	A	A
364	B	C	C	C	A	A
365	B	B	B	B	A	A
366	B	C	C	B	A	A
371	B	B	B	B	A	A
374	B	C	C	B	A	A
382	B	C	C	B	A	A
390	B	A	B	B	A	A
391	C	C	C	C	A	A
392	B	B	B	B	A	A
393	C	D	D	D	A	A
394	A	A	A	A	A	A
395	A	A	A	A	A	A
396	B	B	B	B	A	A
397	A	B	B	B	A	A
398	B	B	B	B	A	A
399	B	B	B	B	A	A
400	B	C	B	B	A	B
401	B	B	B	B	A	A
402	B	B	B	C	A	A
403	B	B	B	B	A	A
404	C	C	D	A	A	A
405	B	B	B	B	A	A
406	B	B	B	B	A	A
407	B	B	B	B	A	A
408	B	C	C	B	A	B
409	B	B	B	B	A	A
410	B	B	B	B	A	A
411	B	B	B	B	A	A
412	B	B	B	B	A	A
413	D	D	D	D	C	C
414	B	B	B	B	A	B
415	B	C	B	B	A	A
416	B	C	C	B	A	B
417	B	C	C	B	A	B
418	B	C	C	B	A	B
419	B	B	B	B	A	A
420	C	C	C	C	B	B
421	C	C	C	C	B	B
422	C	C	C	C	B	B

化合物編號	Raf1-GppNHp-KRAS G12D破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12V破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12R破壞	Raf1-GppNHp-KRAS WT破壞	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
423	B	B	B	B	A	A
424	B	C	B	B	A	B
425	B	C	B	B	A	A
426	C	C	C	C	B	B
427	B	B	B	B	A	A
428	C	C	C	B	A	A
429	B	C	C	C	A	A
430	B	C	B	B	A	A
431	C	C	C	C	A	A
432	C	C	B	B	A	B
433	C	C	C	C	B	B
434	C	C	C	B	B	B
435	B	B	B	B	A	A
436	C	C	B	C	A	A
437	B	B	B	B	A	A
438	B	C	B	B	A	A
439	B	C	C	C	A	A
440	B	B	B	B	A	A
441	C	C	C	B	A	A
442	B	B	B	B	A	A
443	B	B	B	B	A	A
444	B	C	C	B	A	A
445	C	D	D	D	C	B
446	A	B	B	B	A	A
447	B	B	B	B	A	A
448	B	C	C	B	A	B
449	C	C	C	C	B	B
450	B	B	B	B	A	A
451	B	C	C	B	A	B
452	B	B	B	B	A	B
453	C	C	C	C	A	A
454	B	B	B	B	A	A
455	B	C	B	B	A	B
456	B	B	B	B	A	A
457	B	B	B	B	A	A
458	B	B	B	B	A	A
459	B	B	B	B	A	A
460	B	B	B	B	A	A
461	A	B	B	A	A	A
462	B	B	B	B	A	A
463	A	A	A	A	A	A
464	A	A	A	B	A	A

化合物編號	Raf1-GppNHp-KRAS G12D破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12V破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12R破壞	Raf1-GppNHp-KRAS WT破壞	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
465	A	B	B	B	A	A
466	B	B	B	B	A	A
467	A	A	A	B	A	A
468	D	D	D	D	B	C
469	A	A	A	A	A	A
470	A	A	A	A	A	A
471	B	B	B	B	A	A
472	B	C	C	C	A	A
473	B	B	B	B	A	A
474	B	B	B	B	A	A
475	B	B	B	B	A	A
476	B	B	B	B	A	A
477	B	B	B	B	A	A
478	B	C	C	B	A	A
479	B	B	B	B	A	A
480	C	C	C	C	A	A
481	B	C	B	B	A	B
482	B	B	B	B	A	A
483	C	D	D	D	A	A
484	C	C	C	C	A	A
485	C	C	C	C	A	A
486	B	B	B	B	A	A
487	B	C	C	B	A	A
488	A	B	A	B	A	A
489	B	B	B	B	A	A
490	B	C	C	C	B	B
491	C	D	D	C	B	B
492	A	B	A	A	A	A
494	B	C	B	B	A	A
496	B	C	C	C	A	B
497	B	C	C	C	A	A
498	D	D	D	D	C	C
499	B	C	C	C	A	A
500	B	B	B	B	A	B
501	A	B	A	B	A	A
502	B	B	B	B	A	B
503	B	C	C	C	A	B
504	D	D	D	D	C	C
505	C	C	C	C	A	B
506	B	C	C	C	A	A
507	B	C	B	C	A	A
508	B	B	B	B	A	A

化合物編號	Raf1-GppNHp-KRAS G12D破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12V破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12R破壞	Raf1-GppNHp-KRAS WT破壞	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
509	B	B	B	B	A	A
510	C	C	B	C	A	A
511	B	B	C	B	A	A
512	B	B	B	B	A	A
513	B	B	B	B	A	B
514	B	B	B	B	A	A
515	B	B	B	B	A	A
516	A	B	A	B	A	A
517	A	A	A	B	A	A
518	A	A	A	A	A	A
519	A	B	A	A	A	A
520	B	B	B	B	A	A
521	A	A	A	B	A	A
522	B	B	A	A	A	A
523	A	A	A	A	A	A
524	A	A	A	A	A	A
525	C	C	C	B	A	A
526	B	B	B	B	A	A
527	B	B	B	B	A	A
528	C	C	C	C	A	B
529	A	A	A	A	A	A
530	B	B	B	B	A	A
531	B	B	B	B	A	A
532	B	B	B	B	A	A
533	B	B	B	B	A	A
534	B	B	B	B	A	A
535	C	C	C	C	A	A
536	C	C	C	C	A	A
537	A	A	A	A	A	A
538	A	A	A	A	A	A
539	A	A	A	A	A	A
540	A	A	A	A	A	A
541	A	A	A	A	A	A
542	A	A	A	A	A	A
543	A	A	A	A	A	A
544	B	B	B	B	A	A
545	B	C	C	B	A	A
546	A	A	A	A	A	A
547	A	A	A	A	A	A
548	A	A	A	A	A	A
549	A	B	B	B	A	A
550	A	B	A	A	A	A

化合物編號	Raf1-GppNHp-KRAS G12D破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12V破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12R破壞	Raf1-GppNHp-KRAS WT破壞	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
551	A	A	A	A	A	A
552	A	A	A	A	A	A
553	A	A	A	A	A	A
554	A	A	A	A	A	A
555	A	A	A	A	A	A
556	A	B	A	B	A	A
557	A	B	A	B	A	A
558	B	B	B	B	A	A
559	A	A	A	B	A	A
560	A	A	A	A	A	A
561	A	A	A	A	A	A
562	A	B	A	A	A	A
563	A	B	B	B	A	A
564	B	C	B	B	A	A
565	A	B	A	B	A	A
566	B	B	B	B	A	A
567	B	B	B	B	A	A
568	C	B	B	C	A	A
569	B	B	A	B	B	B
570	A	A	A	A	A	A
571	A	A	A	A	A	A
572	A	B	A	A	A	A
573	A	A	A	A	A	A
574	A	A	A	A	A	A
575	A	A	A	A	A	A
576	A	B	A	A	A	A
577	A	A	A	A	A	A
578	A	A	A	A	A	A
579	A	A	A	A	A	A
580	A	A	A	A	A	A
581	A	A	A	A	A	A
582	A	A	A	A	A	A
583	A	A	A	A	A	A
584	A	A	A	A	A	A
585	A	A	A	A	A	A
586	A	B	A	A	A	A
587	A	A	A	A	A	A
588	B	B	B	B	A	A
589	B	B	B	B	A	A
590	A	A	A	A	A	A
591	A	A	A	A	A	A
592	C	C	C	C	A	B

化合物編號	Raf1-GppNHp-KRAS G12D破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12V破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12R破壞	Raf1-GppNHp-KRAS WT破壞	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
593	C	C	C	C	B	B
594	C	C	C	C	A	A
595	C	C	C	C	A	A
596	A	B	B	B	A	A
597	B	B	B	A	A	A
598	A	A	A	A	A	A
599	A	A	A	A	A	A
600	A	A	A	A	A	A
601	B	B	B	B	A	A
602	C	C	C	C	A	A
603	A	A	A	A	A	A
604	A	A	A	A	A	A
605	A	B	A	A	A	A
606	A	A	A	A	A	A
607	A	A	A	A	A	A
608	A	B	B	B	A	A
609	A	A	A	A	A	A
610	A	B	B	B	A	A
611	A	A	A	A	A	A
612	A	A	A	A	A	A
613	B	B	B	B	A	A
614	A	A	A	A	A	A
615	A	A	A	A	A	A
616	A	A	A	A	A	A
618	A	A	A	A	A	A
619	A	A	A	A	A	A
620	A	A	A	B	A	A
622	A	A	A	A	A	A
623	B	B	B	B	A	B
624	B	B	B	B	A	A
625	B	C	C	C	A	A
626	B	B	B	B	A	A
627	A	A	A	B	A	A
628	A	A	A	A	A	A
629	B	B	B	B	A	A
630	B	B	B	B	A	A
631	A	A	A	A	A	A
632	B	B	B	B	A	A
634	A	A	A	A	A	A
635	A	B	A	A	A	A
636	A	A	A	A	A	A
637	A	A	A	A	A	A

化合物編號	Raf1-GppNHp-KRAS G12D破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12V破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12R破壞	Raf1-GppNHp-KRAS WT破壞	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
638	A	A	A	A	A	A
639	A	A	A	A	A	A
640	A	A	A	A	A	A
641	C	C	C	B	A	A
642	C	C	C	C	A	B
643	C	C	C	C	B	B
644	C	D	D	C	B	B
645	B	B	B	B	A	A
646	A	A	A	B	A	A
647	A	A	B	B	A	A
648	A	A	A	B	A	A
649	B	B	B	B	A	A
650	B	B	B	B	A	A
651	A	A	A	A	A	A
652	A	A	A	A	A	A
653	A	A	A	A	A	A
654	A	A	A	A	A	A
657	A	A	A	A	A	A
659	A	A	A	A	A	A
664	A	A	A	A	A	A
665	B	B	B	B	A	A
666	A	A	A	A	A	A
668	B	B	B	B	A	A
669	B	B	B	B	A	A
670	B	B	B	B	A	A
671	B	B	B	B	A	B
672	B	B	B	B	A	A
673	A	A	A	A	A	A
674	A	A	A	A	A	A
675	A	A	A	A	A	A
676	A	A	A	A	A	A
677	A	A	A	A	A	A
679	A	A	A	A	A	A
682	A	A	A	A	A	A
683	A	A	A	A	A	A
684	A	A	A	A	A	A
686	A	A	A	B	A	A
687	A	A	A	A	A	A
688	A	B	A	B	A	A
689	A	A	A	B	A	A
690	A	A	A	A	A	A
691	A	A	A	A	A	A

化合物編號	Raf1-GppNHp-KRAS G12D破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12V破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12R破壞	Raf1-GppNHp-KRAS WT破壞	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
692	A	A	A	A	A	A
693	A	A	A	A	A	A
694	A	B	B	B	A	A
695	B	B	B	B	A	A
696	A	A	A	A	A	A
697	A	A	A	A	A	A
698	B	B	B	B	A	A
699	B	B	B	B	A	A
700	A	B	A	A	A	A
701	C	C	C	D	A	A
702	C	C	C	C	A	B
703	B	C	C	B	A	A
704	A	A	A	A	A	A
705	A	B	A	A	A	A
706	B	B	B	B	A	A
707	A	A	A	A	A	A
708	A	A	A	A	A	A
709	A	A	A	A	A	A
710	A	B	A	A	A	A
711	A	A	A	A	A	A
712	A	A	A	A	A	A
713	B	B	B	B	A	A
714	B	B	B	B	A	A
715	A	A	A	A	A	A
716	C	D	D	C	A	B
717	B	B	B	B	A	A
718	A	A	A	A	A	A
719	A	A	A	A	A	A
720	A	A	A	A	A	A
721	A	A	A	A	A	A
722	A	A	A	A	A	A
723	A	A	A	A	A	A
724	A	A	A	A	A	A
725	A	A	A	A	A	A
726	A	A	A	A	A	A
727	A	B	A	B	A	A
728	C	C	C	C	B	B
729	A	A	A	A	A	A
730	A	A	A	A	A	A
731	B	B	B	B	A	B
732	A	A	A	B	A	A
733	A	B	B	B	A	A

化合物編號	Raf1-GppNHp-KRAS G12D破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12V破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12R破壞	Raf1-GppNHp-KRAS WT破壞	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
734	B	B	B	B	A	A
735	A	A	A	A	A	A
736	B	B	B	C	A	B
737	A	A	A	A	A	A
738	B	B	B	B	A	A
739	A	B	A	A	A	A
740	B	B	B	B	A	A
741	A	B	B	B	A	A
742	B	B	B	C	A	A
743	B	B	B	B	A	A
744	B	B	B	B	A	A
745	A	A	A	A	A	A
746	A	A	A	A	A	A
747	B	B	B	B	A	A
748	A	A	A	A	A	A
749	A	A	A	A	A	A
750	A	A	A	A	A	A
751	A	A	A	B	A	A
752	A	B	A	B	A	A
753	B	B	B	B	A	A
754	A	B	A	B	A	A
755	A	B	A	B	A	A
756	A	A	A	A	A	A
757	A	A	A	A	A	A
758	A	A	A	A	A	A
759	A	A	A	A	A	A
760	A	A	A	A	A	A
761	A	A	A	A	A	A
762	A	A	A	A	A	A
763	B	B	B	B	A	A
764	A	A	A	A	A	A
765	A	A	A	A	A	A
766	A	A	A	A	A	A
767	A	B	B	B	A	A
768	A	A	A	A	A	A
769	A	A	A	A	A	A
770	A	A	A	A	A	A
771	A	A	A	A	A	A
772	A	A	A	A	A	A
773	B	B	B	B	A	A
774	B	B	B	B	A	A
775	A	A	A	A	A	A

化合物編號	Raf1-GppNHp-KRAS G12D破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12V破壞	Raf1-GppNHp-KRAS G12R破壞	Raf1-GppNHp-KRAS WT破壞	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
776	A	B	A	B	A	A
777	A	B	A	B	A	A
778	A	A	A	A	A	A
779	A	B	B	B	A	A
780	A	A	A	A	A	A
781	A	B	A	A	A	A
782	B	B	B	B	A	A
783	B	B	B	B	A	A
784	A	B	A	A	A	A
785	A	B	B	B	A	A
786	A	B	A	B	A	A
787	A	A	A	A	A	A
788	A	A	A	A	A	A
789	A	B	A	A	A	A
790	A	B	A	A	A	A
791	A	A	A	A	A	A
792	A	A	A	A	A	A
793	A	A	A	A	A	A
794	A	A	A	A	A	A
795	A	A	A	A	A	A
797	A	A	A	A	A	A
798	B	C	C	C	B	B
799	C	C	C	B	B	B
800	A	A	A	A	A	A
801	A	B	B	B	A	A
802	A	A	A	B	A	A
803	A	B	B	B	A	A
804	A	A	A	A	A	A
805	A	A	A	A	A	A
806	A	B	A	A	A	A
807	A	A	A	A	A	A
808	A	A	A	A	A	A
809	A	A	A	A	A	A
810	A	A	A	A	A	A
810	A	A	A	A	A	A
811	A	B	B	B	A	A
812	A	B	B	B	A	A
813	A	B	B	B	A	A
814	A	B	A	B	A	A
815	A	A	A	A	A	A

表12. 本揭示案之所選化合物之生物表徵.

化合物編號	Raf1-GTP-KRAS G12D破壞	Raf1-GTP-KRAS G12V破壞	Raf1-GTP-KRAS G12C破壞	Raf1-GTP-KRAS WT破壞	pERK-Gp2D	pERK-SW620
19	A	B		A	A	A
145	B	C		C	A	A
193	B	B		B	A	A
198	B	B		B	A	A
232	B	B		B	A	A
245	B	B		B	A	A
253	B	C		B	A	A
262	A	B		B	A	A
268	B	B		B	A	A
275	B	B		B	A	A
286	B	B		B	A	A
287	B	B		B	A	A
291	B	B		B	A	A
298	C	B		B	A	A
327	B	B		B	A	A
328	B	C		B	A	A
329	B	B		B	A	A
331	B	B		B	A	A
332	B	B		B	A	A
333	B	B	B	B	A	A
335	B	B	B	B	A	A
355	B	B		C	A	A
371	B	C	C	B	A	A
394	B	B	B	B	A	A
469	A	A	A	A	A	A
501	B	B	B	B	A	A
511	C	C	C	B	A	A
512	B	C	B	B	A	A
516	B	B	B	B	A	A
517	B	B	B	B	A	A
518	A	A	A	A	A	A
519	A	B	B	B	A	A
520	B	B	B	B	A	A
523	A	A	A	A	A	A
524	A	A	B	A	A	A
527	B	B	B	B	A	A
529	A	A	A	A	A	A
532	B	B	B	B	A	A
533	B	B	B	B	A	A
534	B	B	B	B	A	A
537	A	A	B	B	A	A
538	A	A	A	B	A	A
539	B	B	B	B	A	A

化合物編號	Raf1-GTP-KRAS G12D破壞	Raf1-GTP-KRAS G12V破壞	Raf1-GTP-KRAS G12C破壞	Raf1-GTP-KRAS WT破壞	pERK-Gp2D	pERK-SW620
540	A	A	A	B	A	A
541	A	A	A	B	A	A
543	A	A	A	A	A	A
554	A	B	B	B	A	A
573	A	A	A	A	A	A
577	A	A	A	A	A	A
579	A	B		B	A	A
581	A	A	A	B	A	A
586	B	B		B	A	A
590	B	B		B	A	A
600	A	A	A	B	A	A
603	A	A	A	B	A	A
605	B	B	B	B	A	A
606	A	A	A	B	A	A
607	A	A	A	A	A	A
608	B	B	B	C	A	A
610	B	B	B	C	A	A
611	A	A	A	B	A	A
613	A	A	A	B	A	A
614	B	B	B	B	A	A
615	A	A	A	B	A	A
618	A	A	A	B	A	A
619	B	B	B	B	A	A
622	A	B	B	B	A	A
631	A	B	A	B	A	A
636	B	B	B	B	A	A
638	A	A	A	B	A	A
646	B	B	B	C	A	A
660	B	C	C	B	A	A
661	B	C	C	B	A	A
662	A	A	A	B	A	A
663	B	C	C	C	A	A
667	B	B	B	B	A	A
673	A	B	A	B	A	A
674	A	A	A	A	B	B
683	A	A	A	B	A	A
689	B	B	B	B	A	A
692	A	A	A	A	A	A
696	A	B	B	B	A	A
697	A	A	A	A	A	A
702	C	D	D	D	A	B
703	C	C	C	C	A	A
704	B	B	B	B	A	A

化合物編號	Raf1-GTP-KRAS G12D破壞	Raf1-GTP-KRAS G12V破壞	Raf1-GTP-KRAS G12C破壞	Raf1-GTP-KRAS WT破壞	pERK-Gp2D	pERK-SW620
705	B	B	B	B	A	A
706	B	C	C	C	A	A
726	B	B	B	B	A	A
732	B	B	B	B	A	A
741	B	B	B	B	A	A
744	B	B	B	B	A	A
749	A	A	A	A	A	A
752	B	B	B	B	A	A
764	A	A	B	B	A	A
765	B	A	A	B	A	A
796	B	B	B	B	A	A
816	B	B	A	B	A	A
817	B	B	B	C	A	A
818	C	C	C	C	A	A
822	B	B	B	B	A	A
823	B	B	B	B	A	A
824	B	B	B	B	A	A
825	B	B	B	B	A	A
826	B	C	C	C	A	A
827	C	C	C	C	A	A
828	B	B	B	C	A	B
829	B	B	B	C	A	A
830	B	B	B	B	A	A
831	B	B	B	B	A	A
832	A	A	A	B	A	A
833	A	B	B	B	A	A
834	A	A	A	B	A	A
835	B	B	A	C	A	A
836	B	B	B	B	A	A
837	B	B	B	B	A	A
838	B	B	B	B	A	A
839	B	B	B	B	A	A
840	B	B	B	B	A	A
841	B	B	B	B	A	A
842	B	B	B	B	A	A
843	B	B	B	C	A	A
844	B	B	B	B	A	A
845	B	B	B	B	A	A
846	B	B	B	B	A	A
847	B	B	B	B	A	A
848	B	B	B	B	A	A
849	B	B	B	B	A	A
850	B	C	B	C	A	A

化合物編號	Raf1-GTP-KRAS G12D破壞	Raf1-GTP-KRAS G12V破壞	Raf1-GTP-KRAS G12C破壞	Raf1-GTP-KRAS WT破壞	pERK-Gp2D	pERK-SW620
851	B	B	B	B	A	A
852	B	C	B	C	A	A
853	B	B	B	B	A	A
854	B	B	B	B	A	A
855	B	B	B	B	A	A
856	B	B	C	C	A	A
857	B	B	B	B	A	A
858	B	B	B	B	A	A
859	B	B	B	B	A	A
860	B	B	B	B	A	A
861	B	B	B	B	A	A
862	C	C	C	C	A	A
863	A	A	A	B	A	A
864	A	B	B	B	A	A
865	B	C	C	C	A	A
866	A	A	A	A	A	A
867	C	C	C	C	A	A
868	B	C	C	C	A	B
869	B	B	B	B	A	A
870	B	B	B	B	A	A
871	B	C	C	C	A	A
872	B	B	B	C	A	A
873	C	C	C	B	A	A
874	B	B	B	B	A	A
875	C	B	B	C	A	A
876	B	B	B	C	A	A
877	B	C	C	C	A	A
878	B	B	B	B	A	A
879	C	D	D	D	A	A
880	B	A	A	B	A	A
881	B	B	B	B	A	A
882	A	A	A	B	A	A
883	B	B	B	B	A	A
884	B	A	A	B	A	A
885	B	B	B	C	A	A
886	B	A	A	B	A	A
887	C	C	C	C	A	B
888	B	B	B	B	A	A
889	B	B	B	B	A	A
890	D	D	D	D	B	B
891	A	A	A	A	A	A
892	B	B	B	B	A	A
893	B	A	B	B	A	A

化合物編號	Raf1-GTP-KRAS G12D破壞	Raf1-GTP-KRAS G12V破壞	Raf1-GTP-KRAS G12C破壞	Raf1-GTP-KRAS WT破壞	pERK-Gp2D	pERK-SW620
894	C	C	C	C	A	A
895	B	B	B	C	A	A
896	B	C	C	C	A	A
897	B	B	B	B	A	A
898	B	B	C	C	A	A
899	B	B	B	B	A	A
900	B	B	B	B	A	A
901	B	B	B	B	A	A
902	A	A	B	B	A	A
903	A	A	A	B	A	A
904	C	C	C	C	A	A
905	B	B	B	C	A	A
906	B	B	B	B	A	A
907	B	B	B	B	A	A
908	B	C	C	C	A	A
909	B	B	B	B	A	A
910	B	B	B	B	A	A
911	B	B	B	C	A	A
912	B	B	B	B	A	A
913	B	C	C	C	A	A
914	B	A	B	B	A	A
915	A	A	B	B	A	A
916	B	B	B	B	A	A
917	B	B	C	C	A	A
918	A	A	A	A	A	A
919	B	B	B	B	A	A
920	B	B	B	B	A	A
921	B	B	B	B	A	A
922	A	A	A	B	A	A
923	B	B	C	B	A	A
924	B	B	B	B	A	A
925	B	B	B	B	A	A
926	B	B	B	B	A	A
927	B	B	B	B	A	A
928	B	B	B	B	A	A
929	B	B	B	B	A	A
930	B	B	B	C	A	A
931	B	B	B	B	A	A
932	B	C	B	C	A	A
933	C	D	D	D	A	A
934	B	B	B	B	A	A
935	B	B	B	B	A	A
936	B	C	C	C	A	A

化合物編號	Raf1-GTP-KRAS G12D破壞	Raf1-GTP-KRAS G12V破壞	Raf1-GTP-KRAS G12C破壞	Raf1-GTP-KRAS WT破壞	pERK-Gp2D	pERK-SW620
937	C	C	C	C	A	A
938	C	D	D	D	A	B
939	B	C	C	C	A	A
940	B	B	B	B	A	A
941	C	D	C	C	A	A
942	D	D	D	D	A	B
943	D	D	D	D	A	A
944	D	D	D	D	B	B
945	C	D	D	D	A	A
946	C	C	C	C	A	B
947	C	D	C	D	A	B
948	C	D	C	D	A	A
949	B	B	B	B	A	A
950	B	B	B	B	A	A
951	B	B	B	B	A	A
952	B	B	B	C	A	A
953	B	C	C	C	A	B
954	A	B	B	B	A	A
955	C	D	D	D	A	B
956	B	B	B	C	A	A
957	B	C	C	C	A	A
958	B	B	B	B	A	A
959	C	C	C	C	A	A
960	B	B	B	C	A	A
961	C	C	D	D	A	A
962	C	D	D	C	A	A
963	C	D	D	C	C	C
964	C	C	C	C	A	A
965	B	B	B	B	A	A
966	B	B	B	B	A	A
967	B	C	C	C	A	A
968	B	C	C	B	A	A
969	C	C	C	C	A	A
970	B	B	B	B	A	A
971	D	D	D	D	A	A
972	B	B	B	B	A	A
973	B	B	B	C	A	A

表13. 本揭示案之所選化合物在基於細胞之pERK HTRF檢定之生物表徵.

化合物編號	AsPC-1	SW1990	HPAC	Capan-2	RKN	H358	HCT 116	KP-2	H1573	A549	MKN	HT1080
19		A	A	A	A	A	A		A	B	A	C
147				A								
193		A	A	A		A	A	A	A	A	A	C
198		A	B	A		A	A		A	B	A	C
232		A	A	A		A	A		A	B		C
234		A	B	A		A	A		A	A	A	C
258		A	C			A	A		A	A	A	C
260		A	B	A	A	A	A		A	A	A	C
262	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C
268	B	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	C
275	B	A	B	A	A	A	A	B	A	A	A	C
323		A	A	A		A	A		A	A	A	C
332	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C
337		A	A	A		A	A		A	B	A	C
390	A	A	A	A		A				A	A	C
392	C	A	A	B	A	A	A	B	B	B	A	C
397	A	A	A	A		A					A	C
398		A	B	A		A	A		A	A	A	C
440	C	A	A	B	B	B	A	B	B	B	A	C
442	B	A	A	A	A	A	A	B	B	B	A	C
463	B	A	B	A		A					A	C
467	B	A	B	A		A					A	C
468	C	C	C	C		C					C	C
469	A	A	B	A	A	A	A	B	A		A	C
470	A	A	B	A		A					A	C
484	A	A	B	A		A					A	C
485	B	A	B	A		A					A	C
492	A	A	A	A		A					A	C
501	A	A	A	A	A	A	B	B	B		A	
518	A	A	B	A	A	A					A	
519	A	A	B	A	A	A					A	
523	B	A	A	A		A	A	A	A		A	C
524	B	A	A	A		A	A	A	A		A	C
540	B	A	A	A		A	A	A	A		A	C
541	A	A	A	A	A	A	A	B	A		A	C
543	A	A	A	A	A	A					A	
579	A	A	C	A	A	A					A	
584	A	A	B	A	A	A					A	
586	A	A	B	A	A	A					A	
590	A	A	A	A	A	A					A	
606	A	A	A	A	A	A					A	
610	A	A	A	A	A	A					A	
631	A	A	A	A	A	A					A	
674	A	A	A	A	A	A					A	
696	A	A		A	A	A					A	

化合物編號	AsPC-1	SW1990	HPAC	Capan-2	RKN	H358	HCT 116	KP-2	H1573	A549	MKN	HT1080
697	A	A	A	A	A	A					A	
704	A	A		A	A	A					A	
732		A	A	A	A	A	A				A	
751		A	A	A	A	A	A				A	
759	A	A		A	A	A					A	
764	A	A	B	A	A	A					A	

表14. 本揭示案之所選化合物在3D細胞存活力檢定之生物表徵.

化合物編號	AsPC-1	SW1990	HPAC	Capan-2	RKN	H358	HCT116	KP-2	H1573	A549	MKN	HT1080
19			B	B	A	A	A		A	B	A	C
147		B	B			A	B		A	A		C
153		B	B			A	B		B	A		C
193			B	A		A	A		A	A	A	C
198			B	A		A	A		A	A	A	C
232		A	C			A	A		A	A		C
234		A	C			A	B		A	A		C
258		A	B			A	B		A	A		C
260		B	B	A	A	A	B		A	A		C
262	A	A	A	A	A	A	B	B	A	A	A	C
268	A	A	A	A	A	A	B	B	A	A	A	C
275	C	A	C	A	A	A	B	A	A	A	A	C
323		A	A	A		A	B		A	A	A	C
332	A	A	B	A	A	A	B	A	A	A	A	C
337		A	B	B		A	B		A	A	A	C
390	A	A	B	A		A	B				A	C
392	A	A	B	B	A	A	B	B	B	B	A	C
397	A	A	B	A		A					A	C
398		B	B	B		A	B		A	A	A	C
440	A	A	B	B	A	B	C	A	C	B	A	C
442	A	A	B	A	A	A	B	B	B	B	A	C
463	A	A	C	A		A					A	C
467	A	A	C	A		A					A	C
469	A	A	A	A	A	A					A	C
470	A	A	C	A		A					A	C
484	A	A	B	A		A					B	C
485	A	A	B	A		A					B	C
492	A	A	A	A		A	B				A	C
501	A	A	B	A	A	A					A	
518	A	A	A	A	A	A					A	
519	A	A	B	A	A	A					A	
523	B	A	C	A		A					A	C
524	B	A	C	A		A					A	C
540	B	A	B	A		A					A	C
541	A	A	A	A	A	A	B				A	C

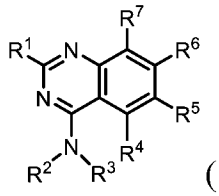
化合物編號	AsPC-1	SW1990	HPAC	Capan-2	RKN	H358	HCT116	KP-2	H1573	A549	MKN	HT1080
543	A	A	A	A	A	A					A	
579	A	A	B	A	A	A					A	
584	A	A	A	A	A	A					A	
586	A	A	A	A	A	A					A	
590	A	A	A	A	A	A	B				A	
606	A	A	B	A	A	A					A	
610	A	A	B	A	A	A					A	
631	A	A	B	A	A	A					A	
674	A	A	A	A	A	A					A	
696	A	A		A	A	A	B				A	
697	A	A	A	A	A	A	B				A	
704	A	A		A	A	A					A	
732	A	A	A	A	A	A	B				A	
751	A	A	A	A	A	A	B				A	
759	A	A		A	A	A					A	
764	A	A	C	A	A	A					A	

【0743】自前文應理解，儘管已說明及描述特定實施方式，但可對其進行各種修改且該等修改涵蓋於本文中。本發明亦不欲受說明書內所提供之特定實例限制。儘管已參考上述說明書描述本發明，但本文中對較佳實施例之描述及說明並不意謂以限制性意義來解釋。此外，應理解，本發明之所有態樣並不限於本文所闡述之取決於多種條件及變數的具體描繪、組態或相對比例。本發明之實施例之形式及細節的各種修改將為熟習此項技術者顯而易見。因此，預期本發明亦應涵蓋任何此類修改、變化及等效物。以下申請專利範圍意欲界定本發明之範疇，且由此涵蓋此等申請專利範圍及其等效物之範疇內的方法及結構。

【發明申請專利範圍】

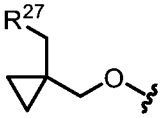
【請求項1】

一種由式II'表示之化合物，



(II')

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^2係選自H、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之4-9員雜環；

R^4為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、-OR^{12}、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{10}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)OR^{14}、-C(O)(3-6員碳環)、-C(O)(3-8員雜環)、-C(O)(5-6員雜芳基)、-C(O)O(3-6員碳環)、-C(O)O(3-6員雜環)、-

$C(O)O(C_{1-6}$伸烷基)(3-6員雜環)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、鹵素、5-6員雜芳基、3-6員碳環、3-6員雜環及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基視情況經氘化且未經取代或經一或多個R^{20}取代，其中任何3-6員碳環、5-6員雜芳基或3-6員或3-8員雜環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代，且其中兩個R^{10}視情況連接在一起以與其所連接之原子一起形成3-6員碳環或雜環；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{14}$、-CN、$-N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自3-6員碳環、3-6員雜環、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基視情況經氘化；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、$-N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$鹵烷基、=O、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、3-6員碳環、苯基及鹵素；

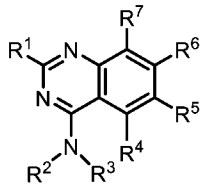
R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、$-OR^{12}$及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

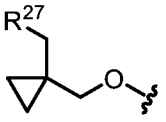
【請求項2】

一種由式II表示之化合物，



(II)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^2係選自H、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之4-9員雜環，前提條件為(i)當該雜環含有氮原子時，該氮原子經R^{10}取代，或(ii)該雜環不包含-NH-部分；

R^4為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、-OR^{12}、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{10}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)OR^{14}、-C(O)(3-6員碳環)、-C(O)(3-8員雜環)、-C(O)(5-6員雜芳基)、-C(O)O(3-6員碳環)、-C(O)O(3-6員雜環)、-

C(O)O(C_{1-6}伸烷基)(3-6員雜環)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素、5-6員雜芳基、3-6員碳環及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基視情況經氘化且未經取代或經一或多個R^{20}取代，其中任何3-6員碳環、5-6員雜芳基或3-6員或3-8員雜環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代，且其中兩個R^{10}視情況連接在一起以與其所連接之原子一起形成3-6員碳環或雜環；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自3-6員碳環、3-6員雜環、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基視情況經氘化；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-N(R^{12})$_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-OC_{1-6}鹵烷基、=O、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-C(O)(C_{1-6}烷基)、3-6員碳環、苯基及鹵素；

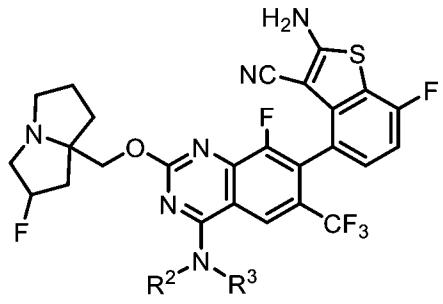
R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、-OR^{12}及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【請求項3】

如請求項1或2之化合物，其中該化合物具有式II-a：



(II-a)或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中R^3為包括1個選自O、S及N之雜原子的4-6員雜環。

【請求項5】

如請求項4之化合物，其中R^3為包括1個選自O、S及N之雜原子的4-6員雜環，其中該雜環經1-4個R^{10}取代，前提條件為當該雜環含有氮原子時，該氮原子經R^{10}取代。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之化合物，其中R^3為經0-4個R^{10}取代之吡咯啶，前提條件為該氮原子經R^{10}取代。

【請求項7】

如請求項1至5中任一項之化合物，其中R^3為經0-4個R^{10}取代之氧雜環丁烷或硫雜環丁烷。

【請求項8】

如請求項1至5中任一項之化合物，其中R^3為經0-4個R^{10}取代之四氫呋喃或四氫噻吩。

【請求項9】

如請求項1至5中任一項之化合物，其中R^3為經一或多個R^{10}取代之4-

6員雜環，前提條件為當該雜環含有氮原子時，該氮原子經R^{10}取代，且各R^{10}係獨立地選自-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6員碳環)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，且任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代。

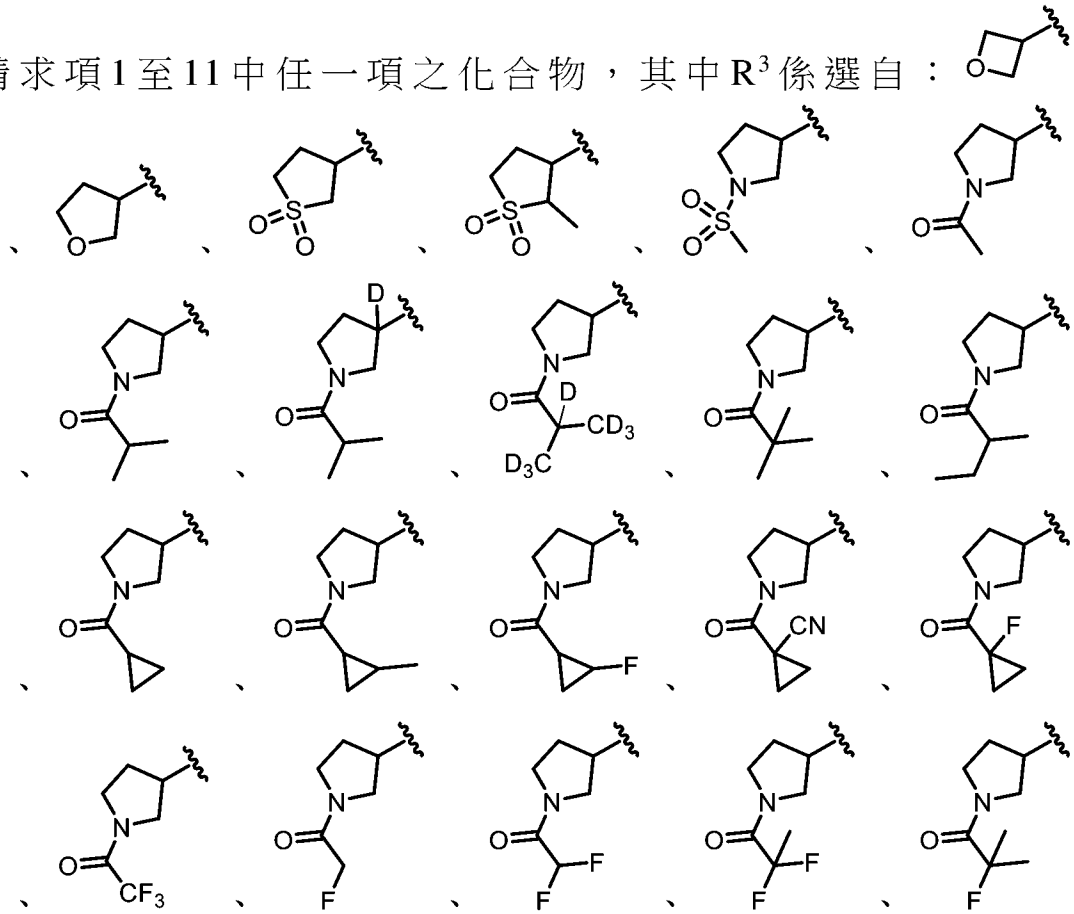
【請求項10】

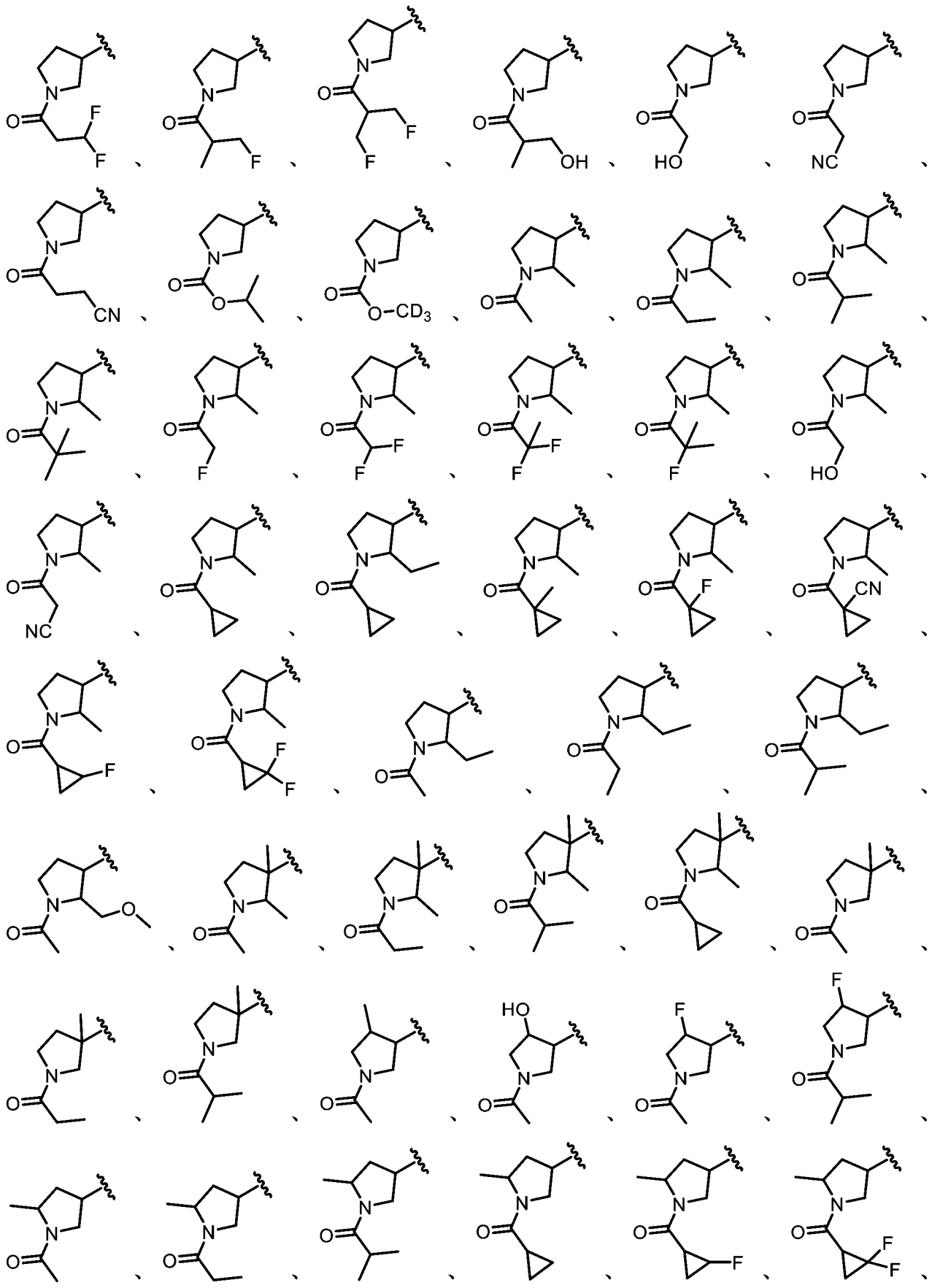
如請求項1至5中任一項之化合物，其中R^3為經一或多個R^{10}取代之4-6員雜環，其中至少一個R^{10}係選自-OR^{12}及經-OH取代之C_{1-6}烷基。

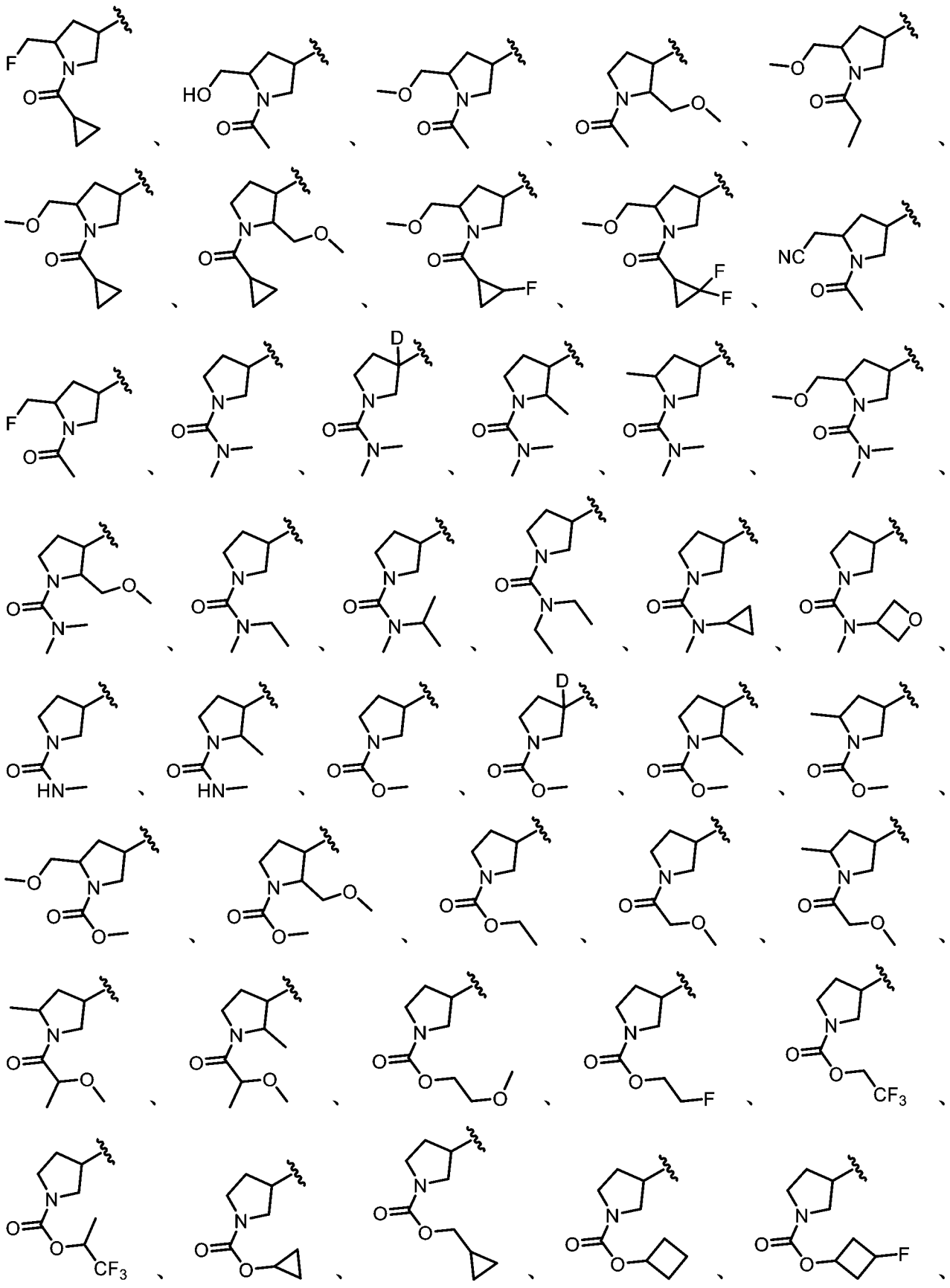
【請求項11】

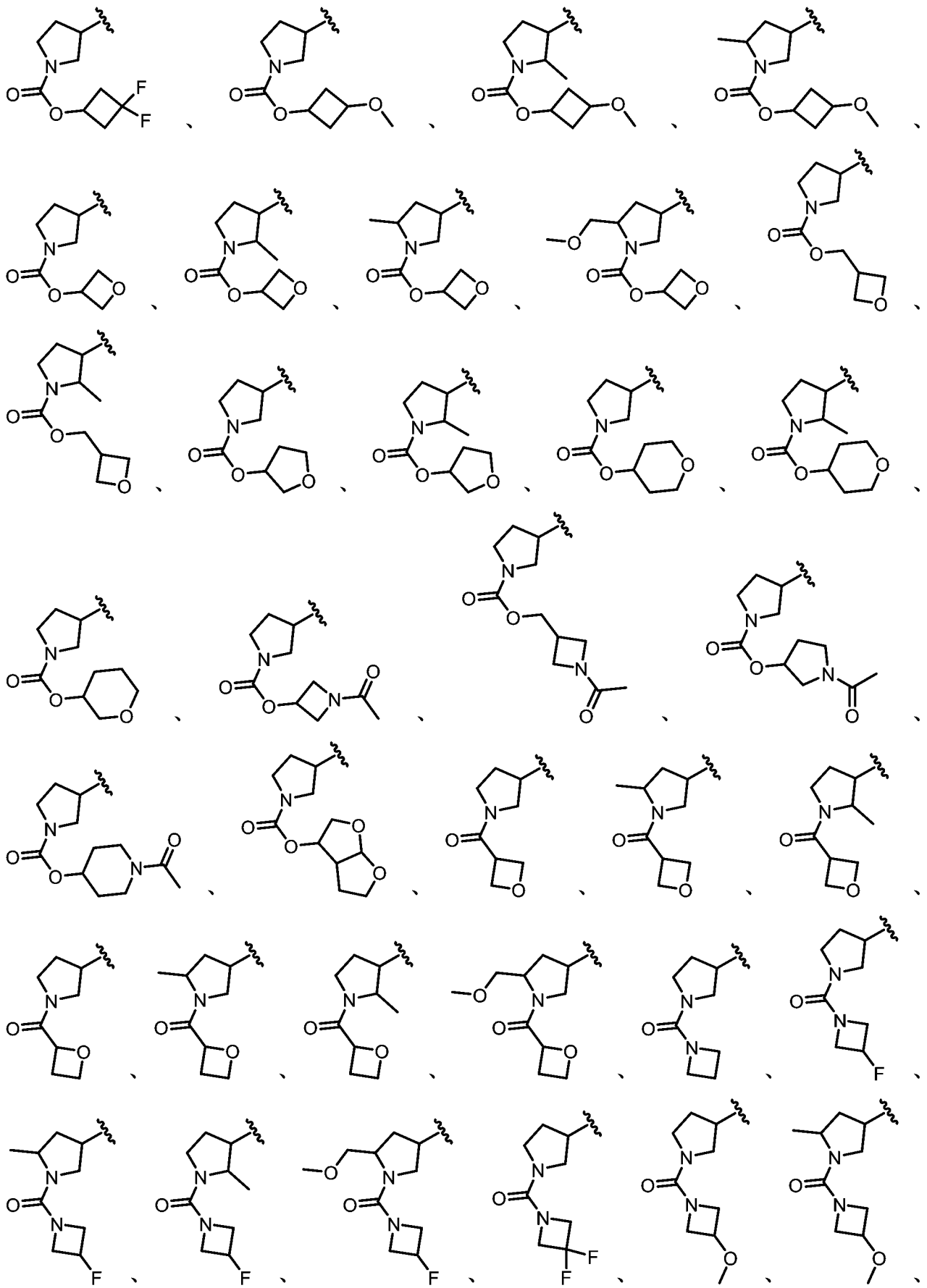
如請求項1至10中任一項之化合物，其中R^3為經一或多個R^{10}取代之4-6員雜環，其中至少一個R^{10}為未經取代之C_{1-6}烷基。

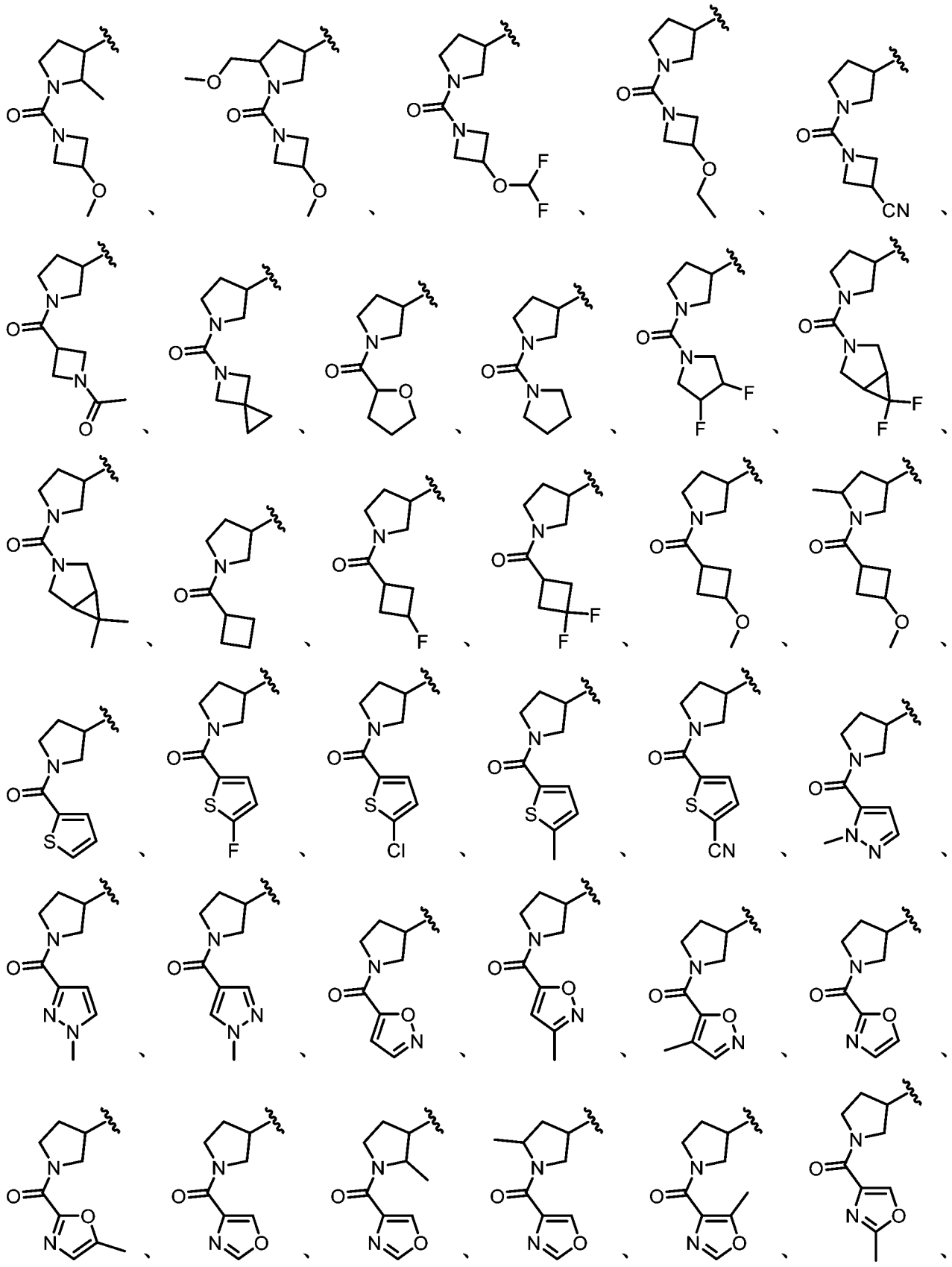
【請求項12】

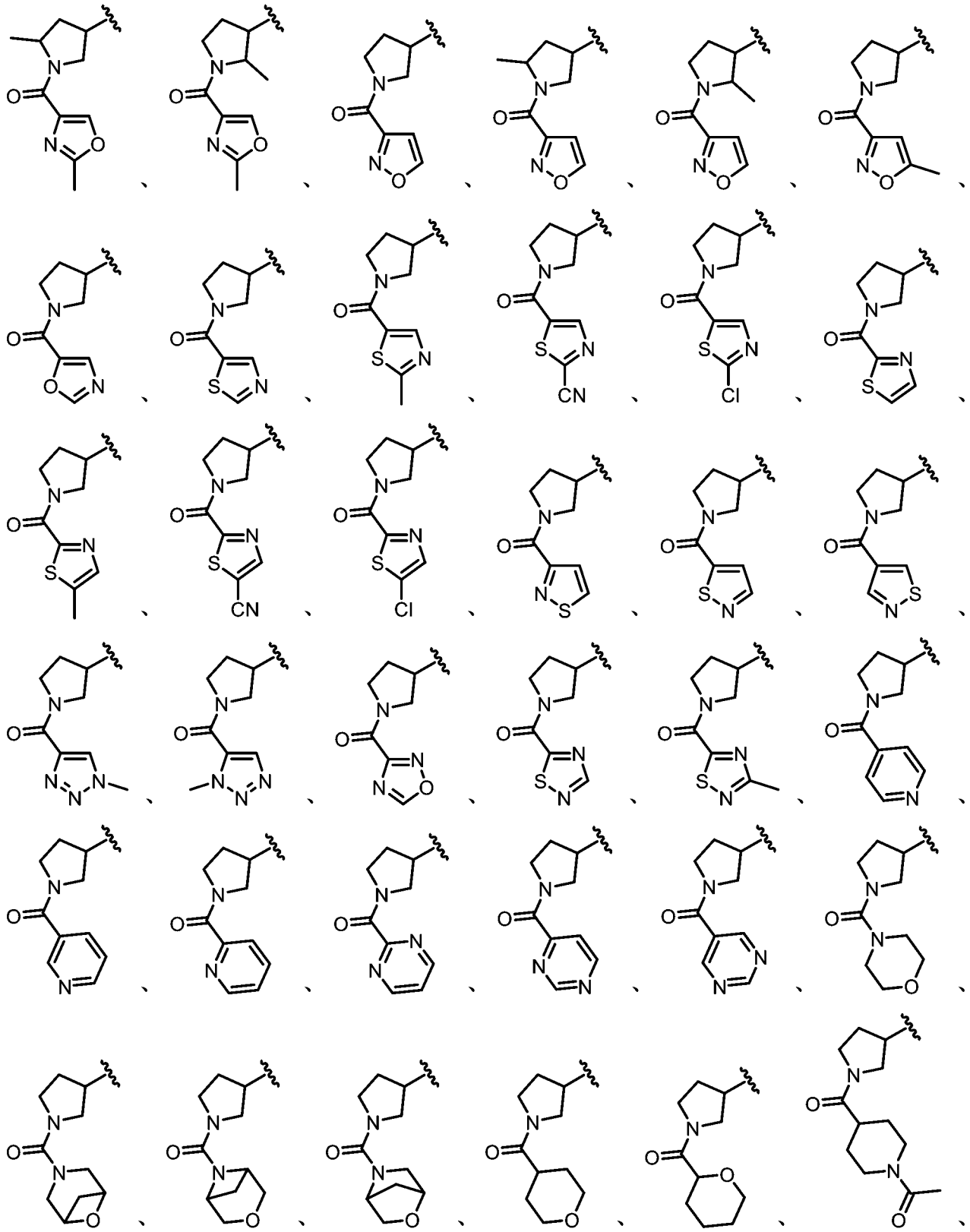
如請求項1至11中任一項之化合物，其中R^3係選自：

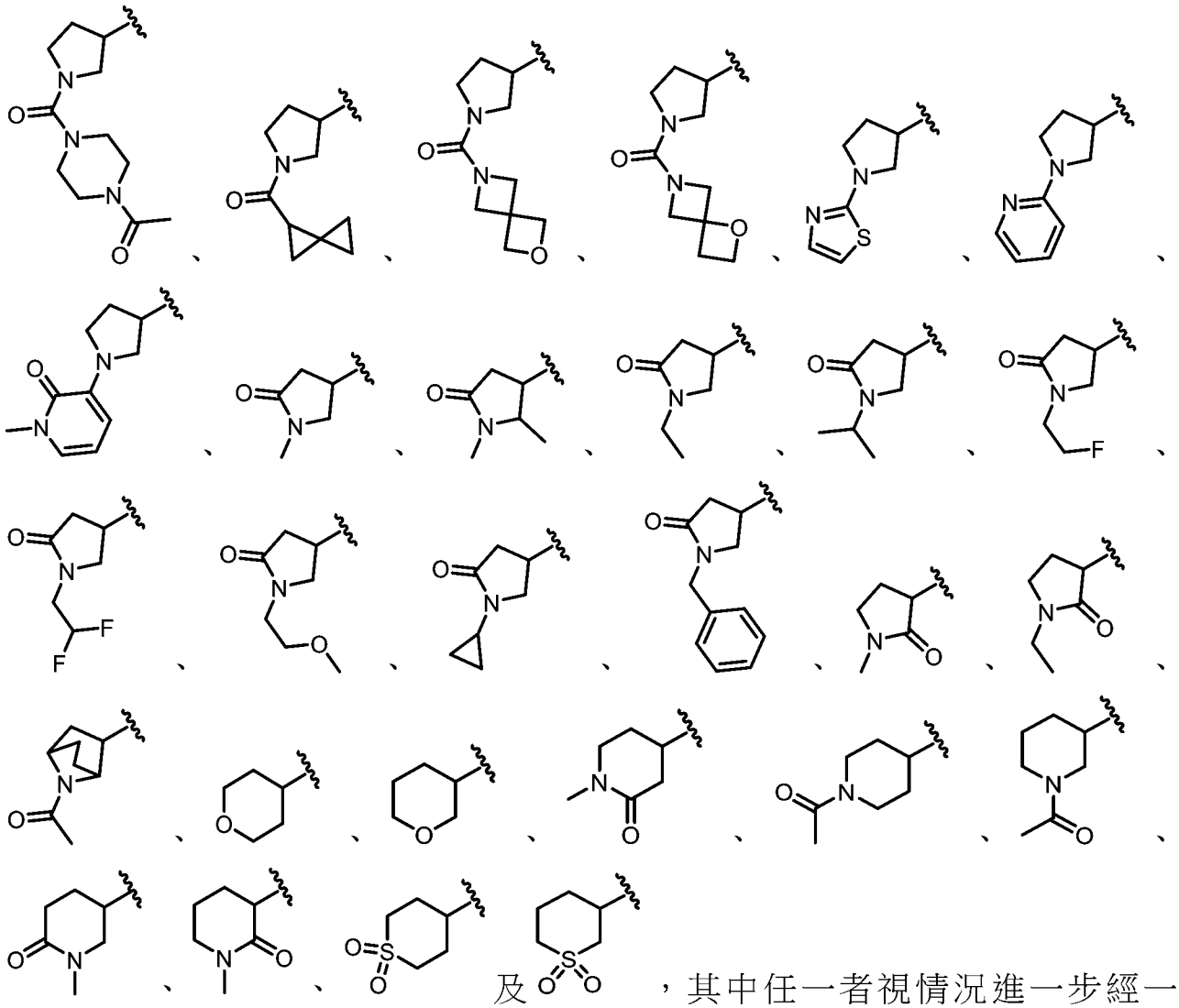












，其中任一者視情況進一步經一或多個R^{10}取代。

【請求項13】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中R^3為包括一或多個選自O、S及N之雜原子的7-9員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【請求項14】

如請求項13之化合物，其中R^3為包括一或多個選自O、S及N之雜原子的7-9員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代，前提條件為(i)當該雜環含有氮原子時，該氮原子經R^{10}取代，或(ii)該雜環不包含-NH-部分。

【請求項15】

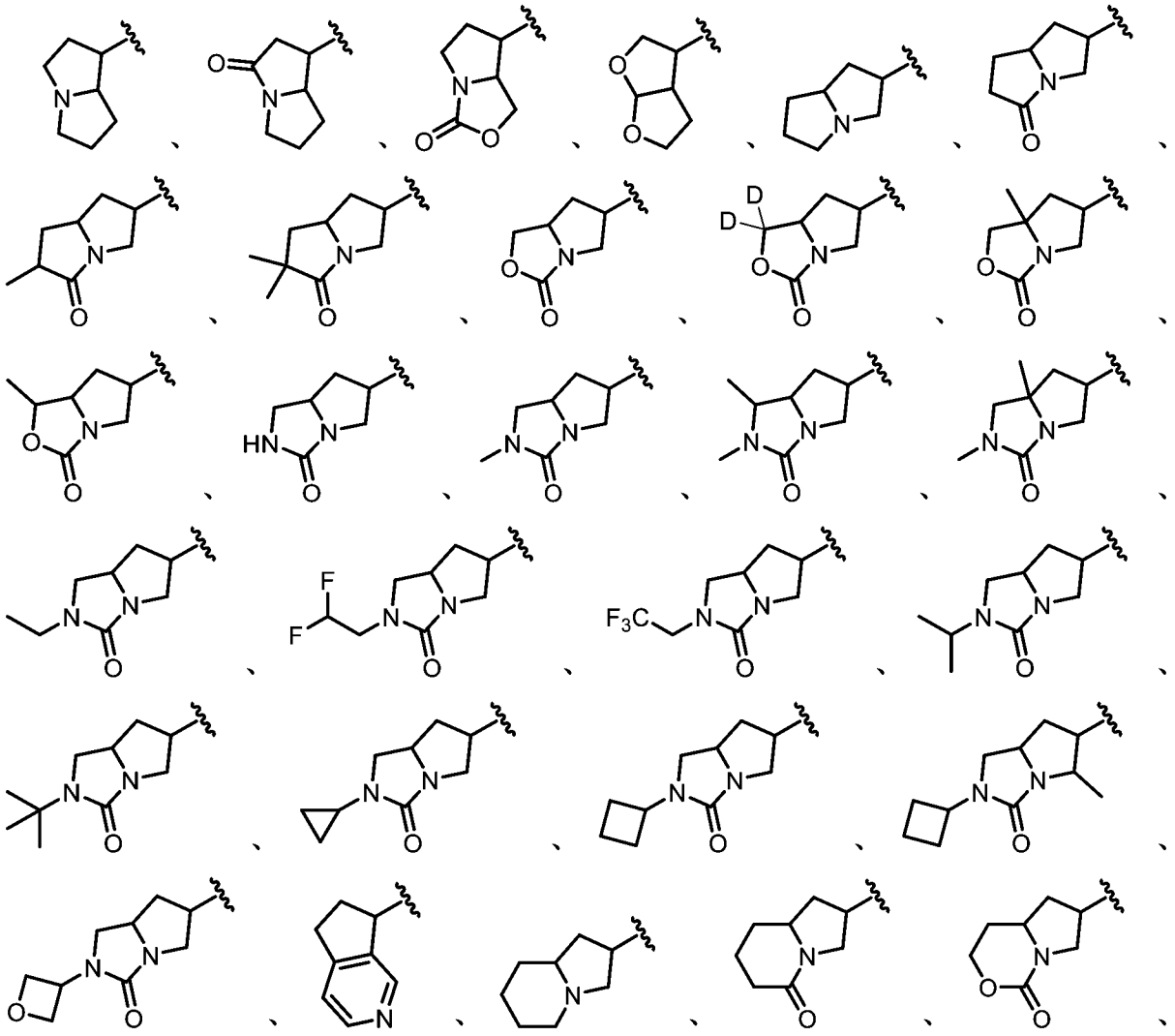
如請求項13或14之化合物，其中R^3為包括一或多個選自O、S及N之雜原子的7-9員橋聯雜環，其中該橋聯雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。

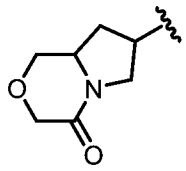
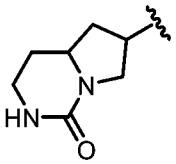
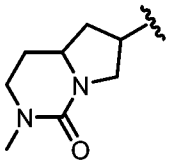
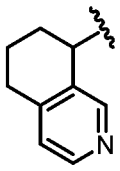
【請求項16】

如請求項13或14之化合物，其中R^3為包含稠環系統且包括一或多個選自O、S及N之雜原子的7-9員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{10}取代。

【請求項17】

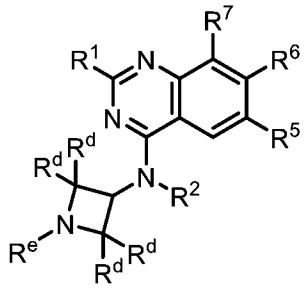
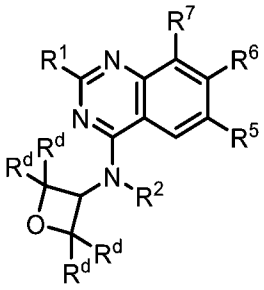
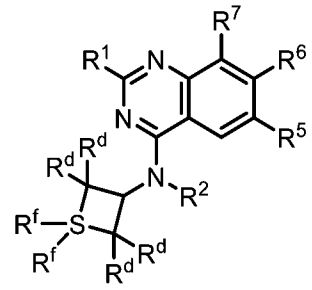
如請求項1、2、3或13至16中任一項之化合物，其中R^3係選自：

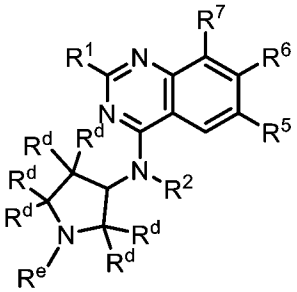
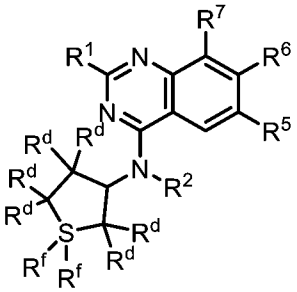


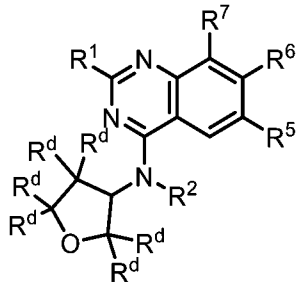
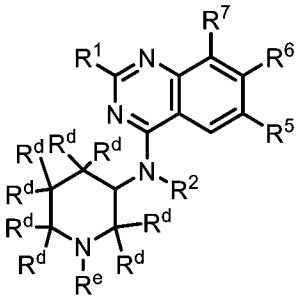
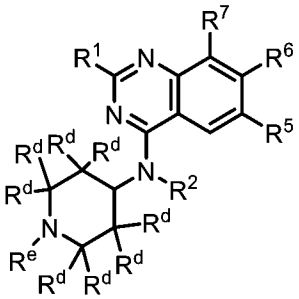

、
、
及，其中任一者視情況進一步經一或多個R^{10}取代。

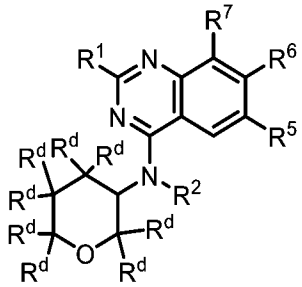
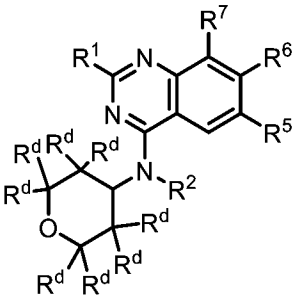
【請求項18】

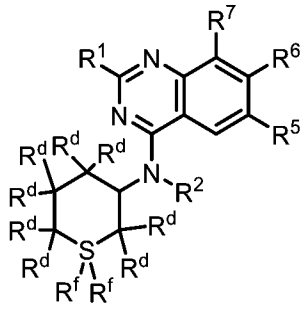
如請求項1至17中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIA、IIB、IIC、IID、IIE、IIF、IIG、IIH、IIJ、IIK、IIL、IIM、IIN、IIP、IIQ、IIR、IIS、IIT、IIU、IIV、IIW、IIX、IIY或IIZ之化合物：


(IIA)、
(IIB)、

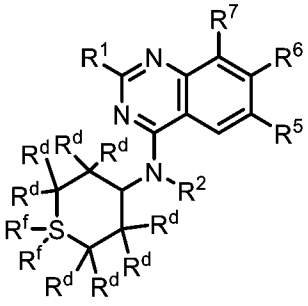
(IIC)、
(IID)、
(IIE)、


(IIF)、
(IIG)、

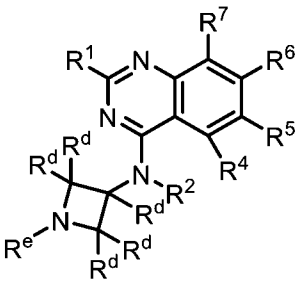
(IIH)、
(IIJ)、
(IIK)、



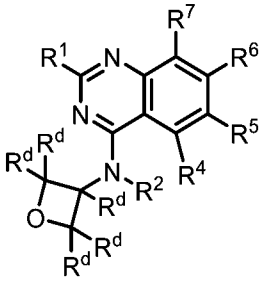
(IIL)、



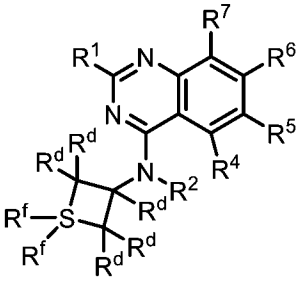
(IIM)、



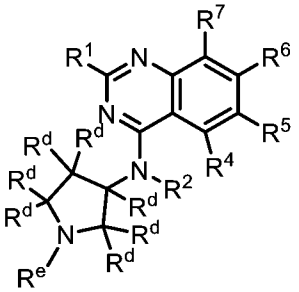
(IIN)、



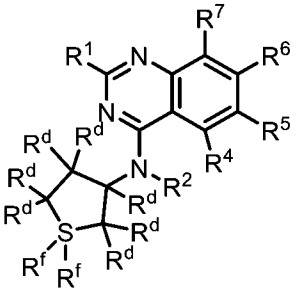
(IIP)、



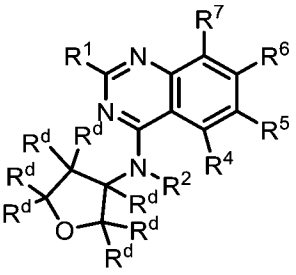
(IIQ)、



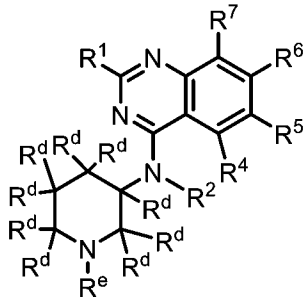
(IIR)、



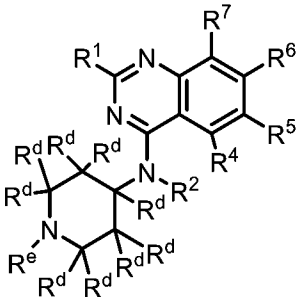
(IIS)、



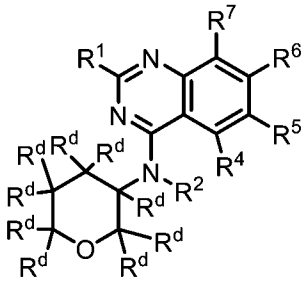
(IIT)、



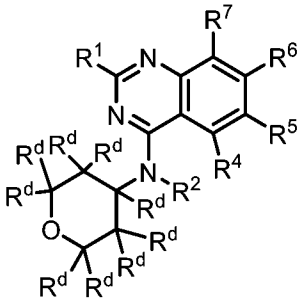
(IIU)、



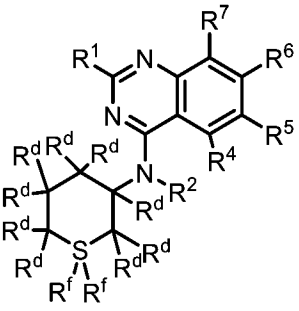
(IIV)、



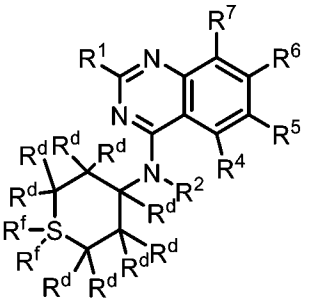
(IIW)、



(IIX)、



(IIY)、



(IIZ)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

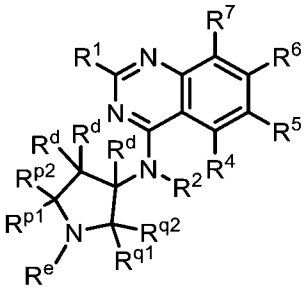
各R^d係獨立地選自H、氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6員碳環)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，且其中任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代；

R^e若存在，則係選自-C(O)(C_{1-6}烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)OR^{14}、-C(O)(3-6員碳環)、-C(O)(3-8員雜環)、-C(O)(5-6員雜芳基)、-C(O)O(3-6員碳環)、-C(O)O(3-6員雜環)、-C(O)O(C_{1-6}伸烷基)(3-6員雜環)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、5-6員雜芳基、3-6員碳環及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基視情況經氘化且未經取代或經一或多個R^{20}取代，且其中任何3-6員碳環、5-6員雜芳基或3-6員或3-8員雜環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代；且

各R^f視情況不存在且若存在，則係選自=O、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及-N(C_{1-6}烷基)$_2$。

【請求項19】

如請求項1至17中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIAA之化合物：



(IIAA)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^d係獨立地選自氘、H、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6員碳環)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素、3-6員碳環、3-6員雜環及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，其中任何3-6員碳環或3-6員雜環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代；且

(i) R^{q1}、R^{q2}及R^{p2}各自獨立地選自R^d，且R^e及R^{p1}與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^d取代之5-6員雜環；或

(ii) R^{p1}、R^{p2}及R^{q2}各自獨立地選自R^d，且R^e及R^{q1}與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^d取代之5-6員雜環。

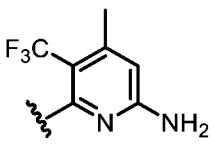
【請求項20】

如請求項1至19中任一項之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之單環雜芳基。

【請求項21】

如請求項20之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之吡啶。

【請求項22】

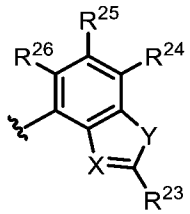
如請求項21之化合物，其中R^6具有結構  。

【請求項23】

如請求項1至19中任一項之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之

雙環雜芳基。

【請求項24】

如請求項23之化合物，其中R^6係選自：，其中：

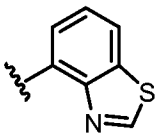
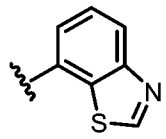
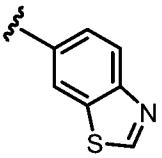
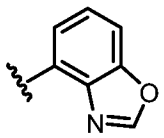
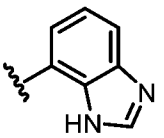
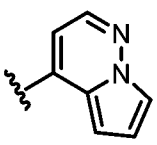
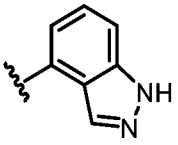
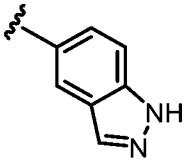
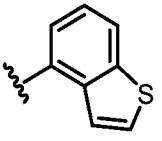
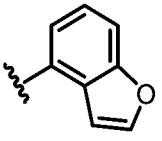
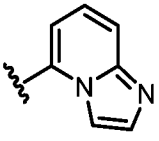
X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

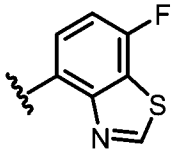
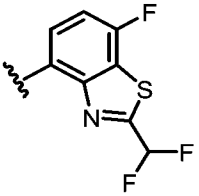
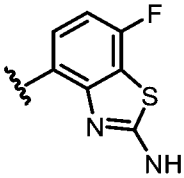
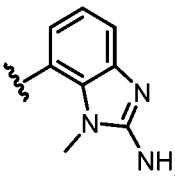
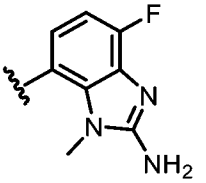
R^{23}係選自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

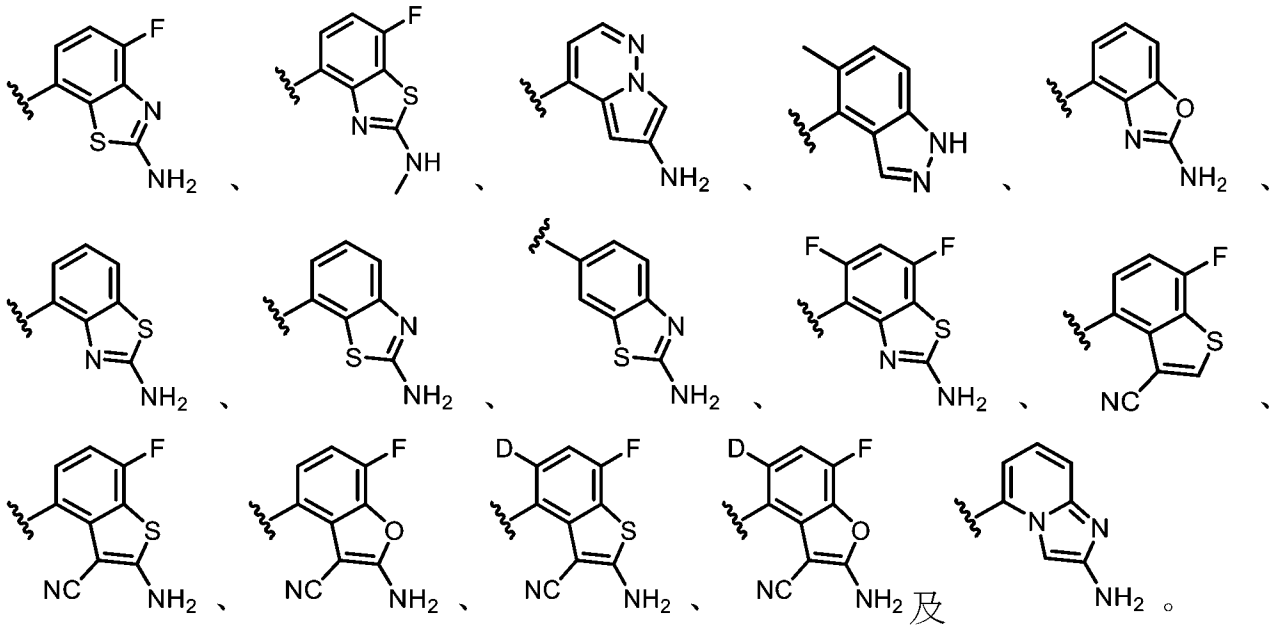
R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【請求項25】

如請求項23或24之化合物，其中R^6係選自：、、、、、、、、、及，其中任一者經一或多個R^{15}取代。

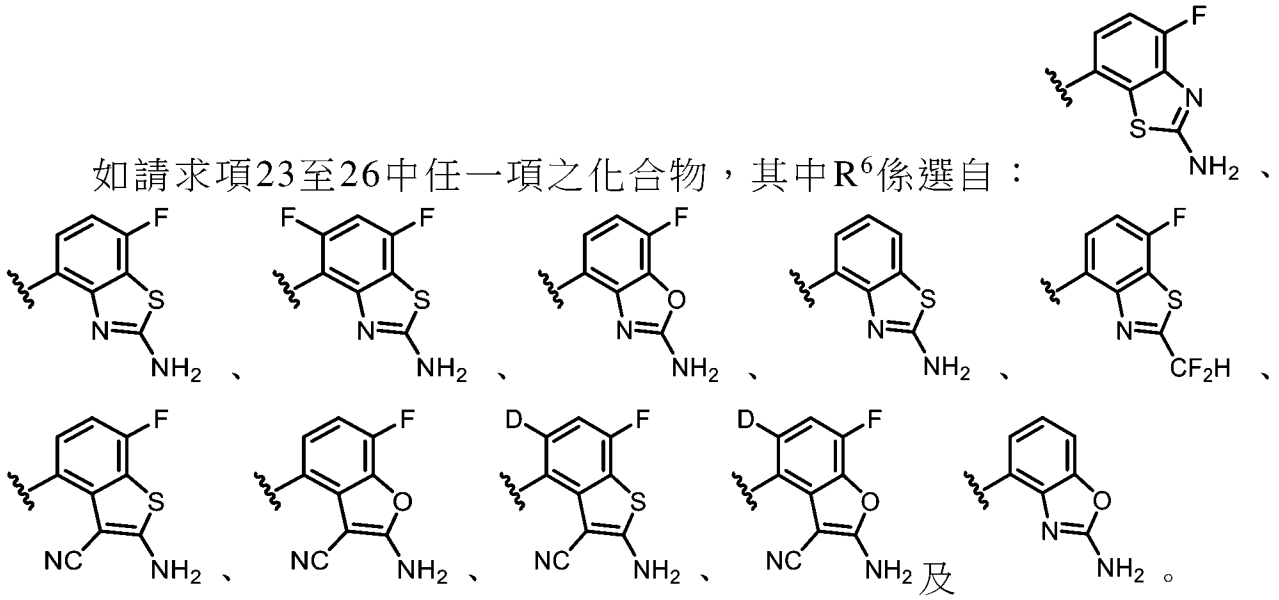
【請求項26】

如請求項23至25中任一項之化合物，其中R^6係選自：、、、、、、



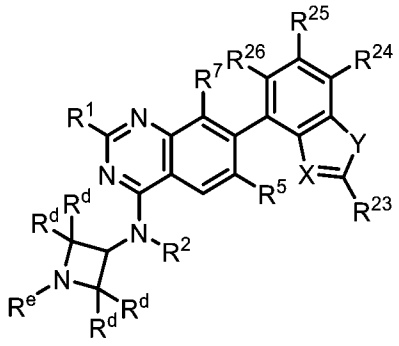
【請求項27】

如請求項23至26中任一項之化合物，其中R^6係選自：

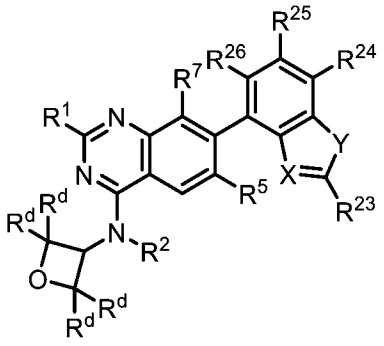


【請求項28】

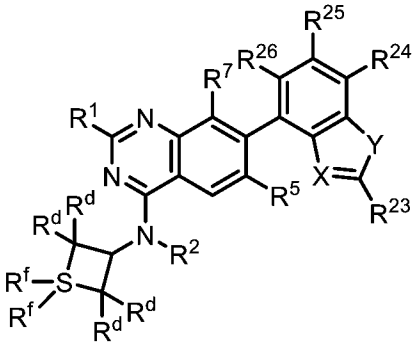
如請求項1至27中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIA1、IIB1、IIC1、IID1、IIE1、IIF1、IIG1、IIH1、IIJ1、IIK1、IIL1、IIM1、IIN1、IIP1、IIQ1、IIR1、IIS1、IIT1、IIU1、IIV1、IIW1、IIX1、IIY1或IIZ1之化合物：



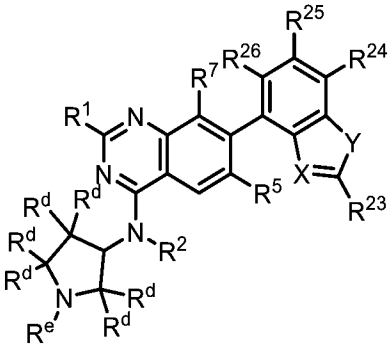
(IIA1)、



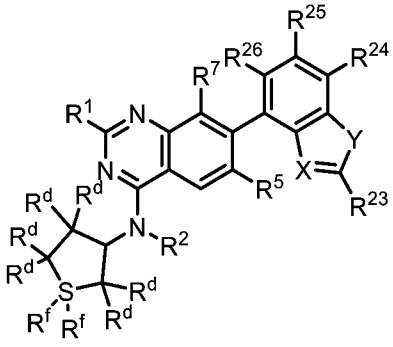
(IIB1)、



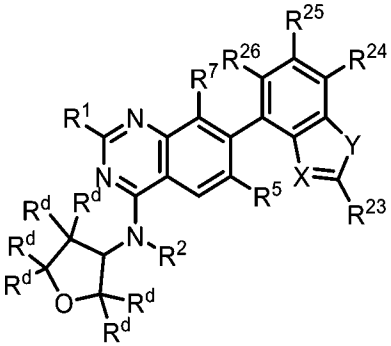
(IIC1)、



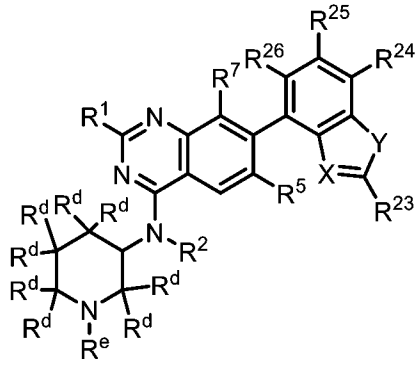
(IID1)、



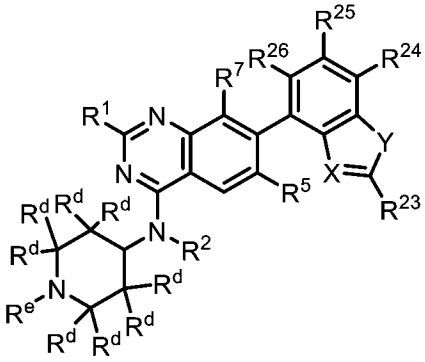
(IIE1)、



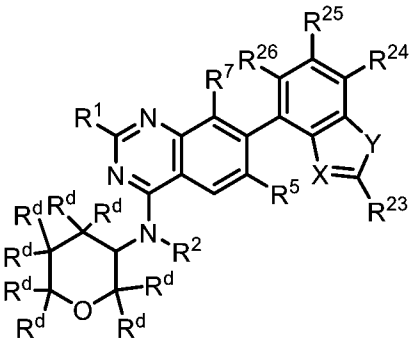
(IIF1)、



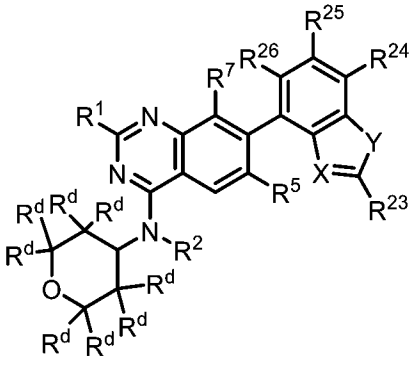
(IIG1)、



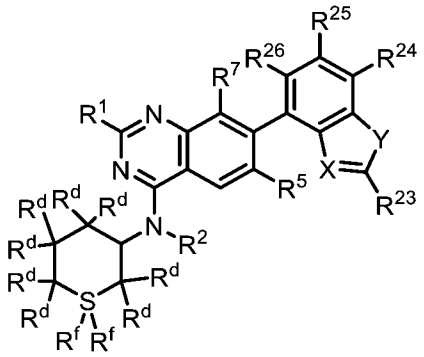
(IIH1)、



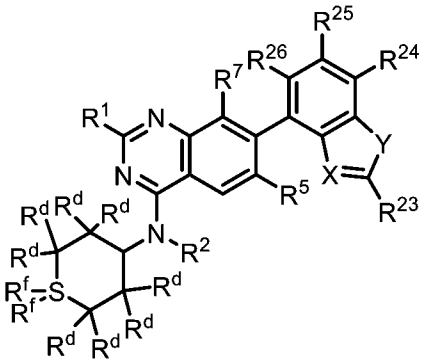
(IIJ1)、



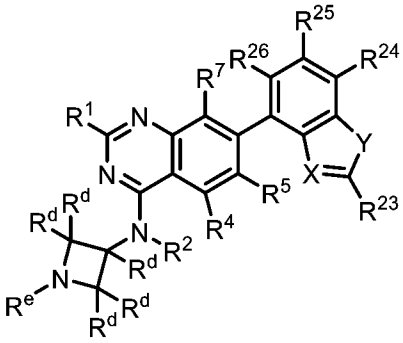
(IIK1)、



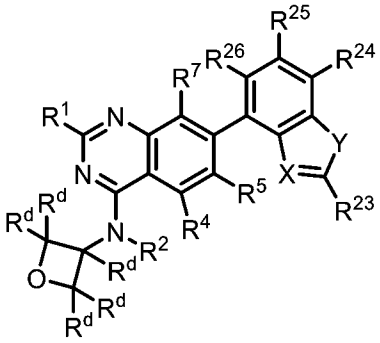
(IIL1)、



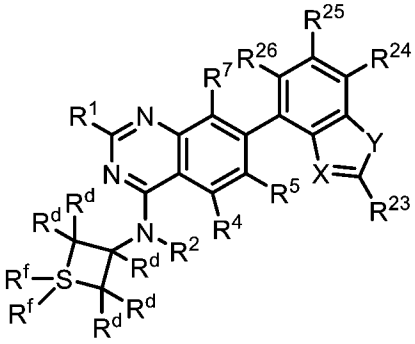
(IIM1)、



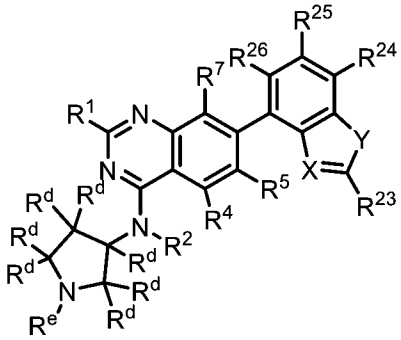
(IIN1)、



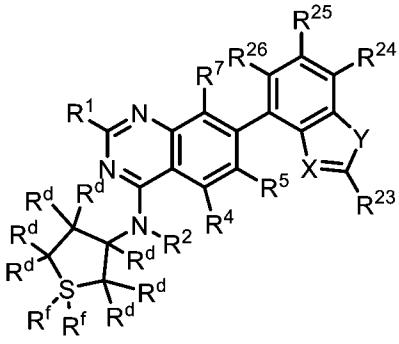
(IIP1)、



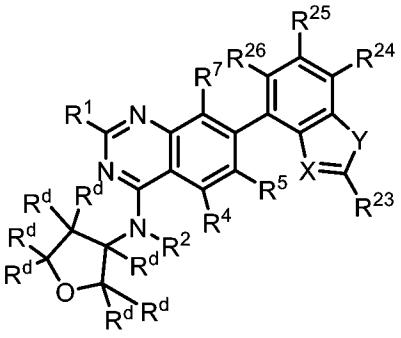
(IIQ1)、



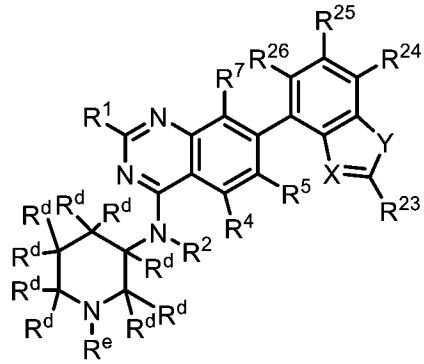
(IIR1)、



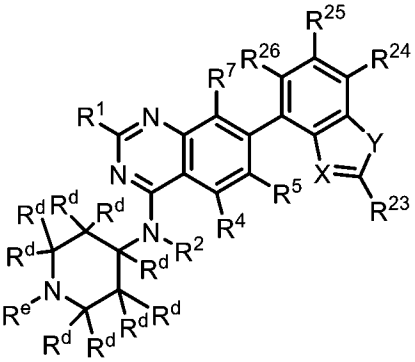
(IIS1)、



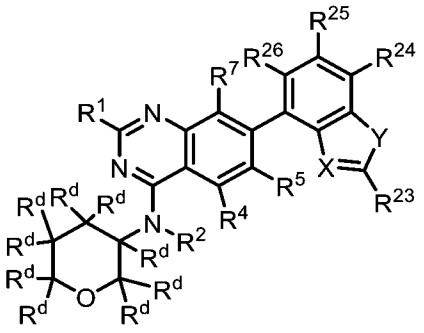
(IIT1)、



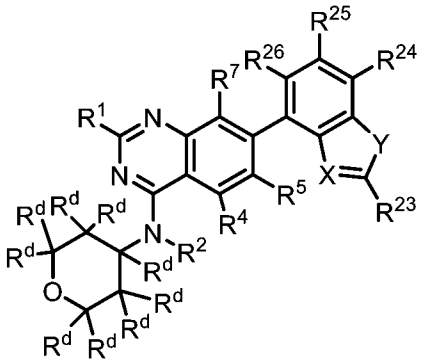
(IIU1)、



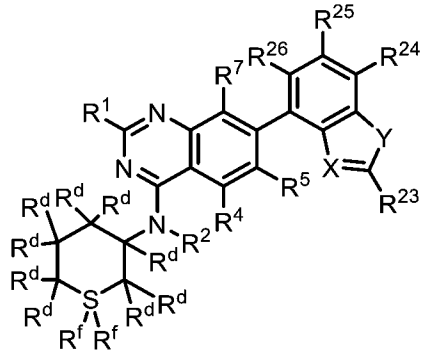
(IIV1)、



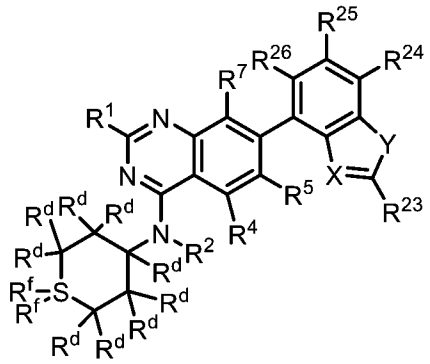
(IIW1)、



(IIX1)、



(IIY1)、



(IIZ1)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^d係獨立地選自H、氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6員碳環)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，且其中任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代；

R^e若存在，則係選自-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)OR^{14}、-C(O)(3-6員碳環)、-C(O)(3-8員雜環)、-C(O)(5-6員雜芳基)、-C(O)O(3-6員碳環)、-C(O)O(3-6員雜環)、-C(O)O(C_{1-6}伸烷基)(3-6員雜環)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、5-6員雜芳基、3-6員碳環及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基視情況經氘化且未經取代或經一或多個R^{20}取代，且其中任何3-6員碳環、5-6員雜芳基或3-6員或3-8員雜環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代；

各R^f視情況不存在且若存在，則係選自=O、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及-$N(C_{1-6}$烷基$)_2$；

X係選自N及C-CN；

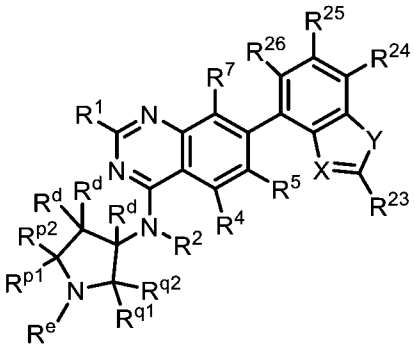
Y係選自O及S；

R^{23}係選自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【請求項29】

如請求項1至27中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIAA1之化合物：



(IIAA1)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^d係獨立地選自H、氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6員碳環)、-C(O)N$(R^{14})_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、3-6員碳環、3-6員雜環、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，且其中任何3-6員碳環或3-6員雜環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代；

X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

(i) R^{q1}、R^{q2}及R^{p2}各自獨立地選自R^d，且R^e及R^{p1}與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^d取代之5-6員雜環；或

(ii) R^{p1}、R^{p2}及R^{q2}各自獨立地選自R^d，且R^e及R^{q1}與其所連接之原子一起形成未經取代或經一或多個R^d取代之5-6員雜環。

【請求項30】

如請求項28或29之化合物，其中X為C-CN，Y為S，且R^{23}為-N(R^{12})$_2$。

【請求項31】

如請求項28至30中任一項之化合物，其中R^{24}、R^{25}及R^{26}中之一或多者為鹵素(例如，F)。

【請求項32】

如請求項18或28之化合物，其中各R^f為=O。

【請求項33】

如請求項18或28之化合物，其中各R^f不存在。

【請求項34】

如請求項18或28之化合物，其中R^e為未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

【請求項35】

如請求項18或28之化合物，其中R^e為-C(O)(3-6員碳環)。

【請求項36】

如請求項18或28之化合物，其中R^e係選自-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6員碳環)及-C(O)O(C_{1-6}烷基)，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，且任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}或R^{20}取代。

【請求項37】

如請求項18至36中任一項之化合物，其中各R^d為H。

【請求項38】

如請求項18至36中任一項之化合物，其中至少一個R^d係選自-OR^{12}及經-OH取代之C_{1-6}烷基。

【請求項39】

如請求項1至38中任一項之化合物，其中R^2為H。

【請求項40】

如請求項1至38中任一項之化合物，其中R^2係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

【請求項41】

如請求項40之化合物，其中R^2係選自C_{1-2}烷基。

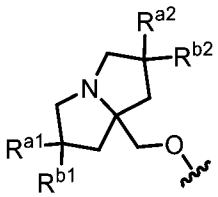
【請求項42】

如請求項1至38中任一項之化合物，其中R^2係選自3-6員碳環。

【請求項43】

如請求項1至42中任一項之化合物，其中R^1係選自-OR^8。

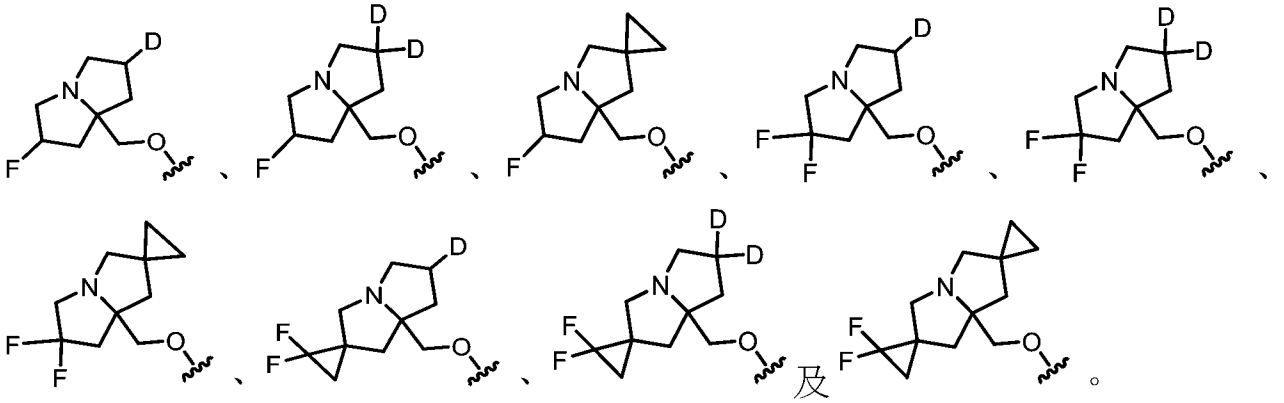
【請求項44】

如請求項43之化合物，其中R^1係選自：，其中R^{a1}、

R^{a2}、R^{b1}及R^{b2}各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中R^{a2}及R^{b2}可視情況連接在一起以形成3-6員碳環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【請求項45】

如請求項44之化合物，其中R^1係選自：


、

、

、

、

、

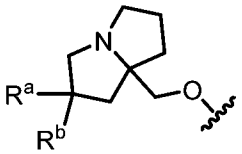
、

、

及

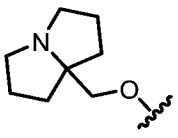
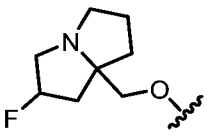
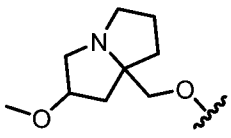
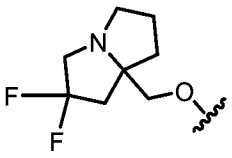
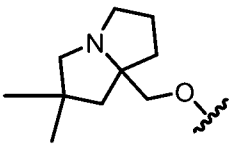
。

【請求項46】

如請求項43之化合物，其中R^1係選自：

，其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

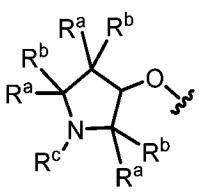
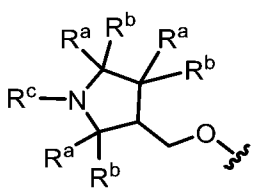
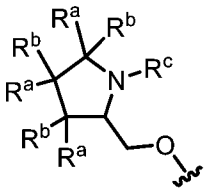
【請求項47】

如請求項46之化合物，其中R^1係選自：


、

、

、

及

。

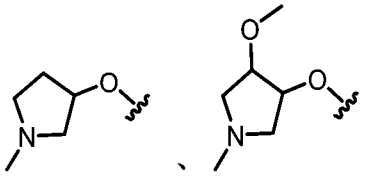
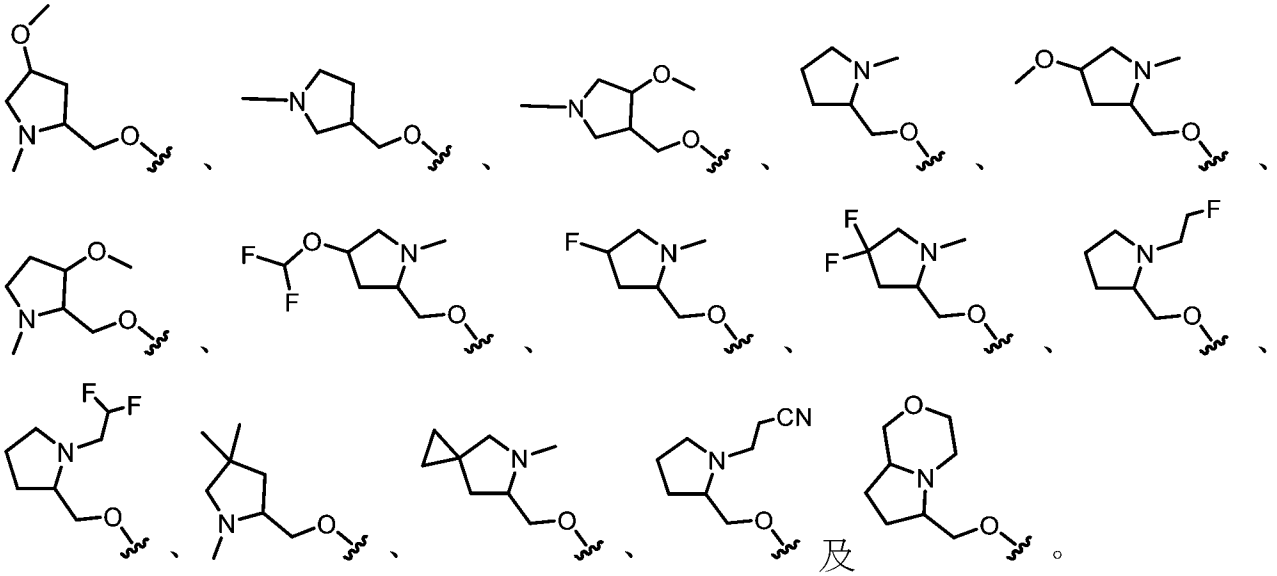
【請求項48】

如請求項43之化合物，其中R^1係選自：

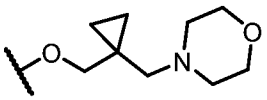
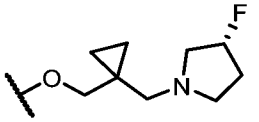
、及，

其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中R^a及R^b或R^c視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【請求項49】

如請求項48之化合物，其中R^1係選自：、、、及。

【請求項50】

如請求項1至42中任一項之化合物，其中R^1係選自及。

【請求項51】

如請求項1至50中任一項之化合物，其中R^5為H。

【請求項52】

如請求項1至50中任一項之化合物，其中R^5為鹵素(例如，F或Cl)。

【請求項53】

如請求項1至50中任一項之化合物，其中R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

【請求項54】

如請求項53之化合物，其中R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基。

【請求項55】

如請求項54之化合物，其中R^5係選自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$及$-CH_2CH_3$。

【請求項56】

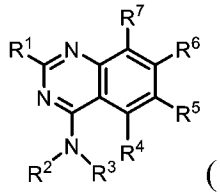
如請求項55之化合物，其中R^5為$-CF_3$。

【請求項57】

如請求項1至56中任一項之化合物，其中該化合物不為表1中所包括之化合物。

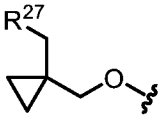
【請求項58】

一種由式III'表示之化合物，



(III')

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自$-OR^8$及；

R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-10員雜環；

R^4為H；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6員碳環或雜環)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素、-CN、3-6員碳環或雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基、碳環、雜環或雜芳基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-N(R^{12})$_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基

及鹵素；

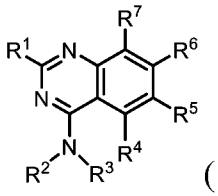
R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、$-OR^{12}$及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

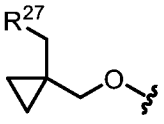
【請求項59】

一種由式III表示之化合物，



(III)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自$-OR^8$及；

R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之4-10員雜環，前提條件為當該雜環含有額外氮原子時，該額外氮原子經R^{11}取代；

R^4為H；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取

代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-$C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、-$C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、-$C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、-$C(O)O(C_{1-6}$烷基$)$、-$C(O)N(R^{14})_2$、-C(O)(3-6員碳環或雜環)、-$S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、-$N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、-$N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素、-CN、3-6員碳環或雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基、碳環、雜環或雜芳基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-$N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

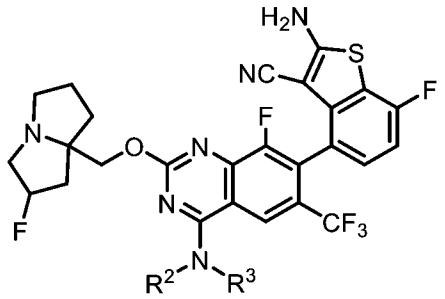
R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、-OR^{12}及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【請求項60】

如請求項58或59之化合物，其中該化合物具有式III-a：



(III-a)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【請求項61】

如請求項58至60中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成4-7員雜環。

【請求項62】

如請求項61之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括1或2個選自O、S及N之雜原子的4-7員雜環。

【請求項63】

如請求項62之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括1或2個選自O、S及N之雜原子的4-7員雜環，其中該雜環經1-4個R^{11}取代。

【請求項64】

如請求項58至63中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之吡咯啶。

【請求項65】

如請求項58至63中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之氮雜環丁烷。

【請求項66】

如請求項58至63中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之哌啶。

【請求項67】

如請求項58至63中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之哌嗪。

【請求項68】

如請求項58至63中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之吗啉或硫代嗎啉。

【請求項69】

如請求項58至63中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括1-3個選自O、S及N之雜原子的7員雜環。

【請求項70】

如請求項58至69中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經一或多個R^{11}取代之4-7員雜環，其中至少一個R^{11}係選自-OR^{12}及經-OH取代之C_{1-6}烷基。

【請求項71】

如請求項58至70中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經一或多個R^{11}取代之4-7員雜環，其中至少一個R^{11}為未經取代之C_{1-6}烷基。

【請求項72】

如請求項58至69中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代之4-7員雜環。

【請求項73】

如請求項58至60中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成橋聯雜環。

【請求項74】

如請求項73之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括1或2個選自O、S及N之雜原子的7-9員橋聯雜環。

【請求項75】

如請求項74之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括1或2個選自O、S及N之雜原子的7-9員橋聯雜環，其中該橋聯雜環經1-4個R^{11}取代。

【請求項76】

如請求項73至75中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之橋聯哌啶。

【請求項77】

如請求項73至75中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之橋聯哌嗪。

【請求項78】

如請求項73至75中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經0-4個R^{11}取代之橋聯吗啉或硫代嗎啉。

【請求項79】

如請求項73至78中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經一或多個R^{11}取代之橋聯雜環，其中至少一個R^{11}係選自-OR^{12}及經-OH取代之C_{1-6}烷基。

【請求項80】

如請求項73至79中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經一或多個R^{11}取代之橋聯雜環，其中至少一個R^{11}為未經取代之C_{1-6}烷基。

【請求項81】

如請求項73至78中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成未經取代之橋聯雜環。

【請求項82】

如請求項58至60中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成螺環。

【請求項83】

如請求項58至60中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成包括至少兩個環之稠環系統。

【請求項84】

如請求項58至71、73至80、82及83中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經一或多個R^{11}取代之4-10員雜環，其中該一或多個R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

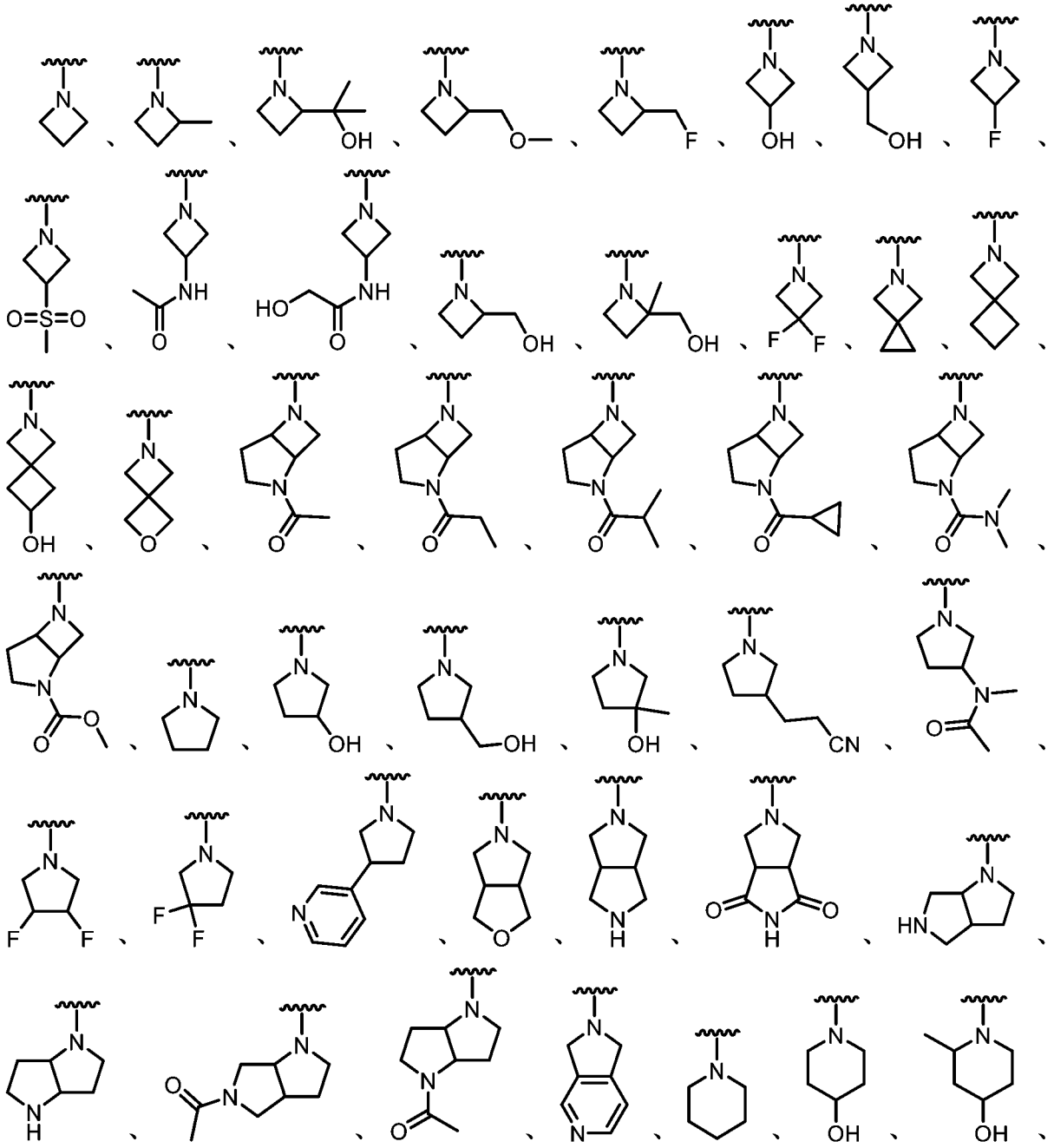
【請求項85】

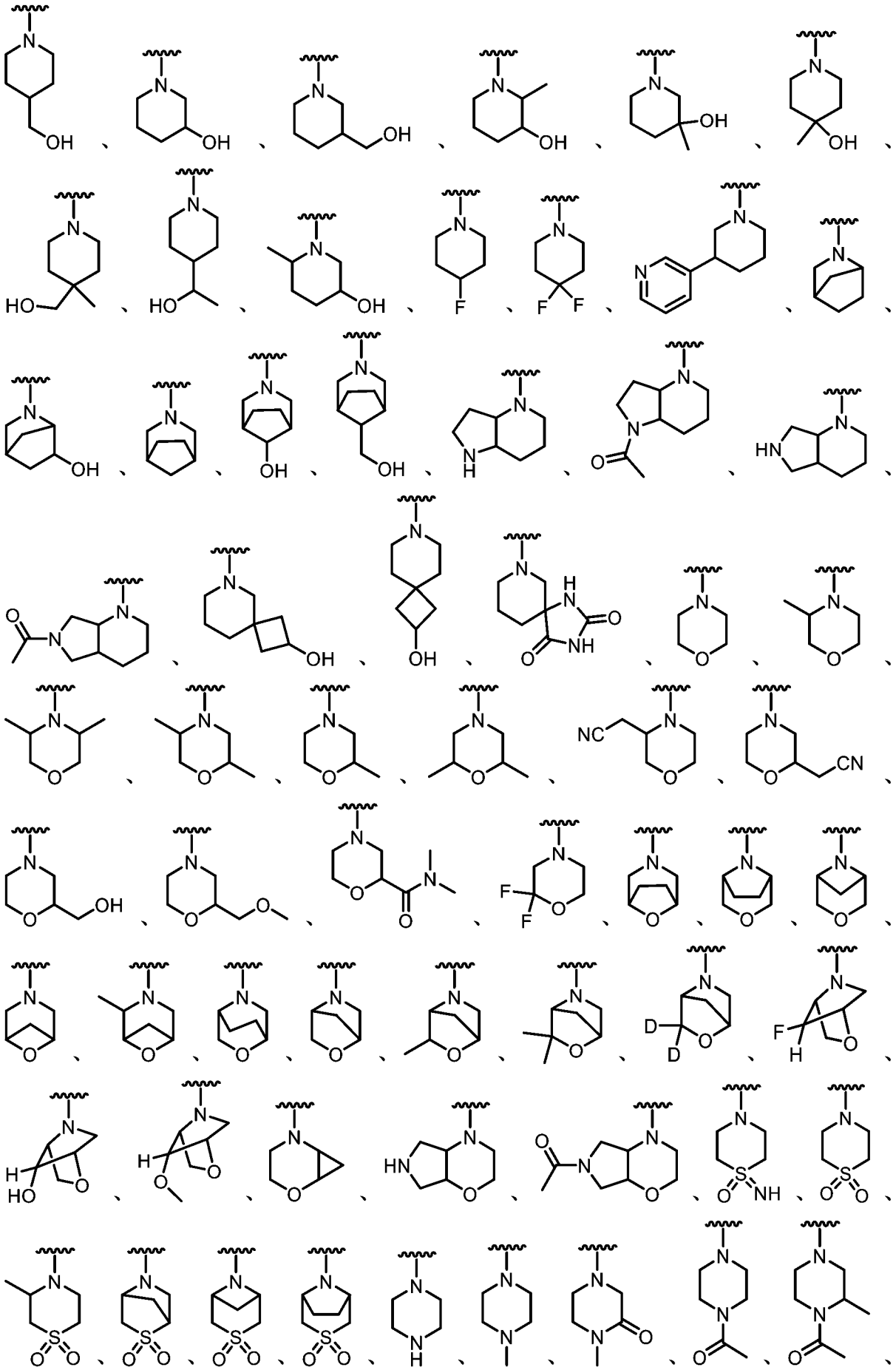
如請求項84之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成經一或多個R^{11}取代之4-10員雜環，其中該一或多個R^{11}係獨立地選自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷

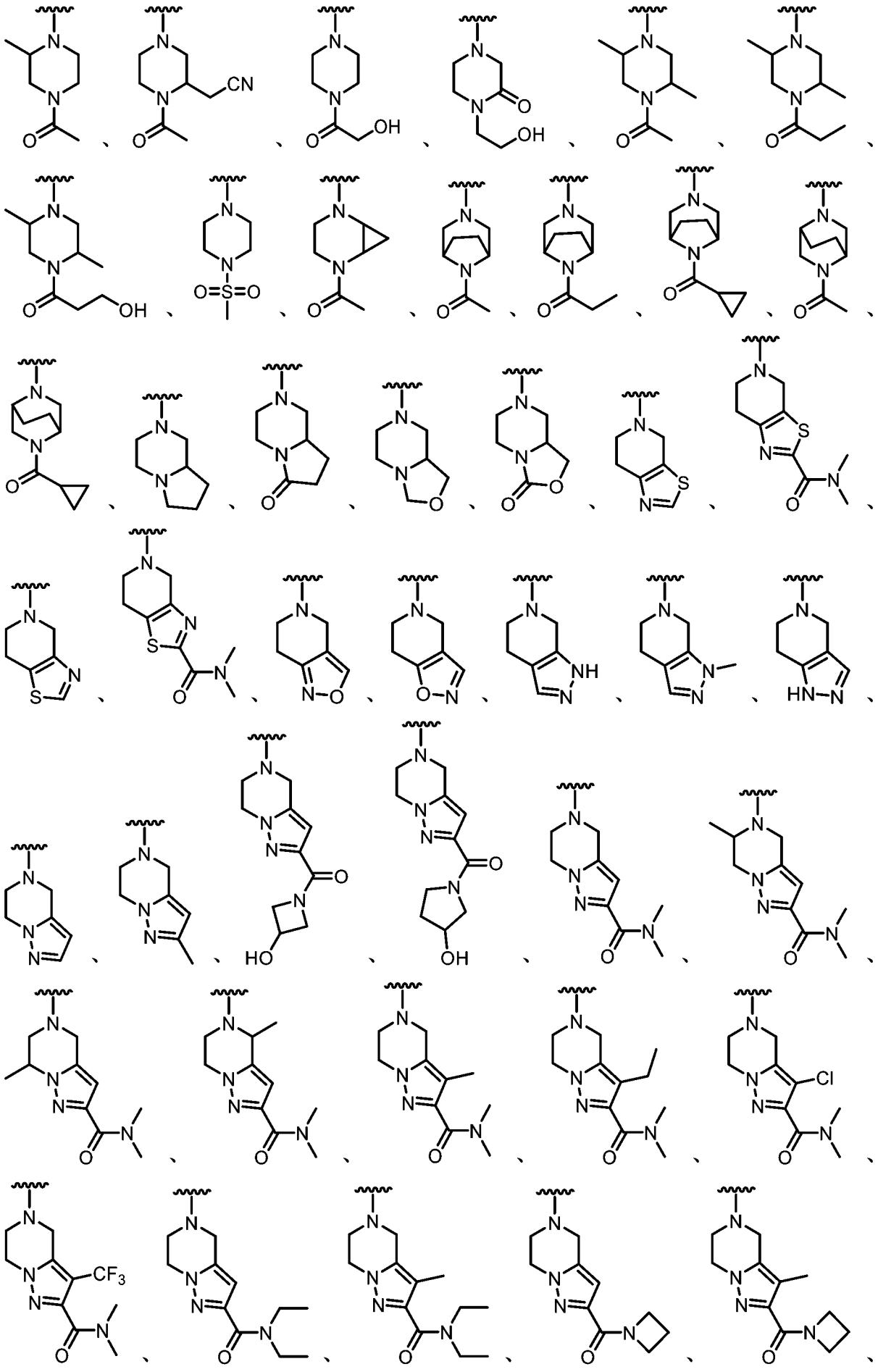
基）、-C(O)N(R^{14})$_2$、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基）、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

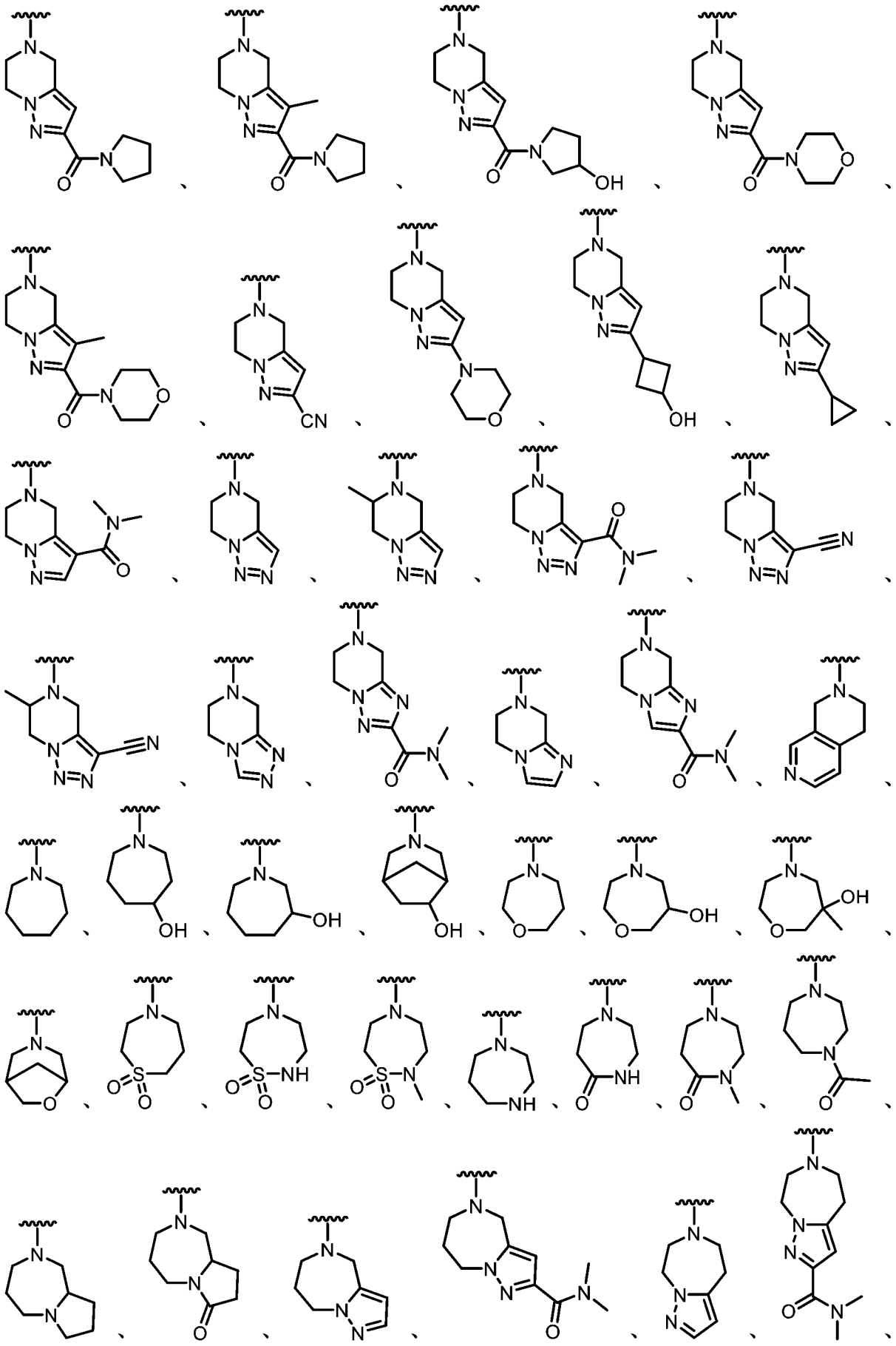
【請求項86】

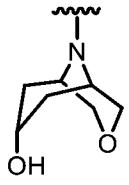
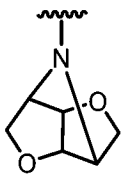
如請求項58至85中任一項之化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成選自以下之結構：





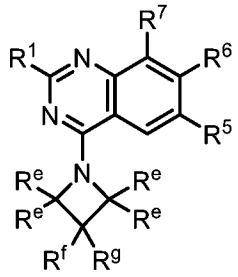





及

，其中任一者視情況進一步經一或多個R^{11}取代。

【請求項87】

如請求項58至86中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIIA之化合物：


(IIIA)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^e係獨立地選自氘、氫、$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；且

R^f及R^g各自獨立地選自氫、氘、$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，或

R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}

烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項88】

如請求項87之化合物，其中各R^e、R^f及R^g係獨立地選自氫、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項89】

如請求項87之化合物，其中各R^e、R^f及R^g係獨立地選自氫、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

【請求項90】

如請求項87至89中任一項之化合物，其中各R^e為氫。

【請求項91】

如請求項87至90中任一項之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項92】

如請求項91之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代之3-6員碳環或雜環。

【請求項93】

如請求項91之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項94】

如請求項91之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項95】

如請求項94之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之環丙烷：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項96】

如請求項91之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員雜環：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}

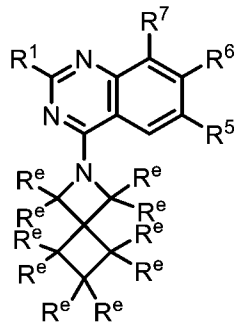
烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項97】

如請求項96之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之氧雜環丁烷：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項98】

如請求項58至86中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIIB之化合物：



(IIIB)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

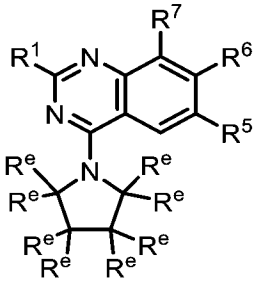
各R^e係獨立地選自氫、氘、$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項99】

如請求項98之化合物，其中各R^e為氫。

【請求項100】

如請求項58至86中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIIC之化合物：



(IIIC)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

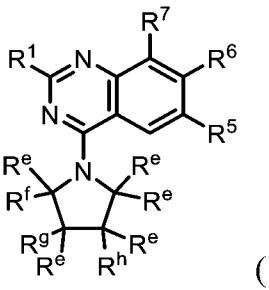
各R^e係獨立地選自氫、氘、$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基或雜芳基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項101】

如請求項100之化合物，其中各R^e為氫。

【請求項102】

如請求項58至86中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIIC1之化合物：



(IIIC1)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^e係獨立地選自氫、氘、$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-$

$C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；且

R^f、R^g及R^h各自獨立地選自氫、氘、$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，視情況其中

(i) R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環或5-6員雜芳基：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；或

(ii) R^g及R^h連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環或5-6員雜芳基：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項103】

如請求項102之化合物，其中各R^e為氫。

【請求項104】

如請求項102或103之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項105】

如請求項104之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項106】

如請求項104之化合物，其中R^f及R^g連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員雜環：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項107】

如請求項102或103之化合物，其中R^g及R^h連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環或雜環：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷

基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項108】

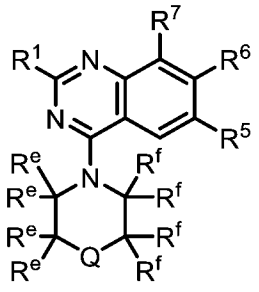
如請求項107之化合物，其中R^g及R^h連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員碳環：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項109】

如請求項107之化合物，其中R^g及R^h連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-6員雜環：$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)CN、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項110】

如請求項58至86中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIID之化合物：



(IIID)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

Q係選自CR^hR^j、NR^g、O、S及SO_2；

各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫，其中：

(i) R^e及R^f可視情況連接在一起以形成4-6員環；

(ii) 連接至相鄰原子之第一個R^f及第二個R^f可視情況連接在一起以形成3-5員環；

(iii) 連接至相鄰原子之第一個R^e及第二個R^e可視情況連接在一起以形成3-5員環；或

(iv) 連接至同一原子之第一個R^f及第二個R^f可視情況連接在一起以形成3-5員環，

其中由一或多個R^e及/或一或多個R^f形成之任何環未經取代或經一或多個R^{11}取代；

R^g當存在時為R^{11}；且

R^h及R^j當存在時係獨立地選自R^{11}及氫，或可視情況連接在一起以形成未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代之3-4員碳環或雜環：$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，或R^h及R^e或R^h及R^f視情況連接在一起以形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之3-6員環。

【請求項111】

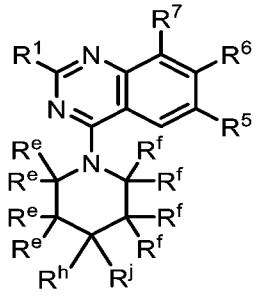
如請求項110之化合物，其中Q為NR^g，且R^g係選自$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項112】

如請求項110之化合物，其中Q為O。

【請求項113】

如請求項110之化合物，其中該化合物為根據式IIIE之化合物：



(IIIE)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【請求項114】

如請求項113之化合物，其中R^e及R^f連接在一起以形成4-6員環。

【請求項115】

如請求項113或114之化合物，其中R^h及R^j係獨立地選自R^{11}及氫。

【請求項116】

如請求項113至115中任一項之化合物，其中R^h及/或R^j係選自氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項117】

如請求項113至115中任一項之化合物，其中R^h及R^j各自為氫。

【請求項118】

如請求項113之化合物，其中R^h及R^j連接在一起以形成3-4員碳環或雜環。

【請求項119】

如請求項118之化合物，其中R^h及R^j連接在一起以形成未經取代之3-4員碳環或雜環。

【請求項120】

如請求項118之化合物，其中R^h及R^j連接在一起以形成經一或多個選自以下之取代基取代之3-4員碳環或雜環：-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

【請求項121】

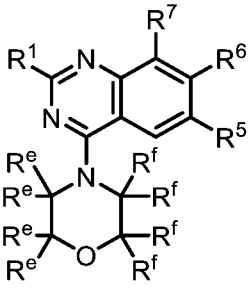
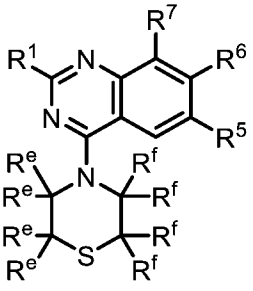
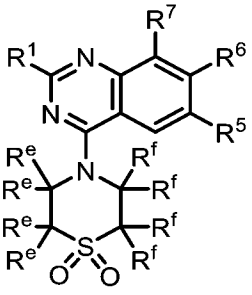
如請求項118至120中任一項之化合物，其中並無一或多個R^e及/或一或多個R^f之組合連接在一起以形成環。

【請求項122】

如請求項118至121中任一項之化合物，其中各R^e及R^f為氫。

【請求項123】

如請求項110之化合物，其中該化合物為根據式IIIF、IIIG或IIIH之化合物：


(IIIF)、

(IIIG)或

(IIIH)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【請求項124】

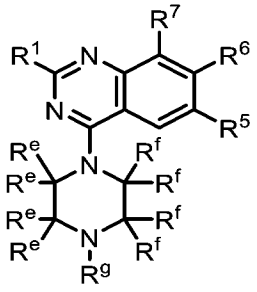
如請求項123之化合物，其中各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫。

【請求項125】

如請求項123之化合物，其中R^e及R^f連接在一起以形成4-6員環。

【請求項126】

如請求項110之化合物，其中該化合物為根據式IIIJ之化合物：



(IIIJ)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【請求項127】

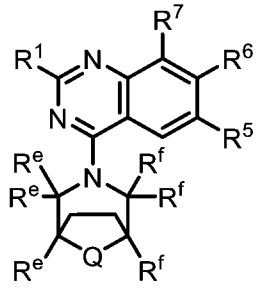
如請求項126之化合物，其中各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫。

【請求項128】

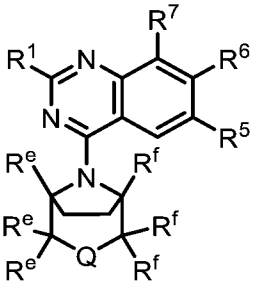
如請求項126之化合物，其中R^e及R^f連接在一起以形成4-6員環。

【請求項129】

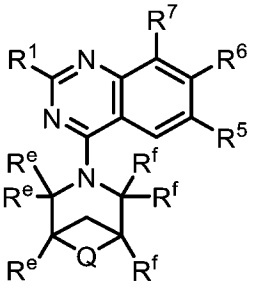
如請求項110至128中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ或IIIR之化合物：



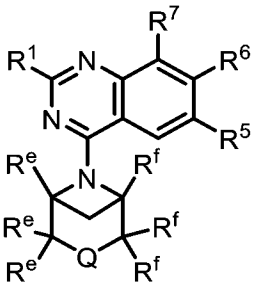
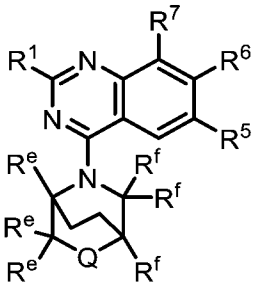
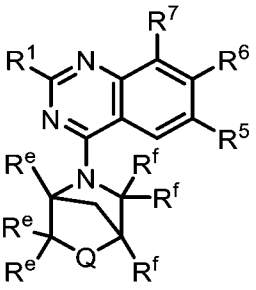
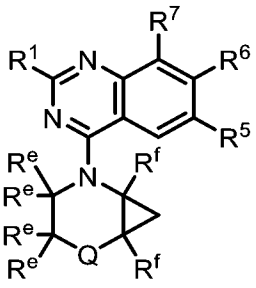
(IIIK)、



(IIIL)、



(IIIM)、


(IIIN)、
(IIIP)、
(IIIQ)或
(IIIR)，

或鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫；

R^g當存在時為R^{11}；且

R^h及R^j當存在時各自獨立地選自R^{11}及氫。

【請求項130】

如請求項129之化合物，其中Q係選自CR^hR^j、NR^g及O。

【請求項131】

如請求項130之化合物，其中Q為CR^hR^j。

【請求項132】

如請求項131之化合物，其中R^h及R^j當存在時各自獨立地選自R^{11}及氫，其中各R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$C(O)N(R^{14})_2$、-C(O)(3-6員碳環或雜環)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素、-CN、3-6員碳環或雜環及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基、碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項133】

如請求項132之化合物，其中R^h及/或R^j當存在時各自獨立地選自-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項134】

如請求項131之化合物，其中R^h及R^j各自為氫。

【請求項135】

如請求項130之化合物，其中Q為NR^g。

【請求項136】

如請求項135之化合物，其中R^g係選自-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項137】

如請求項130之化合物，其中Q為O。

【請求項138】

如請求項129之化合物，其中Q為S或SO_2。

【請求項139】

如請求項129至138中任一項之化合物，其中各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫，其中各R^{11}係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6員碳環或雜環)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素、-CN、3-6員碳環或雜環及C_{1-6}烷

基，其中任何C_{1-6}烷基、碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項140】

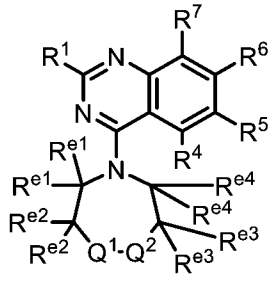
如請求項139之化合物，其中各R^e及/或R^f係獨立地選自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

【請求項141】

如請求項140之化合物，其中各R^e及R^f為氫。

【請求項142】

如請求項58至86中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIIS之化合物：



(IIIS)

或鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

Q^1係選自NR^{g1}、O、SR^h_2及CR^iR^j；

Q^2係選自NR^{g2}、O、SR^h_2及CR^iR^j；

R^{g1}及R^{g2}當存在時係獨立地選自氫、-C(O)(C_{1-6}烷基)及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^h不存在或當存在時係獨立地選自=O、=N(R^{14})及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^i及R^j當存在時係獨立地選自氫、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-

$C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；且

各R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}及R^{e4}係獨立地選自氫、氘、$-OR^{12}$、$=O$、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，

其中

(i) R^{e2}及R^{e3}視情況連接在一起以形成5-6員環；或

(ii) 當Q^2為NR^{g2}時，R^{g2}及R^{e3}與其所連接之原子視情況連接在一起以形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之5員雜環或雜芳基，其中各R^{11}係獨立地選自氘、$-OR^{12}$、$=O$、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項143】

如請求項142之化合物，其中Q^1及Q^2各自為CR^iR^j。

【請求項144】

如請求項143之化合物，其中至少一個R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}或R^{e4}係選自$-OR^{12}$、$=O$、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$伸烷基$)OR^{14}$、$-$

$C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$伸烷基)OR^{14}、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項145】

如請求項144之化合物，其中各R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}及R^{e4}為氫。

【請求項146】

如請求項143之化合物，其中R^{e2}及R^{e3}連接在一起以形成5-6員環。

【請求項147】

如請求項142之化合物，其中Q^1為CR^iR^j且Q^2為NR^{g2}。

【請求項148】

如請求項147之化合物，其中R^{g2}及R^{e3}與其所連接之原子連接在一起以形成未經取代或經一或多個R^{11}取代之5員雜環或雜芳基。

【請求項149】

如請求項147之化合物，其中R^{g2}係選自氫、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項150】

如請求項142之化合物，其中Q^2為CR^iR^j且Q^1為NR^{g1}。

【請求項151】

如請求項150之化合物，其中R^{g1}係選自氫、$-C(O)(C_{1-6}$烷基)及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項152】

如請求項150或151之化合物，其中各R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}及R^{e4}為氫。

【請求項153】

如請求項142之化合物，其中(i) Q^1為CR^iR^j且Q^2為O，或(ii) Q^2為CR^iR^j且Q^1為O。

【請求項154】

如請求項153之化合物，其中各R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}及R^{e4}為氫。

【請求項155】

如請求項153之化合物，其中R^{e2}及R^{e3}連接在一起以形成5-6員環。

【請求項156】

如請求項142之化合物，其中(i) Q^1為CR^iR^j且Q^2為SR^h_2，或(ii) Q^2為CR^iR^j且Q^1為SR^h_2。

【請求項157】

如請求項156之化合物，其中各R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}及R^{e4}為氫。

【請求項158】

如請求項156之化合物，其中R^{e2}及R^{e3}連接在一起以形成5-6員環。

【請求項159】

如請求項156至158中任一項之化合物，其中各R^h為=O。

【請求項160】

如請求項142至159中任一項之化合物，其中各R^i及R^j為氫。

【請求項161】

如請求項142之化合物，其中(i) NR^{g1}及Q^2為SR^h_2，或(ii) NR^{g2}及Q^1為SR^h_2。

【請求項162】

如請求項161之化合物，其中各R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}及R^{e4}為氫。

【請求項163】

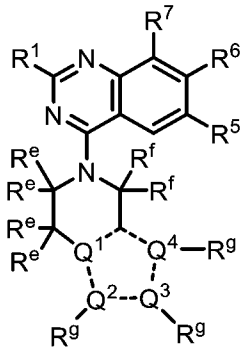
如請求項161之化合物，其中R^{e2}及R^{e3}連接在一起以形成5-6員環。

【請求項164】

如請求項161至163中任一項之化合物，其中各R^h為=O。

【請求項165】

如請求項59至86中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IIIT之化合物：



(IIIT)，

或鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

虛線表示單鍵或雙鍵，使得含有Q^1、Q^2、Q^3及Q^4之環為芳族；

Q^1、Q^2、Q^3及Q^4係獨立地選自C、N、O及S，其中Q^1、Q^2、Q^3及Q^4中之至少一者為N；

各R^e及R^f係獨立地選自R^{11}及氫；且

各R^g不存在或係獨立地選自R^{11}及氫。

【請求項166】

如請求項165之化合物，其中Q^1為C。

【請求項167】

如請求項166之化合物，其中Q^2為C，Q^3為N，且Q^4為N。

【請求項168】

如請求項165之化合物，其中Q^1為N。

【請求項169】

如請求項168之化合物，其中Q^2為N，且Q^3及Q^4為C。

【請求項170】

如請求項168之化合物，其中Q^2及Q^3為N，且Q^4為C。

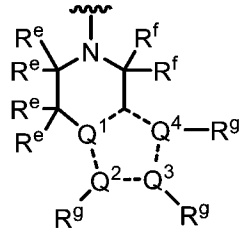
【請求項171】

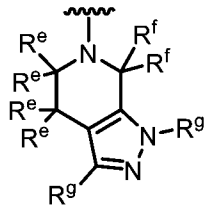
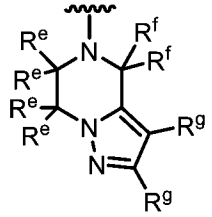
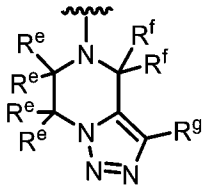
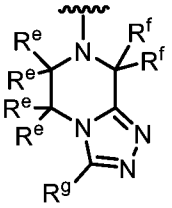
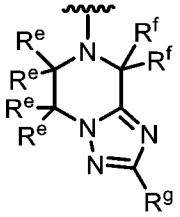
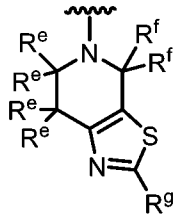
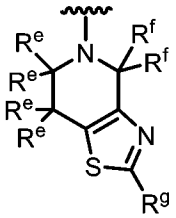
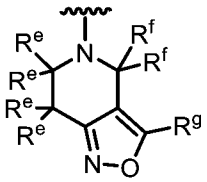
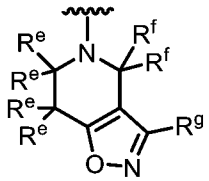
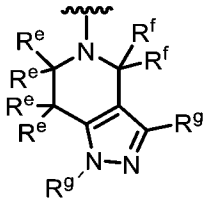
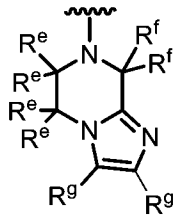
如請求項168之化合物，其中Q^3及Q^4為N，且Q^2為C。

【請求項172】

如請求項168之化合物，其中Q^2及Q^4為N，且Q^3為C。

【請求項173】

如請求項165之化合物，其中  具有選自以下之結構：

、、、、、、、、、及。

【請求項174】

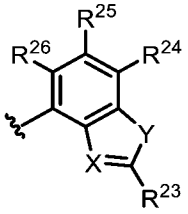
如請求項165至173中任一項之化合物，其中各R^g為氫或不存在。

【請求項175】

如請求項58至174中任一項之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代

之雙環雜芳基。

【請求項176】

如請求項175之化合物，其中R^6係選自：，其中：

X係選自N及C-CN；

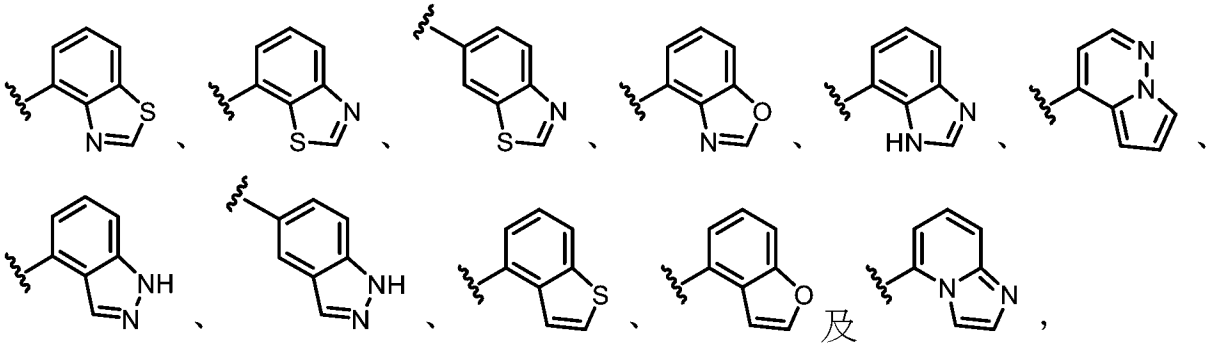
Y係選自O及S；

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

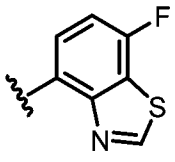
【請求項177】

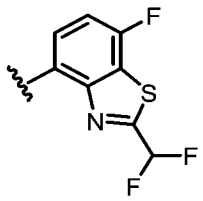
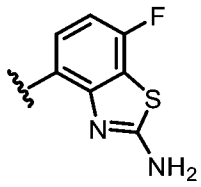
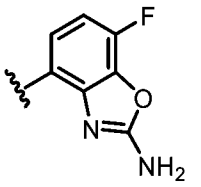
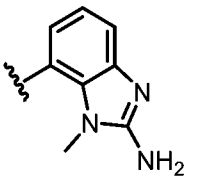
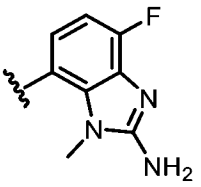
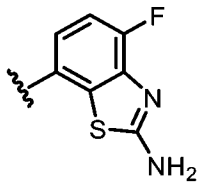
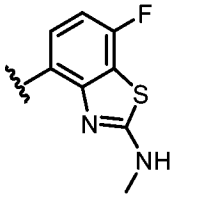
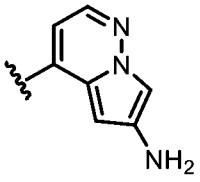
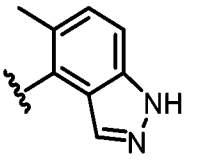
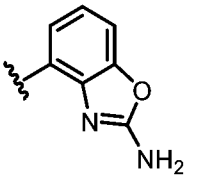
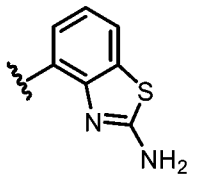
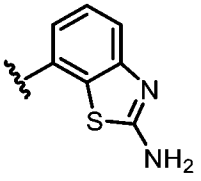
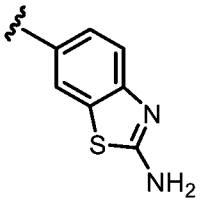
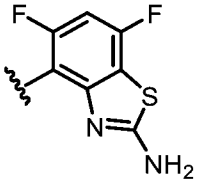
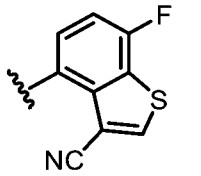
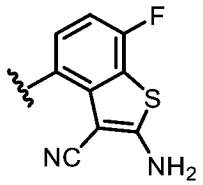
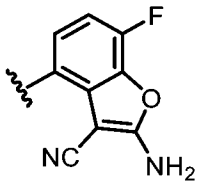
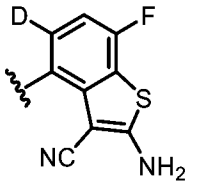
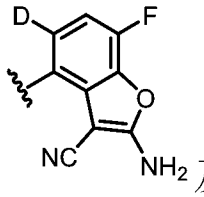
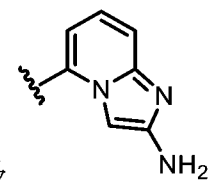
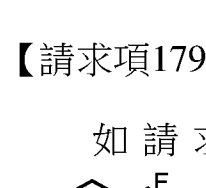
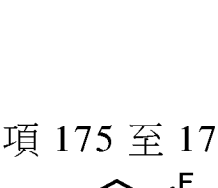
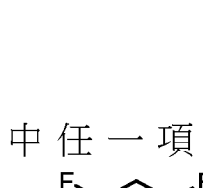
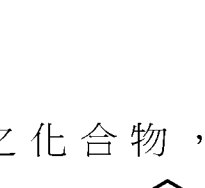
如請求項175或176之化合物，其中R^6係選自：



其中任一者經一或多個R^{15}取代。

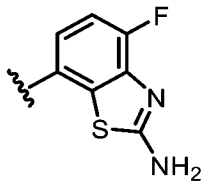
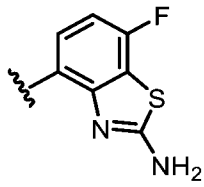
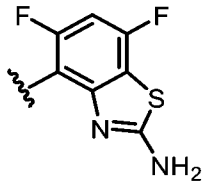
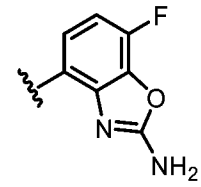
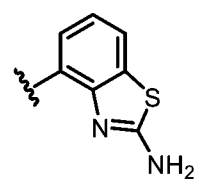
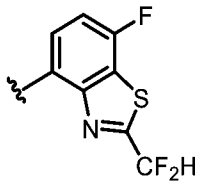
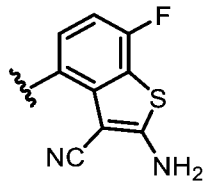
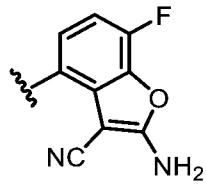
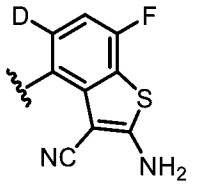
【請求項178】

如請求項175至177中任一項之化合物，其中R^6係選自：、


、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
及
。

【請求項179】

如請求項175至178中任一項之化合物，其中R^6係選自：


、
、
、
、
、
、
、
、
、
及
。

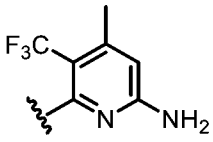
【請求項180】

如請求項58至174中任一項之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之單環雜芳基。

【請求項181】

如請求項180之化合物，其中R^6為經一或多個R^{15}取代之吡啶。

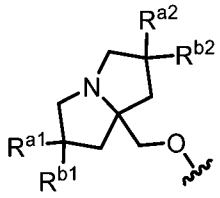
【請求項182】

如請求項181之化合物，其中R^6具有結構  。

【請求項183】

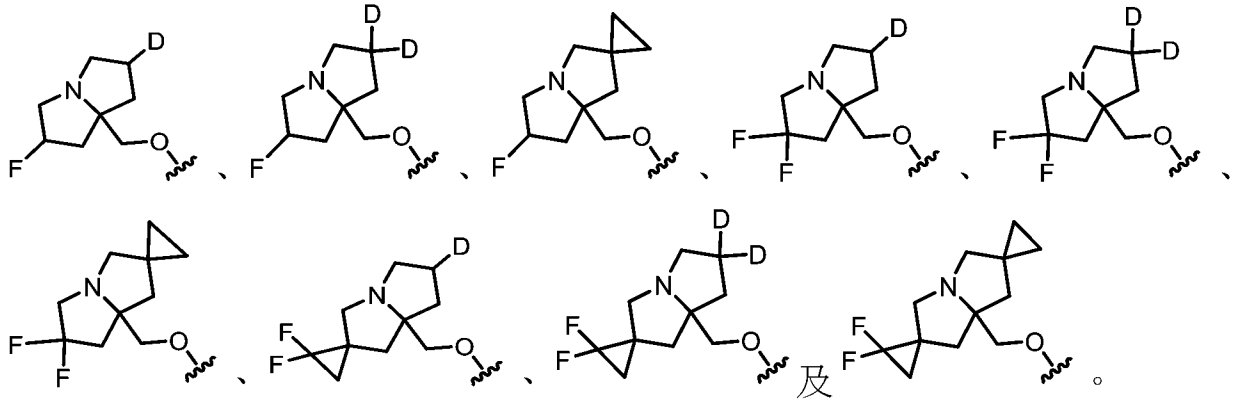
如請求項58至182中任一項之化合物，其中R^1係選自$-OR^8$。

【請求項184】

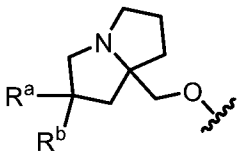
如請求項183之化合物，其中R^1係選自：  ，其中R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}及R^{b2}各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H，其中R^{a2}及R^{b2}可視情況連接在一起以形成3-6員碳環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【請求項185】

如請求項184之化合物，其中R^1係選自：

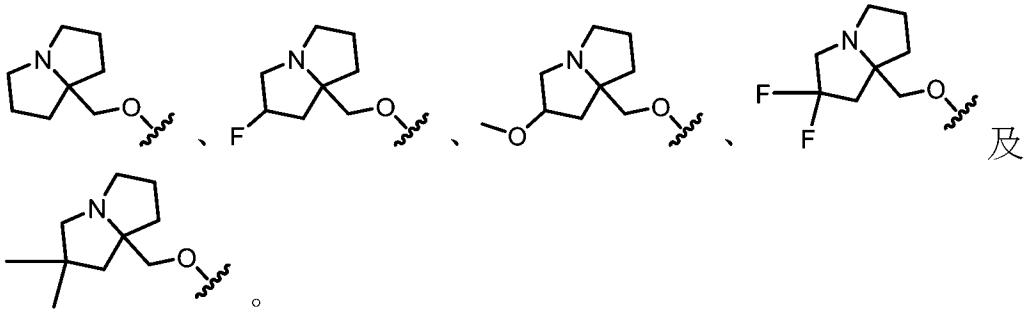
 及 。

【請求項186】

如請求項183之化合物，其中R^1係選自：，其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【請求項187】

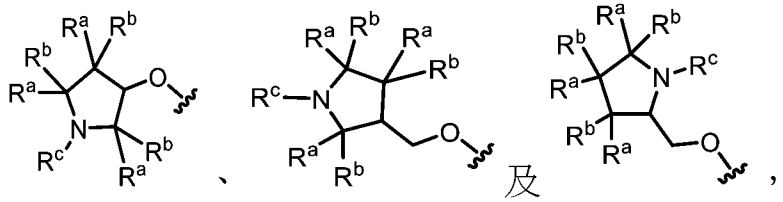
如請求項186之化合物，其中R^1係選自：



。

【請求項188】

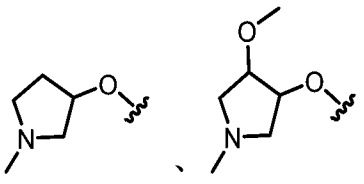
如請求項183之化合物，其中R^1係選自：

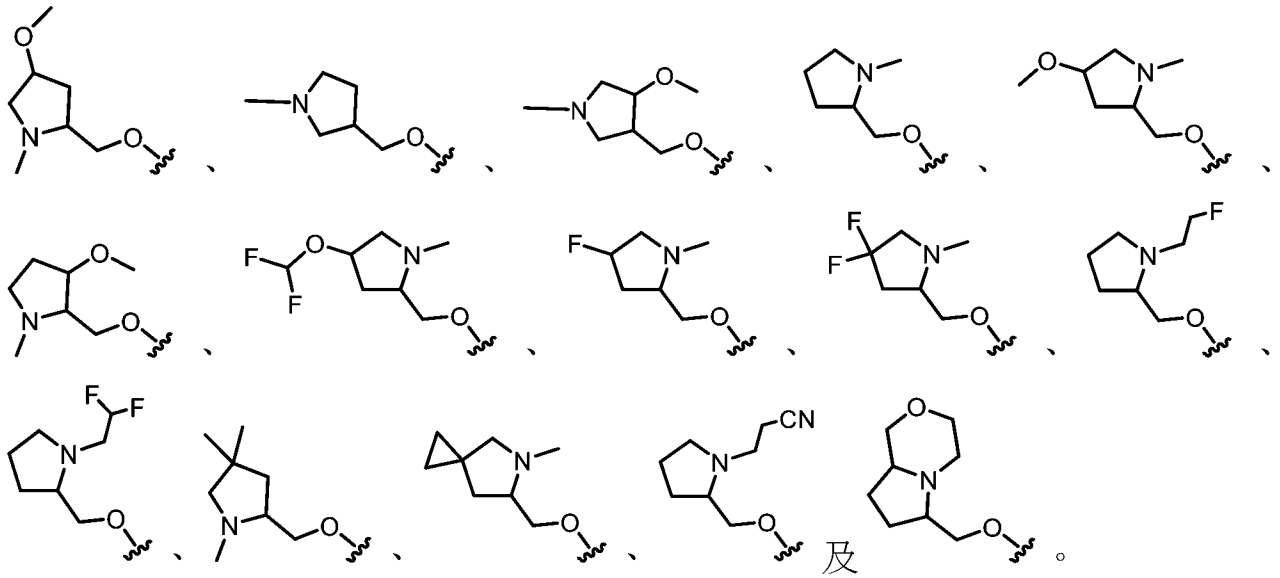


，

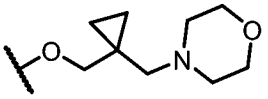
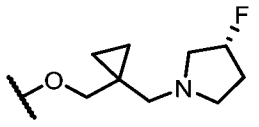
其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中R^a及R^b或R^c視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【請求項189】

如請求項188之化合物，其中R^1係選自：、



【請求項190】

如請求項58至182中任一項之化合物，其中R^1係選自及。

【請求項191】

如請求項58至190中任一項之化合物，其中各R^{11}係獨立地選自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}伸烷基)OR^{14}、鹵素及未經取代或經一或多個R^{20}取代之C_{1-6}烷基。

【請求項192】

如請求項58至191中任一項之化合物，其中R^5為鹵素(例如，F或Cl)。

【請求項193】

如請求項58至191中任一項之化合物，其中R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

【請求項194】

如請求項193之化合物，其中R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基。

【請求項195】

如請求項194之化合物，其中R^5係選自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$及$-CH_2CH_3$。

【請求項196】

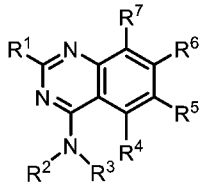
如請求項195之化合物，其中R^5為$-CF_3$。

【請求項197】

如請求項58至196中任一項之化合物，其中該化合物不為表2中所包括之化合物。

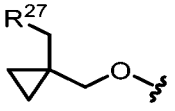
【請求項198】

一種由式I表示之化合物，



(I)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自$-OR^8$及；

R^2係選自H及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之3-11員碳環；

R^4為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、$-OR^{12}$、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{10}係獨立地選自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-N(R^{12})$_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基及鹵素；

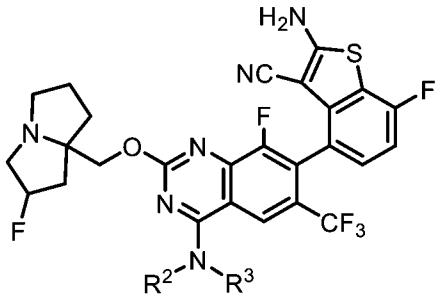
R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、-OR^{12}及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【請求項199】

如請求項198之化合物，其中該化合物具有式I-a：



(I-a)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【請求項200】

如請求項198或199之化合物，其中R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之3-6員碳環。

【請求項201】

如請求項200之化合物，其中R^3為經1-4個R^{10}取代之3-6員碳環。

【請求項202】

如請求項200之化合物，其中R^3為經0-4個R^{10}取代之環丙烷。

【請求項203】

如請求項200之化合物，其中R^3為經0-4個R^{10}取代之環丁烷。

【請求項204】

如請求項200之化合物，其中R^3為經0-4個R^{10}取代之環戊烷。

【請求項205】

如請求項200之化合物，其中R^3為經0-4個R^{10}取代之環己烷。

【請求項206】

如請求項198至200中任一項之化合物，其中R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之螺環。

【請求項207】

如請求項198至200中任一項之化合物，其中R^3為未經取代或經一或多個R^{10}取代之橋聯碳環。

【請求項208】

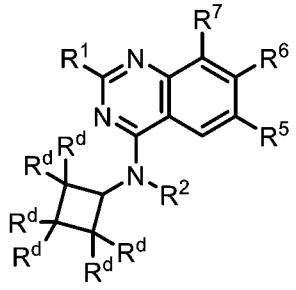
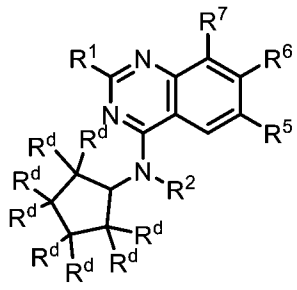
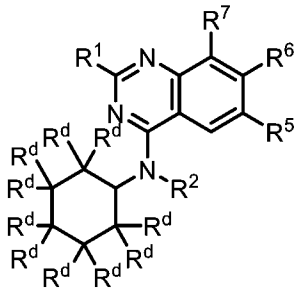
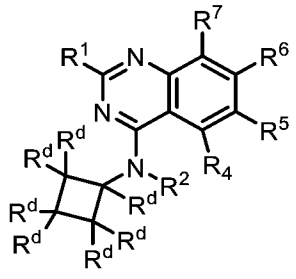
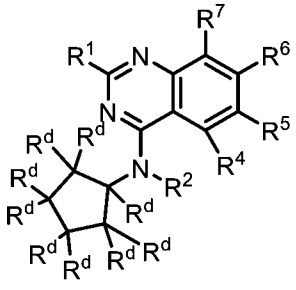
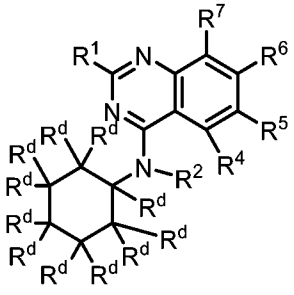
如請求項198至207中任一項之化合物，其中R^3經一或多個R^{10}取代，其中至少一個R^{10}係選自-OR^{12}及經-OH取代之C_{1-6}烷基。

【請求項209】

如請求項198至208中任一項之化合物，其中R^3經一或多個R^{10}取代，其中至少一個R^{10}為未經取代之C_{1-6}烷基。

【請求項210】

如請求項198至209中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IA、IB、IC、ID、IE或IF之化合物：


(IA)、

(IB)、

(IC)、

(ID)、

(IE)、

(IF)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^d係獨立地選自H、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項211】

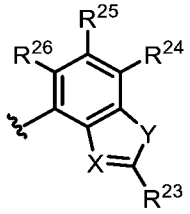
如請求項210之化合物，其中至少一個R^d係選自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項212】

如請求項211之化合物，其中至少一個R^d係選自-OR^{12}及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項213】

如請求項198至212中任一項之化合物，其中R^6係選自：



，其中：

X係選自N及C-CN；

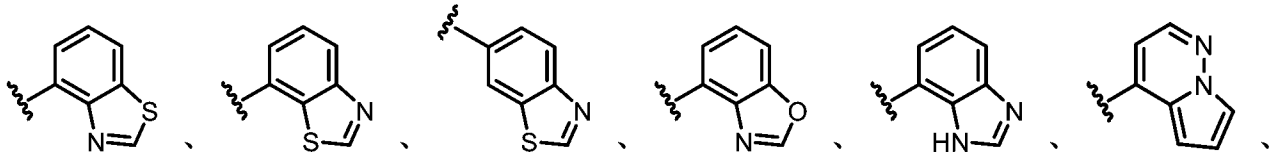
Y係選自O及S；

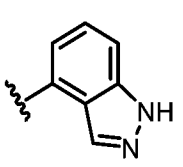
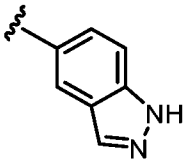
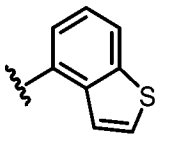
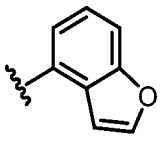
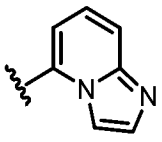
R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【請求項214】

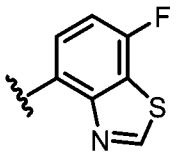
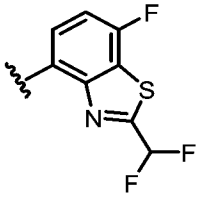
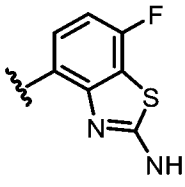
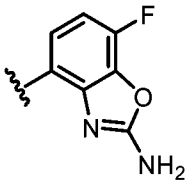
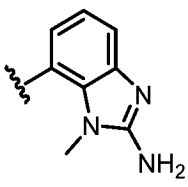
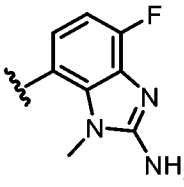
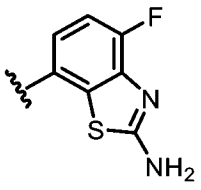
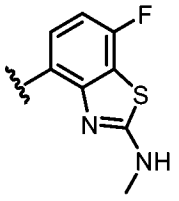
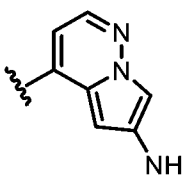
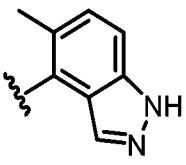
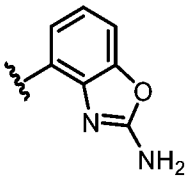
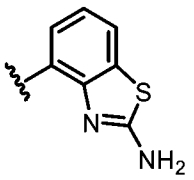
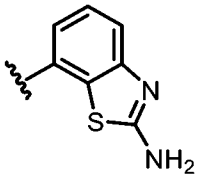
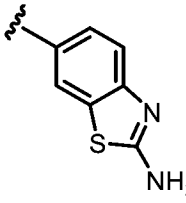
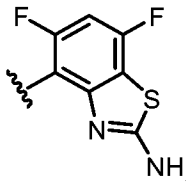
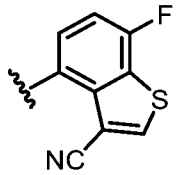
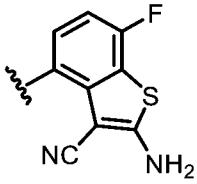
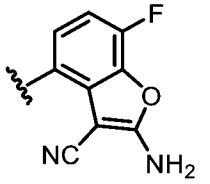
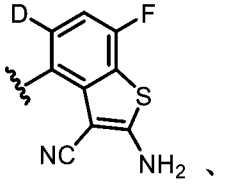
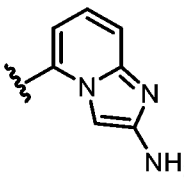
如請求項198至213中任一項之化合物，其中R^6係選自：



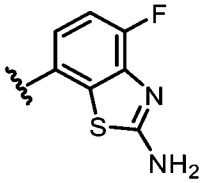
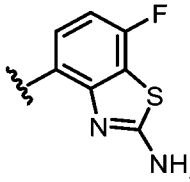
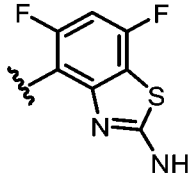
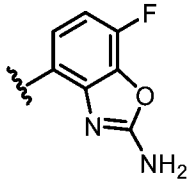
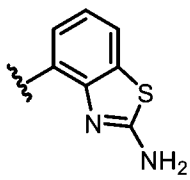
、、、及，

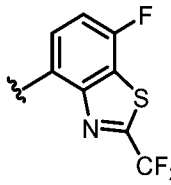
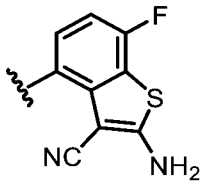
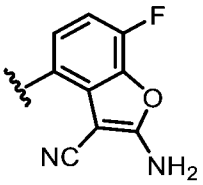
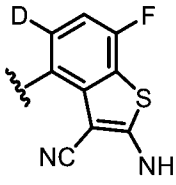
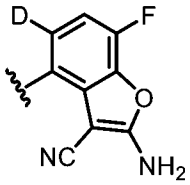
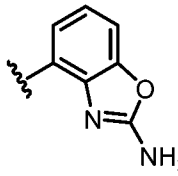
其中任一者經一或多個R^{15}取代。

【請求項215】

如請求項198至214中任一項之化合物，其中R^6係選自：、、、、、、、、、、、、、、、、、、、及。

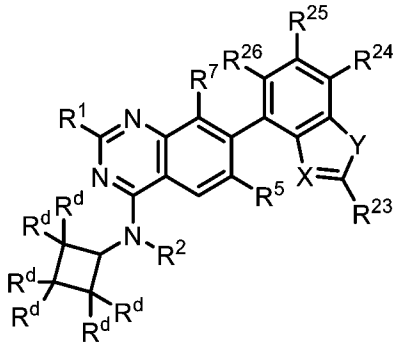
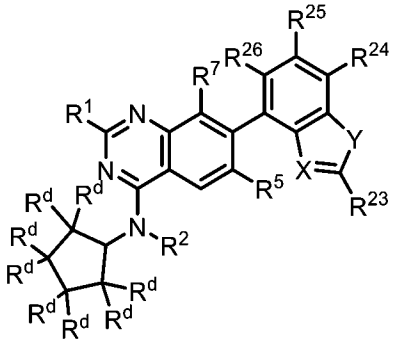
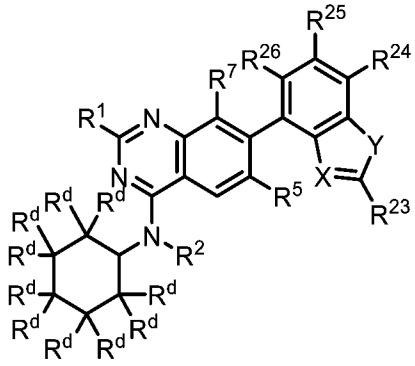
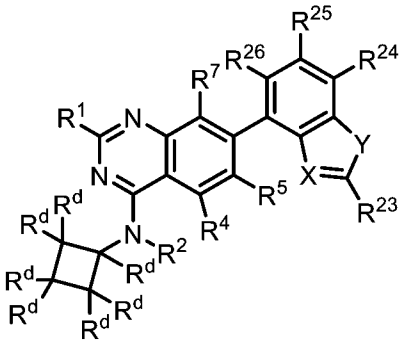
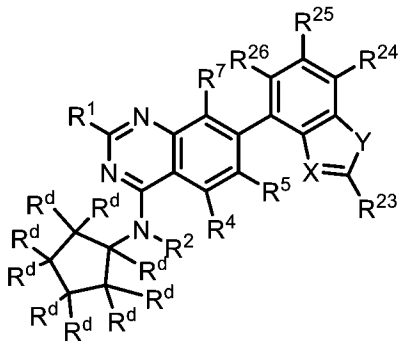
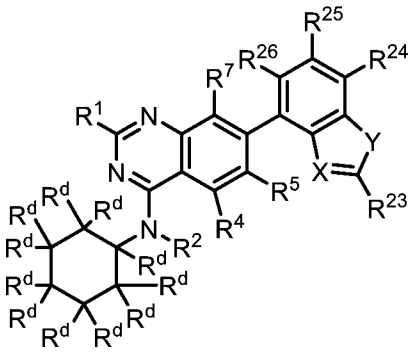
【請求項216】

如請求項198至215中任一項之化合物，其中R^6係選自：、、、、、


、
、
、
、
及
。

【請求項217】

如請求項198至216中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IA1、IB1、IC1、ID1、IE1或IF1之化合物：


(IA1)、
(IB1)、
(IC1)、
(ID1)、
(IE1)、
(IF1)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^d係獨立地選自H、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【請求項218】

如請求項217之化合物，其中X為C-CN，Y為S，且R^{23}為-N(R^{12})$_2$。

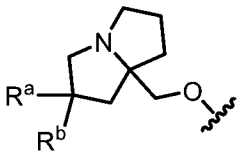
【請求項219】

如請求項217或218之化合物，其中R^{24}、R^{25}及R^{26}中之一或多者為鹵素(例如，F)。

【請求項220】

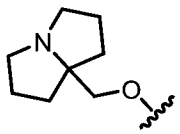
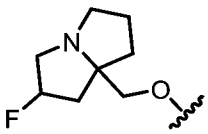
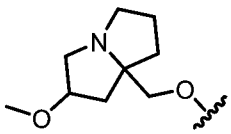
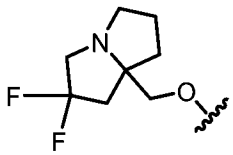
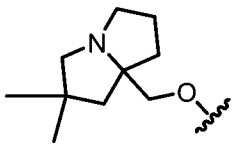
如請求項198至219中任一項之化合物，其中R^1係選自-OR^8。

【請求項221】

如請求項220之化合物，其中R^1係選自：，其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

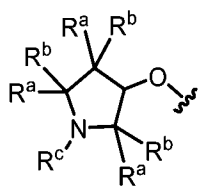
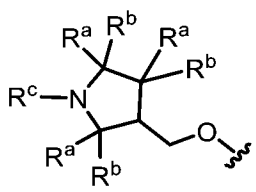
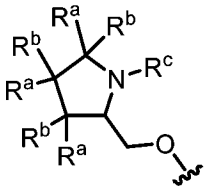
【請求項222】

如請求項221之化合物，其中R^1係選自：

、、、及。

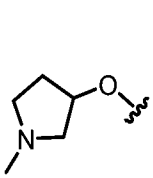
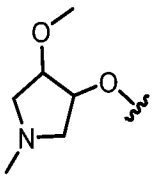
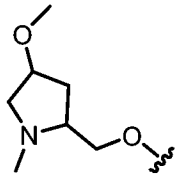
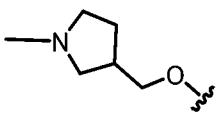
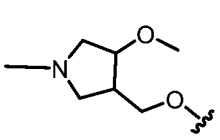
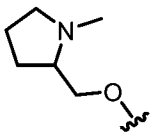
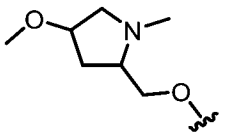
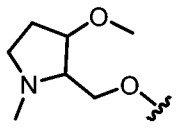
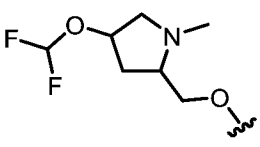
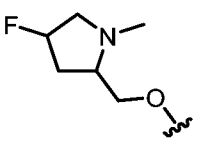
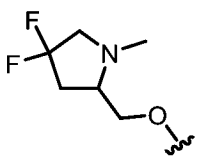
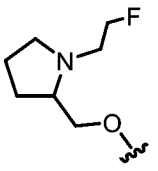
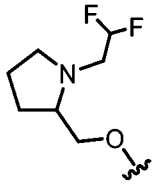
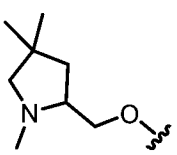
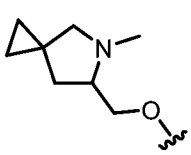
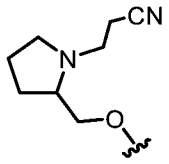
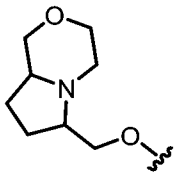
【請求項223】

如請求項220之化合物，其中R^1係選自：

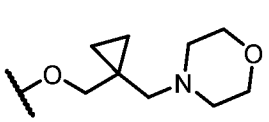
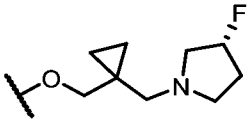
、及，

其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中R^a及R^b或R^c視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環。

【請求項224】

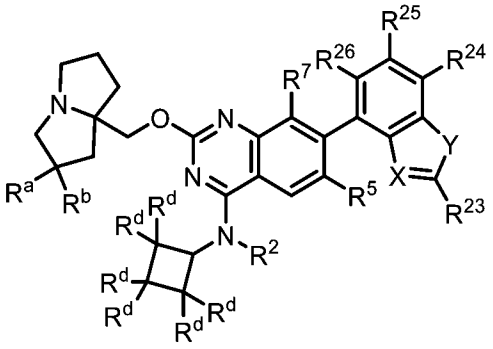
如請求項223之化合物，其中R^1係選自：、、、、、、、、、、、、、、、及。

【請求項225】

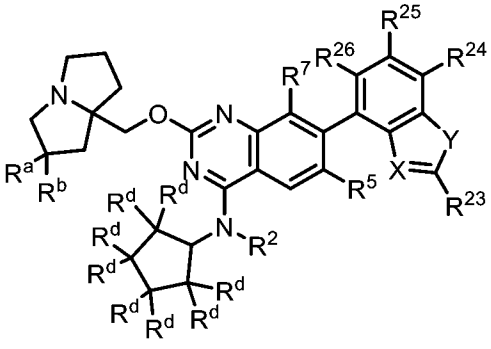
如請求項198至219中任一項之化合物，其中R^1係選自及。

【請求項226】

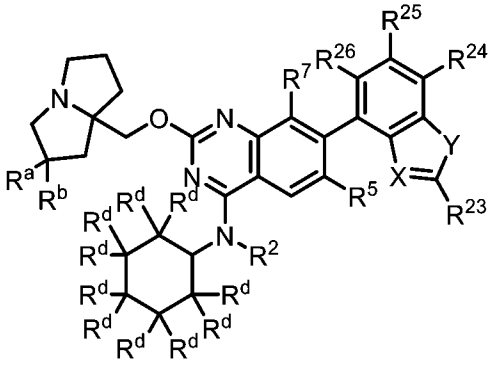
如請求項198至225中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IA2、IB2、IC2、ID2、IE2或IF2之化合物：



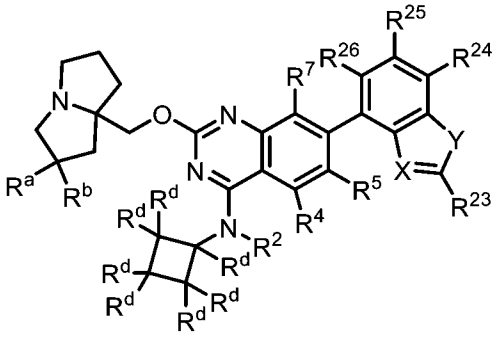
(IA2)、



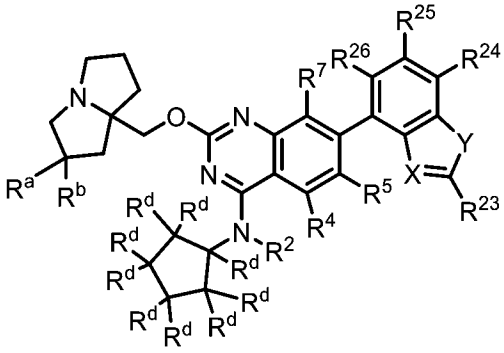
(IB2)、



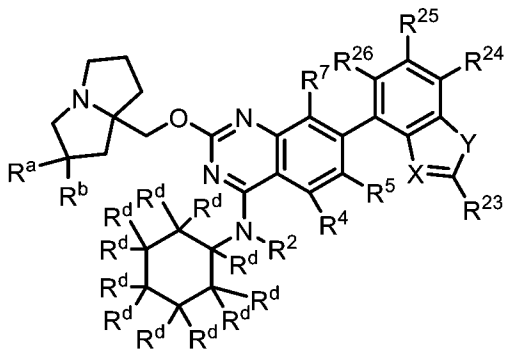
(IC2)、



(ID2)、



(IE2)、



(IF2)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^d係獨立地選自H、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}伸烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【請求項227】

如請求項226之化合物，其中R^a為鹵素(例如，F)。

【請求項228】

如請求項226或227之化合物，其中R^b為H。

【請求項229】

如請求項226至228中任一項之化合物，其中X為C-CN，Y為S，且R^{23}為-N(R^{12})$_2$。

【請求項230】

如請求項226至229中任一項之化合物，其中R^{24}、R^{25}及R^{26}中之一或多者為鹵素(例如，F)。

【請求項231】

如請求項198至230中任一項之化合物，其中R^2為H。

【請求項232】

如請求項198至230中任一項之化合物，其中R^2係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

【請求項233】

如請求項232之化合物，其中R^2係選自C_{1-2}烷基。

【請求項234】

如請求項198至223中任一項之化合物，其中R^5為H。

【請求項235】

如請求項198至223中任一項之化合物，其中R^5為鹵素(例如，F或Cl)。

【請求項236】

如請求項198至223中任一項之化合物，其中R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

【請求項237】

如請求項236之化合物，其中R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基。

【請求項238】

如請求項237之化合物，其中R^5係選自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$及-

CH_2CH_3。

【請求項239】

如請求項238之化合物，其中R^5為$-CF_3$。

【請求項240】

如請求項198至239中任一項之化合物，其中R^7為H。

【請求項241】

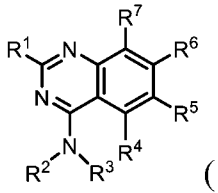
如請求項198至239中任一項之化合物，其中R^7為鹵素(例如，F或Cl)。

【請求項242】

如請求項198至239中任一項之化合物，其中R^7為-CN。

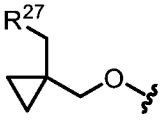
【請求項243】

一種由式IV表示之化合物，



(IV)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自$-OR^8$及；

R^2係選自H、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之C_{1-6}烷基；

R^4為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、$-OR^{12}$、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為經一或多個R^{15}取代之雙環雜芳基；

R^7係選自鹵素、-CN及H；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{10}係獨立地選自$-OR^{14}$、=O、-CN、$-N(R^{14})_2$、3-6員碳環、3-6員雜環、5-6員雜芳基、苯基、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、C_{1-6}烷基及鹵素，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}取代，且任何3-6員雜環或5-6員雜芳基未經取代或經一或多個=O、R^{12}或R^{13}取代；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{14}$、-CN、$-N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、$-N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基及鹵素；

R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

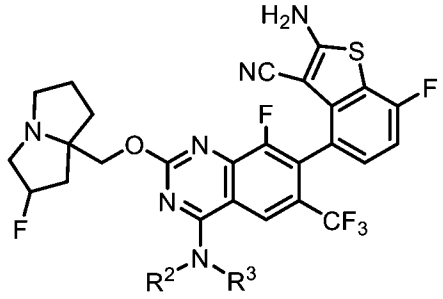
各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中R^a及R^b視情況連接在

一起以形成3-6員碳環或雜環。

【請求項244】

如請求項243之化合物，其中該化合物具有式IV-a：

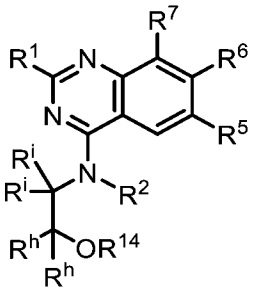


(IV-a)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【請求項245】

如請求項243或244之化合物，其中該化合物為根據式IVA之化合物：



(IVA)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

各R^i及R^h係獨立地選自H及R^{10}。

【請求項246】

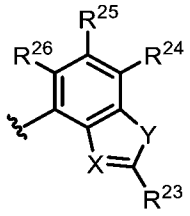
如請求項245之化合物，其中各R^i及R^h係獨立地選自H及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項247】

如請求項245或246之化合物，其中R^{14}為H。

【請求項248】

如請求項243至247中任一項之化合物，其中R^6係選自：


，其中：

X係選自N及C-CN；

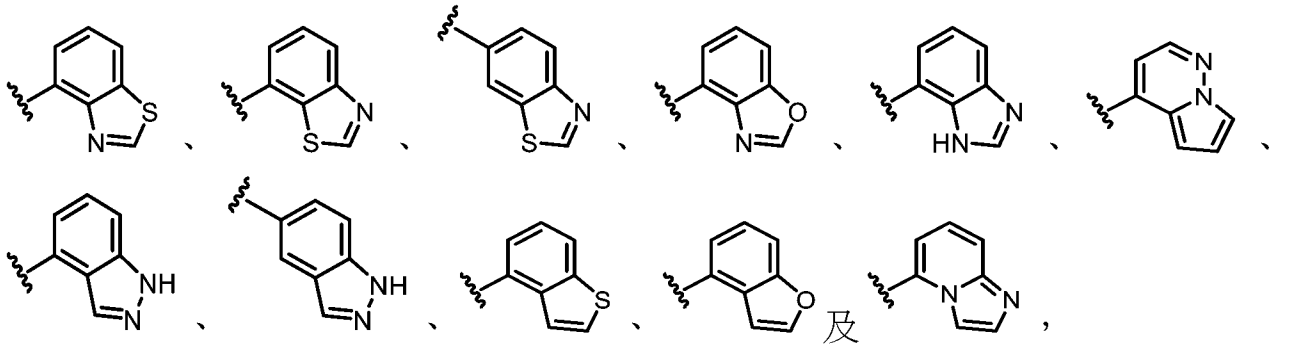
Y係選自O及S；

R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

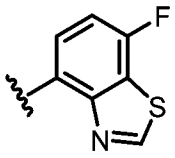
【請求項249】

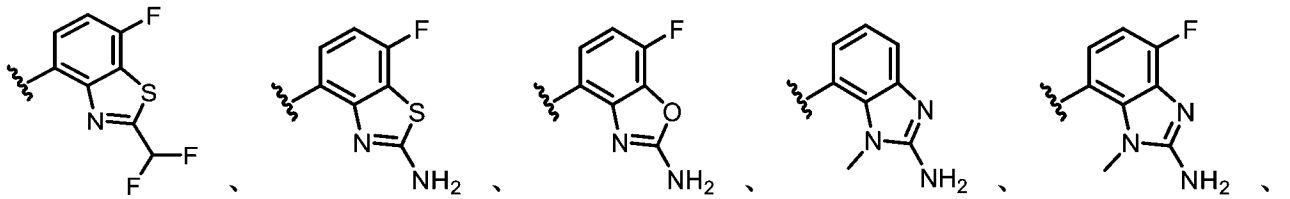
如請求項243至248中任一項之化合物，其中R^6係選自：

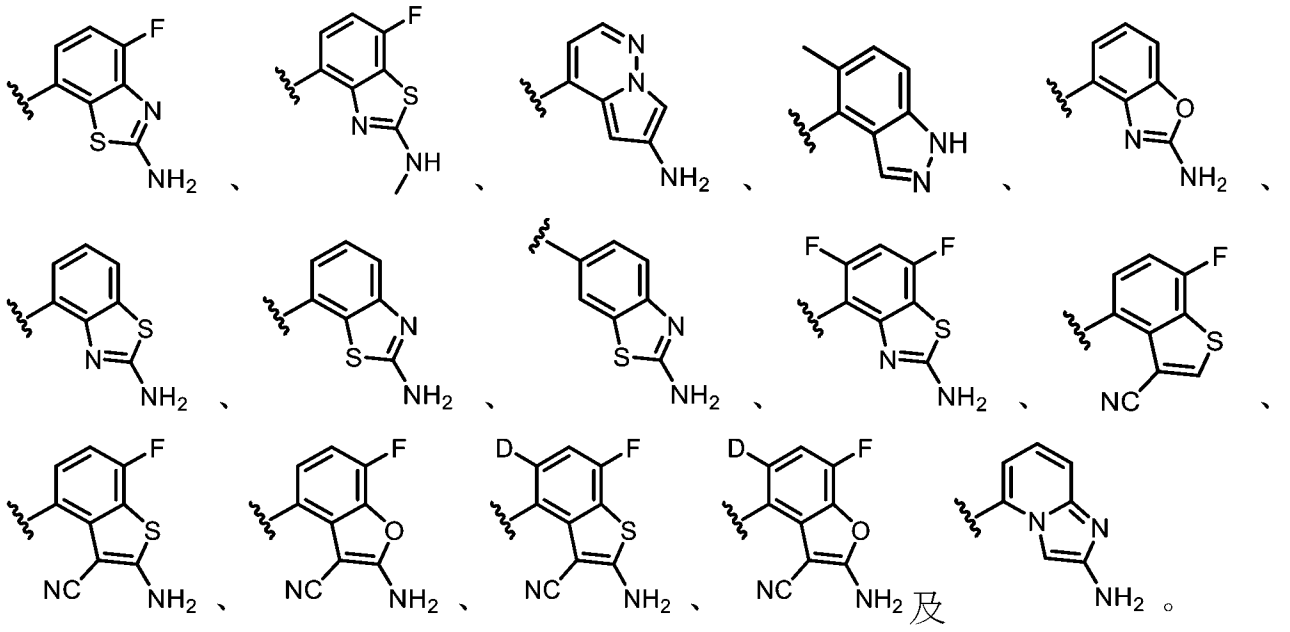

及

其中任一者經一或多個R^{15}取代。

【請求項250】

如請求項243至249中任一項之化合物，其中R^6係選自：、

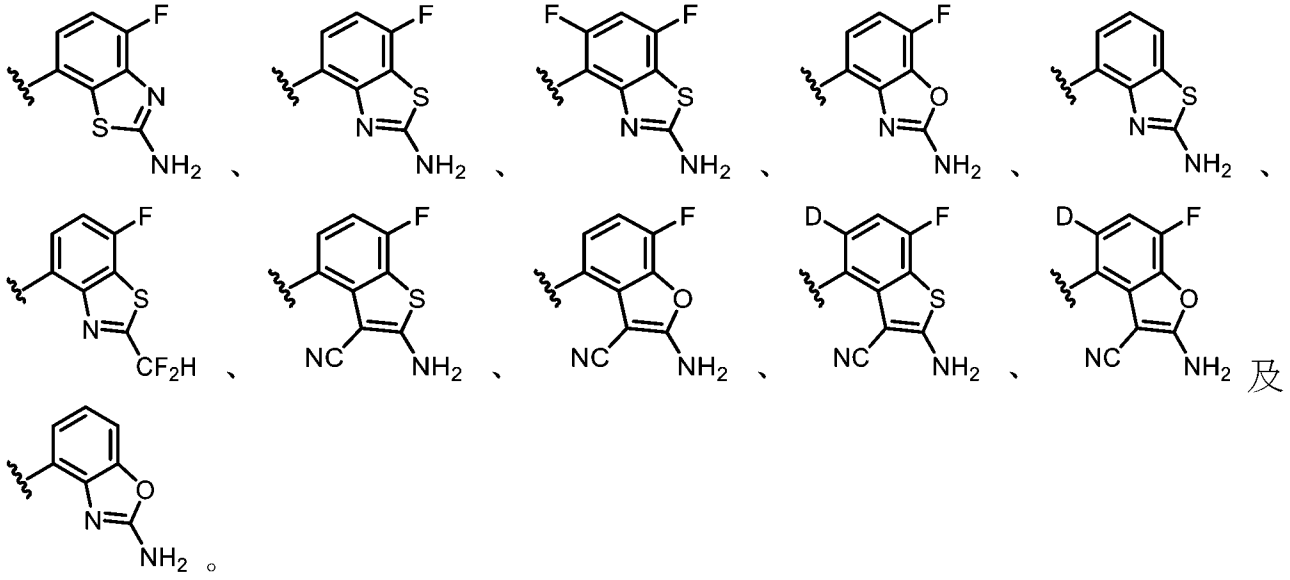




及。

【請求項251】

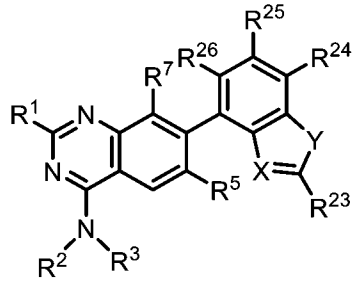
如請求項243至250中任一項之化合物，其中R^6係選自：



。

【請求項252】

如請求項243之化合物，其中該化合物為根據式IVB之化合物：



(IVB)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

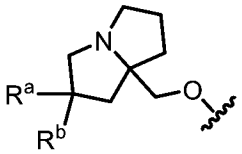
R^{23}係選自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素、-OR^{12}及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【請求項253】

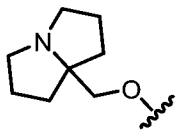
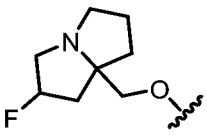
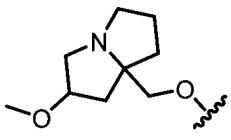
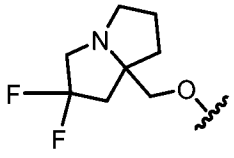
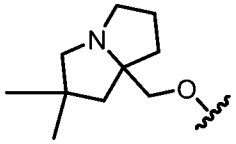
如請求項243至252中任一項之化合物，其中R^1係選自-OR^8。

【請求項254】

如請求項253之化合物，其中R^1係選自：，其中R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

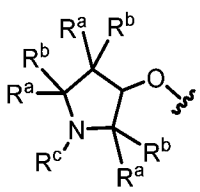
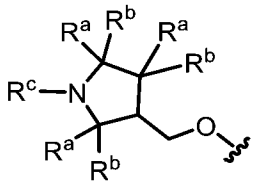
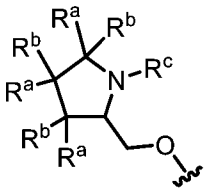
【請求項255】

如請求項254之化合物，其中R^1係選自：

、、、及。

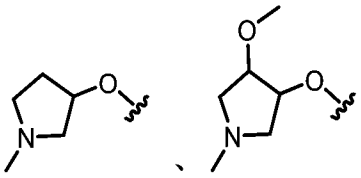
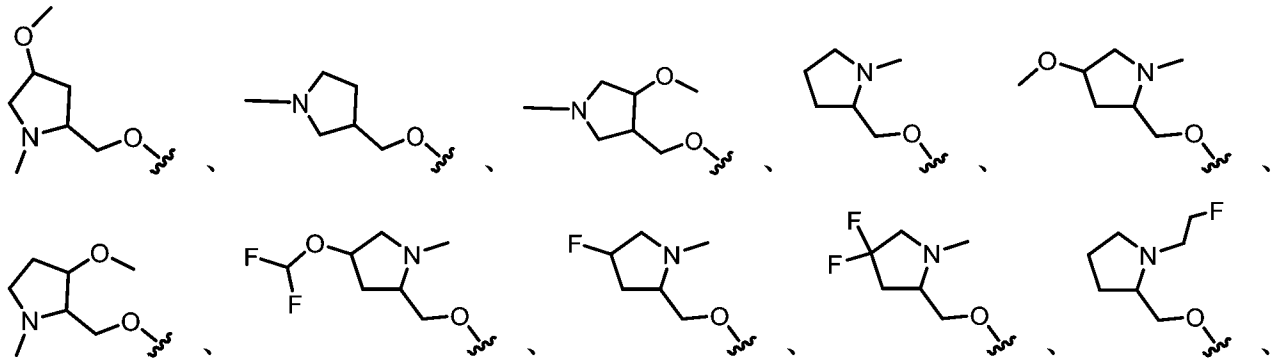
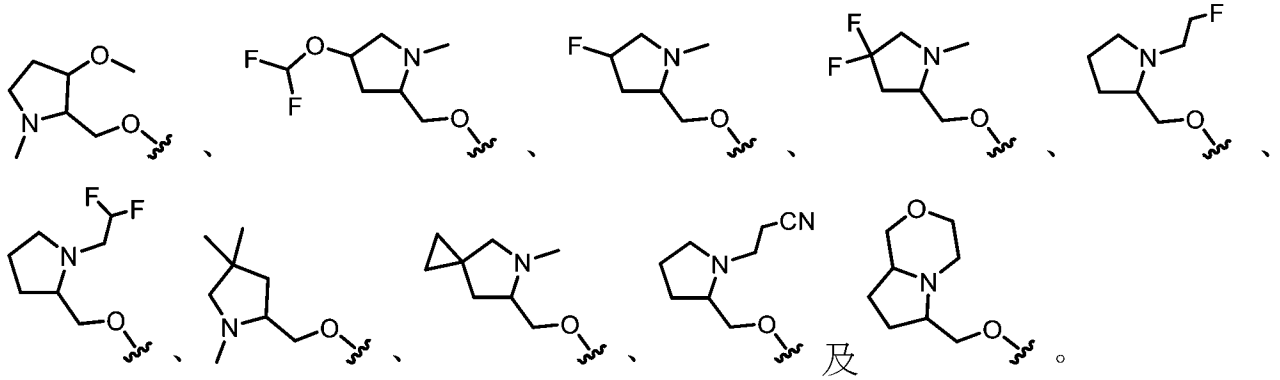
【請求項256】

如請求項253之化合物，其中R^1係選自：

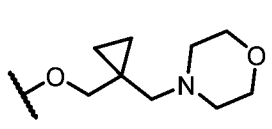
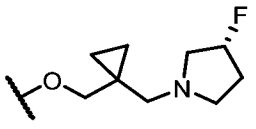

、

及

，

其中各R^a及R^b係獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}及H；且R^c係選自C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代，且其中R^a及R^b或R^c視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環。

【請求項257】

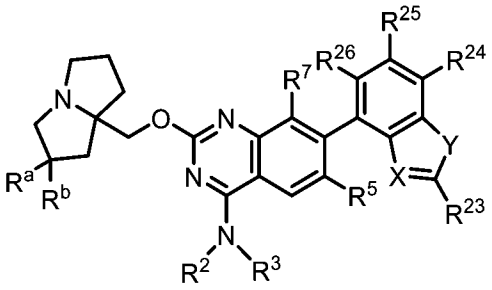
如請求項256之化合物，其中R^1係選自：
、
、
、
及
。

【請求項258】

如請求項243至252中任一項之化合物，其中R^1係選自
及
。

【請求項259】

如請求項243至258中任一項之化合物，其中該化合物為根據式IVC之化合物：



(IVC)，

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^a及R^b各自獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$及H，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

X係選自N及C-CN；

Y係選自O及S；

R^{23}係選自$-N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基$-N(R^{14})_2$，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；且

R^{24}、R^{25}及R^{26}係獨立地選自H、氘、鹵素、$-OR^{12}$及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代。

【請求項260】

如請求項259之化合物，其中R^a為鹵素(例如，F)。

【請求項261】

如請求項259或260之化合物，其中R^b為H。

【請求項262】

如請求項252至261中任一項之化合物，其中X為C-CN，Y為S，且R^{23}係選自$-N(R^{12})_2$。

【請求項263】

如請求項252至262中任一項之化合物，其中R^{24}、R^{25}及R^{26}中之至少一者為鹵素(例如，F)。

【請求項264】

如請求項243、244及252至263中任一項之化合物，其中R^3係選自未經取代或經一或多個R^{10}取代之C_{1-3}烷基。

【請求項265】

如請求項264之化合物，其中各R^{10}係獨立地選自-OR^{14}、=O、-CN、-$NH(R^{16})$、-$N(R^{16})_2$、3-6員碳環、C_{1-6}烷基及鹵素，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代，其中任何3-6員碳環未經取代或經一或多個R^{12}取代，且其中各R^{16}係獨立地選自C_{1-6}烷基及C_{2-6}烯基。

【請求項266】

如請求項265之化合物，其中各R^{10}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、C_{1-6}烷基及鹵素，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代。

【請求項267】

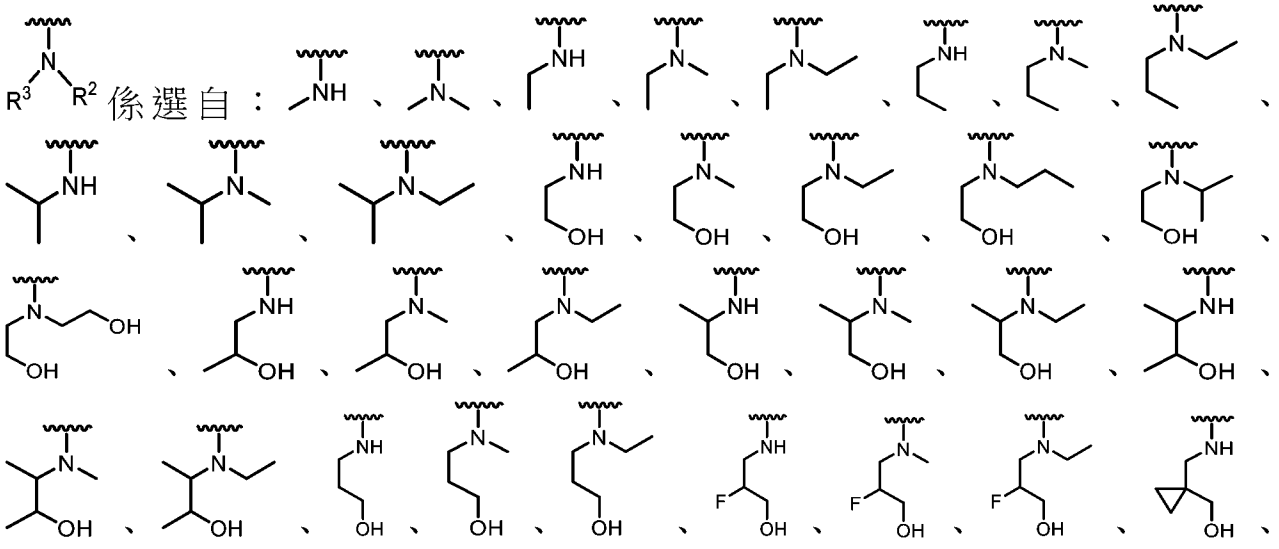
如請求項266之化合物，其中各R^{10}係獨立地選自鹵素。

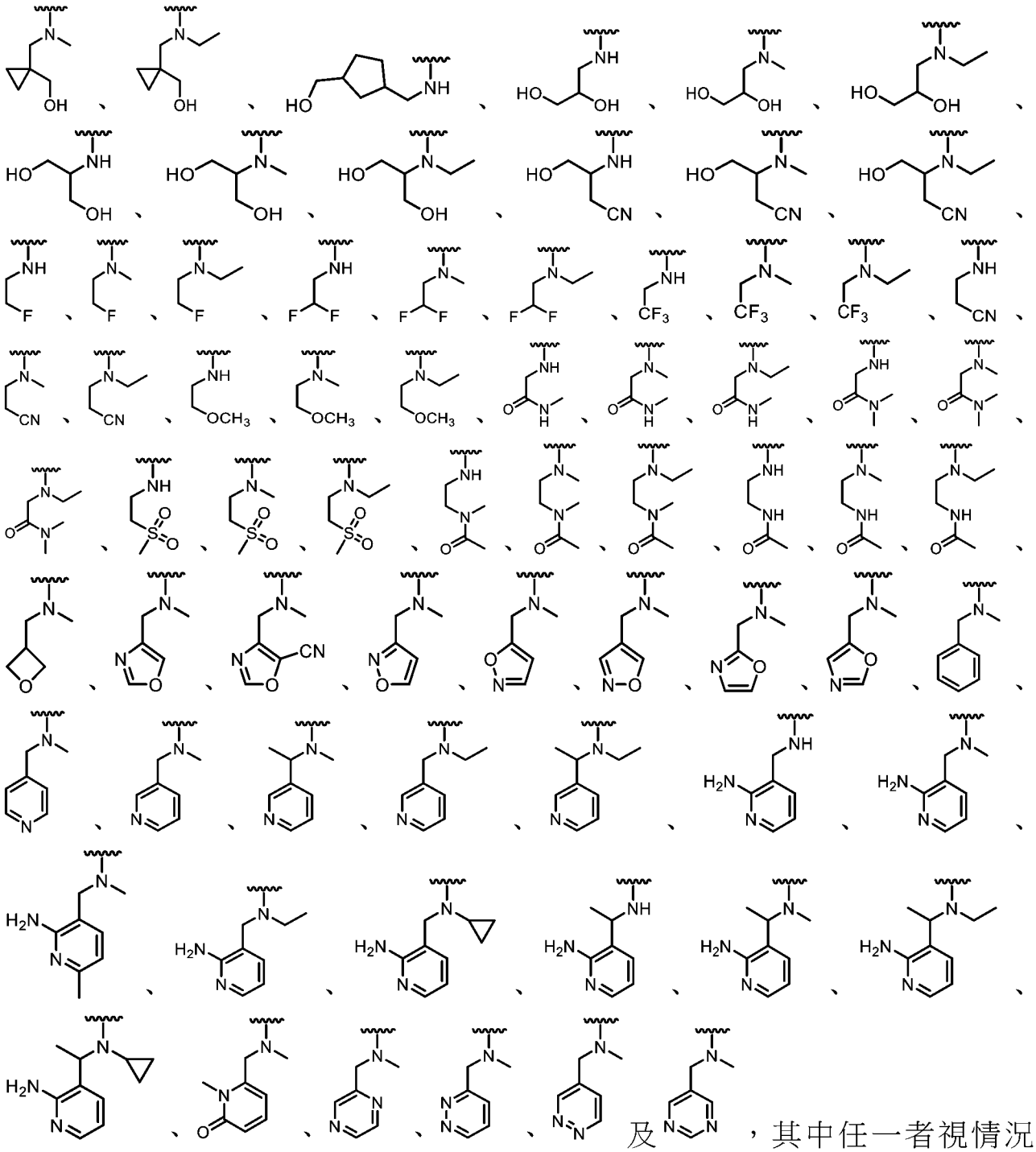
【請求項268】

如請求項264之化合物，其中R^3係選自未經取代之C_{1-3}烷基。

【請求項269】

如請求項243、244及252至263中任一項之化合物，其中該部分





進一步經一或多個R^{10}取代。

【請求項270】

如請求項243至269中任一項之化合物，其中R^2為H。

【請求項271】

如請求項243至269中任一項之化合物，其中R^2係選自未經取代或經

一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

【請求項272】

如請求項271之化合物，其中R^2係選自未經取代之C_{1-2}烷基。

【請求項273】

如請求項243至269中任一項之化合物，其中R^2為3-6員碳環。

【請求項274】

如請求項243至273中任一項之化合物，其中R^5為H。

【請求項275】

如請求項243至273中任一項之化合物，其中R^5為鹵素(例如，F或Cl)。

【請求項276】

如請求項243至273中任一項之化合物，其中R^5係選自未經取代或經一或多個R^{13}取代之C_{1-6}烷基。

【請求項277】

如請求項276之化合物，其中R^5係選自經一或多個鹵素或-CN取代之C_{1-6}烷基。

【請求項278】

如請求項277之化合物，其中R^5係選自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$及$-CH_2CH_3$。

【請求項279】

如請求項278之化合物，其中R^5為$-CF_3$。

【請求項280】

如請求項243至279中任一項之化合物，其中R^7為H。

【請求項281】

如請求項243至279中任一項之化合物，其中R^7為鹵素(例如，F或Cl)。

【請求項282】

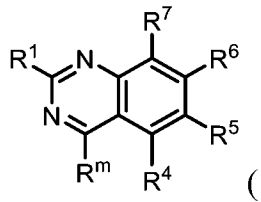
如請求項243至279中任一項之化合物，其中R^7為-CN。

【請求項283】

如請求項243至282中任一項之化合物，其中該化合物不為表3中所包括之化合物。

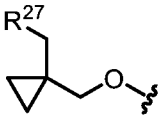
【請求項284】

一種由式V表示之化合物，



(V)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自-OR^8及；

R^m係選自氫及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^4為H；

R^5係選自鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取

代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自$-OR^{14}$、-CN、$-N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、$-N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

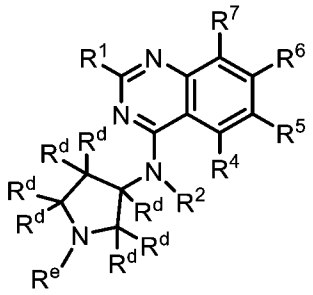
R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；且

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、3-6員碳環、$-OR^{12}$及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代。

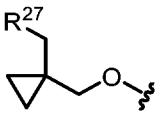
【請求項285】

一種由式VI表示之化合物，



(VI)

或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其中：

R^1係選自$-OR^8$及；

R^2係選自H、C_{1-6}烷基及3-6員碳環，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或

經一或多個R^{13}取代；

R^4為H；

R^5係選自H、鹵素、-CN、-OR^{12}、3-6員雜環、5-6員雜芳基及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

R^6為單環或雙環雜芳基，其中該雜芳基經一或多個R^{15}取代；

R^7係選自H及鹵素；

R^8係選自雜環及烷基雜環，其中任何雜環包含4-8個成員且未經取代或經一或多個R^a或R^b取代，且其中任何烷基雜環之烷基部分係選自C_{1-6}烷基；

各R^{12}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{13}係獨立地選自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$及鹵素；

各R^{14}係獨立地選自3-6員碳環、3-6員雜環、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及H，其中任何C_{1-6}烷基視情況經氘化；

各R^{15}係獨立地選自氘、鹵素、-$N(R^{12})_2$、-CN及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{13}取代；

各R^{20}係獨立地選自-OH、-OC_{1-6}烷基、=O、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-C(O)(C_{1-6}烷基)、3-6員碳環、5-6員芳基及鹵素；

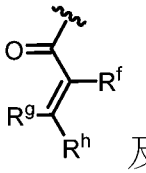
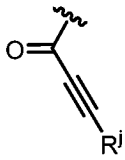
R^{27}為包括一或多個選自N、O及S之雜原子的3-6員雜環，其中該雜環未經取代或經一或多個R^{28}取代；

各R^{28}係獨立地選自C_{1-6}烷基及鹵素；

R^a及R^b各自獨立地選自氘、鹵素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}、3-6員碳環及H，其中R^a及R^b視情況連接在一起以形成3-6員碳環或雜環，且其

中任何C_{1-6}烷基或3-6員碳環或雜環未經取代或經一或多個R^{13}取代；

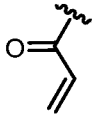
各R^d係獨立地選自H、鹵素及C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未經取代或經一或多個R^{20}取代；

R^e係選自 及 ；

R^f係選自H、鹵素及C_{1-6}烷基；

R^g及R^h係獨立地選自H及C_{1-6}烷基；且

R^j係選自C_{1-6}烷基，

前提條件為R^e不為 。

【請求項286】

如請求項285之化合物，其中該化合物不為表4中所包括之化合物。

【請求項287】

一種表5中所示之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【請求項288】

一種表6中所示之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【請求項289】

一種表7中所示之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【請求項290】

一種表8中所示之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【請求項291】

一種表9中所示之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【請求項292】

一種表10中所示之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【請求項293】

一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含如請求項1至292中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項294】

如請求項1至292中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其係用作藥劑。

【請求項295】

如請求項294之化合物，其中該藥劑可用於預防或治療藉由抑制具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變之KRAS或野生型KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

【請求項296】

如請求項295之化合物，其中該藥劑可用於預防或治療藉由抑制野生型KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

【請求項297】

如請求項295之化合物，其中該藥劑可用於預防或治療藉由抑制具有G12D、G12R或G12V突變之KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

【請求項298】

如請求項294至296中任一項之化合物，其中該藥劑可用於預防或治療癌症。

【請求項299】

如請求項298之化合物，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

【請求項300】

如請求項1至292中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其係用於治療疾病、病症或疾患。

【請求項301】

如請求項300之化合物，其中該疾病、病症或疾患為癌症。

【請求項302】

如請求項301之化合物，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

【請求項303】

如請求項300至302中任一項之化合物，其中該化合物用於治療有需要之個體之疾病、病症或疾患。

【請求項304】

如請求項1至292中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)，其係用於製造藥劑。

【請求項305】

如請求項304之化合物，其中該藥劑可用於預防或治療藉由抑制具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變之KRAS或野生型KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

【請求項306】

如請求項305之化合物，其中該藥劑可用於預防或治療藉由抑制野生型KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

【請求項307】

如請求項305之化合物，其中該藥劑可用於預防或治療藉由抑制具有

G12D、G12R或G12V突變之KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

【請求項308】

如請求項304至307中任一項之化合物，其中該藥劑可用於治療癌症。

【請求項309】

如請求項308之化合物，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

【請求項310】

一種方法，該方法包括向有需要之個體投與治療有效量之如請求項1至292中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【請求項311】

如請求項310之方法，其中該個體患有藉由抑制具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變之KRAS或野生型KRAS而改善之疾病、病症或疾患。

【請求項312】

如請求項311之方法，其中該疾病、病症或疾患係藉由抑制野生型KRAS而得以改善。

【請求項313】

如請求項311之方法，其中該疾病、病症或疾患係藉由抑制具有G12D、G12R或G12V突變之KRAS而得以改善。

【請求項314】

如請求項310至313中任一項之方法，其中該個體患有癌症。

【請求項315】

如請求項314之方法，其中該個體先前經診斷患有該癌症。

【請求項316】

如請求項314之方法，其中該個體先前已經歷針對該癌症之治療方案。

【請求項317】

如請求項315或316之方法，其中該個體先前已進入該癌症之緩解期。

【請求項318】

如請求項314至317中任一項之方法，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

【請求項319】

如請求項310至318中任一項之方法，其中該化合物或其鹽與額外治療劑組合投與。

【請求項320】

一種如請求項1至292中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)的用途，其係用於製造用以治療癌症之藥劑。

【請求項321】

如請求項320之用途，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

【請求項322】

一種方法，該方法包括使KRAS蛋白與如請求項1至292中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)接觸。

【請求項323】

如請求項322之方法，其中使該KRAS蛋白與該化合物接觸會調節KRAS。

【請求項324】

如請求項322或323之方法，其中該KRAS蛋白具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變。

【請求項325】

如請求項322或323之方法，其中該KRAS蛋白為野生型KRAS蛋白。

【請求項326】

如請求項322至325中任一項之方法，其中該KRAS蛋白處於活性(GTP結合)狀態。

【請求項327】

如請求項322至325中任一項之方法，其中該KRAS蛋白處於非活性(GDP結合)狀態。

【請求項328】

如請求項322至327中任一項之方法，其中該KRAS蛋白位於細胞內。

【請求項329】

如請求項328之方法，其中該細胞位於個體內。

【請求項330】

如請求項329之方法，其中該個體為人類。

【請求項331】

如請求項329或330之方法，其中該個體患有癌症。

【請求項332】

如請求項331之方法，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

【請求項333】

一種抑制野生型KRAS蛋白或具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變之KRAS蛋白之功能的方法，該方法包括使該KRAS蛋白與如請求項1至292中任一項之化合物或其鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)接觸。

【請求項334】

如請求項333之方法，其中該KRAS蛋白為野生型KRAS蛋白。

【請求項335】

如請求項333之方法，其中該KRAS蛋白具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變。

【請求項336】

如請求項335之方法，其中該KRAS蛋白具有G12D、G12V或G12R突變。

【請求項337】

如請求項333至336中任一項之方法，其中該KRAS蛋白處於活性(GTP結合)狀態。

【請求項338】

如請求項333至336中任一項之方法，其中該KRAS蛋白處於非活性(GDP結合)狀態。

【請求項339】

如請求項333至338中任一項之方法，其中該KRAS蛋白位於細胞

內。

【請求項340】

如請求項339之方法，其中該細胞位於個體內。

【請求項341】

如請求項340之方法，其中該個體為人類。

【請求項342】

如請求項340或341之方法，其中該個體患有癌症。

【請求項343】

如請求項342之方法，其中該癌症係選自由胰臟癌、結腸直腸癌及肺癌組成之群。

【請求項344】

一種能夠抑制處於活性(GTP結合)及非活性(GDP結合)狀態之野生型KRAS蛋白或具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突變之KRAS蛋白的化合物。

【請求項345】

如請求項344之化合物，其中該化合物：

(i) 在生物實例1之檢定(例如，50 nM Avi-KRAS G12D (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；50 nM Avi-KRAS G12R (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；50 nM Avi-KRAS G12V (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；50 nM Avi-KRAS WT (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；及/或75 nM Avi-RAF1 RBD-3xFLAG之蛋白質:蛋白質相互作用(PPI)均相時間分辨螢光(HTRF)分析)中，IC_{50}

≤0.1 μM、0.1 μM< IC_{50} ≤1 μM、1 μM< IC_{50} ≤10 μM或10 μM< IC_{50}；及/或

(ii) 在生物實例2或4之檢定(例如，GP2d (G12D)或SW620 (G12V)細胞中之基於細胞之pERK HTRF檢定)中，IC_{50} ≤0.1 μM、0.1 μM< IC_{50} ≤1 μM或IC_{50}>1 μM；及/或

(iii) 在生物實例3之檢定(例如，50 nM Avi-KRAS G12D (2-169) GTP/ RAF1 RBD-3xFLAG (51-131)；50 nM Avi-KRAS G12C (2-169) GTP/ RAF1 RBD-3xFLAG (51-131)；50 nM Avi-KRAS G12V (2-169) GTP/ RAF1 RBD-3xFLAG (51-131)；50 nM Avi-KRAS WT (2-169) GTP/ RAF1 RBD-3xFLAG (51-131)；及/或75 nM 3xFLAG-RAF1 RBD (51-131)-Avi之蛋白質:蛋白質相互作用(PPI)均相時間分辨螢光(HTRF)分析)中，IC_{50} ≤0.1 μM、0.1 μM< IC_{50} ≤1 μM、1 μM< IC_{50} ≤10 μM或10 μM< IC_{50}；及/或

(iv) 在生物實例5之檢定(例如，AsPC-1、SW1900、HPAC、Capan-2、RKN、H358、HCT116、KP-2、H1573、A549、MKN1或HT1080細胞中之基於細胞之pERK HTRF檢定)中，IC_{50} ≤0.1 μM、0.1 μM< IC_{50} ≤1 μM或IC_{50}>1 μM；及/或

(v)在生物實例6之檢定(例如，AsPC-1、SW1900、HPAC、Capan-2、RKN、H358、HCT116、KP-2、H1573、A549、MKN1或HT1080細胞中之3D細胞存活力檢定)中，IC_{50} ≤0.1 μM、0.1 μM< IC_{50} ≤1 μM或IC_{50}>1 μM。

【請求項346】

如請求項345之化合物，其中該化合物：

(i) 在生物實例1之檢定(例如，50 nM Avi-KRAS G12D (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；50 nM Avi-KRAS G12R (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；50 nM Avi-KRAS G12V (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；50 nM Avi-KRAS WT (胺基酸1-169) GppNHp/ RAF1 RBD-3xFLAG (52-151)；及/或75 nM Avi-RAF1 RBD-3xFLAG之蛋白質:蛋白質相互作用(PPI)均相時間分辨螢光(HTRF)分析)中，IC_{50} ≤0.1 μM或0.1 μM< IC_{50} ≤1 μM；及/或

(ii) 在生物實例2或4之檢定(例如，GP2d (G12D)及SW620 (G12V)細胞中之基於細胞之pERK HTRF檢定)中，IC_{50} ≤0.1 μM或0.1 μM< IC_{50} ≤1 μM；及/或

(iii) 在生物實例3之檢定(例如，50 nM Avi-KRAS G12D (2-169) GTP/ RAF1 RBD-3xFLAG (51-131)；50 nM Avi-KRAS G12C (2-169) GTP/ RAF1 RBD-3xFLAG (51-131)；50 nM Avi-KRAS G12V (2-169) GTP/ RAF1 RBD-3xFLAG (51-131)；50 nM Avi-KRAS WT (2-169) GTP/ RAF1 RBD-3xFLAG (51-131)；及/或75 nM 3xFLAG-RAF1 RBD (51-131)-Avi之蛋白質:蛋白質相互作用(PPI)均相時間分辨螢光(HTRF)分析)中，IC_{50} ≤0.1 μM或0.1 μM< IC_{50} ≤1 μM；及/或

(iv) 在生物實例5之檢定(例如，AsPC-1、SW1900、HPAC、Capan-2、RKN、H358、HCT116、KP-2、H1573、A549、MKN1或HT1080細胞中之基於細胞之pERK HTR檢定)中，IC_{50} ≤0.1 μM或0.1 μM< IC_{50} ≤1 μM；及/或

(v)在生物實例6之檢定(例如，AsPC-1、SW1900、HPAC、Capan-2、RKN、H358、HCT116、KP-2、H1573、A549、MKN1或HT1080細胞中之3D細胞存活力檢定)中，IC_{50} ≤0.1 μM或0.1 μM< IC_{50} ≤1 μM。

【請求項347】

如請求項344至346中任一項之化合物，其中該化合物能夠不可逆地結合該KRAS蛋白。

【請求項348】

如請求項344至346中任一項之化合物，其中該化合物能夠可逆地結合該KRAS蛋白。

【請求項349】

如請求項344至348中任一項之化合物，其中該化合物為如請求項1至292中任一項之化合物。