



(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 201331194 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：101148828

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 12 月 20 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/04 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/12/23 美國

61/579,711

2012/07/16 美國

61/672,030

2012/10/19 美國

61/716,172

(71)申請人：千禧製藥公司 (美國) MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：趙 萊恩 W CHAU, RYAN W. (US)；庫利斯 柯特尼 A CULLIS, COURTNEY A.

(US)；杜飛 麥修 O DUFFEY, MATTHEW O. (US)；吉普森 克里斯塔 E GIPSON,

KRISTA E. (US)；胡永波 HU, YONGBO (US)；李鋼 LI, GANG (CN)；辛查克

麥可 D SINTCHAK, MICHAEL D. (US)；夫司 崔西亞 J VOS, TRICIA J. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：47 項 圖式數：0 共 319 頁

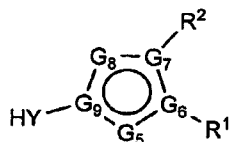
(54)名稱

雜芳基化合物及其用途

HETEROARYLS AND USES THEREOF

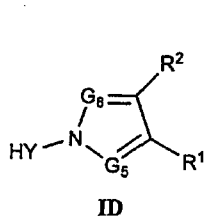
(57)摘要

本發明提供式 IB 化合物：

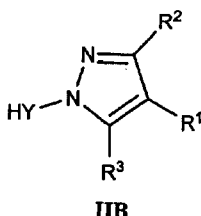


IB

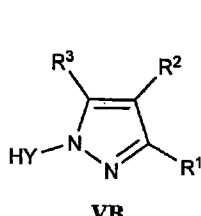
且亦提供式 ID、IIB、VB 及 IIC 之化合物：



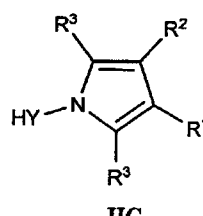
ID



IIB

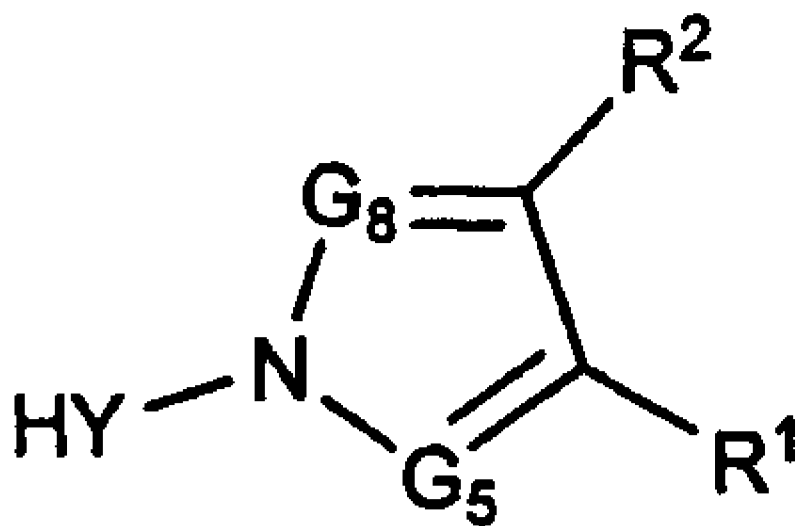


VB



IIC

其中 HY、R¹、R²、G₅、G₆、G₇、G₈ 及 G₉ 係如本說明書中所描述。該等化合物為 VPS34 及/或 PI3K 之抑制劑且因此可用於治療增生性、發炎性或心血管病症。



ID



(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 201331194 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：101148828

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 12 月 20 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/04 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/12/23 美國

61/579,711

2012/07/16 美國

61/672,030

2012/10/19 美國

61/716,172

(71)申請人：千禧製藥公司 (美國) MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：趙 萊恩 W CHAU, RYAN W. (US)；庫利斯 柯特尼 A CULLIS, COURTNEY A.

(US)；杜飛 麥修 O DUFFEY, MATTHEW O. (US)；吉普森 克里斯塔 E GIPSON,

KRISTA E. (US)；胡永波 HU, YONGBO (US)；李鋼 LI, GANG (CN)；辛查克

麥可 D SINTCHAK, MICHAEL D. (US)；夫司 崔西亞 J VOS, TRICIA J. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：47 項 圖式數：0 共 319 頁

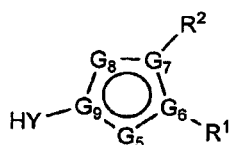
(54)名稱

雜芳基化合物及其用途

HETEROARYLS AND USES THEREOF

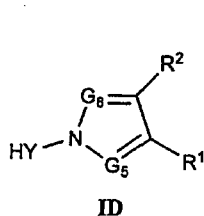
(57)摘要

本發明提供式 IB 化合物：

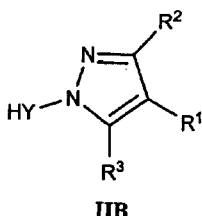


IB

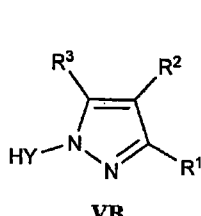
且亦提供式 ID、IIB、VB 及 IIC 之化合物：



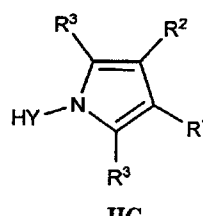
ID



IIB

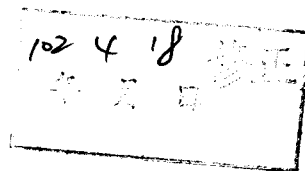


VB



IIC

發明專利說明書



(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：101/148828

※ 申請日：101/12/20

※IPC 分類：

C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
 C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
 C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)
 C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
 A61P 9/00 (2006.01)
 A61P 19/02 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01)
 A61P 37/00 (2006.01)

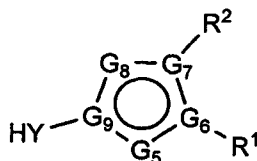
一、發明名稱：(中文/英文)

雜芳基化合物及其用途

HETEROARYLS AND USES THEREOF

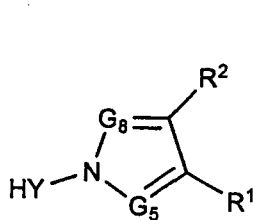
二、中文發明摘要：

本發明提供式IB化合物：

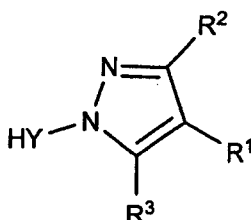


IB

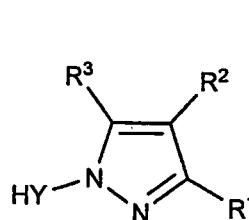
且亦提供式ID、IIB、VB及IIC之化合物：



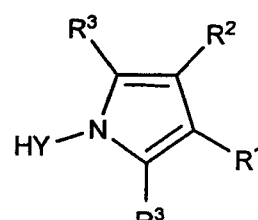
ID



IIB



VB

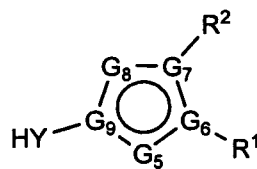


IIC

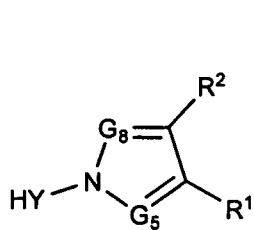
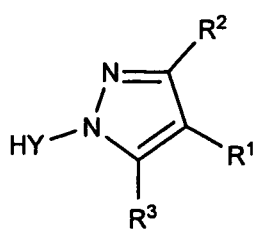
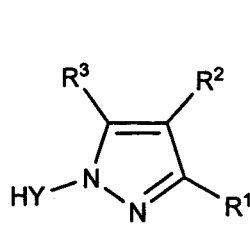
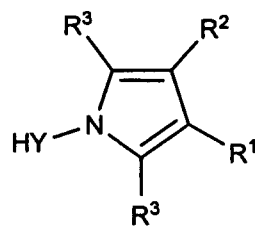
其中HY、R¹、R²、G₅、G₆、G₇、G₈及G₉係如本說明書中所描述。該等化合物為VPS34及/或PI3K之抑制劑且因此可用於治療增生性、發炎性或心血管病症。

三、英文發明摘要：

This invention provides compounds of formula **IB**:

**IB**

and also provides compounds of formulas **ID**, **IIB**, **VB**, and **IIC**:

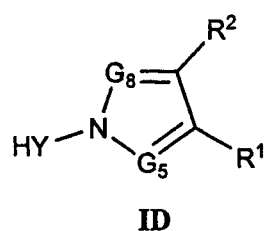
**ID****IIB****VB****IIC**

wherein HY, R¹, R², G₅, G₆, G₇, G₈, and G₉ are as described in the specification. The compounds are inhibitors of VPS34 and/or PI3K and are thus useful for treating proliferative, inflammatory, or cardiovascular disorders.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：（無）

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

六、發明說明：

本申請案主張2011年12月23日申請之美國臨時專利申請案第61/579,711號、2012年7月16日申請之美國臨時專利申請案第61/672,030號及2012年10月19日申請之美國臨時專利申請案第61/716,172號的優先權。

【先前技術】

磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)為在肌醇環之3'位置磷酸化磷脂酰肌醇的脂質激酶家族。PI3K包含若干種類之基因，包括IA、IB、II及III類，且此等種類中之一些含有若干同功異型物(評述於Engelman等人，Nature Review Genetics 7:606-619 (2006)中)。PI3K充當包含催化域及調節域之雜二聚體的事實增加了此家族之複雜性。PI3K家族在結構上與較大群體之脂質及稱作磷脂酰肌醇3-激酶樣激酶(PIKK)之絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶相關，其亦包括DNA-PK、ATM、ATR、mTOR、TRRAP及SMG1。

PI3K在經由受體酪胺酸激酶介導之各種有絲分裂信號之下游經活化，且隨後刺激多種生物結果；包括增加細胞存活、細胞週期進程、細胞生長、細胞代謝、細胞遷移及血管生成(評述於Cantley，Science 296:1655-57 (2002)；Hennessy等人，Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)；Engelman等人，Nature Review Genetics 7:606-619 (2006)中)。因此，PI3K過度活化與多種過度增生性、發炎性或心血管病症(包括癌症、炎症及心血管疾病)相關。

存在多種導致組成性PI3K信號傳導之基因畸變；包括

PI3K自身之活化突變(Hennessy等人, Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005); 評述於Bader等人, Nature Reviews Cancer 5:921-9 (2005)中); RAS之活化突變(評述於Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22 (2003)中)及上游受體酪胺酸激酶之活化突變(評述於Zwick等人, Trends in Molecular Medicine 8:17-23 (2002)中)以及腫瘤抑制劑PTEN之不活化突變(評述於Cully等人, Nature Reviews Cancer 6:184-92 (2006)中)。此等基因種類各自之突變已證明致癌且常見於各種癌症中。

本發明內界定之分子抑制PI3K之活性, 且因此可用於治療增生性、發炎性或心血管病症。PI3K路徑突變與本發明內界定之分子可具有治療益處之增生性病症相關聯的情形包括良性及惡性腫瘤以及各系癌症, 包括(但不限於)源自結腸(Samuels等人, Science 304:554 (2004); 評述於Karakas等人, British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006)中)、肝臟(評述於Karakas等人, British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006)中)、小腸(評述於Hennessy等人, Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)中)、胃(Samuels等人, Science 304:554 (2004); 評述於Karakas等人, British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006)中)、食道(Phillips等人, International Journal of Cancer 118:2644-6 (2006))、胰臟(評述於Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22 (2003)中)、皮膚(評述於Hennessy等人, Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)中)、前列腺(評

述於Hennessy等人, Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005) 中)、肺 (Samuels 等人, Science 304:554 (2004); 評述於Karakas等人, British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006) 中)、乳房 (Samuels 等人, Science 304:554 (2004); Isakoff等人, Can Res 65:10992-1000 (2005); 評述於Karakas 等人, British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006) 中)、子宮內膜 (Oda 等人, Can Res 65:10669-73 (2005); 評述於Hennessy 等人, Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005) 中)、子宮頸 (評述於Hennessy 等人, Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005) 中)、卵巢 (Shayesteh 等人, Nature Genetics 21:99-102 (1999); 評述於Karakas等人, British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006) 中)、睪丸 (Moul 等人, Genes Chromosomes Cancer 5:109-18 (1992); Di Vizio 等人, Oncogene 24:1882-94 (2005))、血液細胞 (評述於Karakas 等人, British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006); Hennessy 等人, Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005) 中)、胰臟 (評述於Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22 (2003) 中)、甲狀腺 (評述於Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22 (2003) 中; 評述於Hennessy 等人, Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005) 中)、大腦 (Samuels 等人, Science 304:554 (2004); 評述於Karakas 等人, British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006) 中)、膀胱 (Lopez-Knowles 等人, Cancer Research 66:7401-7404 (2006);

Hennessy 等人, *Nature Reviews Drug Discovery* 4:988-1004 (2005))、腎臟(評述於 Downward *Nature Reviews Cancer* 3:11-22 (2003) 中)以及頭頸部(評述於 Engelman 等人, *Nature Reviews Genetics* 7:606-619 (2006) 中)之癌症。

本發明內界定之分子可具有治療益處之其他種類的具有異常PI3K路徑信號傳導之病症包括發炎性及心血管疾病, 包括(但不限於)過敏症/全身性過敏反應(評述於 Rommel 等人, *Nature Reviews Immunology* 7:191-201 (2007) 中)、急性及慢性炎症(評述於 Ruckle 等人, *Nature Reviews Drug Discovery* 5:903-12 (2006) 中; 評述於 Rommel 等人, *Nature Reviews Immunology* 7:191-201 (2007) 中)、類風濕性關節炎(評述於 Rommel 等人, *Nature Reviews Immunology* 7:191-201 (2007) 中)、自體免疫病症(評述於 Ruckle 等人, *Nature Reviews Drug Discovery* 5:903-12 (2006) 中)、血栓症(Jackson 等人, *Nature Medicine* 11:507-14 (2005); 評述於 Ruckle 等人, *Nature Reviews Drug Discovery* 5:903-12 (2006) 中)、高血壓(評述於 Ruckle 等人, *Nature Reviews Drug Discovery* 5:903-12 (2006) 中)、心臟肥大(評述於 Proud 等人, *Cardiovascular Research* 63:403-13 (2004) 中)及心臟衰竭(評述於 Mocanu 等人, *British Journal of Pharmacology* 150:833-8 (2007) 中)。

膜泡蛋白分選34 (Vacuolar Protein Sorting 34, VPS34) 為唯一的III類PI3K家族成員。VPS34在多種細胞內小泡(包括液泡、內體、多泡體、溶酶體及自噬體)之形成及運

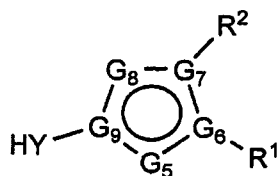
輸中起作用(評述於Backer Biochem J 2008; Yan及Backer, Biochem J 2007中)。VPS34藉由磷酸化PtdIns形成PtdIns3P來進行此等活動，導致多種含有FYVE及PX域之效應蛋白募集及定位，該等效應蛋白有助於囊泡形成、伸長及移動。在細胞層面上，VPS34之抑制在蛋白質分選及自噬(autophagy)中產生缺陷。根據寬泛定義，自噬為藉以使細胞分解代謝所靶向之亞細胞組分以藉由將其封閉於雙層膜小泡中且隨後與溶酶體融合而降解的受調節過程。自噬已最佳表徵為在營養素缺乏時出現，但亦在正常細胞及組織恆定及功能(包括多種組織類型之發展、免疫反應、神經元聚集體之清除及腫瘤抑制)中起作用。除在小泡形成及移動中起作用之外，VPS34亦可參與若干信號轉導路徑(評述於Backer Biochem J 2008中)。鑒於VPS34在許多關鍵細胞過程(包括自噬)中起重要作用，VPS34之抑制劑可在多種疾病中具有治療應用，包括(但不限於)癌症、肌肉病症、神經退化、發炎性疾病、感染性疾病及其他年齡相關疾病(評述於Shintani及Klionsky, Science 2004; Kondo等人, Nat Rev Cancer 2005; Delgado等人, Immunol Rev 2009中)。

顯然，提供具有良好治療特性、尤其用於治療增生性、發炎性或心血管病症的新穎VPS34及/或PI3K抑制劑可為有益的。

【發明內容】

1. 本發明化合物之一般描述：

本發明提供作為 VPS34 及 / 或 PI3K 之抑制劑且因此可用於治療增生性、發炎性或心血管病症之化合物。本發明化合物係由式 **IB** 表示：

**IB**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$-G_5-G_6-G_7-G_8-G_9$ 為 $-CR^3=C-C=N-N$ 、 $-N=C-C=CR^3-N$ 或 $-CR^3=C-C=CR^3-N$ ；

R^3 在每次出現時獨立地為氫、 $-CN$ 、鹵素、 $-Z-R^5$ 、或視情況經取代之選自 C_{1-6} 脂族基及 3 至 10 員環脂族基之基團，其中：

Z 係選自視情況經取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈、 $-O-$ 、 $-N(R^{3a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{3a}-$ 、 $-N(R^{3a})C(O)-$ 、 $-N(R^{3a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{3a}-$ 、 $-N(R^{3a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{3a})-$ 、 $-N(R^{3a})C(O)NR^{3a}-$ 、 $-N(R^{3a})S(O)_2N(R^{3a})-$ 或 $-OC(O)-$ ；

R^{3a} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，且

R^5 為視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 10 員環脂族基、具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 4 至 10 員雜環基、6 至 10 員芳基、或具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 5 至 10 員雜芳基；

R^1 為 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(NH)N(R^4)_2$ 、-

NHCOR^4 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{NHCON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NHCOOR}^4$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4_2$ 、 $-\text{CONHC}(\text{=NH})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{OR}^4$ 或 CY ，其中 CY 為視情況經取代之選自以下之基團：3至7員環脂族基；具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基；5至6員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；其中：

R^4 為氫、 $-\text{OH}$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或

R^4 為 $-\text{Z}_2-\text{R}^6$ ，其中：

Z_2 係選自視情況經取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4a}-$ 、 $-\text{C}(\text{NH})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{4a}-$ ，

R^{4a} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，且

R^6 為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、 $-\text{NH}_2$ 、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或

兩次出現之 R^4 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個獨立地選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^2 為視情況經取代之選自以下之基團：3至10員環脂族

基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，其中 R^2 視情況經1-4次出現之 R^{2a} 取代，其中 R^{2a} 在每次出現時獨立地為 $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ 、 $-T_2-R^{12a}$ 或 $-V_2-T_2-R^{12d}$ ，且：

R^{12a} 在每次出現時獨立地為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{SR}^{12c}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ ，或兩次出現之 R^{12b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^{12b} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{12c} 在每次出現時獨立地為視情況經取代之選自以下之基團： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{12d} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以

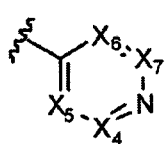
下之基團：3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{12e} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基；

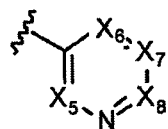
V_2 在每次出現時獨立地為 $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{12e})-O-$ ；且

T_2 為視情況經取代之 C_{1-6} 伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況由 $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{13})-O-$ 中斷，或其中 T_2 或其一部分視情況形成視情況經取代之3至7員環脂族基或雜環基環的一部分，其中 R^{13} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基；且

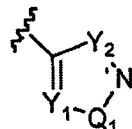
HY 為視情況經取代之選自以下之基團：



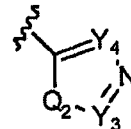
A、



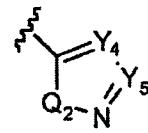
B、



C、



D 或



E ；

其中 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 及 X_8 在每次出現時獨立地為 $-CR^{10}$

或N，其限制條件為不超過一次出現之 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 及 X_8 為N，且至少兩次出現之 CR^{10} 為CH；

Q_1 及 Q_2 在每次出現時獨立地為S、O或 $-NR^9$ ；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_6 、 Y_7 及 Y_8 在每次出現時為 $-CR^{10}$ ；

或其中兩個相鄰出現之 X_4 與 X_5 、 X_6 與 X_7 、 X_7 與 X_8 、 Y_1 與 Q_1 、 Y_3 與 Q_2 、或 Y_4 與 Y_5 連同其所結合之原子一起形成視情況經取代之選自5至6員芳基或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至6員雜芳基的稠合基團；

其中 R^{10} 為 $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ 或 $-V_1-T_1-R^{10b}$ ，其中：

V_1 為 $-NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}-C(O)-$ 、 $-NR^{11}-C(S)-$ 、 $-NR^{11}-C(NR^{11})-$ 、 $-NR^{11}C(O)O-$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(O)S-$ 、 $-NR^{11}C(S)O-$ 、 $-NR^{11}C(S)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(S)S-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})O-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2NR^{11}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{11}-$ 、 $-C(O)NR^{11}O-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-SO_2NR^{11}-$ ；

R^{10a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

T_1 為視情況經取代之 C_{1-6} 伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況由 $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、

C(O)O- 、 $-\text{C(O)N(R}^{11})-$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{11})-$ 、 $-\text{OC(O)N(R}^{11})-$ 、 $-\text{N(R}^{11})\text{C(O)-}$ 、 $-\text{N(R}^{11})\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N(R}^{11a})\text{C(O)O-}$ 、 $-\text{N(R}^{10a})\text{C(O)N(R}^{10a})-$ 、 $-\text{N(R}^{10a})\text{S(O)}_2\text{N(R}^{10a})-$ 、 $-\text{OC(O)-}$ 或 $-\text{C(O)N(R}^{11})-\text{O-}$ 中斷，或其中 T_1 形成視情況經取代之3至7員環脂族基或雜環基環的一部分；

R^{10b} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N(R}^{11})_2$ 、 $-\text{OR}^{10a}$ 、 $-\text{SR}^{10a}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{C(O)R}^{10a}$ 、 $-\text{C(O)OR}^{10a}$ 、 $-\text{C(O)N(R}^{11})_2$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{11})_2$ 、 $-\text{OC(O)N(R}^{11})_2$ 、 $-\text{N(R}^{11})\text{C(O)R}^{10a}$ 、 $-\text{N(R}^{11})\text{SO}_2\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{N(R}^{11})\text{C(O)OR}^{10a}$ 、 $-\text{N(R}^{11})\text{C(O)N(R}^{11})_2$ 或 $-\text{N(R}^{11})\text{SO}_2\text{N(R}^{11})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{10c} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，或

R^{10a} 與 R^{10b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個獨立地選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^{11} 在每次出現時獨立地為氫、 $-\text{C(O)R}^{11a}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{11a}$ 、 $-\text{C(O)N(R}^{11a})_2$ 、 $-\text{C(O)N(R}^{11a})-\text{OR}^{11a}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{11a}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N(R}^{11a})_2$ 、

或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中R^{11a}在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R⁹在每次出現時獨立地為氫、-C(O)R^{9a}、-CO₂R^{9a}、-C(O)N(R^{9b})₂、-SO₂R^{9a}、-SO₂N(R^{9b})₂、或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中R^{9a}在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

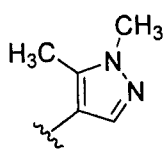
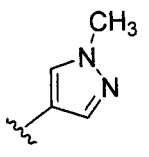
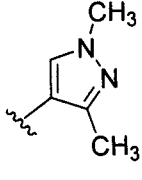
其中R^{9b}在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子

的5至10員雜芳基；或兩次出現之 R^{9b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之選自以下之基團：具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至6員雜環基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；且

其限制條件為 R^1 不為未經取代之苯基或僅經一個或兩個選自甲基、第三丁基、 $-CF_3$ 或鹵素之基團取代的苯基；且

R^1 、 R^2 及Hy不全部同時為吡啶基；且

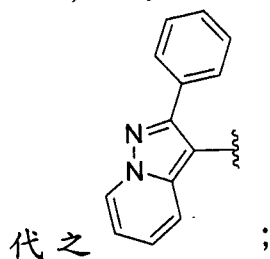
其限制條件為：

a) 當Hy係選自 、 或  時，則

R^1 與 R^2 皆不與Hy相同；

b) 當Hy為噻嗪基且 R^2 為苯基時， R^1 不為 $-CO_2Et$ ；

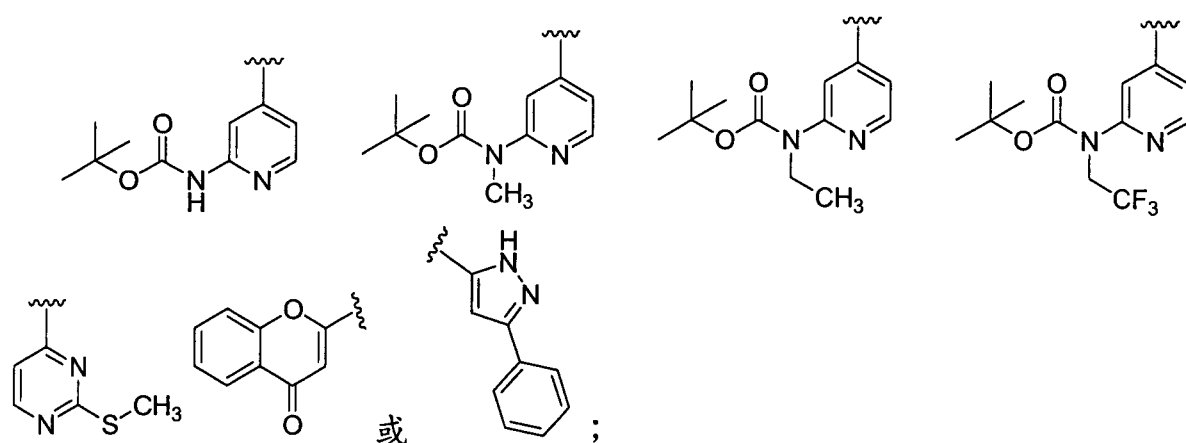
c) Hy不為經含硫基團取代之喹啉基、或視情況經取



d) 當 R^1 為 $-CO_2H$ 時，則 R^2 不為視情況經取代之選自噻吩基、呋喃基或環己基之環；

e) 當 R^1 為CN時，則 R^2 不為未經取代之環丙基、或視情況經取代之選自-苯基-NH-CH₂-苯基、-苯基-NH-CH₂-吡啶基、-苯基-NH-C(O)-苯基或-苯基-NH-C(O)-吡啶基之環；

f) R^1 不為視情況經取代之選自以下之環：

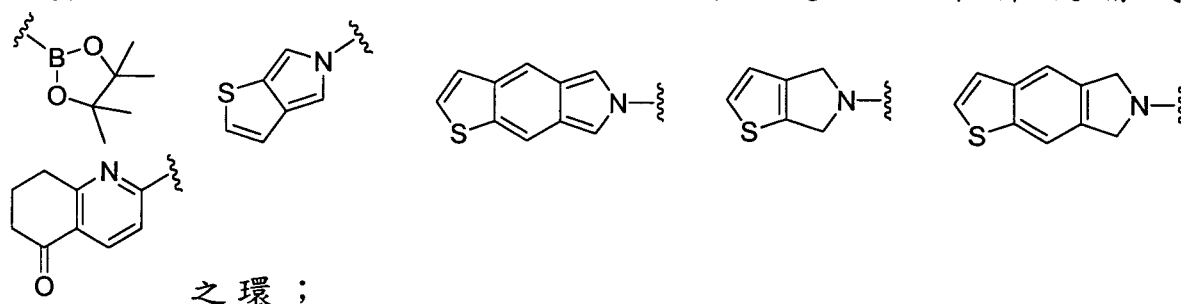


g) R^1 不為經 $-C(O)N(H)C(H)(\text{苄基}-OH)C(O)NH_2$ 取代之苯基；

h) R^1 不為 $-NHC(O)CH_2N(\text{異丙基})C(O)-$ ；

i) R^1 不為視情況經取代之 $-CH_2NH-$ 吡啶基；

j) R^1 與 R^2 皆不為視情況經取代之選自二苯并呋喃或



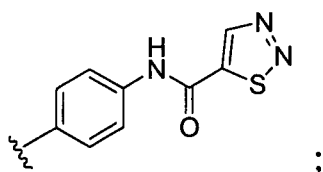
k) 當 R^1 或 R^2 為環丙基時，則 R^1 或 R^2 中之另一者不為經 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ 取代之苯基；

l) 當 R^2 為環丙基時， R^3 不為氯；

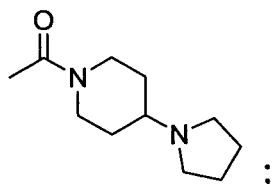
m) 當 R^2 為視情況經取代之苯基時， R^1 與 R^3 不皆為 $-CO_2CH_3$ 或 $-CH_2OH$ ；

n) 當 R^2 為二氯苯基時，則 R^1 不為視情況經取代之環丁基或 $-CH_2-NH-CH_2-$ ；

o) R^2 不為視情況經取代之



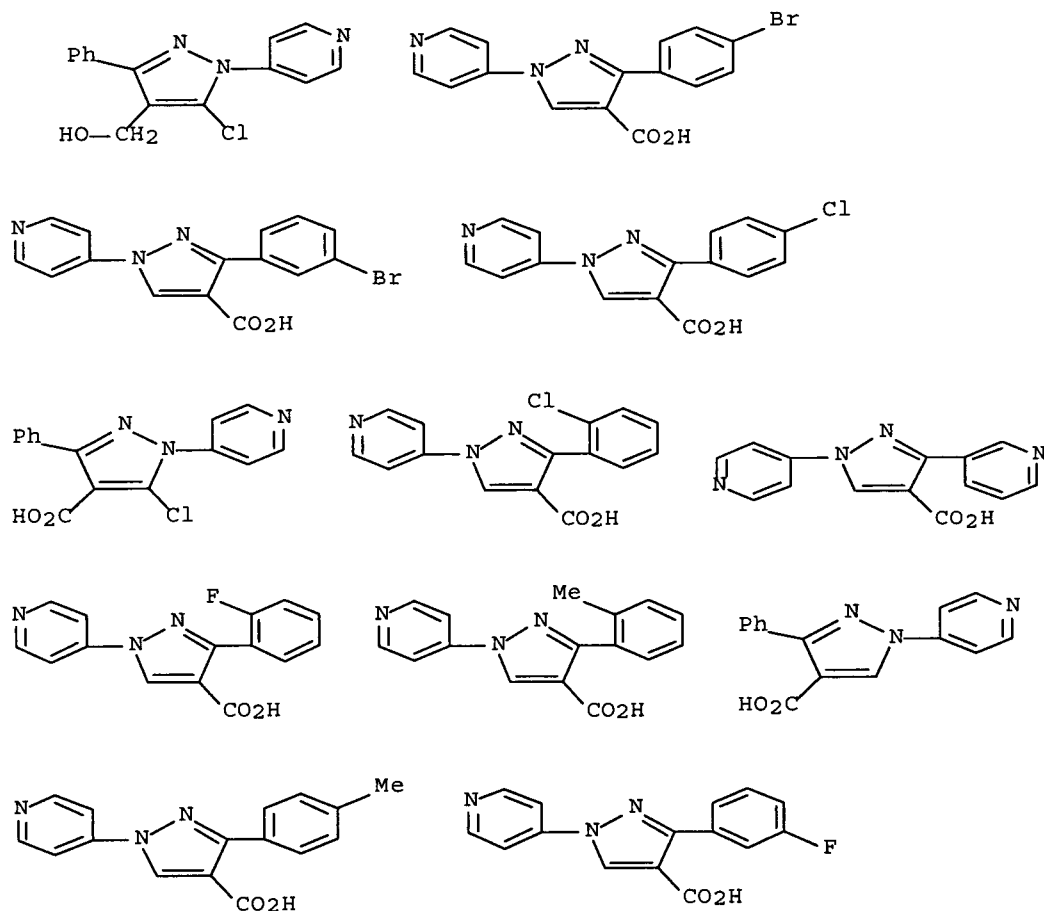
p) R^3 不為視情況經取代之

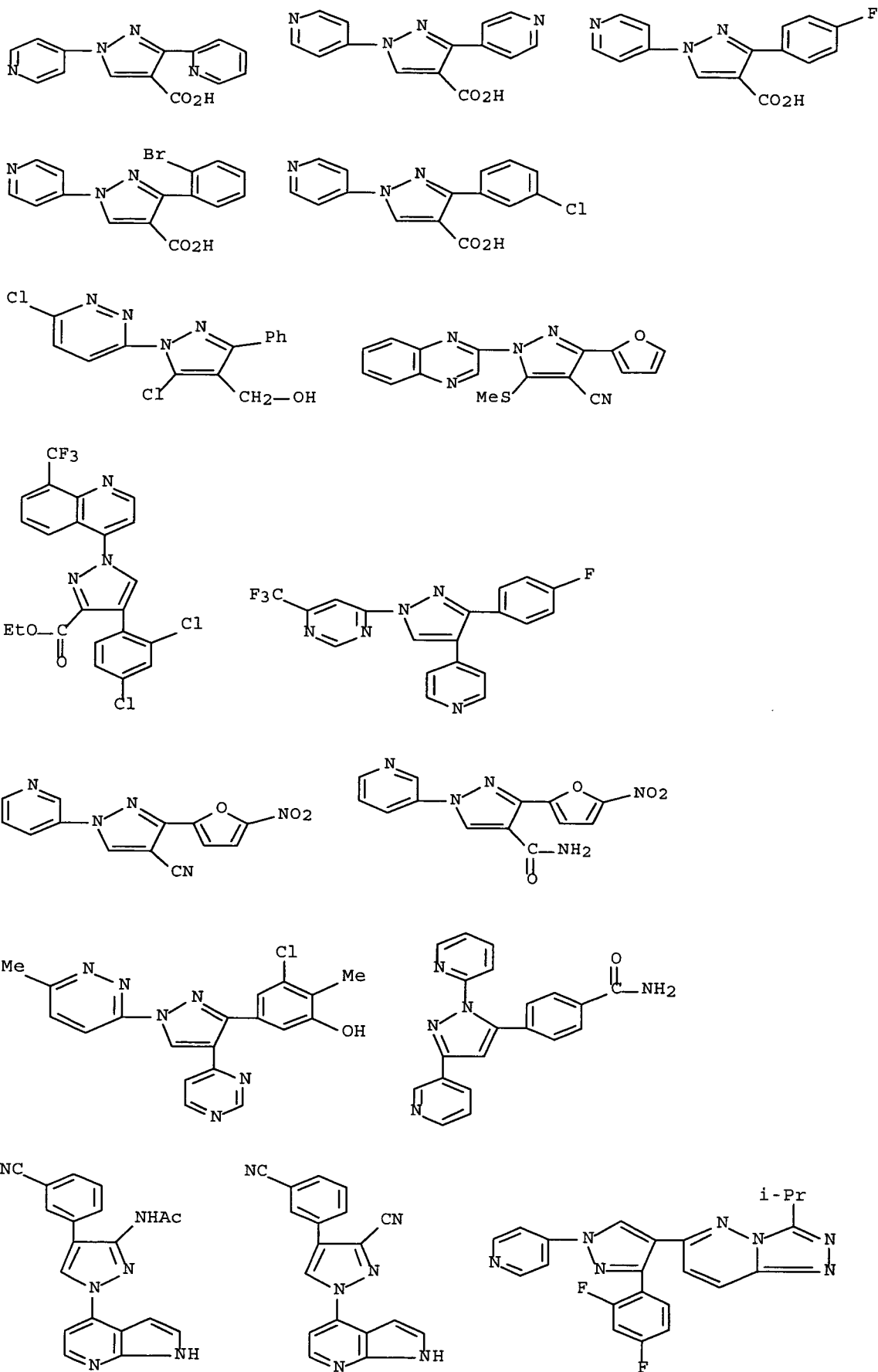


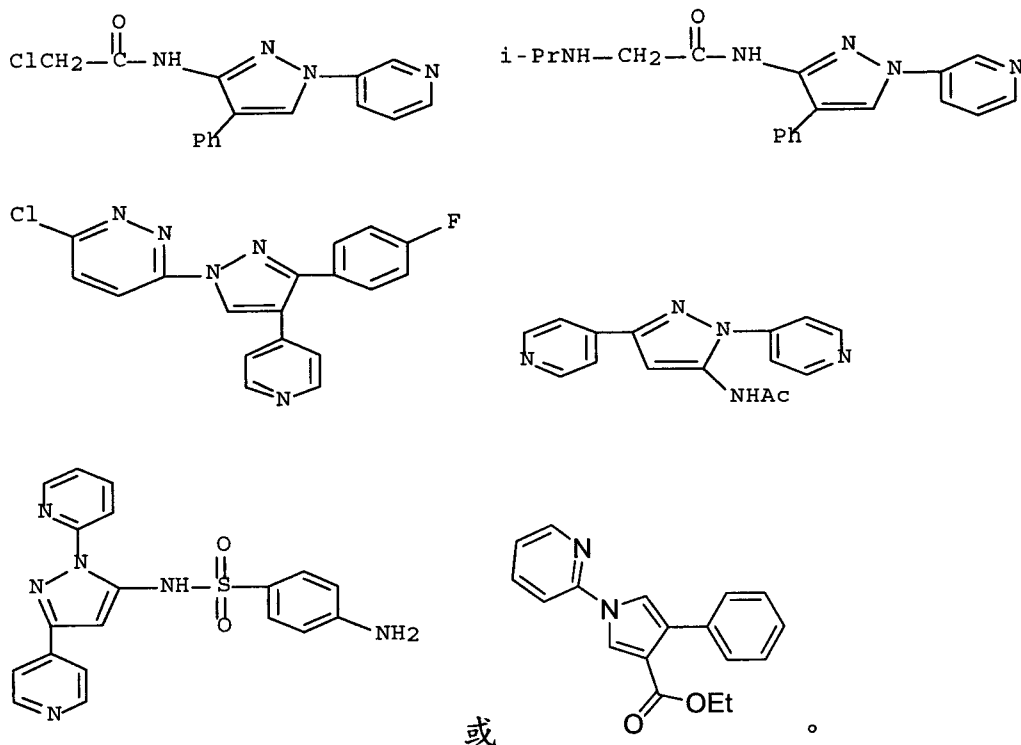
q) 當 $-G_5-G_6-G_7-G_8-G_9$ 為 $-CR^3=C-C=CR^3-N$ 時，則 R^1 不為 $-CN$ ；

r) 當 $-G_5-G_6-G_7-G_8-G_9$ 為 $-CR^3=C-C=CR^3-N$ 且 Hy 為喹啉基時， R^2 不為環丙基；

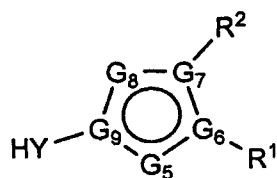
s) 該化合物不為：







在另一態樣中，本發明化合物係由式 **IB** 表示：



IB

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$-G_5-G_6-G_7-G_8-G_9$ 為 $-CR^3=C-C=N-N$ 、 $-N=C-C=CR^3-N$ 或 $-CR^3=C-C=CR^3-N$ ；

R^3 在每次出現時獨立地為氫、 $-CN$ 、鹵素、 $-Z-R^5$ 、或視情況經取代之選自 C_{1-6} 脂族基及 3 至 10 員環脂族基之基團，其中：

Z 係選自視情況經取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈、 $-O-$ 、 $-N(R^{3a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{3a}-$ 、 $-N(R^{3a})C(O)-$ 、 $-N(R^{3a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{3a}-$ 、 $-N(R^{3a})S(O)_2-$ 、

$\text{OC(O)N(R}^{3a}\text{)-}$ 、 $-\text{N(R}^{3a}\text{)C(O)NR}^{3a}\text{-}$ 、 $-\text{N(R}^{3a}\text{)S(O)}_2\text{N(R}^{3a}\text{)-}$ 或 $-\text{OC(O)-}$ ；

R^{3a} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，且

R^5 為視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^1 為 $-\text{C(O)N(R}^4\text{)}_2$ 、 $-\text{C(O)OR}^4$ 、 $-\text{C(NH)N(R}^4\text{)}_2$ 、 $-\text{NHCOR}^4$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{NHCON(R}^4\text{)}_2$ 、 $-\text{NHCOOR}^4$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{N(R}^4\text{)}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N(R}^4\text{)}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4_2$ 、 $-\text{CONHC(=NH)N(R}^4\text{)}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{OR}^4$ 或 CY，其中 CY 為視情況經取代之選自以下之基團：3至7員環脂族基；具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基；5至6員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；其中：

R^4 為氫、 $-\text{OH}$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或

R^4 為 $-\text{Z}_2\text{-R}^6$ ，其中：

Z_2 係選自視情況經取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈、 $-\text{S(O)-}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{-}$ 、 $-\text{C(O)-}$ 、 $-\text{CO}_2\text{-}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{4a}\text{-}$ 、 $-\text{C(NH)-}$ 或 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{4a}\text{-}$ ，

R^{4a} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，且

R^6 為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族

基、 $-\text{NH}_2$ 、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或

兩次出現之 R^4 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個獨立地選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^2 為視情況經取代之選自以下之基團：3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，其中 R^2 視情況經1-4次出現之 R^{2a} 取代，其中 R^{2a} 在每次出現時獨立地為 $-\text{R}^{12a}$ 、 $-\text{T}_2-\text{R}^{12d}$ 、 $-\text{T}_2-\text{R}^{12a}$ 或 $-\text{V}_2-\text{T}_2-\text{R}^{12d}$ ，且：

R^{12a} 在每次出現時獨立地為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{SR}^{12c}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ ，或兩次出現之 R^{12b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^{12b} 在每次出現時獨立地為氮或視情況經取代之選自以下之基團： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至

10員雜芳基；

R^{12c} 在每次出現時獨立地為視情況經取代之選自以下之基團： C_1 - C_6 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{12d} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

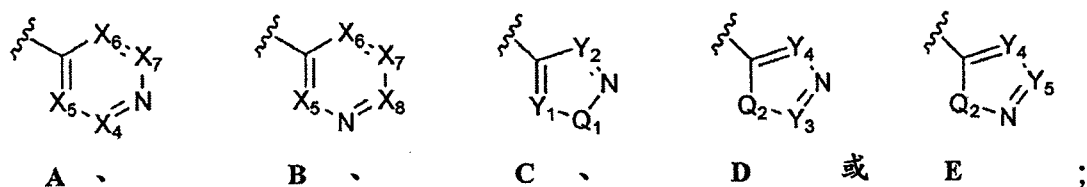
R^{12e} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基；

V_2 在每次出現時獨立地為 $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{12e})-O-$ ；且

T_2 為視情況經取代之 C_1 - C_6 伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況由 $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{13})-O-$ 中斷，或其中 T_2 或其一部分視情況形成視情況經取代之3至7員環脂族基或雜環基環的一部分，其中 R^{13} 為氫或視情況經取

代之 C_{1-4} 脂族基；且

HY為視情況經取代之選自以下之基團：



其中 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 及 X_8 在每次出現時獨立地為 $-CR^{10}$ 或N，其限制條件為不超過一次出現之 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 及 X_8 為N，且至少兩次出現之 CR^{10} 為CH；

Q_1 及 Q_2 在每次出現時獨立地為S、O或 $-NR^9$ ；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_6 、 Y_7 及 Y_8 在每次出現時為 $-CR^{10}$ ；

或其中兩個相鄰出現之 X_4 與 X_5 、 X_6 與 X_7 、 X_7 與 X_8 、 Y_1 與 Q_1 、 Y_3 與 Q_2 、或 Y_4 與 Y_5 連同其所結合之原子一起形成視情況經取代之選自5至6員芳基或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至6員雜芳基的稠合基團；

其中 R^{10} 為 $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ 或 $-V_1-T_1-R^{10b}$ ，其中：

V_1 為 $-NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}-C(O)-$ 、 $-NR^{11}-C(S)-$ 、 $-NR^{11}-C(NR^{11})-$ 、 $-NR^{11}C(O)O-$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(O)S-$ 、 $-NR^{11}C(S)O-$ 、 $-NR^{11}C(S)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(S)S-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})O-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2NR^{11}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{11}-$ 、 $-C(O)NR^{11}O-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-SO_2NR^{11}-$ ；

R^{10a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以

下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

T₁為視情況經取代之C₁-C₆伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況由-N(R¹¹)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R¹¹)-、-S(O)₂N(R¹¹)-、-OC(O)N(R¹¹)-、-N(R¹¹)C(O)-、-N(R¹¹)SO₂-、-N(R^{11a})C(O)O-、-N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})-、-N(R^{10a})S(O)₂N(R^{10a})-、-OC(O)-或-C(O)N(R¹¹)-O-中斷，或其中T₁形成視情況經取代之3至7員環脂族基或雜環基環的一部分；

R^{10b}在每次出現時獨立地為氫、鹵素、-CN、-NO₂、-N(R¹¹)₂、-OR^{10a}、-SR^{10a}、-S(O)₂R^{10a}、-C(O)R^{10a}、-C(O)OR^{10a}、-C(O)N(R¹¹)₂、-S(O)₂N(R¹¹)₂、-OC(O)N(R¹¹)₂、-N(R¹¹)C(O)R^{10a}、-N(R¹¹)SO₂R^{10a}、-N(R¹¹)C(O)OR^{10a}、-N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)₂或-N(R¹¹)SO₂N(R¹¹)₂、或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{10c}在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至

10員雜芳基，或

R^{10a} 與 R^{10b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個獨立地選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^{11} 在每次出現時獨立地為氫、 $-C(O)R^{11a}$ 、 $-CO_2R^{11a}$ 、 $-C(O)N(R^{11a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11a})-OR^{11a}$ 、 $-SO_2R^{11a}$ 、 $-SO_2N(R^{11a})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{11a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^9 在每次出現時獨立地為氫、 $-C(O)R^{9a}$ 、 $-CO_2R^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{9b})_2$ 、 $-SO_2R^{9a}$ 、 $-SO_2N(R^{9b})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{9a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至

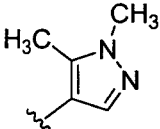
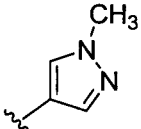
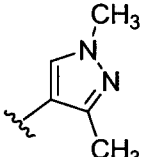
10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{9b} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或兩次出現之 R^{9b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之選自以下之基團：具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至6員雜環基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；且

其限制條件為 R^1 不為未經取代之苯基或僅經一個或兩個選自甲基、第三丁基、 $-CF_3$ 或鹵素之基團取代的苯基；且

R^1 、 R^2 及 Hy 不全部同時為吡啶基；且

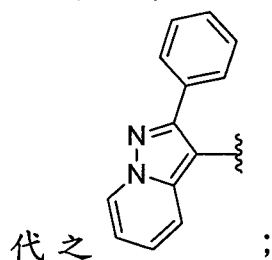
其限制條件為：

a) 當 Hy 係選自 、 或  時，則

R^1 與 R^2 皆不與 Hy 相同；

b) 當 Hy 為噻嗪基且 R^2 為苯基時， R^1 不為 $-CO_2Et$ ；

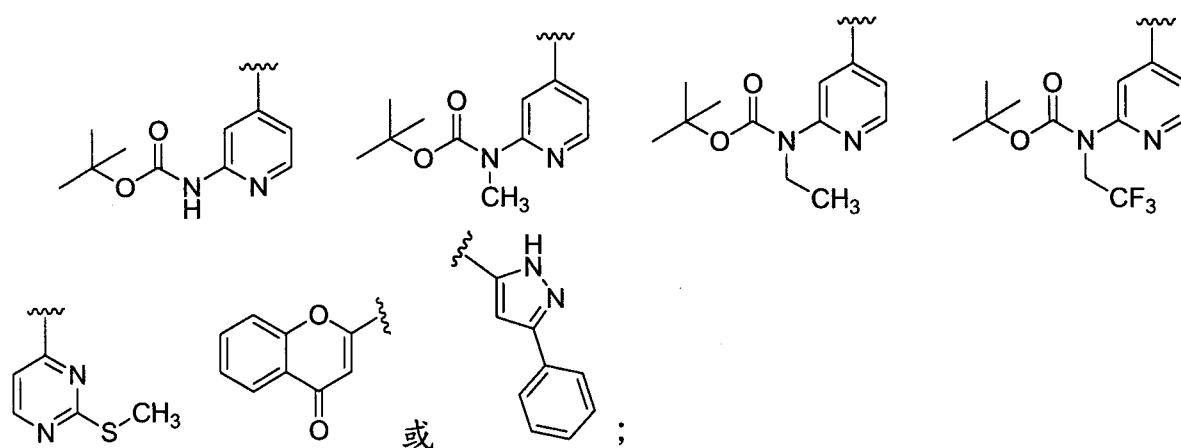
c) Hy 不為經含硫基團取代之喹啉基、或視情況經取



d) 當 R^1 為 $-CO_2H$ 時，則 R^2 不為視情況經取代之選自噻吩

基、呋喃基或環己基之環；

e) R^1 不為視情況經取代之選自以下之環：

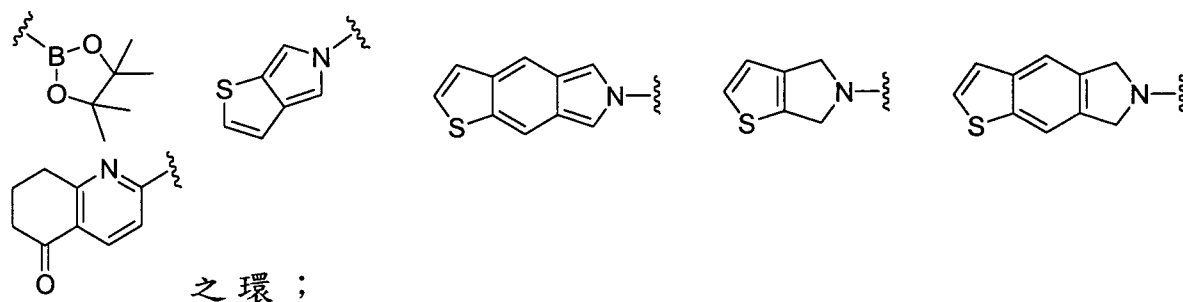


f) R^1 不為經 $-C(O)N(H)C(H)(\text{苄基}-OH)C(O)NH_2$ 取代之苯基；

g) R^1 不為 $-NHC(O)CH_2N(\text{異丙基})C(O)-$ ；

h) R^1 不為視情況經取代之 $-CH_2NH-$ 吡啶基；

i) R^1 與 R^2 皆不為視情況經取代之選自二苯并呋喃或



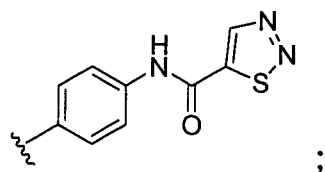
j) 當 R^1 或 R^2 為環丙基時，則 R^1 或 R^2 中之另一者不為經 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ 取代之苯基；

k) 當 R^2 為環丙基時， R^3 不為氯；

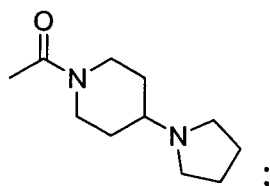
l) 當 R^2 為視情況經取代之苯基時， R^1 與 R^3 不皆為 $-CO_2CH_3$ 或 $-CH_2OH$ ；

m) 當 R^2 為二氯苯基時，則 R^1 不為視情況經取代之環丁基或 $-CH_2-NH-CH_2-$ ；

n) R^2 不為視情況經取代之

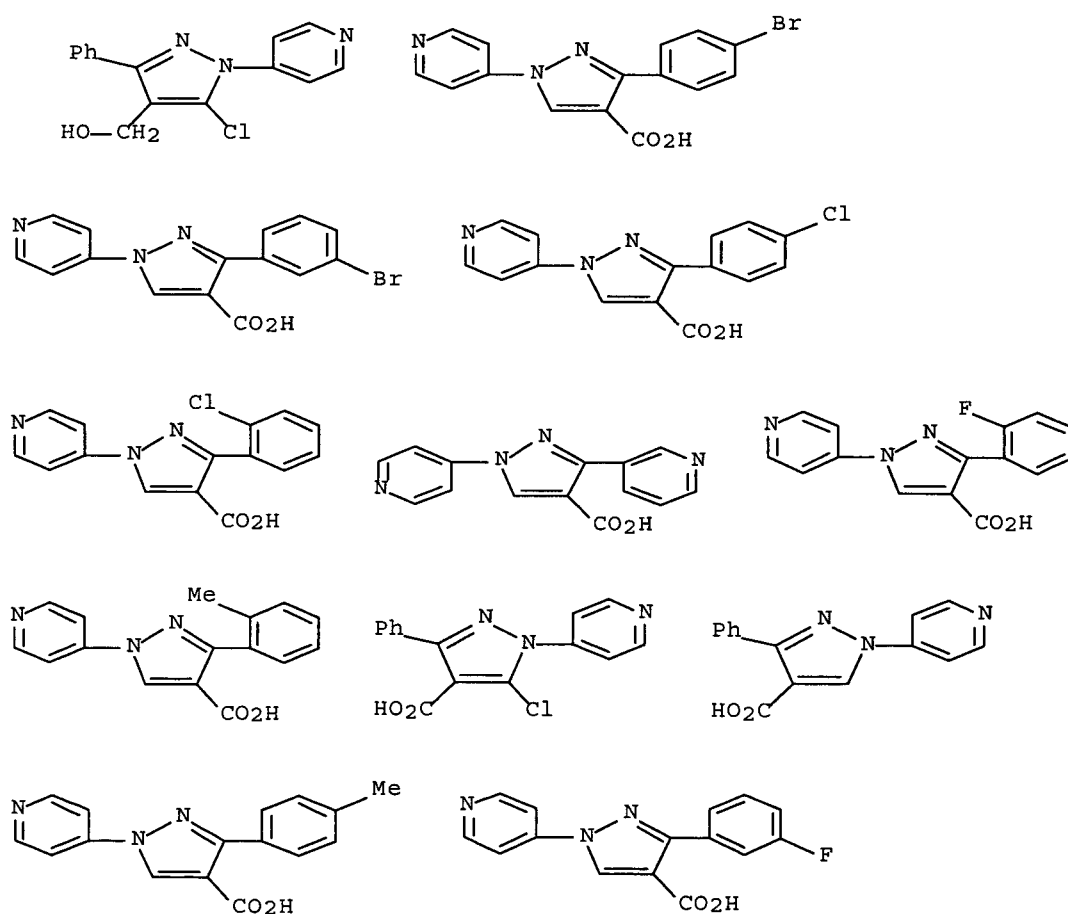


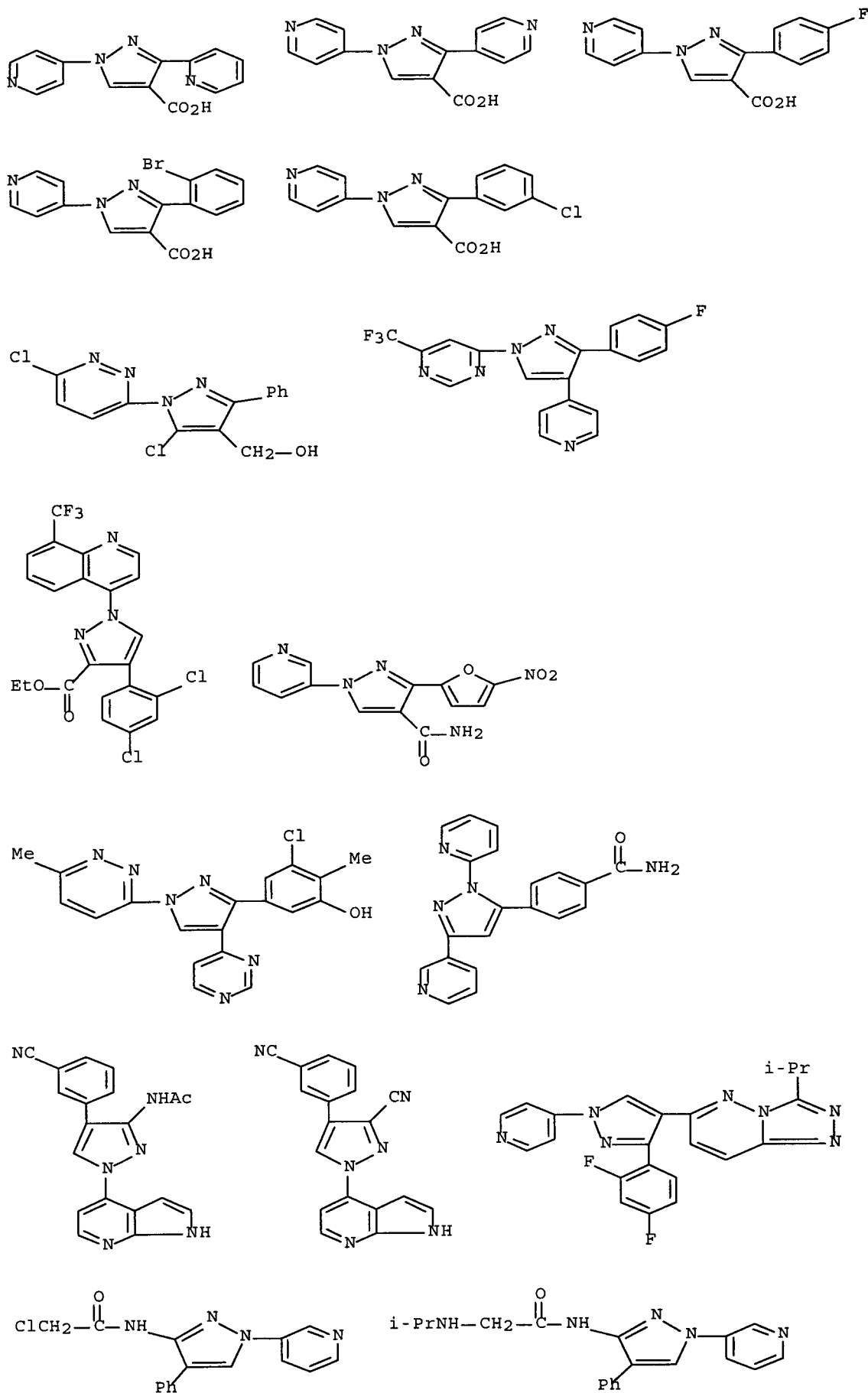
o) R^3 不為視情況經取代之

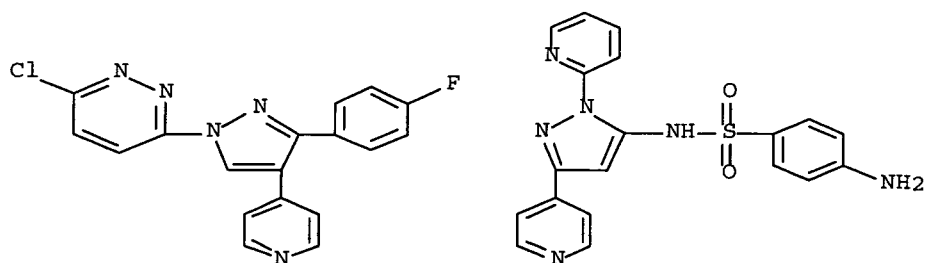


p) 當 $-G_5-G_6-G_7-G_8-G_9$ 為 $-CR^3=C-C=CR^3-N$ 且 Hy 為喹啉基時， R^2 不為環丙基；

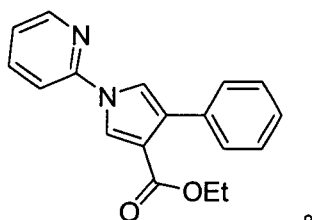
q) 該化合物不為：



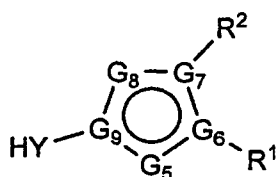




或



在另一態樣中，本發明化合物係由式 **IB** 表示：

**IB**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$-G_5-G_6-G_7-G_8-G_9$ 為 $-CR^3=C-C=N-N$ 、 $-N=C-C=CR^3-N$ 或 $-CR^3=C-C=CR^3-N$ ；

R^3 在每次出現時獨立地為氫、 $-CN$ 、鹵素、 $-Z-R^5$ 、或視情況經取代之選自 C_{1-6} 脂族基及 3 至 10 員環脂族基之基團，其中：

Z 係選自視情況經取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈、 $-O-$ 、 $-N(R^{3a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{3a}-$ 、 $-N(R^{3a})C(O)-$ 、 $-N(R^{3a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{3a}-$ 、 $-N(R^{3a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{3a})-$ 、 $-N(R^{3a})C(O)NR^{3a}-$ 、 $-N(R^{3a})S(O)_2N(R^{3a})-$ 或 $-OC(O)-$ ；

R^{3a} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，且

R^5 為視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^1 為 -CN、-C(O)N(R⁴)₂、-C(O)OR⁴¹、-C(NH)N(R⁴)₂、-NHCOR⁴、-NHSO₂R⁴、-NHCON(R⁴)₂、-NHCOOR⁴、-NHSO₂N(R⁴)₂、-CH₂OH、-CH₂N(R⁴)₂、-CH₂NHC(O)CH₃、-SO₂NR⁴₂、-CONHC(=NH)N(R⁴)₂、-NHSO₂OR⁴ 或 CY，其中 CY 為視情況經取代之選自以下之基團：3至7員環脂族基；具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基；5至6員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；其中：

R^{41} 為視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^4 為氫、-OH、或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或

R^4 為 -Z₂-R⁶，其中：

Z₂ 係選自視情況經取代之 C₁₋₃ 伸烷基鏈、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CO₂-、-C(O)NR^{4a}-、-C(NH)- 或 -S(O)₂NR^{4a}-，

R^{4a} 為氫或視情況經取代之 C₁₋₄ 脂族基，且

R^6 為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族

基、 $-\text{NH}_2$ 、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或

兩次出現之 R^4 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個獨立地選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^2 為視情況經取代之選自以下之基團：3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，其中 R^2 視情況經1-4次出現之 R^{2a} 取代，其中 R^{2a} 在每次出現時獨立地為 $-\text{R}^{12a}$ 、 $-\text{T}_2-\text{R}^{12d}$ 、 $-\text{T}_2-\text{R}^{12a}$ 或 $-\text{V}_2-\text{T}_2-\text{R}^{12d}$ ，且：

R^{12a} 在每次出現時獨立地為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{SR}^{12c}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ ，或兩次出現之 R^{12b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^{12b} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至

10員雜芳基；

R^{12c} 在每次出現時獨立地為視情況經取代之選自以下之基團：C₁-C₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{12d} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

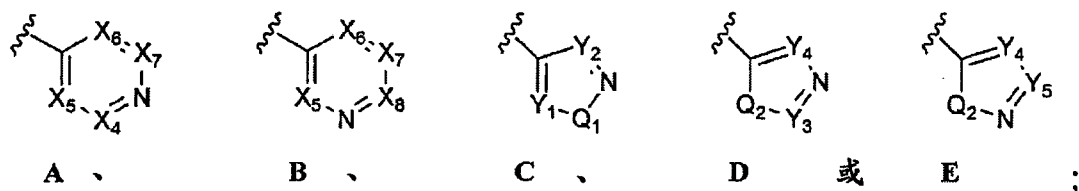
R^{12e} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之C₁₋₆脂族基；

V_2 在每次出現時獨立地為-N(R^{12e})-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R^{12e})-、-S(O)₂N(R^{12e})-、-OC(O)N(R^{12e})-、-N(R^{12e})C(O)-、-N(R^{12e})SO₂-、-N(R^{12e})C(O)O-、-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-、-N(R^{12e})SO₂N(R^{12e})-、-OC(O)-或-C(O)N(R^{12e})-O-；且

T_2 為視情況經取代之C₁-C₆伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況由-N(R^{13})-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R^{13})-、-S(O)₂N(R^{13})-、-OC(O)N(R^{13})-、-N(R^{13})C(O)-、-N(R^{13})SO₂-、-N(R^{13})C(O)O-、-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-、-N(R^{13})S(O)₂N(R^{13})-、-OC(O)-或-C(O)N(R^{13})-O-中斷，或其中 T_2 或其一部分視情況形成視情況經取代之3至7員環脂族基或雜環基環的一部分，其中 R^{13} 為氫或視情況經取

代之 C_{1-4} 脂族基；且

HY為視情況經取代之選自以下之基團：



其中 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 及 X_8 在每次出現時獨立地為 $-CR^{10}$ 或N，其限制條件為不超過一次出現之 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 及 X_8 為N，且至少兩次出現之 CR^{10} 為CH；

Q_1 及 Q_2 在每次出現時獨立地為S、O或 $-NR^9$ ；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_6 、 Y_7 及 Y_8 在每次出現時為 $-CR^{10}$ ；

或其中兩個相鄰出現之 X_4 與 X_5 、 X_6 與 X_7 、 X_7 與 X_8 、 Y_1 與 Q_1 、 Y_3 與 Q_2 、或 Y_4 與 Y_5 連同其所結合之原子一起形成視情況經取代之選自5至6員芳基或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至6員雜芳基的稠合基團；

其中 R^{10} 為 $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ 或 $-V_1-T_1-R^{10b}$ ，其中：

V_1 為 $-NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}-C(O)-$ 、 $-NR^{11}-C(S)-$ 、 $-NR^{11}-C(NR^{11})-$ 、 $-NR^{11}C(O)O-$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(O)S-$ 、 $-NR^{11}C(S)O-$ 、 $-NR^{11}C(S)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(S)S-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})O-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2NR^{11}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{11}-$ 、 $-C(O)NR^{11}O-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-SO_2NR^{11}-$ ；

R^{10a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以

下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

T₁為視情況經取代之C₁-C₆伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況由-N(R¹¹)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R¹¹)-、-S(O)₂N(R¹¹)-、-OC(O)N(R¹¹)-、-N(R¹¹)C(O)-、-N(R¹¹)SO₂-、-N(R^{11a})C(O)O-、-N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})-、-N(R^{10a})S(O)₂N(R^{10a})-、-OC(O)-或-C(O)N(R¹¹)-O-中斷，或其中T₁形成視情況經取代之3至7員環脂族基或雜環基環的一部分；

R^{10b}在每次出現時獨立地為氮、鹵素、-CN、-NO₂、-N(R¹¹)₂、-OR^{10a}、-SR^{10a}、-S(O)₂R^{10a}、-C(O)R^{10a}、-C(O)OR^{10a}、-C(O)N(R¹¹)₂、-S(O)₂N(R¹¹)₂、-OC(O)N(R¹¹)₂、-N(R¹¹)C(O)R^{10a}、-N(R¹¹)SO₂R^{10a}、-N(R¹¹)C(O)OR^{10a}、-N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)₂或-N(R¹¹)SO₂N(R¹¹)₂、或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{10c}在每次出現時獨立地為氮或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至

10員雜芳基，或

R^{10a} 與 R^{10b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個獨立地選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^{11} 在每次出現時獨立地為氫、 $-C(O)R^{11a}$ 、 $-CO_2R^{11a}$ 、 $-C(O)N(R^{11a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11a})-OR^{11a}$ 、 $-SO_2R^{11a}$ 、 $-SO_2N(R^{11a})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{11a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^9 在每次出現時獨立地為氫、 $-C(O)R^{9a}$ 、 $-CO_2R^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{9b})_2$ 、 $-SO_2R^{9a}$ 、 $-SO_2N(R^{9b})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{9a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至

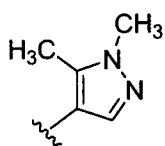
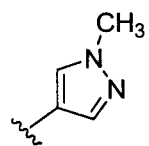
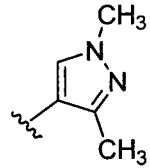
10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{9b} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或兩次出現之 R^{9b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之選自以下之基團：具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至6員雜環基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；且

其限制條件為 R^1 不為未經取代之苯基或僅經一個或兩個選自甲基、第三丁基、-CF₃或鹵素之基團取代的苯基；且

R^1 、 R^2 及Hy不全部同時為吡啶基；且

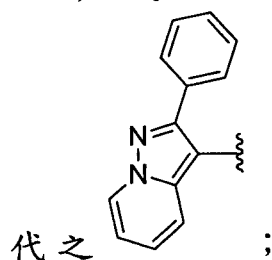
其限制條件為：

a) 當Hy係選自 、 或  時，則

R^1 與 R^2 皆不與Hy相同；

b) 當Hy為噻嗪基且 R^2 為苯基時， R^1 不為-CO₂Et；

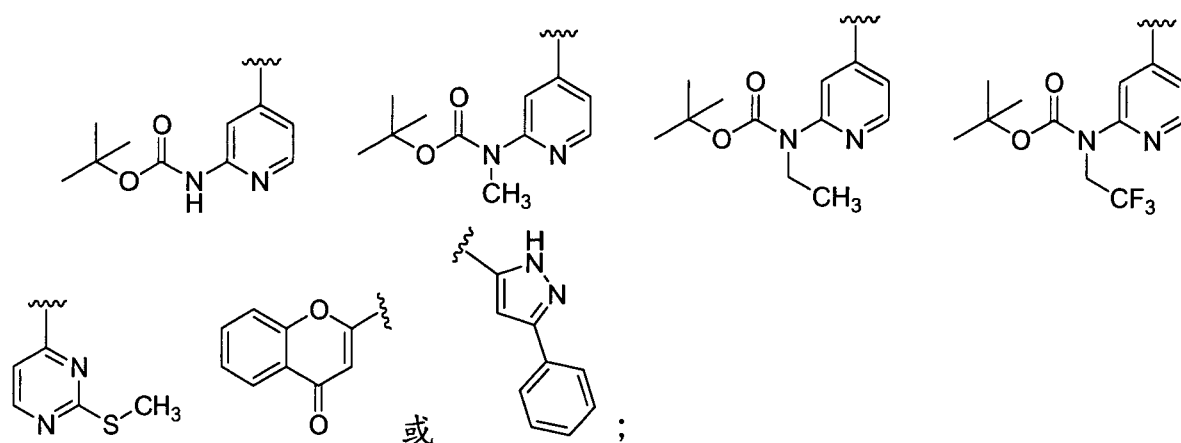
c) Hy不為經含硫基團取代之喹啉基、或視情況經取



d) 當 R^1 為CN時，則 R^2 不為未經取代之環丙基、或視情況

經取代之選自 - 苯基 -NH-CH₂- 苯基、- 苯基 -NH-CH₂- 吡啶基、- 苯基 -NH-C(O)- 苯基或 - 苯基 -NH-C(O)- 吡啶基之環；

e) R¹ 不為視情況經取代之選自以下之環：

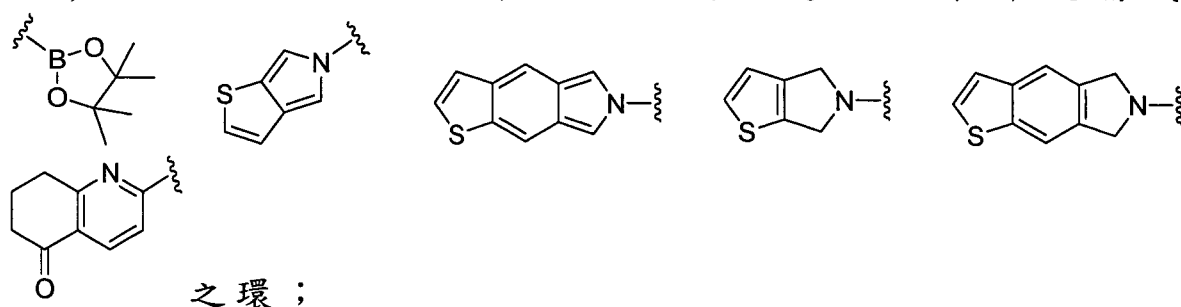


f) R¹ 不為經 -C(O)N(H)C(H)(苄基-OH)C(O)NH₂ 取代之苯基；

g) R¹ 不為 -NHC(O)CH₂N(異丙基)C(O)-；

h) R¹ 不為視情況經取代之 -CH₂NH- 吡啶基；

i) R¹ 與 R² 皆不為視情況經取代之選自二苯并呋喃或



j) 當 R¹ 或 R² 為環丙基時，則 R¹ 或 R² 中之另一者不為經 -CF₃ 或 -OCF₃ 取代之苯基；

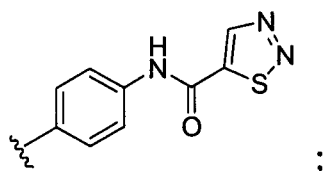
k) 當 R² 為環丙基時，R³ 不為氯；

l) 當 R² 為視情況經取代之苯基時，R¹ 與 R³ 不皆為 -CO₂CH₃ 或 -CH₂OH；

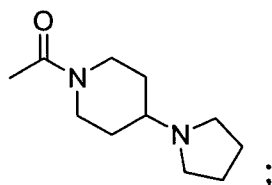
m) 當 R² 為二氯苯基時，則 R¹ 不為視情況經取代之環丁基

或 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ；

n) R^2 不為視情況經取代之



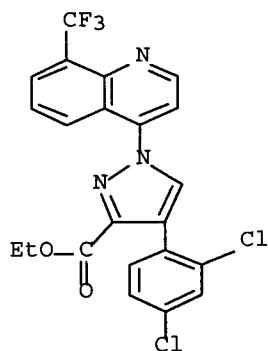
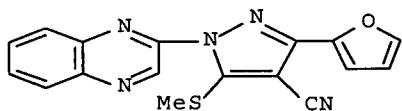
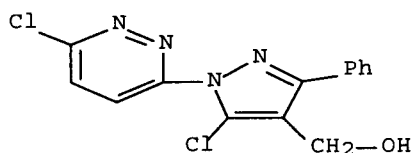
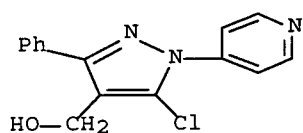
o) R^3 不為視情況經取代之

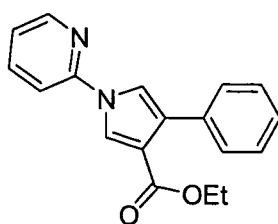
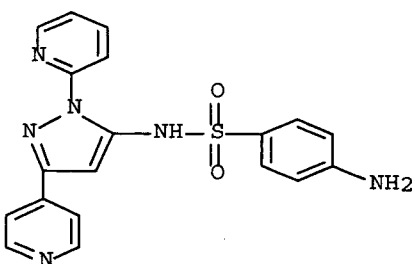
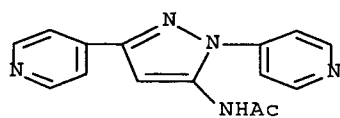
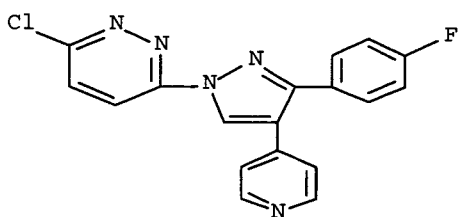
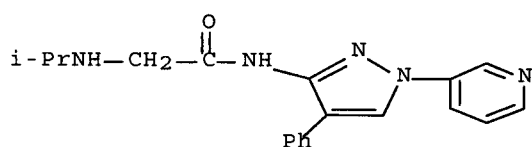
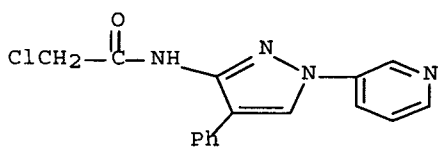
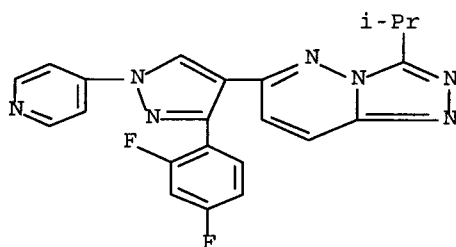
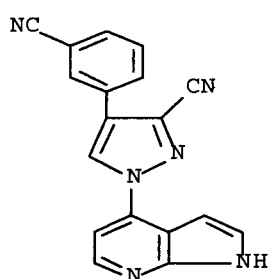
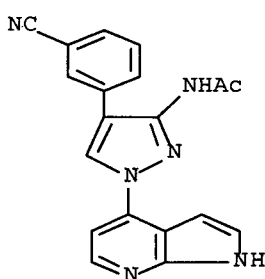
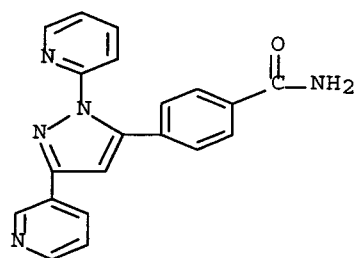
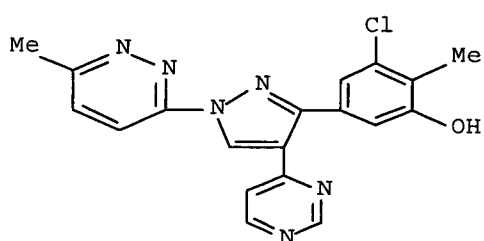
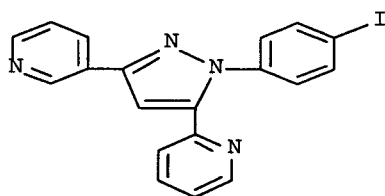
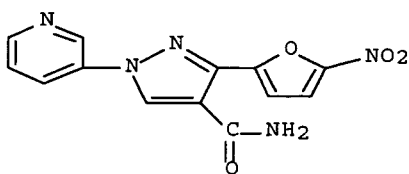
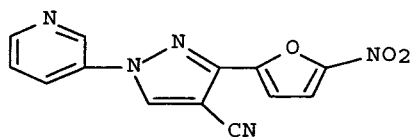
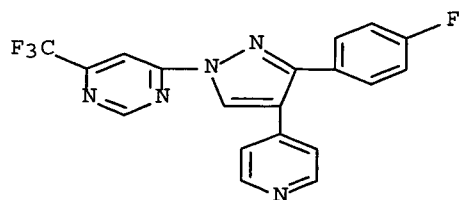


p) 當 $-\text{G}_5-\text{G}_6-\text{G}_7-\text{G}_8-\text{G}_9$ 為 $-\text{CR}^3=\text{C}-\text{C}=\text{CR}^3-\text{N}$ 時，則 R^1 不為 $-\text{CN}$ ；

q) 當 $-\text{G}_5-\text{G}_6-\text{G}_7-\text{G}_8-\text{G}_9$ 為 $-\text{CR}^3=\text{C}-\text{C}=\text{CR}^3-\text{N}$ 且 Hy 為喹啉基時， R^2 不為環丙基 ；

r) 該化合物不為：

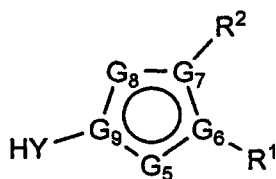




或

。

在另一態樣中，本發明化合物係由式 **IB** 表示：



IB

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$-G_5-G_6-G_7-G_8-G_9$ 為 $-CR^3=C-C=N-N$ 、 $-N=C-C=CR^3-N$ 或 $-CR^3=C-C=CR^3-N$ ；

R^3 在每次出現時獨立地為氫、 $-CN$ 、鹵素、 $-Z-R^5$ 、或視情況經取代之選自 C_{1-6} 脂族基及 3 至 10 員環脂族基之基團，其中：

Z 係選自視情況經取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈、 $-O-$ 、 $-N(R^{3a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{3a}-$ 、 $-N(R^{3a})C(O)-$ 、 $-N(R^{3a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{3a}-$ 、 $-N(R^{3a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{3a})-$ 、 $-N(R^{3a})C(O)NR^{3a}-$ 、 $-N(R^{3a})S(O)_2N(R^{3a})-$ 或 $-OC(O)-$ ；

R^{3a} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，且

R^5 為視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 10 員環脂族基、具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 4 至 10 員雜環基、6 至 10 員芳基、或具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 5 至 10 員雜芳基；

R^1 為 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(NH)N(R^4)_2$ 、 $-NHCOR^4$ 、 $-NH SO_2 R^4$ 、 $-NH CON(R^4)_2$ 、 $-NH COOR^4$ 、 $-NH SO_2 N(R^4)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2N(R^4)_2$ 、 $-CH_2NHC(O)CH_3$ 、

$-\text{SO}_2\text{NR}^4_2$ 、 $-\text{CONHC}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{OR}^4$ 或 CY ，其中 CY 為視情況經取代之選自以下之基團：3至7員環脂族基；具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基；5至6員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；其中：

R^4 為氮、 $-\text{OH}$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或

R^4 為 $-\text{Z}_2-\text{R}^6$ ，其中：

Z_2 係選自視情況經取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4a}-$ 、 $-\text{C}(\text{NH})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{4a}-$ ，

R^{4a} 為氮或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，且

R^6 為氮或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、 $-\text{NH}_2$ 、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或

兩次出現之 R^4 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個獨立地選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^2 為視情況經取代之選自以下之基團：3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，其中 R^2 視情況經1-4次出現

之 R^{2a} 取代，其中 R^{2a} 在每次出現時獨立地為 $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ 、 $-T_2-R^{12a}$ 或 $-V_2-T_2-R^{12d}$ ，且：

R^{12a} 在每次出現時獨立地為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{SR}^{12c}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ ，或兩次出現之 R^{12b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有 0-1 個選自氮、氧或硫之額外雜原子的 4 至 7 員雜環基環；

R^{12b} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基、3 至 10 員環脂族基、具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 4 至 10 員雜環基、6 至 10 員芳基、或具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 5 至 10 員雜芳基；

R^{12c} 在每次出現時獨立地為視情況經取代之選自以下之基團： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基、3 至 10 員環脂族基、具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 4 至 10 員雜環基、6 至 10 員芳基、或具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 5 至 10 員雜芳基；

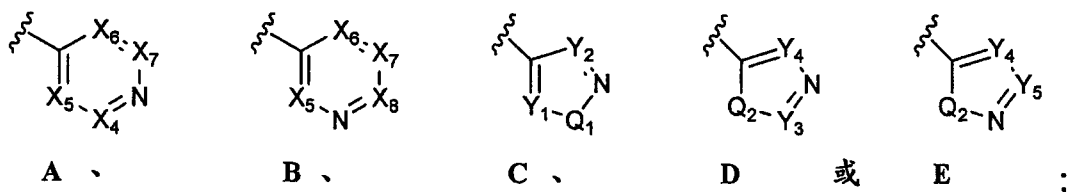
R^{12d} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：3 至 10 員環脂族基、具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 4 至 10 員雜環基、6 至 10 員芳基、或具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 5 至 10 員雜芳基；

R^{12e} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基；

V_2 在每次出現時獨立地為 $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{12e})-O-$ ；且

T_2 為視情況經取代之 C_1-C_6 伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況由 $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{13})-O-$ 中斷，或其中 T_2 或其一部分視情況形成視情況經取代之3至7員環脂族基或雜環基環的一部分，其中 R^{13} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基；且

HY 為視情況經取代之選自以下之基團：



其中 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 及 X_8 在每次出現時獨立地為 $-CR^{10}$ 或 N ，其限制條件為不超過一次出現之 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 及 X_8 為 N ，且至少兩次出現之 CR^{10} 為 CH ；

Q_1 及 Q_2 在每次出現時獨立地為 S 、 O 或 $-NR^9$ ；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_6 、 Y_7 及 Y_8 在每次出現時為-

CR^{10} ;

或其中兩個相鄰出現之 X_4 與 X_5 、 X_6 與 X_7 、 X_7 與 X_8 、 Y_1 與 Q_1 、 Y_3 與 Q_2 、或 Y_4 與 Y_5 連同其所結合之原子一起形成視情況經取代之選自 5 至 6 員芳基或具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 5 至 6 員雜芳基的稠合基團；

其中 R^{10} 為 $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ 或 $-V_1-T_1-R^{10b}$ ，其中：

V_1 為 $-NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}-C(O)-$ 、 $-NR^{11}-C(S)-$ 、 $-NR^{11}-C(NR^{11})-$ 、 $-NR^{11}C(O)O-$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(O)S-$ 、 $-NR^{11}C(S)O-$ 、 $-NR^{11}C(S)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(S)S-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})O-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2NR^{11}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{11}-$ 、 $-C(O)NR^{11}O-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-SO_2NR^{11}-$ ；

R^{10a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 10 員環脂族基、具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 4 至 10 員雜環基、6 至 10 員芳基、或具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 5 至 10 員雜芳基；

T_1 為視情況經取代之 C_1-C_6 伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況由 $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{11})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})-$ 、 $-OC(O)N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})C(O)-$ 、 $-N(R^{11})SO_2-$ 、 $-N(R^{11a})C(O)O-$ 、 $-N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})-$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{11})-O-$ 中斷，或其中 T_1 形成視情況經取代之 3 至 7 員環脂族基或雜環基環

的一部分；

R^{10b} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{OR}^{10a}$ 、 $-\text{SR}^{10a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{SO}_2\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{10c} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，或

R^{10a} 與 R^{10b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個獨立地選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^{11} 在每次出現時獨立地為氫、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11a}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{11a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11a})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11a})-\text{OR}^{11a}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{11a}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11a})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{1a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^9 在每次出現時獨立地為氫、 $-C(O)R^{9a}$ 、 $-CO_2R^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{9b})_2$ 、 $-SO_2R^{9a}$ 、 $-SO_2N(R^{9b})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{9a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

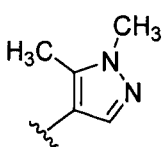
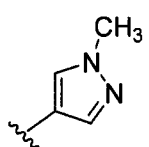
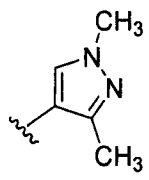
其中 R^{9b} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或兩次出現之 R^{9b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之選自以下之基團：具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至6員雜環基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳

基；且

其限制條件為 R^1 不為視情況經取代之苯基；且

R^1 、 R^2 及 Hy 不全部同時為吡啶基；且

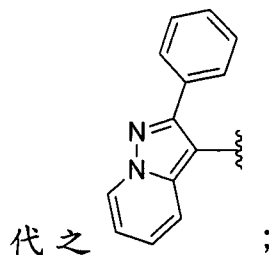
其限制條件為：

a) 當 Hy 係選自 、 或  時，則

R^1 與 R^2 皆不與 Hy 相同；

b) 當 Hy 為噻嗪基且 R^2 為苯基時， R^1 不為 $-\text{CO}_2\text{Et}$ ；

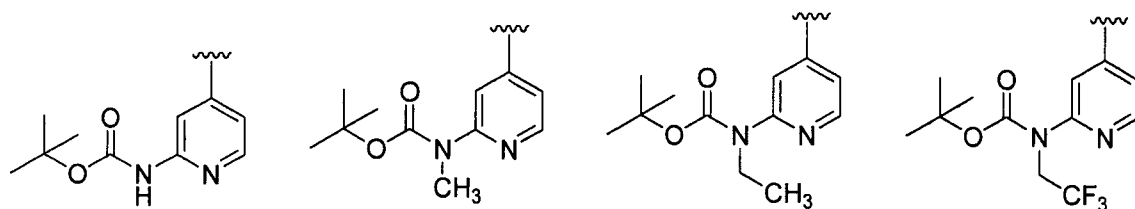
c) Hy 不為經含硫基團取代之喹啉基、或視情況經取

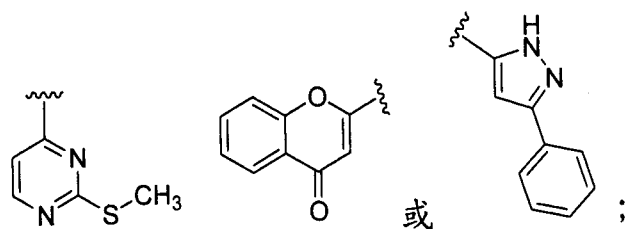


d) 當 R^1 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ 時，則 R^2 不為視情況經取代之選自噻吩基、呋喃基或環己基之環；

e) 當 R^1 為 CN 時，則 R^2 不為未經取代之環丙基、或視情況經取代之選自 - 苯基 - $\text{NH}-\text{CH}_2$ - 苯基、- 苯基 - $\text{NH}-\text{CH}_2$ - 吡啶基、- 苯基 - $\text{NH}-\text{C}(\text{O})$ - 苯基或 - 苯基 - $\text{NH}-\text{C}(\text{O})$ - 吡啶基之環；

f) R^1 不為視情況經取代之選自以下之環：

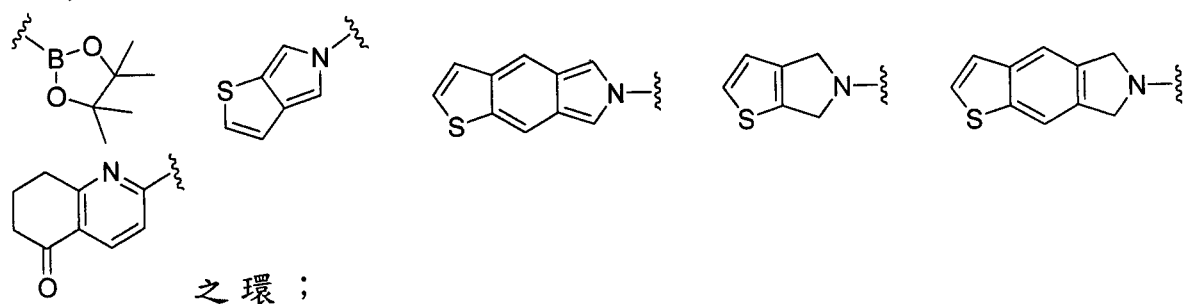




g) R^1 不為 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{異丙基})\text{C}(\text{O})-$ ；

h) R^1 不為視情況經取代之 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 吡啶基；

i) R^1 與 R^2 皆不為視情況經取代之選自二苯并呋喃或



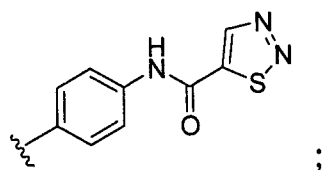
j) 當 R^1 為環丙基時，則 R^2 不為經 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{OCF}_3$ 取代之苯基；

k) 當 R^2 為環丙基時， R^3 不為氯；

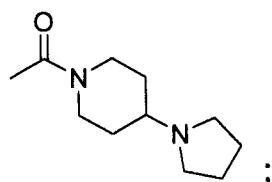
l) 當 R^2 為視情況經取代之苯基時， R^1 與 R^3 不皆為 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ；

m) 當 R^2 為二氯苯基時，則 R^1 不為視情況經取代之環丁基或 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ；

n) R^2 不為視情況經取代之



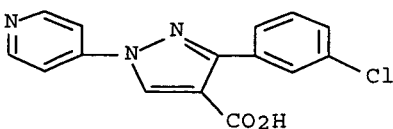
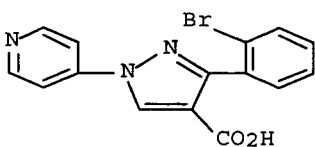
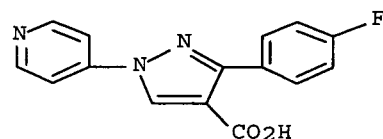
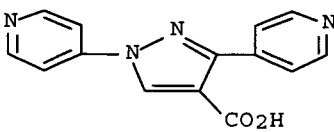
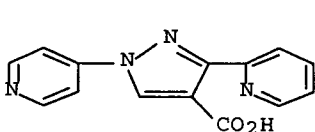
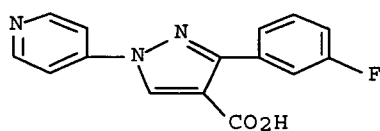
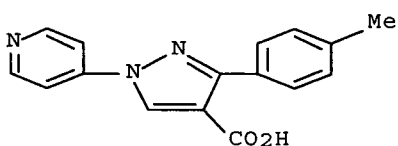
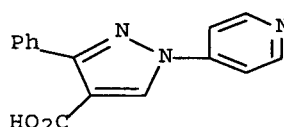
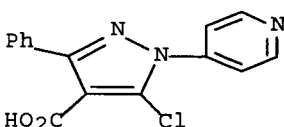
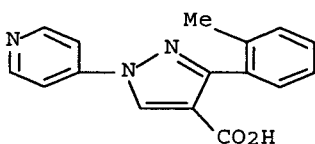
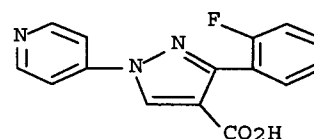
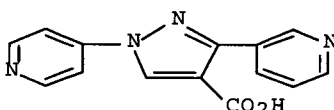
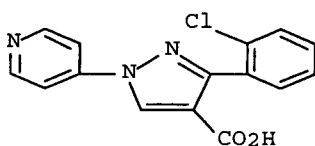
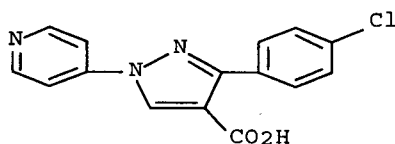
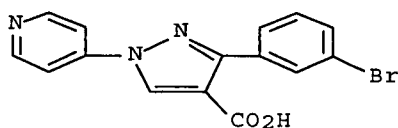
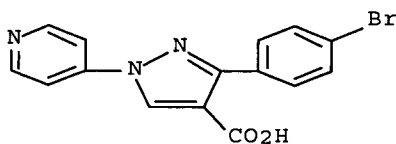
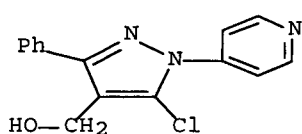
o) R^3 不為視情況經取代之

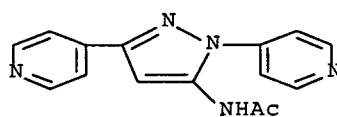
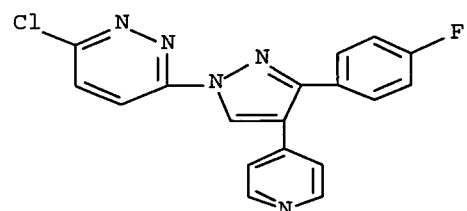
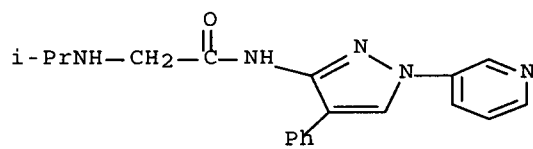
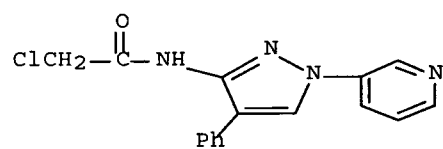
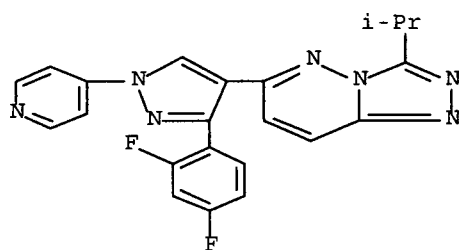
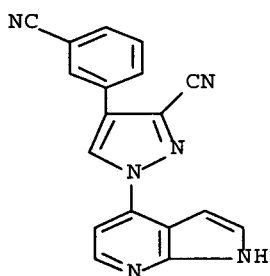
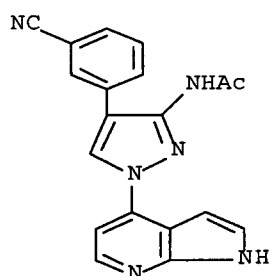
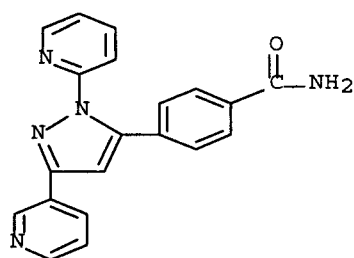
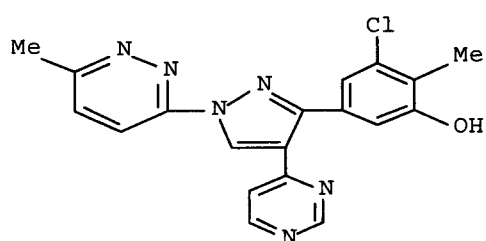
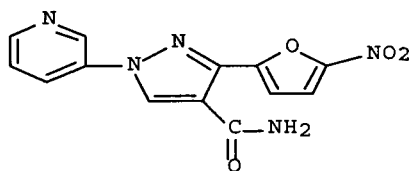
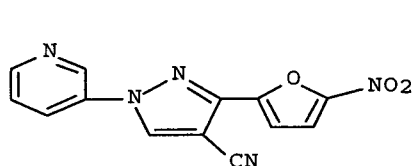
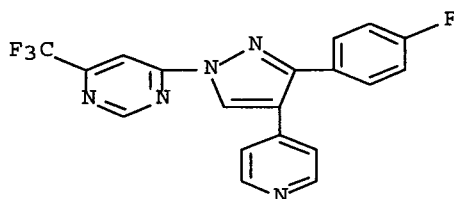
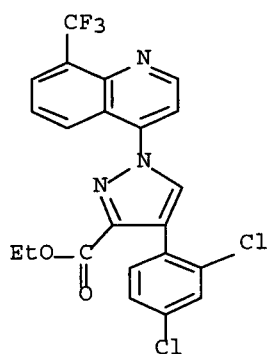
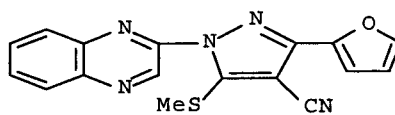
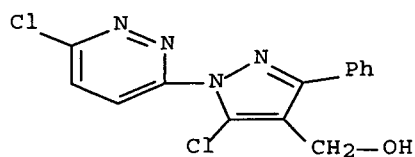


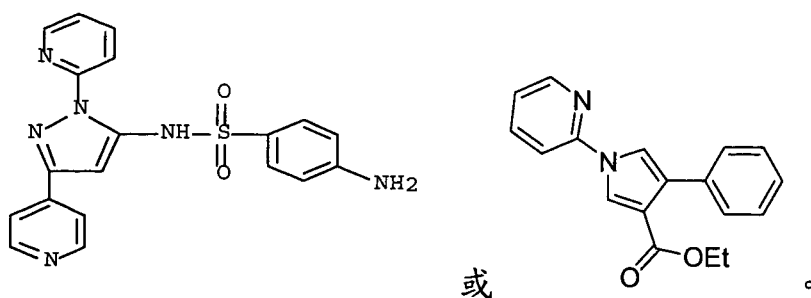
p) 當 $-G_5-G_6-G_7-G_8-G_9$ 為 $-CR^3=C-C=CR^3-N$ 時，則 R^1 不為 $-CN$ ；

q) 當 $-G_5-G_6-G_7-G_8-G_9$ 為 $-CR^3=C-C=CR^3-N$ 且 Hy 為 喹啉基時， R^2 不為環丙基；

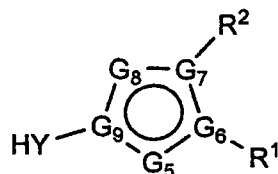
r) 該化合物不為：







在另一態樣中，本發明化合物係由式 **IB** 表示：



IB

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$-G_5-G_6-G_7-G_8-G_9$ 為 $-CR^3=C-C=N-N$ 、 $-N=C-C=CR^3-N$ 或 $-CR^3=C-C=CR^3-N$ ；

R^3 在每次出現時獨立地為氫、 $-CN$ 、鹵素、 $-Z-R^5$ 、或視情況經取代之選自 C_{1-6} 脂族基及 3 至 10 員環脂族基之基團，其中：

Z 係選自視情況經取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈、 $-O-$ 、 $-N(R^{3a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{3a}-$ 、 $-N(R^{3a})C(O)-$ 、 $-N(R^{3a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{3a}-$ 、 $-N(R^{3a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{3a})-$ 、 $-N(R^{3a})C(O)NR^{3a}-$ 、 $-N(R^{3a})S(O)_2N(R^{3a})-$ 或 $-OC(O)-$ ；

R^{3a} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，且

R^5 為視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 10 員環脂族基、具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 4 至 10 員雜環基、6 至 10 員芳基、或具有 1-5 個獨立地

選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^1 為 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NHCOR}^4$ 、 $-\text{NHCOOR}^4$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4_2$ 、 $-\text{CONHC}(\text{=NH})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{OR}^4$ 或 CY ，其中 CY 為視情況經取代之選自以下之基團：3至7員環脂族基；具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基；5至6員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；其中：

R^4 為 氫、 $-\text{OH}$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或

R^4 為 $-\text{Z}_2-\text{R}^6$ ，其中：

Z_2 係選自視情況經取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4a}-$ 、 $-\text{C}(\text{NH})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{4a}-$ ，

R^{4a} 為 氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，且

R^6 為 氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、 $-\text{NH}_2$ 、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或

兩次出現之 R^4 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個獨立地選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^2 為視情況經取代之選自以下之基團：3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，其中 R^2 視情況經1-4次出現之 R^{2a} 取代，其中 R^{2a} 在每次出現時獨立地為 $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ 、 $-T_2-R^{12a}$ 或 $-V_2-T_2-R^{12d}$ ，且：

R^{12a} 在每次出現時獨立地為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{SR}^{12c}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ ，或兩次出現之 R^{12b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^{12b} 在每次出現時獨立地為氮或視情況經取代之選自以下之基團： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{12c} 在每次出現時獨立地為視情況經取代之選自以下之基團： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

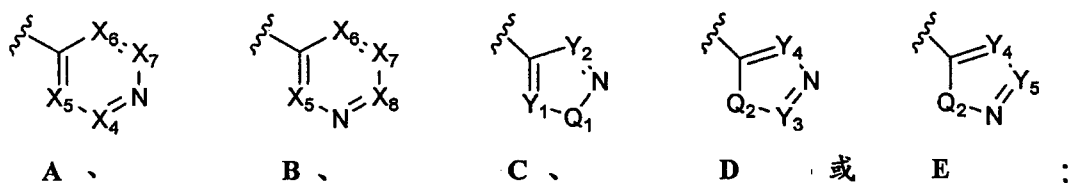
R^{12d} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{12e} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基；

V_2 在每次出現時獨立地為 $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{12e})-O-$ ；且

T_2 為視情況經取代之 C_1-C_6 伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況由 $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{13})-O-$ 中斷，或其中 T_2 或其一部分視情況形成視情況經取代之3至7員環脂族基或雜環基環的一部分，其中 R^{13} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基；且

HY 為視情況經取代之選自以下之基團：



其中 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 及 X_8 在每次出現時獨立地為 $-CR^{10}$

或N，其限制條件為不超過一次出現之 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 及 X_8 為N，且至少兩次出現之 CR^{10} 為CH；

Q_1 及 Q_2 在每次出現時獨立地為S、O或 $-NR^9$ ；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_6 、 Y_7 及 Y_8 在每次出現時為 $-CR^{10}$ ；

或其中兩個相鄰出現之 X_4 與 X_5 、 X_6 與 X_7 、 X_7 與 X_8 、 Y_1 與 Q_1 、 Y_3 與 Q_2 、或 Y_4 與 Y_5 連同其所結合之原子一起形成視情況經取代之選自5至6員芳基或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至6員雜芳基的稠合基團；

其中 R^{10} 為 $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ 或 $-V_1-T_1-R^{10b}$ ，其中：

V_1 為 $-NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}-C(O)-$ 、 $-NR^{11}-C(S)-$ 、 $-NR^{11}-C(NR^{11})-$ 、 $-NR^{11}C(O)O-$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(O)S-$ 、 $-NR^{11}C(S)O-$ 、 $-NR^{11}C(S)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(S)S-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})O-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2NR^{11}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{11}-$ 、 $-C(O)NR^{11}O-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-SO_2NR^{11}-$ ；

R^{10a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

T_1 為視情況經取代之 C_1-C_6 伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況由 $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、-

$C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{11})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})-$ 、 $-OC(O)N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})C(O)-$ 、 $-N(R^{11})SO_2-$ 、 $-N(R^{11a})C(O)O-$ 、 $-N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})-$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{11})-O-$ 中斷，或其中 T_1 形成視情況經取代之3至7員環脂族基或雜環基環的一部分；

R^{10b} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)OR^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^{11})SO_2R^{10a}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{10a}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 或 $-N(R^{11})SO_2N(R^{11})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{10c} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，或

R^{10a} 與 R^{10b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個獨立地選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^{11} 在每次出現時獨立地為氫、 $-C(O)R^{11a}$ 、 $-CO_2R^{11a}$ 、 $-C(O)N(R^{11a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11a})-OR^{11a}$ 、 $-SO_2R^{11a}$ 、 $-SO_2N(R^{11a})_2$ 、

或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中R^{11a}在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R⁹在每次出現時獨立地為氫、-C(O)R^{9a}、-CO₂R^{9a}、-C(O)N(R^{9b})₂、-SO₂R^{9a}、-SO₂N(R^{9b})₂、或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中R^{9a}在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

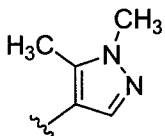
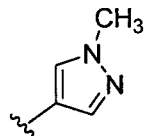
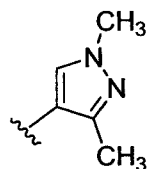
其中R^{9b}在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子

的5至10員雜芳基；或兩次出現之 R^{9b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之選自以下之基團：具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至6員雜環基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；且

其限制條件為 R^1 不為未經取代之苯基或僅經一個或兩個選自甲基、第三丁基、 $-CF_3$ 或鹵素之基團取代的苯基；且

R^1 、 R^2 及Hy不全部同時為吡啶基；且

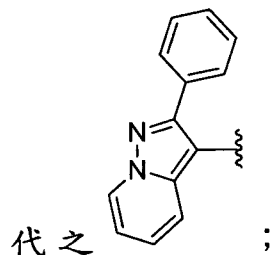
其限制條件為：

a) 當Hy係選自 、 或  時，則

R^1 與 R^2 皆不與Hy相同；

b) 當Hy為噻嗪基且 R^2 為苯基時， R^1 不為 $-CO_2Et$ ；

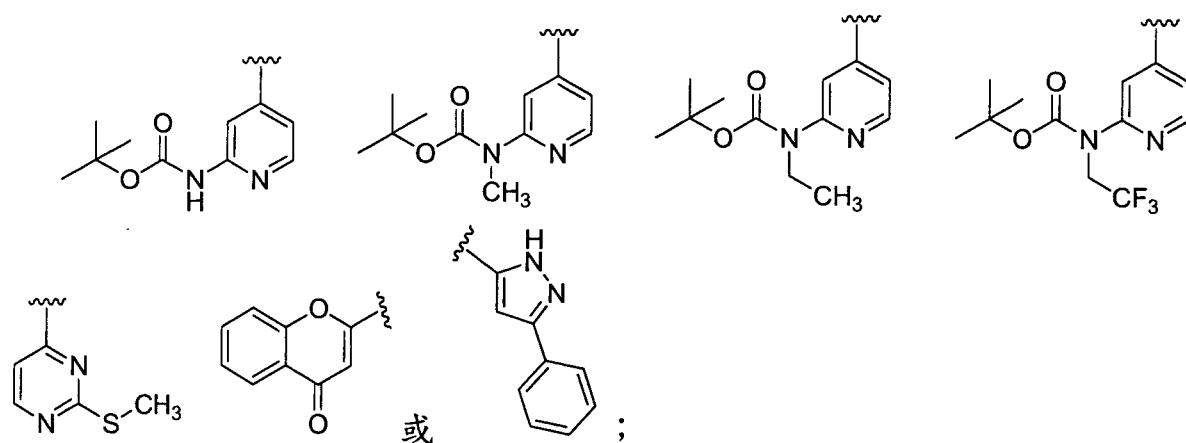
c) Hy不為經含硫基團取代之喹啉基、或視情況經取



d) 當 R^1 為 $-CO_2H$ 時，則 R^2 不為視情況經取代之選自噻吩基、呋喃基或環己基之環；

e) 當 R^1 為CN時，則 R^2 不為未經取代之環丙基、或視情況經取代之選自-苯基-NH-CH₂-苯基、-苯基-NH-CH₂-吡啶基、-苯基-NH-C(O)-苯基或-苯基-NH-C(O)-吡啶基之環；

f) R^1 不為視情況經取代之選自以下之環：

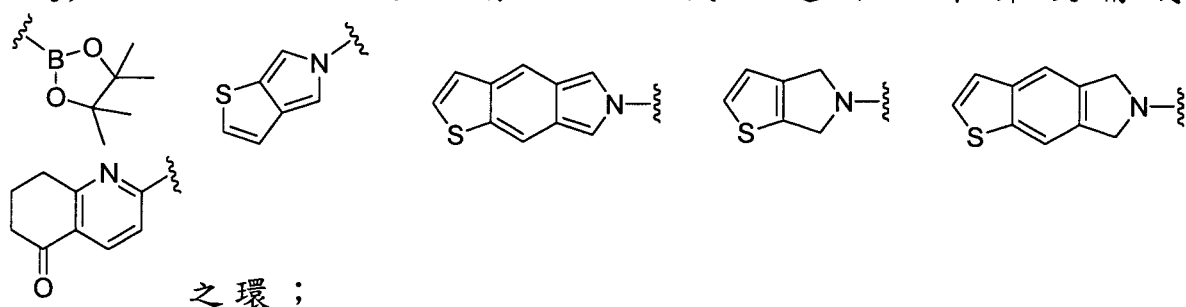


g) R^1 不為經 $-C(O)N(H)C(H)(\text{苄基}-OH)C(O)NH_2$ 取代之苯基；

h) R^1 不為 $-NHC(O)CH_2N(\text{異丙基})C(O)-$ ；

i) R^1 不為視情況經取代之 $-CH_2NH-$ 吡啶基；

j) R^1 與 R^2 皆不為視情況經取代之選自二苯并呋喃或



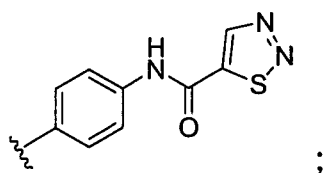
k) 當 R^1 或 R^2 為環丙基時，則 R^1 或 R^2 中之另一者不為經 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ 取代之苯基；

l) 當 R^2 為環丙基時， R^3 不為氯；

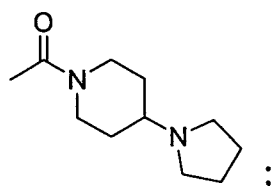
m) 當 R^2 為視情況經取代之苯基時， R^1 與 R^3 不皆為 $-CO_2CH_3$ 或 $-CH_2OH$ ；

n) 當 R^2 為二氯苯基時，則 R^1 不為視情況經取代之環丁基或 $-CH_2-NH-CH_2-$ ；

o) R^2 不為視情況經取代之



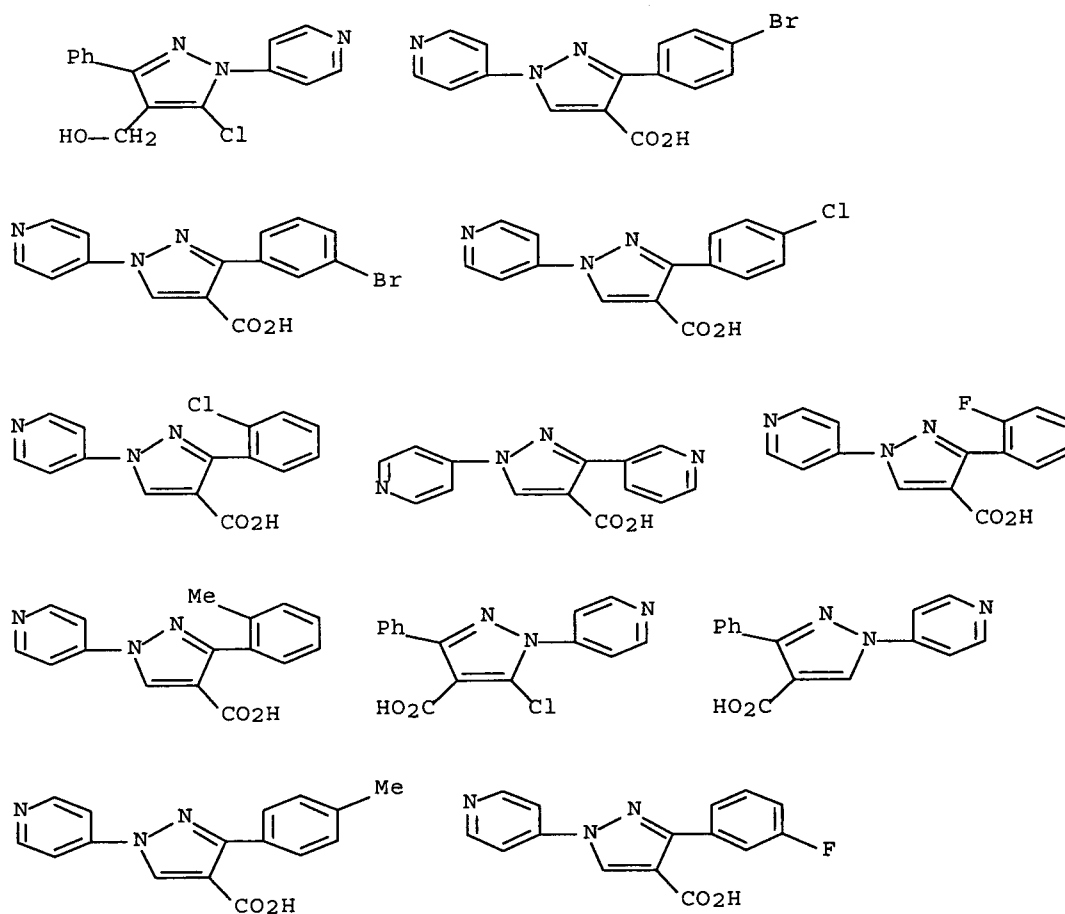
p) R^3 不為視情況經取代之

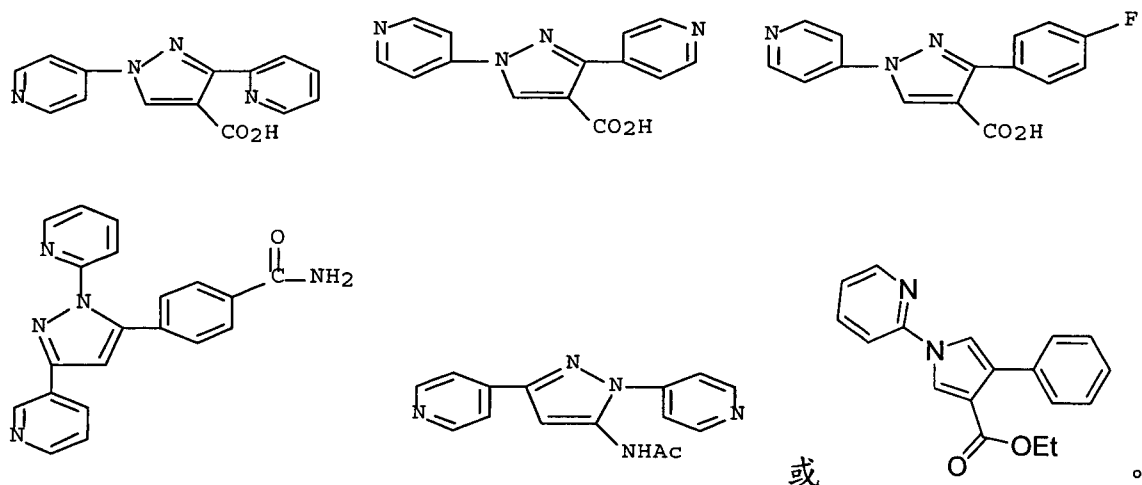


q) 當 $-G_5-G_6-G_7-G_8-G_9$ 為 $-CR^3=C-C=CR^3-N$ 時，則 R^1 不為 $-CN$ ；

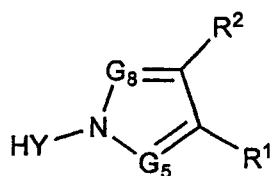
r) 當 $-G_5-G_6-G_7-G_8-G_9$ 為 $-CR^3=C-C=CR^3-N$ 且 Hy 為喹啉基時， R^2 不為環丙基；

s) 該化合物不為：





在某些其他實施例中，提供式 **ID** 化合物：



ID

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

G_5 與 G_8 皆為 CR^3 ，或 G_5 及 G_8 中之一者為 N 且另一者為 CR^3 ；

當 G_5 或 G_8 中之一者為 N 時， R^3 在每次出現時獨立地為氫、-CN、鹵素、-Z- R^5 、或視情況經取代之選自 C_{1-6} 脂族基及 3 至 10 員環脂族基之基團，其中：

Z 係選自視情況經取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈、-O-、-N(R^{3a})-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CO₂-、-C(O)N R^{3a} -、-N(R^{3a})C(O)-、-N(R^{3a})CO₂-、-S(O)₂N R^{3a} -、-N(R^{3a})S(O)₂-、-OC(O)N(R^{3a})-、-N(R^{3a})C(O)N R^{3a} -、-N(R^{3a})S(O)₂N(R^{3a})-或 -OC(O)-；

R^{3a} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，且

R^5 為視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

當 G_5 與 G_8 皆為 CR^3 時， R^3 在每次出現時獨立地為氮、CN 或視情況經取代之 C₁₋₃ 脂族基；

R^1 為 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(NH)N(R^4)_2$ 、 $-NHCOR^4$ 、 $-NHSO_2R^4$ 、 $-NHCON(R^4)_2$ 、 $-NHCOOR^4$ 、 $-NHSO_2N(R^4)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2N(R^4)_2$ 、 $-CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $-SO_2NR^4_2$ 、 $-CONHC(=NH)N(R^4)_2$ 、 $-NHSO_2OR^4$ 或 CY，其中 CY 為視情況經取代之選自以下之基團：3至7員環脂族基；具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基；5至6員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；其中：

R^4 為氮、 $-OH$ 、或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或

R^4 為 $-Z_2-R^6$ ，其中：

Z_2 係選自視情況經取代之 C₁₋₃ 伸烷基鏈、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{4a}-$ 、 $-C(NH)-$ 或 $-S(O)_2NR^{4a}-$ ，

R^{4a} 為氮或視情況經取代之 C₁₋₄ 脂族基，且

R^6 為氮或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、 $-NH_2$ 、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、

氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或

兩次出現之 R^4 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個獨立地選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^2 為視情況經取代之選自以下之基團：3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，其中 R^2 視情況經1-4次出現之 R^{2a} 取代，其中 R^{2a} 在每次出現時獨立地為 $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ 、 $-T_2-R^{12a}$ 或 $-V_2-T_2-R^{12d}$ ，且：

R^{12a} 在每次出現時獨立地為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{SR}^{12c}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ ，或兩次出現之 R^{12b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^{12b} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{12c} 在每次出現時獨立地為視情況經取代之選自以下之基團： C_1 - C_6 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

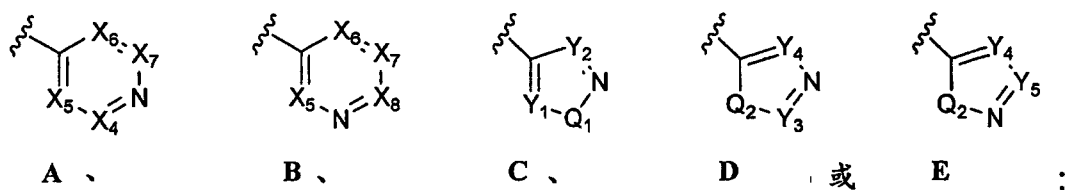
R^{12d} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{12e} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基；

V_2 在每次出現時獨立地為 $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{12e})-O-$ ；且

T_2 為視情況經取代之 C_1 - C_6 伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況由 $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{13})-O-$ 中斷，或其中 T_2 或其一部分視情況形成視情況經取代之3至7員環脂族基或雜環基環的一部分，其中 R^{13} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基；且

HY為視情況經取代之選自以下之基團：



其中 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 及 X_8 在每次出現時獨立地為 $-\text{CR}^{10}$ 或N，其限制條件為不超過一次出現之 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 及 X_8 為N，且至少兩次出現之 CR^{10} 為CH；

Q_1 及 Q_2 在每次出現時獨立地為S、O或 $-\text{NR}^9$ ；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_6 、 Y_7 及 Y_8 在每次出現時為 $-\text{CR}^{10}$ ；

或其中兩個相鄰出現之 X_4 與 X_5 、 X_6 與 X_7 、 X_7 與 X_8 、 Y_1 與 Q_1 、 Y_3 與 Q_2 、或 Y_4 與 Y_5 連同其所結合之原子一起形成視情況經取代之選自5至6員芳基或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至6員雜芳基的稠合基團；

其中 R^{10} 為 $-\text{R}^{10b}$ 、 $-\text{V}_1-\text{R}^{10c}$ 、 $-\text{T}_1-\text{R}^{10b}$ 或 $-\text{V}_1-\text{T}_1-\text{R}^{10b}$ ，其中：

V_1 為 $-\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{NR}^{11}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{11}-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{NR}^{11}-\text{C}(\text{NR}^{11})-$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{NR}^{11})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{NR}^{11})\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 或 $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}-$ ；

R^{10a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨

立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

T_1 為視情況經取代之 C_1 - C_6 伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況由 $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{11})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})-$ 、 $-OC(O)N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})C(O)-$ 、 $-N(R^{11})SO_2-$ 、 $-N(R^{11a})C(O)O-$ 、 $-N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})-$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{11})-O-$ 中斷，或其中 T_1 形成視情況經取代之3至7員環脂族基或雜環基環的一部分；

R^{10b} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)OR^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^{11})SO_2R^{10a}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{10a}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 或 $-N(R^{11})SO_2N(R^{11})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{10c} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，或

R^{10a} 與 R^{10b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個獨立地選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^{11} 在每次出現時獨立地為氫、 $-C(O)R^{11a}$ 、 $-CO_2R^{11a}$ 、 $-C(O)N(R^{11a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11a})-OR^{11a}$ 、 $-SO_2R^{11a}$ 、 $-SO_2N(R^{11a})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{11a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

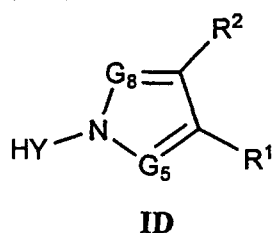
R^9 在每次出現時獨立地為氫、 $-C(O)R^{9a}$ 、 $-CO_2R^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{9b})_2$ 、 $-SO_2R^{9a}$ 、 $-SO_2N(R^{9b})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{9a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子

的5至10員雜芳基；

其中 R^{9b} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或兩次出現之 R^{9b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之選自以下之基團：具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至6員雜環基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基。

在某些其他實施例中，提供式ID化合物：



或提供其醫藥學上可接受之鹽，其中：

G_5 與 G_8 皆為 CR^3 ，或 G_5 及 G_8 中之一者為N且另一者為 CR^3 ，當 G_5 或 G_8 中之一者為N時， R^3 為氫、-CN、鹵素、-Z- R^5 、或視情況經取代之選自C₁₋₆脂族基及3至10員環脂族基之基團，其中：

Z係選自視情況經取代之C₁₋₃伸烷基鏈、-O-、-N(R^{3a})-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CO₂-、-C(O)N R^{3a} -、-N(R^{3a})C(O)-、-N(R^{3a})CO₂-、-S(O)₂N R^{3a} -、-N(R^{3a})S(O)₂-、-OC(O)N(R^{3a})-、-N(R^{3a})C(O)N R^{3a} -、-N(R^{3a})S(O)₂N(R^{3a})-或-OC(O)-；

R^{3a} 為氫或視情況經取代之C₁₋₄脂族基，且

R^5 為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

當G₅與G₈皆為CR³時，R³在每次出現時獨立地為氫、CN或視情況經取代之C₁₋₃脂族基；

R¹為-CN、-C(O)N(R⁴)₂、-C(O)OR⁴、-C(NR⁴)N(R⁴)₂、-NHCOR⁴、-NH₂SO₂R⁴、-NHCON(R⁴)₂、-NHCOOR⁴、-NH₂SO₂N(R⁴)₂、-CH₂OR⁴、-CH₂N(R⁴)₂、-CH₂NHC(O)R⁴、-SO₂NR⁴₂、-CONHC(=NH)N(R⁴)₂、-NH₂SO₂OR⁴或CY，其中CY為視情況經取代之選自以下之基團：3至7員環脂族基；具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基；6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；其中：

各R⁴獨立地選自氫、-OH、或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或

R⁴為-Z₂-R⁶，其中：

Z₂係選自視情況經取代之C₁₋₃伸烷基鏈、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CO₂-、-C(O)NR^{4a}-、-C(NH)-或-S(O)₂NR^{4a}-，

R^{4a}為氫或視情況經取代之C₁₋₄脂族基，且

R⁶為氫、-NH₂、或視情況經取代之選自以下之基團：

C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或

兩次出現之R⁴連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個獨立地選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R²為氮、鹵基或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，其中R²視情況經1-4次出現之R^{2a}取代，其中R^{2a}在每次出現時獨立地為-R^{12a}、-T₂-R^{12d}、-T₂-R^{12a}或-V₂-T₂-R^{12d}，且：

R^{12a}在每次出現時獨立地為鹵素、-CN、-NO₂、-R^{12c}、-N(R^{12b})₂、-OR^{12b}、-SR^{12c}、-S(O)₂R^{12c}、-C(O)R^{12b}、-C(O)OR^{12b}、-C(O)N(R^{12b})₂、-S(O)₂N(R^{12b})₂、-OC(O)N(R^{12b})₂、-N(R^{12e})C(O)R^{12b}、-N(R^{12e})SO₂R^{12c}、-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}、-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})₂或-N(R^{12e})SO₂N(R^{12b})₂、或視情況經取代之C₁-C₆脂族基或C₁-C₆鹵脂族基；

R^{12b}在每次出現時獨立地為氮或視情況經取代之選自以下之基團：C₁-C₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，或兩次出現之R^{12b}連同其所結合之氮原子一

起形成視情況經取代之具有0-1個選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^{12c} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁-C₆脂族基、C₁-C₆鹵脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{12d} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

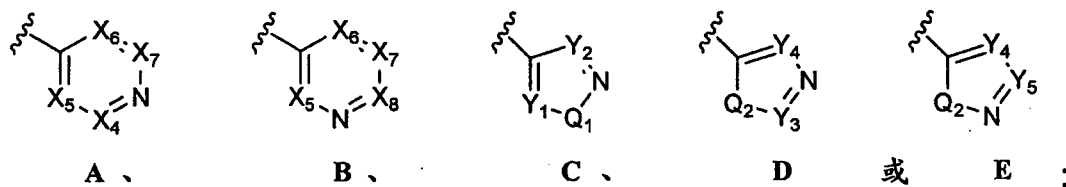
R^{12e} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之C₁₋₆脂族基；

V_2 在每次出現時獨立地為-N(R^{12e})-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R^{12e})-、-S(O)₂N(R^{12e})-、-OC(O)N(R^{12e})-、-N(R^{12e})C(O)-、-N(R^{12e})SO₂-、-N(R^{12e})C(O)O-、-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-、-N(R^{12e})SO₂N(R^{12e})-、-OC(O)-或-C(O)N(R^{12e})-O-；且

T_2 為視情況經取代之C₁-C₆伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況由-N(R^{13})-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R^{13})-、-S(O)₂N(R^{13})-、-OC(O)N(R^{13})-、-N(R^{13})C(O)-、-N(R^{13})SO₂-、-N(R^{13})C(O)O-、-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-、-N(R^{13})S(O)₂N(R^{13})-、-OC(O)-或-C(O)N(R^{13})-O-中斷，或其中 T_2 或其一部分視情況形成視情況經取代之3至7員環

脂族基或雜環基環的一部分，其中 R^{13} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基；且

HY為選自以下之基團：



其中

X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 及 X_8 在每次出現時獨立地為 $-CR^{10}$ 、 $-CR^{10'}$ 或N，其限制條件為不超過兩次出現之 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 及 X_8 為N；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 及 Y_5 在每次出現時為 $-CR^{10}$ ；

Q_1 及 Q_2 在每次出現時獨立地為S、O或 $-NR^9$ ；

兩個相鄰出現之 X_4 與 X_5 、 X_6 與 X_7 、 X_7 與 X_8 、 Y_1 與 $-NR^9$ 、 Y_3 與 $-NR^9$ 、或 Y_4 與 Y_5 可連同其所結合之原子一起形成未經取代之選自芳基或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之雜芳基的具有8至10個環原子的稠合基團；

R^{10} 或 $R^{10'}$ 在每次出現時獨立地為 $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ 或 $-V_1-T_1-R^{10b}$ ，其中：

V_1 為 $-NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}-C(O)-$ 、 $-NR^{11}-C(S)-$ 、 $-NR^{11}-C(NR^{11})-$ 、 $-NR^{11}C(O)O-$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(O)S-$ 、 $-NR^{11}C(S)O-$ 、 $-NR^{11}C(S)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(S)S-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})O-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2NR^{11}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{11}-$ 、 $-C(O)NR^{11}O-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-SO_2NR^{11}-$ ；

R^{10a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

T_1 為視情況經取代之C₁-C₆伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況由-N(R¹¹)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R¹¹)-、-S(O)₂N(R¹¹)-、-OC(O)N(R¹¹)-、-N(R¹¹)C(O)-、-N(R¹¹)SO₂-、-N(R^{11a})C(O)O-、-N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})-、-N(R^{10a})S(O)₂N(R^{10a})-、-OC(O)-或-C(O)N(R¹¹)-O-中斷，或其中 T_1 形成視情況經取代之3至7員環脂族基或雜環基環的一部分；

R^{10b} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素、-CN、-NO₂、-N(R¹¹)₂、-OR^{10a}、-SR^{10a}、-S(O)₂R^{10a}、-C(O)R^{10a}、-C(O)OR^{10a}、-C(O)N(R¹¹)₂、-S(O)₂N(R¹¹)₂、-OC(O)N(R¹¹)₂、-N(R¹¹)C(O)R^{10a}、-N(R¹¹)SO₂R^{10a}、-N(R¹¹)C(O)OR^{10a}、-N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)₂或-N(R¹¹)SO₂N(R¹¹)₂、或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{10c} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員

芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，或

R^{10a} 與 R^{10b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個獨立地選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^{11} 在每次出現時獨立地為氫、 $-C(O)R^{11a}$ 、 $-CO_2R^{11a}$ 、 $-C(O)N(R^{11a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11a})-OR^{11a}$ 、 $-SO_2R^{11a}$ 、 $-SO_2N(R^{11a})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{11a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^9 在每次出現時獨立地為氫、 $-C(O)R^{9a}$ 、 $-CO_2R^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{9b})_2$ 、 $-SO_2R^{9a}$ 、 $-SO_2N(R^{9b})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{9a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5

個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{9b} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或兩次出現之 R^{9b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之選自以下之基團：具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至6員雜環基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；且

其限制條件為當HY為非稠合基團時，則HY係經至少一次出現之 R^{10} 或 $R^{10'}$ 取代，其中 R^{10} 或 $R^{10'}$ 為：

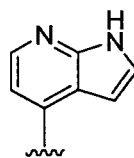
$-N(R^{11})C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 或 $-NR^{11}C(O)OR^{10a}$ ；或

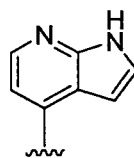
$-V_1-T_1-R^{10b}$ ，其中 V_1 為 $-NR^{11}-$ ， T_1 為 C_1-C_3 伸烷基鏈，且 R^{10b} 為視情況經取代之6至10員芳基環或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基環，或 V_1 為 $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$ ， T_1 為 C_1-C_3 伸烷基鏈，且 R^{10b} 為 $-OR^{10a}$ ；或

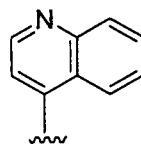
$-V_1-R^{10c}$ ，其中 V_1 為 $-NR^{11}-$ ，且 R^{10c} 為具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基環；且

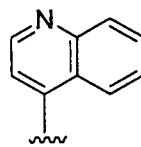
其限制條件為：

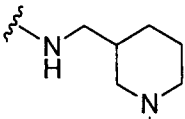
a) 對於 $-G_5-G_6-G_7-G_8-G_9$ 為 $-CR^3=C-C=N-N$ 或 $-CR^3=C-C=CR^3N$ 之化合物：



(i) 當 G_8 為 N, R^2 為甲基, 且 HY 為  時, 則 R^1 不為視情況經取代之苯基;



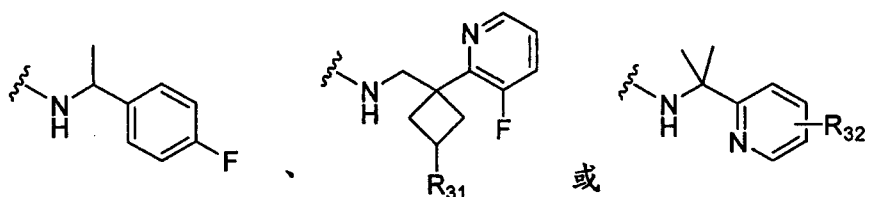
(ii) 當 G_8 為 CH 時, 則 HY 不為  ;

(iii) 當 G_8 為 CH, R^2 為氫且 HY 為 3-吡啶基時, 則 HY 未經  R^{30} 取代, 其中 R^{30} 為氫或 $-\text{CO}_2$ -第三丁基;

(iv) 其限制條件為對於 G_8 為 N 且 R^2 為氫之化合物:

aa) 當 HY 為 4-吡啶基時, 則 R^1 不為 $-\text{CO}_2\text{H}$;

bb) HY 未經以下取代:

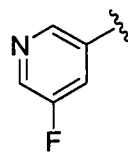
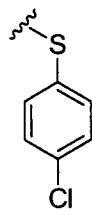


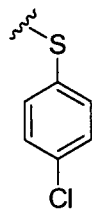
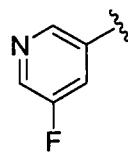
其中 R^{31} 為氫或氟;

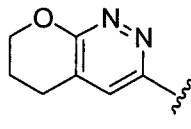
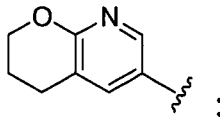
R^{32} 為氟、氯或 $-\text{OCHF}_2$;

cc) 當 G_5 為 $\text{C}-\text{R}^3$ 且 R^3 為 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{NH}_2$ 時, 則 R^1 不為 $-\text{CO}_2\text{Et}$; 且

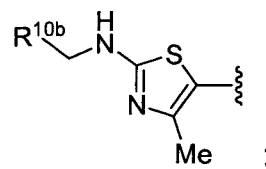
b) 對於 $-\text{G}_5-\text{G}_6-\text{G}_7-\text{G}_8-\text{G}_9$ 為 $-\text{N}=\text{C}-\text{C}=\text{CR}^3-\text{N}$ 之化合物:



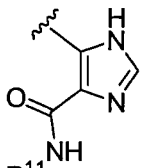
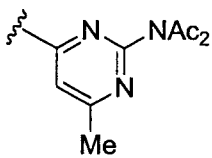
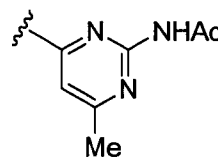
(i) 當 R^3 為  且 R^2 為 H 時, 則 R^1 不為  ;

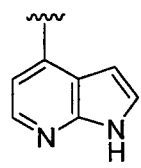
(ii) 當 R^2 為甲基或氫且 R^3 為氫時，則 HY 不為  或  ;

(iii) 當 R^2 與 R^3 皆為氫時，則 HY 不為



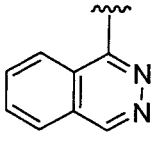
(iv) 當 R^2 為氫且 R^3 為 $-CF_3$ 時，則 R^1 不為視情況經取代之 3-吡啶基、1,6-二氫-6-側氧基-3-吡啶基、四氫-2H-嘓喃-4-基或噻唑基；

(v) 當 R^2 為氫且 R^3 為 $-CF_3$ 或 $-NH_2$ 時，則 HY 不為  、
 或  ;

(vi) 當 R^2 與 R^3 皆為氫且 HY 為  時，則 R^1 不為視情況經取代之苯基環；

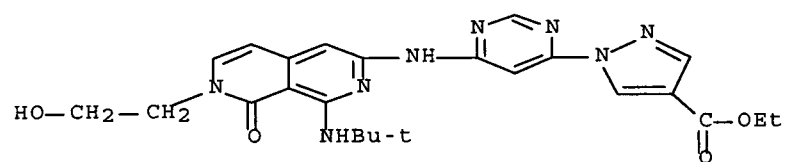
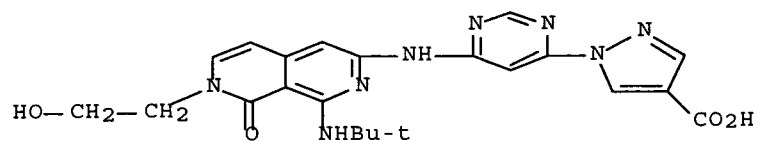
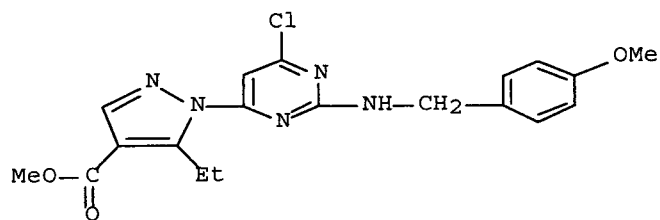
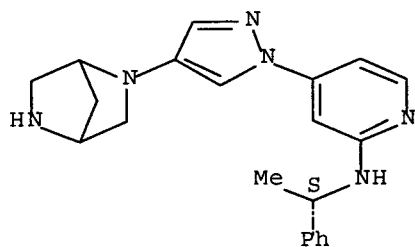
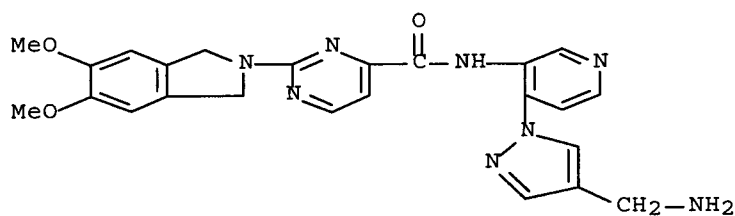
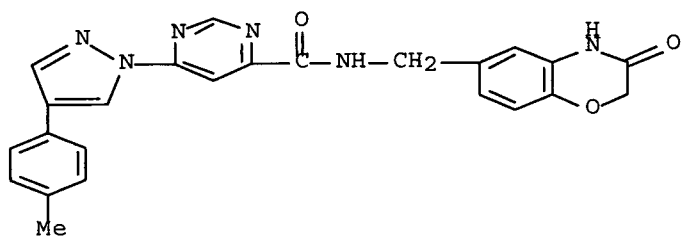
(vii) 當 R^1 為未經取代之噻唑基時，則 HY 未經 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2CH_2OSiMe_2t-Bu$ 取代；

(viii) 當 R^3 為 $-SCH_3$ 且 R^2 為氫時，則 R^1 不為經取代之苯基；

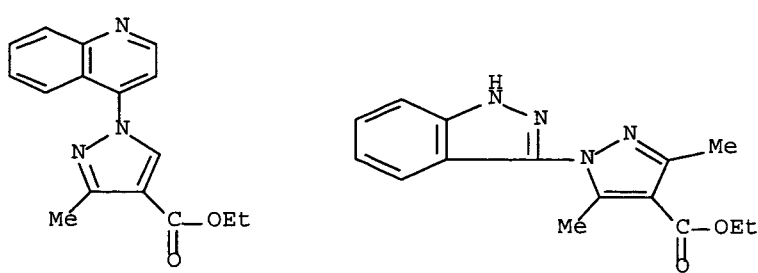
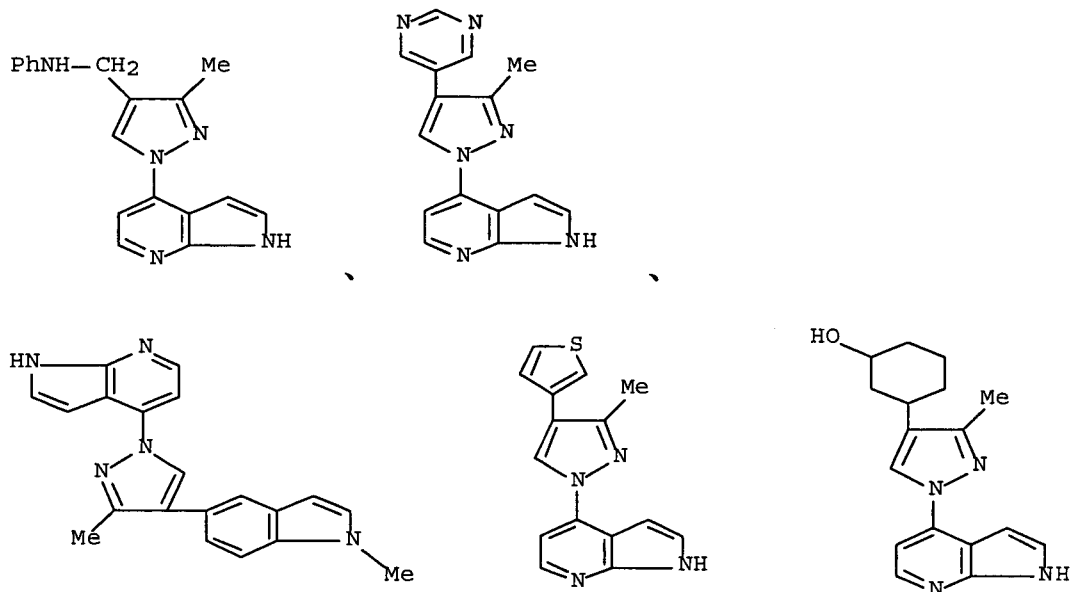
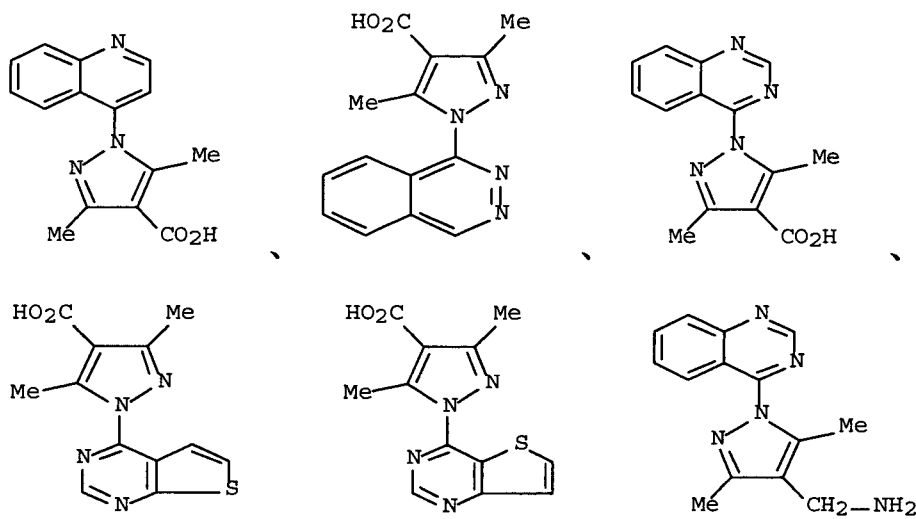
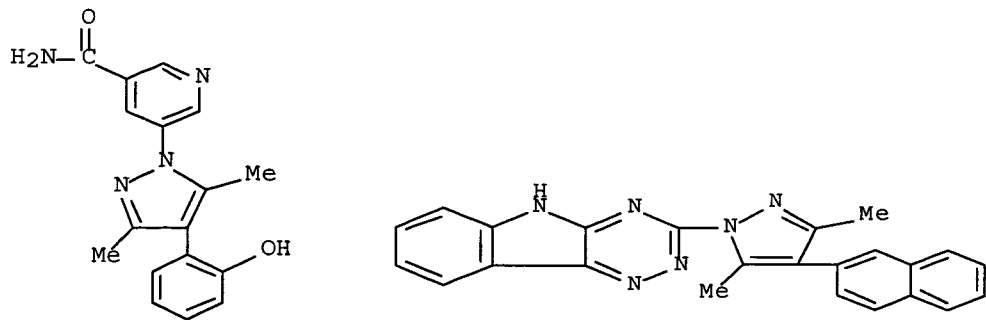
(ix) 當 R^1 為 $-CO_2R^4$ ， R^2 為氫且 HY 為  時，則 R^3 不為 $-CR^{101} = CHR^{102}$ ，其中 R^{101} 為氫、甲基或苯基且 R^{102} 為

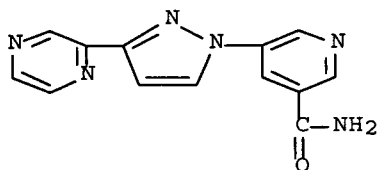
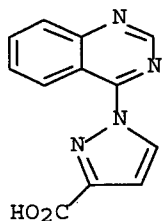
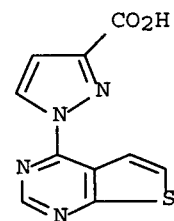
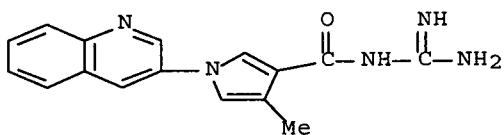
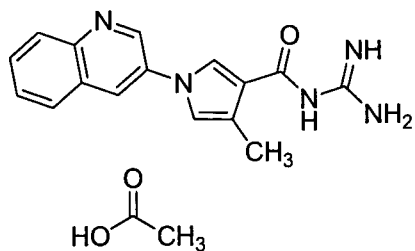
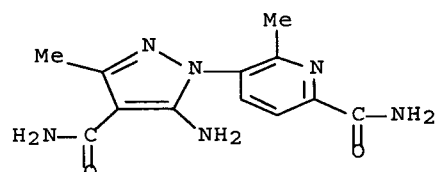
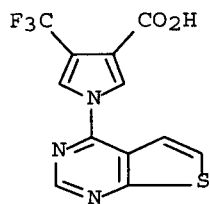
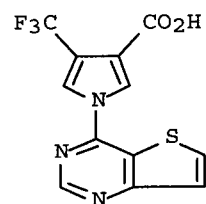
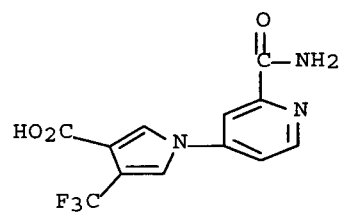
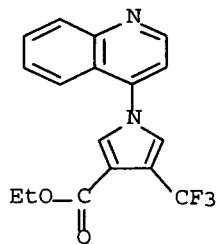
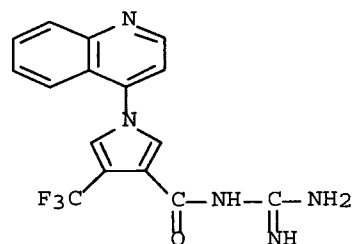
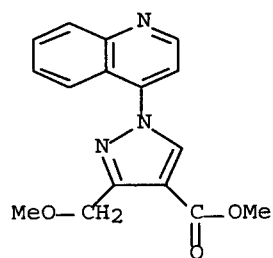
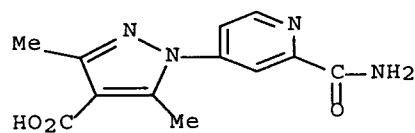
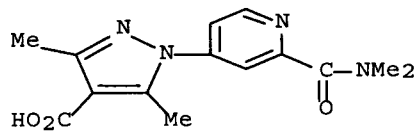
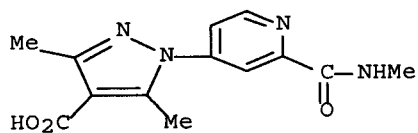
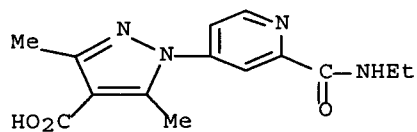
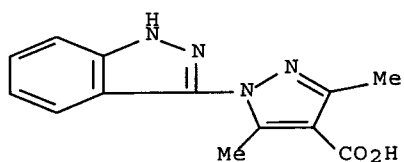
視情況經取代之環；且

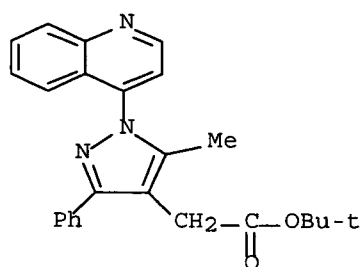
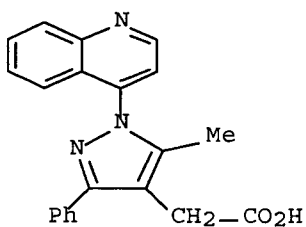
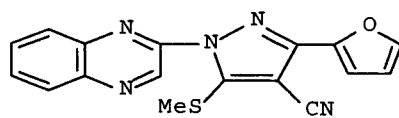
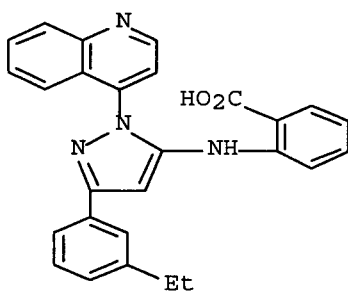
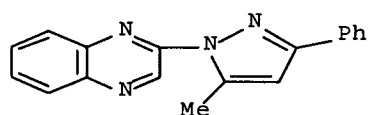
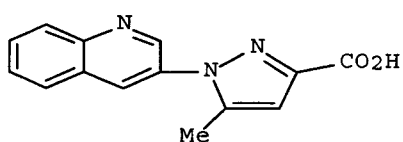
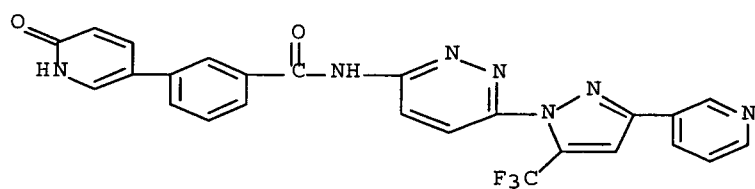
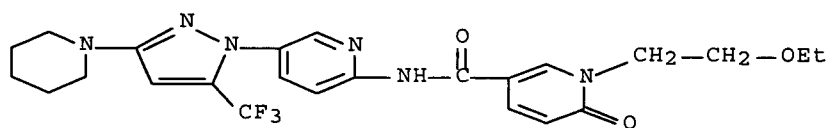
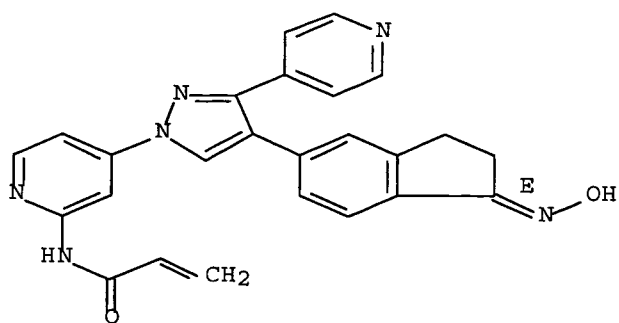
c)其限制條件為該化合物不為：

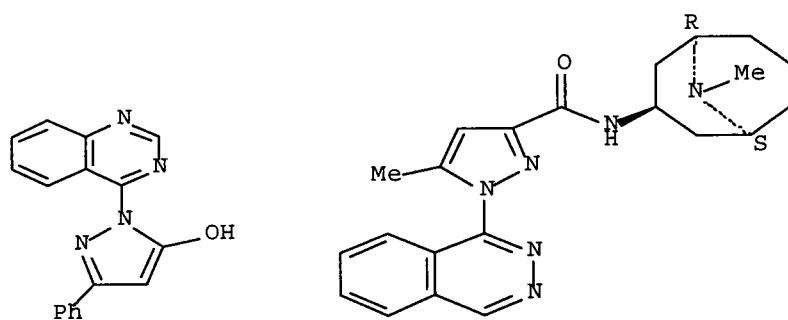
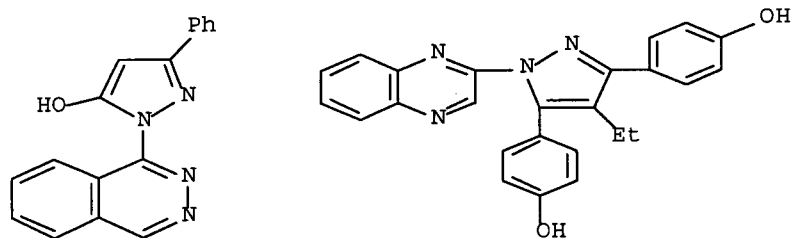
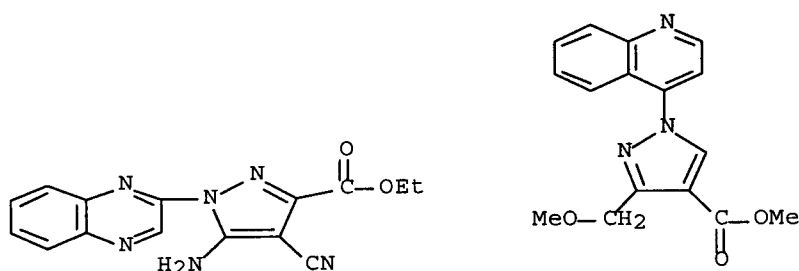
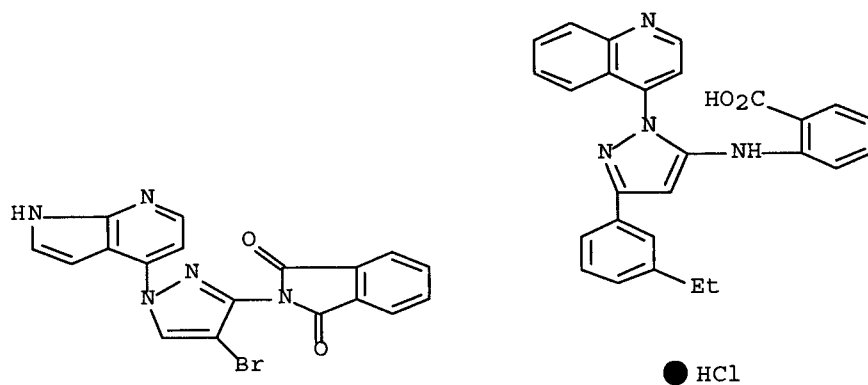
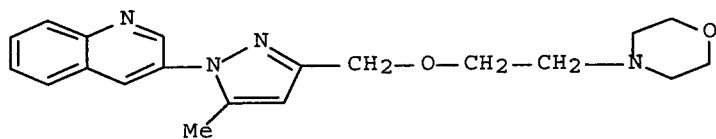


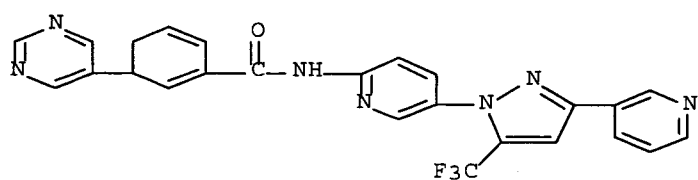
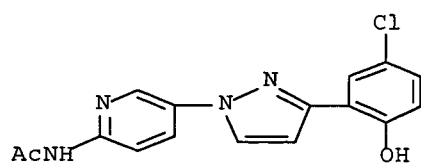
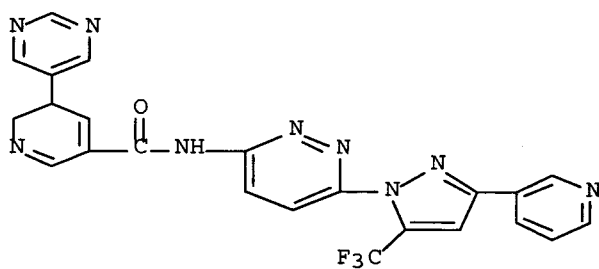
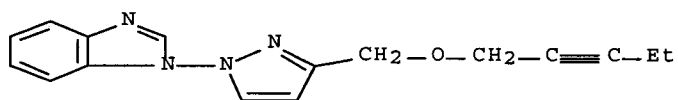
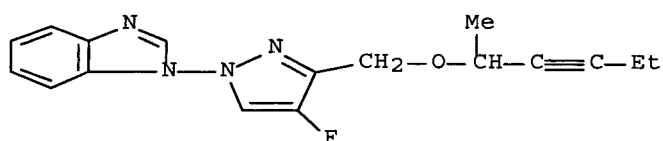
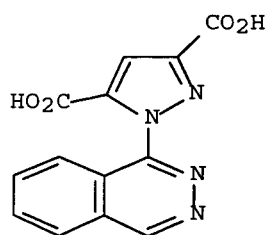
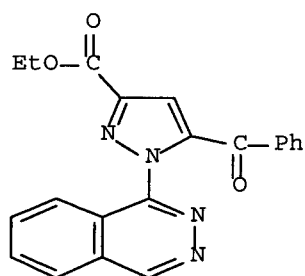
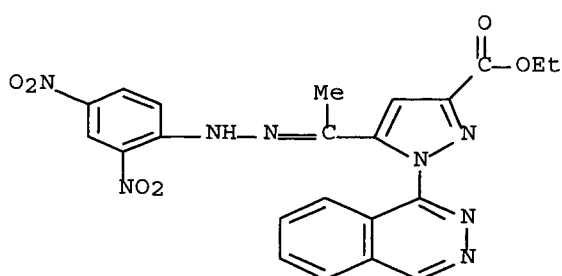
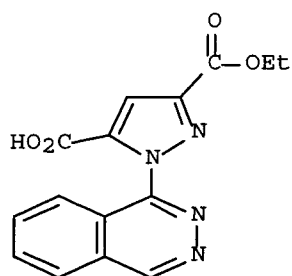
;

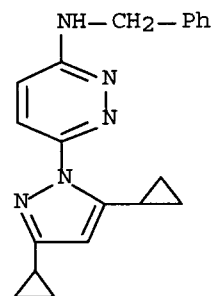
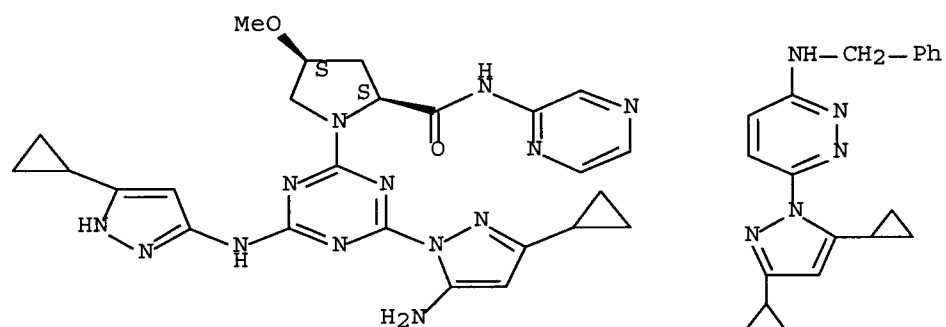
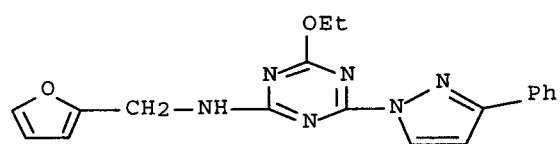
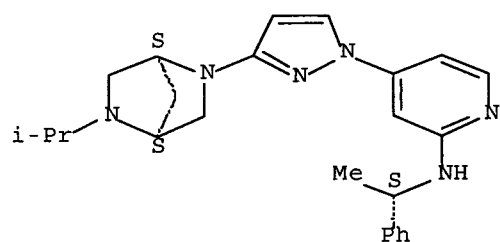
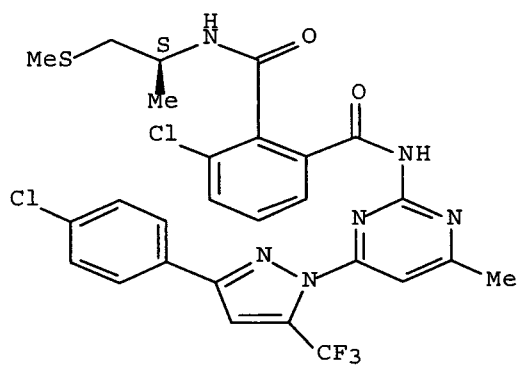




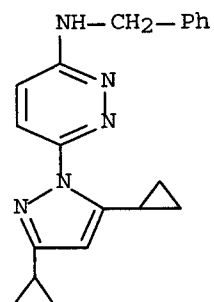






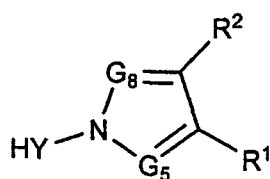


或



● x HCl

在某些其他實施例中，提供式ID化合物：



ID

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

G_5 與 G_8 皆為 CR^3 ，或 G_5 及 G_8 中之一者為 N 且另一者為 CR^3 ；

當 G_5 或 G_8 中之一者為 N 時， R^3 在每次出現時獨立地為氫、-CN、鹵素、-Z- R^5 、或視情況經取代之選自 C_{1-6} 脂族基及 3 至 10 員環脂族基之基團，其中：

Z 係選自視情況經取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈、-O-、-N(R^{3a})-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CO₂-、-C(O)NR^{3a}-、-N(R^{3a})C(O)-、-N(R^{3a})CO₂-、-S(O)₂NR^{3a}-、-N(R^{3a})S(O)₂-、-OC(O)N(R^{3a})-、-N(R^{3a})C(O)NR^{3a}-、-N(R^{3a})S(O)₂N(R^{3a})- 或 -OC(O)-；

R^{3a} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，且

R^5 為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 10 員環脂族基、具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 4 至 10 員雜環基、6 至 10 員芳基、或具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 5 至 10 員雜芳基；

當 G_5 與 G_8 皆為 CR^3 時， R^3 在每次出現時獨立地為氫、CN 或視情況經取代之 C_{1-3} 脂族基；

R^1 為 -CN、-C(O)N(R^4)₂、-C(O)OR⁴、-C(NR⁴)N(R^4)₂、-NHCOR⁴、-NHCO₂R⁴、-NHCON(R^4)₂、-NHCOOR⁴、-NHCO₂N(R^4)₂、-CH₂OR⁴、-CH₂N(R^4)₂、-CH₂NHC(O)R⁴、-

SO_2NR^4_2 、 $-\text{CONHC}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{OR}^4$ 或CY，其中CY為視情況經取代之選自以下之基團：3至7員環脂族基；具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基；6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；其中：

各 R^4 獨立地選自氫、 $-\text{OH}$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或

R^4 為 $-\text{Z}_2-\text{R}^6$ ，其中：

Z_2 係選自視情況經取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4a}-$ 、 $-\text{C}(\text{NH})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{4a}-$ ，

R^{4a} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，且

R^6 為氫、 $-\text{NH}_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或

兩次出現之 R^4 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個獨立地選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^2 為鹵基或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫

之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，其中 R^2 視情況經1-4次出現之 R^{2a} 取代，其中 R^{2a} 在每次出現時獨立地為 $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ 、 $-T_2-R^{12a}$ 或 $-V_2-T_2-R^{12d}$ ，且：

R^{12a} 在每次出現時獨立地為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{SR}^{12c}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、或視情況經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵脂族基；

R^{12b} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，或兩次出現之 R^{12b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^{12c} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{12d} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、

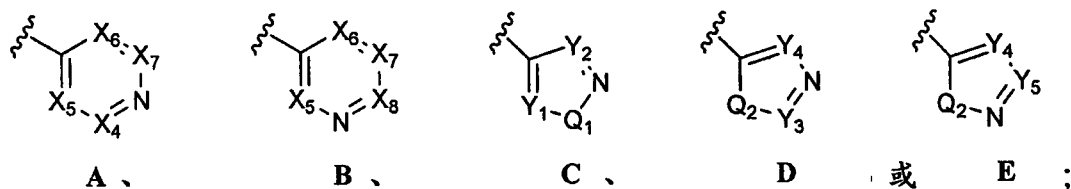
氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{12e} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基；

V_2 在每次出現時獨立地為 $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{12e})-O-$ ；且

T_2 為視情況經取代之 C_1-C_6 伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況由 $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{13})-O-$ 中斷，或其中 T_2 或其一部分視情況形成視情況經取代之3至7員環脂族基或雜環基環的一部分，其中 R^{13} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基；且

HY 為選自以下之基團：



其中

X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 及 X_8 在每次出現時獨立地為 $-CR^{10}$ 、 $-CR^{10'}$ 或 N ，其限制條件為不超過兩次出現之 X_4 、 X_5 、 X_6 、

X_7 及 X_8 為N；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 及 Y_5 在每次出現時為 $-CR^{10}$ ；

Q_1 及 Q_2 在每次出現時獨立地為S、O或 $-NR^9$ ；

兩個相鄰出現之 X_4 與 X_5 、 X_6 與 X_7 、 X_7 與 X_8 、 Y_1 與 $-NR^9$ 、 Y_3 與 $-NR^9$ 、或 Y_4 與 Y_5 可連同其所結合之原子一起形成未經取代之具有8至10個環原子且具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的稠合雜芳基或雜環基；

R^{10} 或 $R^{10'}$ 在每次出現時獨立地為 $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ 或 $-V_1-T_1-R^{10b}$ ，其中：

V_1 為 $-NR^{11}$ -、 $-NR^{11}-C(O)-$ 、 $-NR^{11}-C(S)-$ 、 $-NR^{11}-C(NR^{11})-$ 、 $-NR^{11}C(O)O-$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(O)S-$ 、 $-NR^{11}C(S)O-$ 、 $-NR^{11}C(S)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(S)S-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})O-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2NR^{11}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{11}-$ 、 $-C(O)NR^{11}O-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-SO_2NR^{11}-$ ；

R^{10a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

T_1 為視情況經取代之 C_1-C_6 伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況由 $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{11})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})-$ 、 $-OC(O)N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})C(O)-$ 、 $-N(R^{11})SO_2-$ 、 $-N(R^{11a})C(O)O-$ 、 $-N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})-$

、 $-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10a})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})-\text{O}-$ 中斷，
或其中 T_1 形成視情況經取代之3至7員環脂族基或雜環基環的一部分；

R^{10b} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{OR}^{10a}$ 、 $-\text{SR}^{10a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{SO}_2\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{10c} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，或

R^{10a} 與 R^{10b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個獨立地選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^{11} 在每次出現時獨立地為氫、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11a}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{11a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11a})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11a})-\text{OR}^{11a}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{11a}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11a})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4

至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{11a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^9 在每次出現時獨立地為氫、 $-C(O)R^{9a}$ 、 $-CO_2R^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{9b})_2$ 、 $-SO_2R^{9a}$ 、 $-SO_2N(R^{9b})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{9a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{9b} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或兩次出現之 R^{9b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之選自以下之基團：具有1-5個

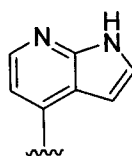
獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至6員雜環基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；且

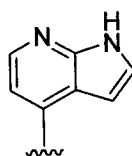
其限制條件為當HY為非稠合基團時，則HY係經至少一次出現之 R^{10} 或 $R^{10'}$ 取代，其中 R^{10} 或 $R^{10'}$ 為：

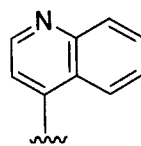
$-N(R^{11})C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 或 $-NR^{11}C(O)OR^{10a}$ ，或
 $-V_1-T_1-R^{10b}$ ，其中 V_1 為 $-NR^{11}-$ ， T_1 為 C_1-C_3 伸烷基鏈，且 R^{10b} 為視情況經取代之6至10員芳基環或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基環，或 V_1 為 $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$ ， T_1 為 C_1-C_3 伸烷基鏈，且 R^{10b} 為 $-OR^{10a}$ ；或
 $-V_1-R^{10c}$ ，其中 V_1 為 $-NR^{11}-$ ，且 R^{10c} 為具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基環；且

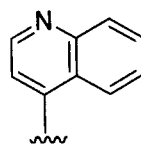
其限制條件為：

a) 對於 $-G_5-G_6-G_7-G_8-G_9$ 為 $-CR^3=C-C=N-N$ 或 $-CR^3=C-C=CR^3N$ 之化合物：



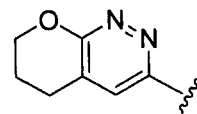
(i) 當 G_8 為 N， R^2 為甲基，且 HY 為  時，則 R^1 不為視情況經取代之苯基；



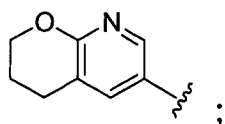
(ii) 當 G_8 為 CH 時，則 HY 不為  ；且

b) 對於 $-G_5-G_6-G_7-G_8-G_9$ 為 $-N=C-C=CR^3-N$ 之化合物：

(i) 當 R^2 為甲基且 R^3 為氫時，則 HY 不為

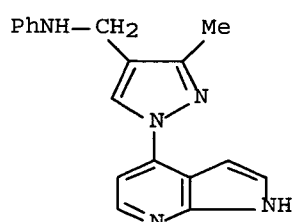
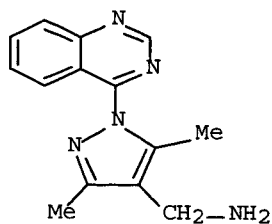
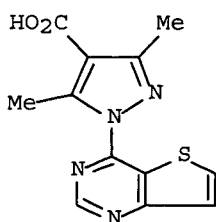
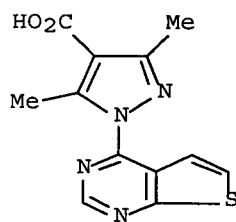
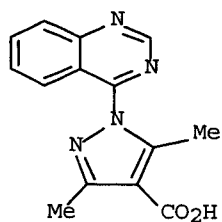
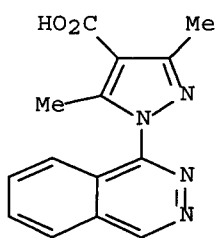
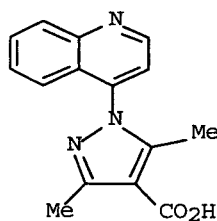
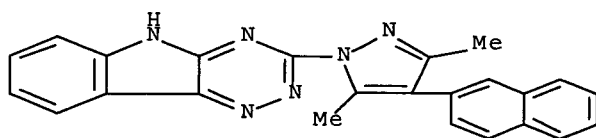
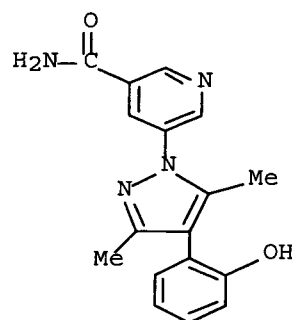
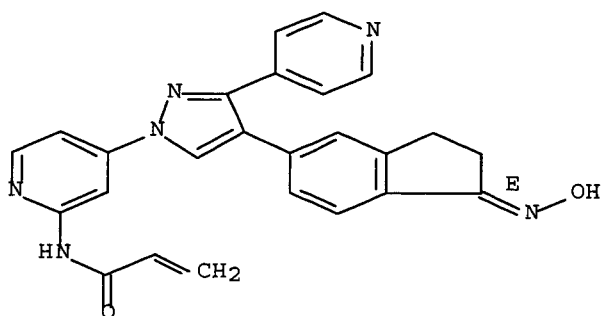


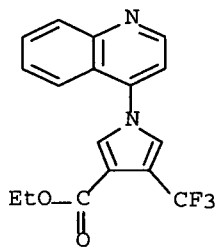
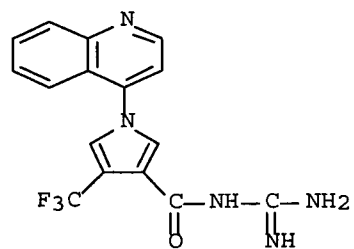
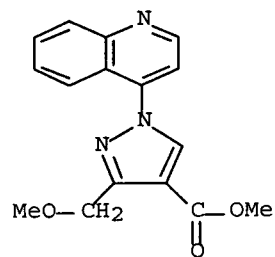
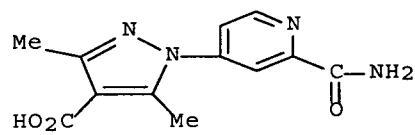
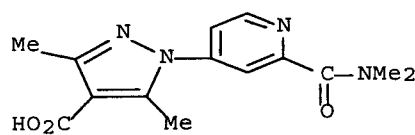
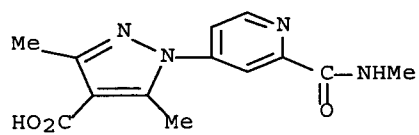
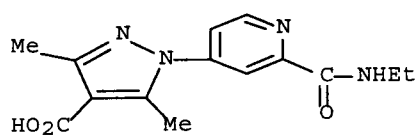
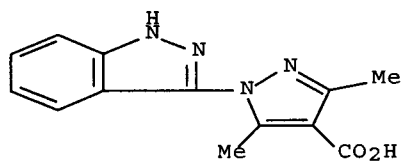
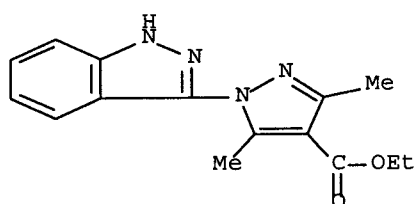
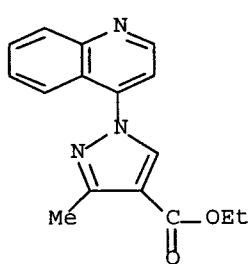
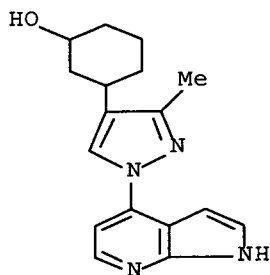
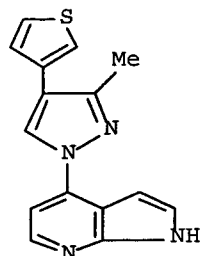
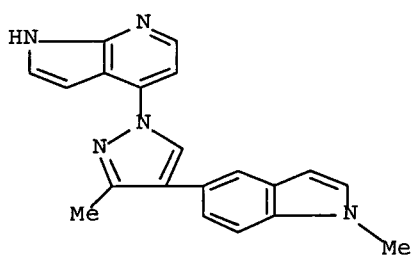
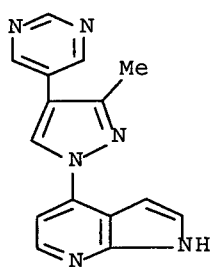
或

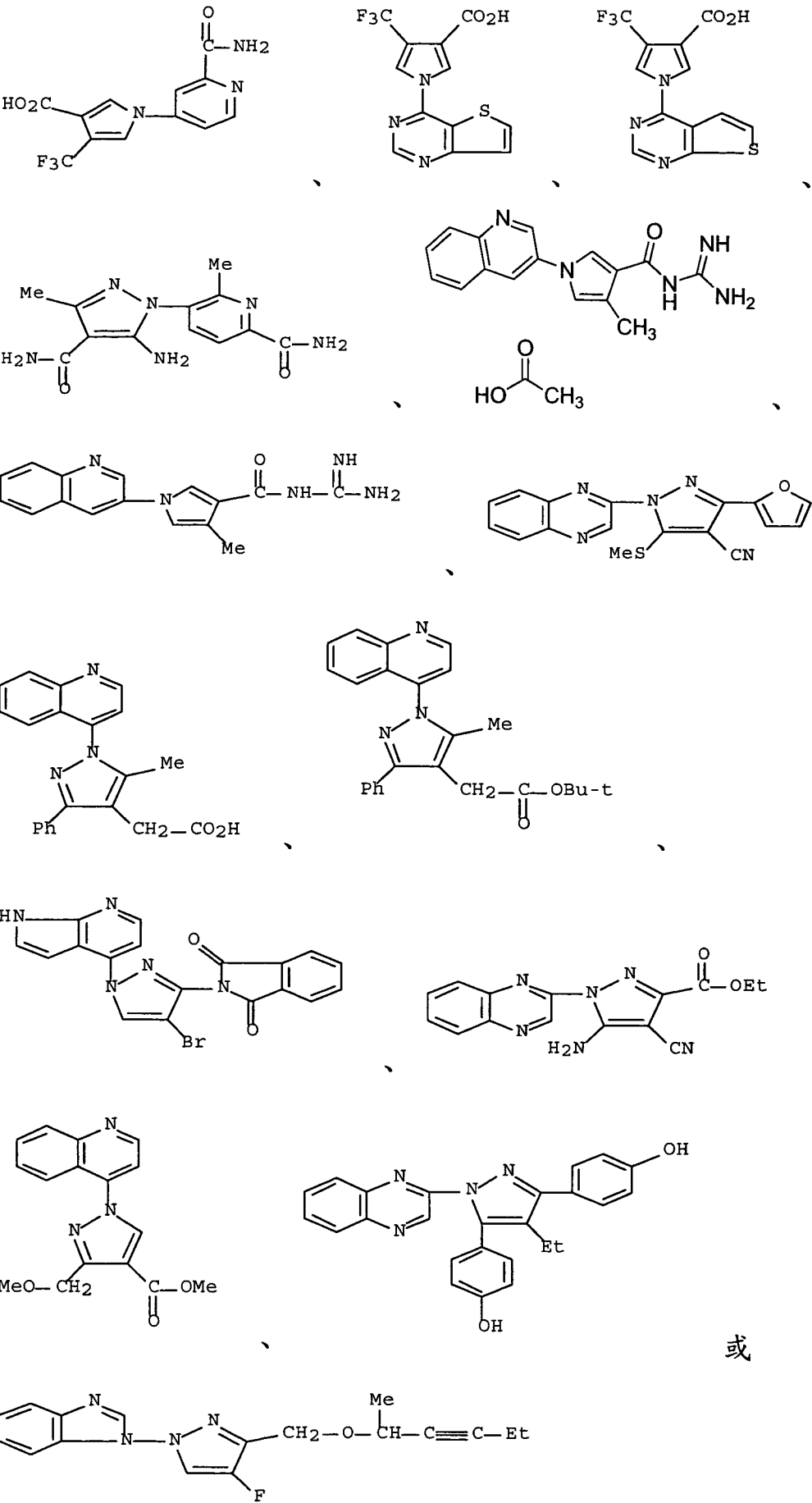


(ii) 當 R^1 為未經取代之噻唑基時，則 HY 未經 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSiMe}_2\text{t-Bu}$ 取代；且

c) 其限制條件為該化合物不為：

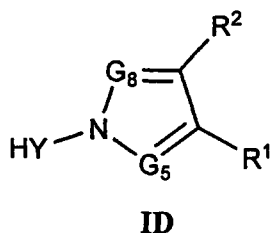






或

在某些其他實施例中，提供式ID化合物：



或提供其醫藥學上可接受之鹽，其中：

G_5 與 G_8 皆為 CR^3 ，或 G_5 及 G_8 中之一者為 N 且另一者為 CR^3 ，當 G_5 或 G_8 中之一者為 N 時， R^3 為氫、-CN、鹵素、-Z- R^5 、或視情況經取代之選自 C_{1-6} 脂族基及 3 至 10 員環脂族基之基團，其中：

Z 係選自視情況經取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈、-O-、-N(R^{3a})-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CO₂-、-C(O)N R^{3a} -、-N(R^{3a})C(O)-、-N(R^{3a})CO₂-、-S(O)₂N R^{3a} -、-N(R^{3a})S(O)₂-、-OC(O)N(R^{3a})-、-N(R^{3a})C(O)N R^{3a} -、-N(R^{3a})S(O)₂N(R^{3a})-或-OC(O)-；

R^{3a} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，且

R^5 為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 10 員環脂族基、具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 4 至 10 員雜環基、6 至 10 員芳基、或具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 5 至 10 員雜芳基；

當 G_5 與 G_8 皆為 CR^3 時， R^3 在每次出現時獨立地為氫、CN 或視情況經取代之 C_{1-3} 脂族基；

R^1 為 -CN、-C(O)N(R^4)₂、-C(O)OR⁴、-C(NR⁴)N(R^4)₂、-NHCOR⁴、-NHCO₂R⁴、-NHCON(R^4)₂、-NHCOOR⁴、-NHCO₂N(R^4)₂、-CH₂OR⁴、-CH₂N(R^4)₂、-CH₂NHC(O)R⁴、-

SO_2NR^4_2 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(=\text{NH})\text{NR}^4_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{OR}^4$ 或 CY ，其中 CY 為視情況經取代之選自以下之基團：3至7員環脂族基；具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基；6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；其中：

各 R^4 獨立地選自氫、 $-\text{OH}$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或

R^4 為 $-\text{Z}_2-\text{R}^6$ ，其中：

Z_2 係選自視情況經取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4a}-$ 、 $-\text{C}(\text{NH})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{4a}-$ ，

R^{4a} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，且

R^6 為氫、 $-\text{NH}_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或

兩次出現之 R^4 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個獨立地選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^2 為視情況經取代之選自以下之基團：3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員

雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，其中 R^2 視情況經1-4次出現之 R^{2a} 取代，其中 R^{2a} 在每次出現時獨立地為 $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ 、 $-T_2-R^{12a}$ 或 $-V_2-T_2-R^{12d}$ ，且：

R^{12a} 在每次出現時獨立地為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{SR}^{12c}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、或視情況經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵脂族基；

R^{12b} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，或兩次出現之 R^{12b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^{12c} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{12d} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、

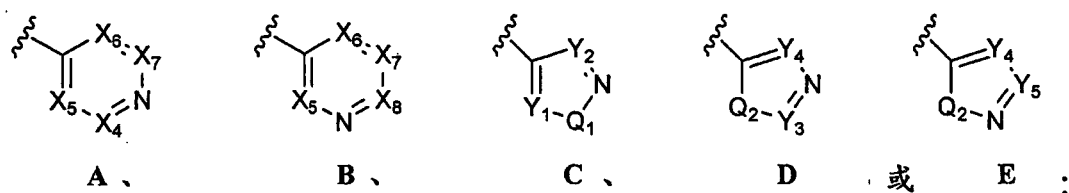
氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{12e} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基；

V_2 在每次出現時獨立地為 $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{12e})-O-$ ；且

T_2 為視情況經取代之 C_1-C_6 伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況由 $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{13})-O-$ 中斷，或其中 T_2 或其一部分視情況形成視情況經取代之3至7員環脂族基或雜環基環的一部分，其中 R^{13} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基；且

HY 為選自以下之基團：



其中

X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 及 X_8 在每次出現時獨立地為 $-CR^{10}$ 、 $-CR^{10'}$ 或N，其限制條件為不超過兩次出現之 X_4 、 X_5 、 X_6 、

X_7 及 X_8 為N；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 及 Y_5 在每次出現時為 $-\text{CR}^{10}$ ；

Q_1 及 Q_2 在每次出現時獨立地為S、O或 $-\text{NR}^9$ ；

兩個相鄰出現之 X_4 與 X_5 、 X_6 與 X_7 、 X_7 與 X_8 、 Y_1 與 $-\text{NR}^9$ 、 Y_3 與 $-\text{NR}^9$ 、或 Y_4 與 Y_5 可連同其所結合之原子一起形成未經取代之具有8至10個環原子且具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的稠合雜芳基或雜環基；

R^{10} 或 $R^{10'}$ 在每次出現時獨立地為 $-\text{R}^{10b}$ 、 $-\text{V}_1-\text{R}^{10c}$ 、 $-\text{T}_1-\text{R}^{10b}$ 或 $-\text{V}_1-\text{T}_1-\text{R}^{10b}$ ，其中：

V_1 為 $-\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{NR}^{11}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{11}-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{NR}^{11}-\text{C}(\text{NR}^{11})-$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{NR}^{11})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{NR}^{11})\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 或 $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}-$ ；

R^{10a} 在每次出現時獨立地為氮或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

T_1 為視情況經取代之 $\text{C}_1.\text{C}_6$ 伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況由 $-\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11a})\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10a})-$

、 $-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10a})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})-\text{O}-$ 中斷，或其中 T_1 形成視情況經取代之3至7員環脂族基或雜環基環的一部分；

R^{10b} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{OR}^{10a}$ 、 $-\text{SR}^{10a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{SO}_2\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{10c} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，或

R^{10a} 與 R^{10b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個獨立地選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^{11} 在每次出現時獨立地為氫、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11a}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{11a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11a})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11a})-\text{OR}^{11a}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{11a}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11a})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4

至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{11a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^9 在每次出現時獨立地為氫、 $-C(O)R^{9a}$ 、 $-CO_2R^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{9b})_2$ 、 $-SO_2R^{9a}$ 、 $-SO_2N(R^{9b})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{9a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{9b} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或兩次出現之 R^{9b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之選自以下之基團：具有1-5個

獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至6員雜環基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；
且

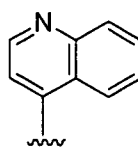
其限制條件為當HY為非稠合基團時，則HY係經至少一次出現之 R^{10} 或 $R^{10'}$ 取代，其中 R^{10} 或 $R^{10'}$ 為：

$-N(R^{11})C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 或 $-NR^{11}C(O)OR^{10a}$ ；或

$-V_1-T_1-R^{10b}$ ，其中 V_1 為 $-NR^{11}-$ ， T_1 為 C_1-C_3 伸烷基鏈，且 R^{10b} 為視情況經取代之6至10員芳基環或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基環，或 V_1 為 $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$ ， T_1 為 C_1-C_3 伸烷基鏈，且 R^{10b} 為 $-OR^{10a}$ ；或
 $-V_1-R^{10c}$ ，其中 V_1 為 $-NR^{11}-$ ，且 R^{10c} 為具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基環；且

其限制條件為：

a) 對於 $-G_5-G_6-G_7-G_8-G_9$ 為 $-CR^3=C-C=N-N$ 或 $-CR^3=C-C=CR^3N$ 之化合物：

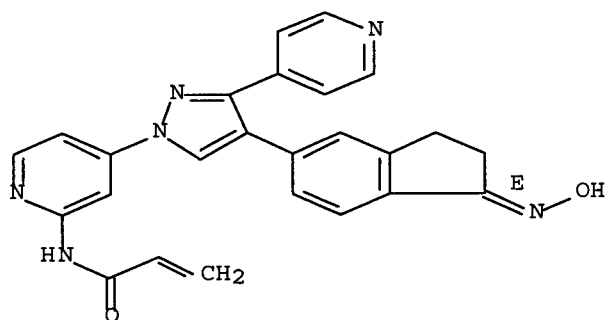


(i) 當 G_8 為 CH 時，則 HY 不為  ； 且

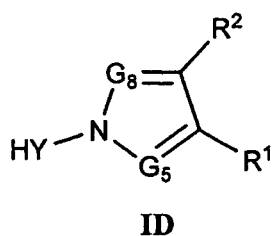
b) 對於 $-G_5-G_6-G_7-G_8-G_9$ 為 $-N=C-C=CR^3-N$ 之化合物：

(i) 當 R^1 為未經取代之噻唑基時，則 HY 未經 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2CH_2OSiMe_2t-Bu$ 取代；

其限制條件為該化合物不為：



在某些其他實施例中，提供式ID化合物：



或提供其醫藥學上可接受之鹽，其中：

G_5 為 CR^3 ；

G_8 為 N 或 CR^3 ；

當 G_8 為 N 時， R^3 為氫、-CN、鹵素、-Z- R^5 、或視情況經取代之選自 C_{1-6} 脂族基及 3 至 10 員環脂族基之基團，其中：

Z 係選自視情況經取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈、-O-、-N(R^{3a})-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CO₂-、-C(O)N R^{3a} -、-N(R^{3a})C(O)-、-N(R^{3a})CO₂-、-S(O)₂N R^{3a} -、-N(R^{3a})S(O)₂-、-OC(O)N(R^{3a})-、-N(R^{3a})C(O)N R^{3a} -、-N(R^{3a})S(O)₂N(R^{3a})-或-OC(O)-；

R^{3a} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，且

R^5 為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 10 員環脂族基、具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 4 至 10 員雜環基、6 至 10 員芳基、或具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 5 至 10 員雜芳基；

當 G_8 為 CR^3 時， R^3 在每次出現時獨立地為氫、CN 或視情況經取代之 C_{1-3} 脂族基；

R^1 為 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(NR^4)N(R^4)_2$ 、 $-NHCOR^4$ 、 $-NH SO_2 R^4$ 、 $-NHCON(R^4)_2$ 、 $-NHCOOR^4$ 、 $-NH SO_2 N(R^4)_2$ 、 $-CH_2OR^4$ 、 $-CH_2N(R^4)_2$ 、 $-CH_2NHC(O)R^4$ 、 $-SO_2NR^4_2$ 、 $-CONHC(=NH)N(R^4)_2$ 、 $-NH SO_2 OR^4$ 或 CY，其中 CY 為視情況經取代之選自以下之基團：3 至 7 員環脂族基；具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 4 至 10 員雜環基；6 至 10 員芳基、或具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 5 至 10 員雜芳基；其中：

各 R^4 獨立地選自氫、 $-OH$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 10 員環脂族基、6 至 10 員芳基、或具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 5 至 10 員雜芳基；或

R^4 為 $-Z_2-R^6$ ，其中：

Z_2 係選自視情況經取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{4a}-$ 、 $-C(NH)-$ 或 $-S(O)_2NR^{4a}-$ ，

R^{4a} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，且

R^6 為氫、 $-NH_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 10 員環脂族基、具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 4 至 10 員雜環基、6 至 10 員芳基、或具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 5 至 10 員雜芳基；或

兩次出現之 R^4 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個獨立地選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^2 為氫、鹵基或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，其中 R^2 視情況經1-4次出現之 R^{2a} 取代，其中 R^{2a} 在每次出現時獨立地為 $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ 、 $-T_2-R^{12a}$ 或 $-V_2-T_2-R^{12d}$ ，且：

R^{12a} 在每次出現時獨立地為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{SR}^{12c}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、或視情況經取代之 C_1 - C_6 脂族基或 C_1 - C_6 鹵脂族基；

R^{12b} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_1 - C_6 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，或兩次出現之 R^{12b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^{12c} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_1 - C_6 脂族基、 C_1 - C_6 鹵脂族基、3至10員環脂族

基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

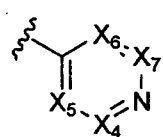
R^{12d} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{12e} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基；

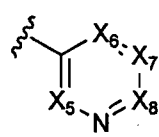
V_2 在每次出現時獨立地為 $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{12e})-O-$ ；且

T_2 為視情況經取代之 C_1-C_6 伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況由 $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{13})-O-$ 中斷，或其中 T_2 或其一部分視情況形成視情況經取代之3至7員環脂族基或雜環基環的一部分，其中 R^{13} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基；且

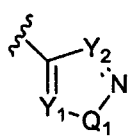
HY 為選自以下之基團：



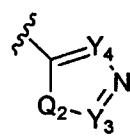
A、



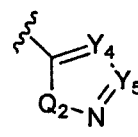
B、



C、



D



或 E ；

其中

X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 及 X_8 在每次出現時獨立地為 $-CR^{10}$ 、 $-CR^{10'}$ 或N，其限制條件為不超過兩次出現之 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 及 X_8 為N；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 及 Y_5 在每次出現時為 $-CR^{10}$ ；

Q_1 及 Q_2 在每次出現時獨立地為S、O或 $-NR^9$ ；

兩個相鄰出現之 X_4 與 X_5 、 X_6 與 X_7 、 X_7 與 X_8 、 Y_1 與 $-NR^9$ 、 Y_3 與 $-NR^9$ 、或 Y_4 與 Y_5 可連同其所結合之原子一起形成未經取代之選自芳基或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之雜芳基的具有8至10個環原子的稠合基團；

R^{10} 或 $R^{10'}$ 在每次出現時獨立地為 $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ 或 $-V_1-T_1-R^{10b}$ ，其中：

V_1 為 $-NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}-C(O)-$ 、 $-NR^{11}-C(S)-$ 、 $-NR^{11}-C(NR^{11})-$ 、 $-NR^{11}C(O)O-$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(O)S-$ 、 $-NR^{11}C(S)O-$ 、 $-NR^{11}C(S)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(S)S-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})O-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2NR^{11}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{11}-$ 、 $-C(O)NR^{11}O-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-SO_2NR^{11}-$ ；

R^{10a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員

芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

T_1 為視情況經取代之 C_1 - C_6 伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況由 $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{11})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})-$ 、 $-OC(O)N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})C(O)-$ 、 $-N(R^{11})SO_2-$ 、 $-N(R^{11a})C(O)O-$ 、 $-N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})-$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{11})-O-$ 中斷，或其中 T_1 形成視情況經取代之3至7員環脂族基或雜環基環的一部分；

R^{10b} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)OR^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^{11})SO_2R^{10a}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{10a}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 或 $-N(R^{11})SO_2N(R^{11})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{10c} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，或

R^{10a} 與 R^{10b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取

代之具有0-1個獨立地選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^{11} 在每次出現時獨立地為氫、 $-C(O)R^{11a}$ 、 $-CO_2R^{11a}$ 、 $-C(O)N(R^{11a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11a})-OR^{11a}$ 、 $-SO_2R^{11a}$ 、 $-SO_2N(R^{11a})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{11a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^9 在每次出現時獨立地為氫、 $-C(O)R^{9a}$ 、 $-CO_2R^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{9b})_2$ 、 $-SO_2R^{9a}$ 、 $-SO_2N(R^{9b})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{9a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{9b} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或兩次出現之 R^{9b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之選自以下之基團：具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至6員雜環基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；且

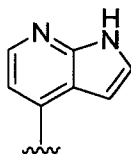
其限制條件為當HY為非稠合基團時，則HY係經至少一次出現之 R^{10} 或 $R^{10'}$ 取代，其中 R^{10} 或 $R^{10'}$ 為：

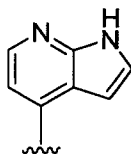
$-N(R^{11})C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 或 $-NR^{11}C(O)OR^{10a}$ ；或

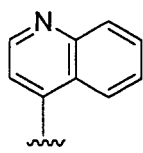
$-V_1-T_1-R^{10b}$ ，其中 V_1 為 $-NR^{11}-$ ， T_1 為 C_1-C_3 伸烷基鏈，且 R^{10b} 為視情況經取代之6至10員芳基環或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基環；或

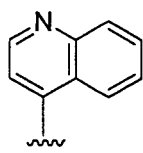
$-V_1-R^{10c}$ ，其中 V_1 為 $-NR^{11}-$ ，且 R^{10c} 為具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基環；且

其限制條件為：

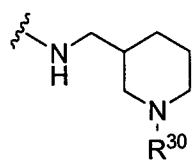


當 G_8 為 N， R^2 為甲基，且HY為  時，則 R^1 不為視情況經取代之苯基；



當 G_8 為 CH 時，則HY不為  ；

當 G_8 為 CH， R^2 為氫，且HY為3-吡啶基時，則HY未經

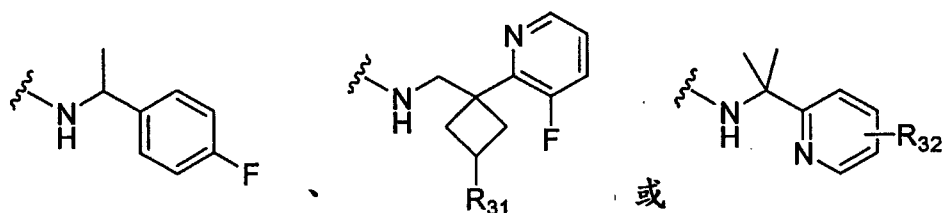


R^{30} 取代，其中 R^{30} 為氫或 $-\text{CO}_2$ -第三丁基；

其限制條件為對於 G_8 為 N 且 R^2 為氫之化合物：

(x) 當 HY 為 4-吡啶基時，則 R^1 不為 $-\text{CO}_2\text{H}$ ；

(xi) HY 未經以下取代：

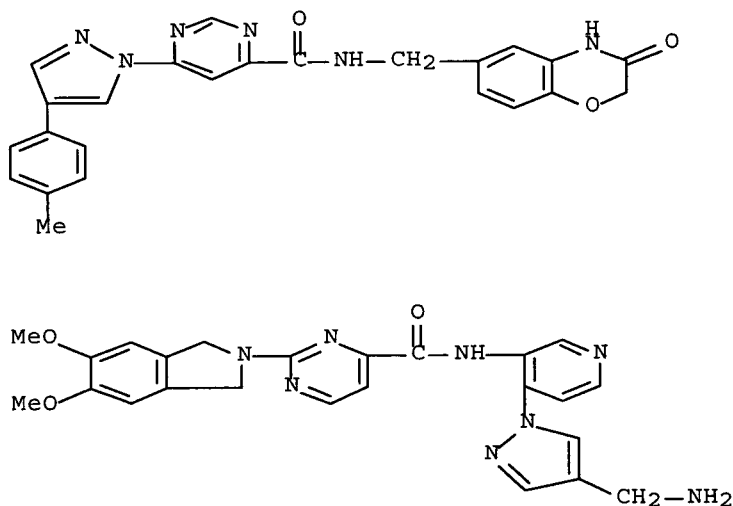


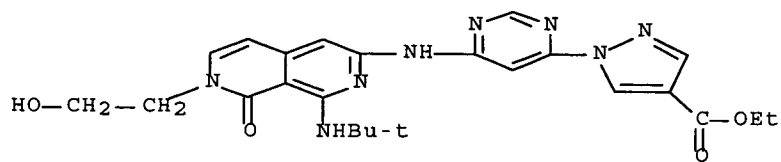
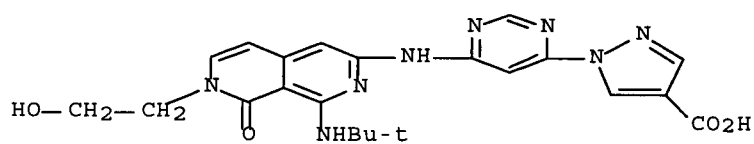
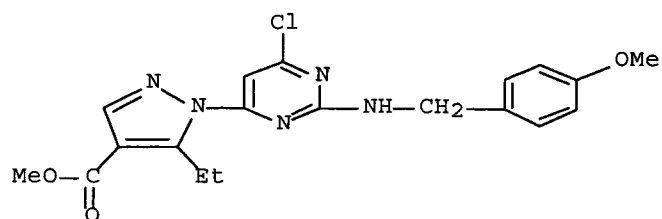
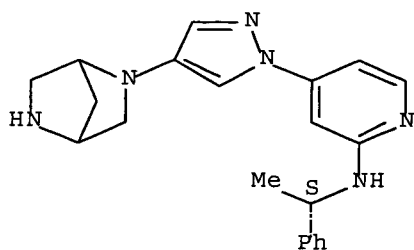
其中 R^{31} 為氫或氟；

R^{32} 為氟、氯或 $-\text{OCHF}_2$ ；

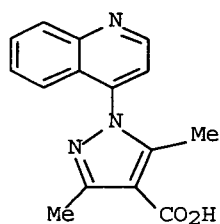
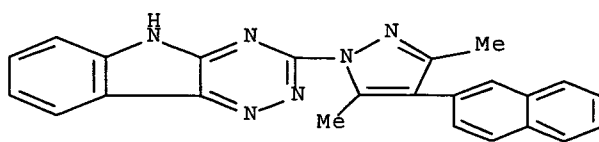
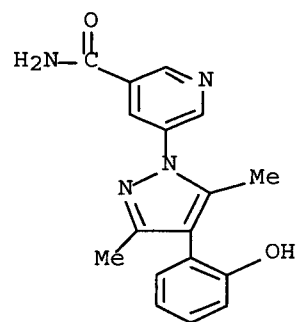
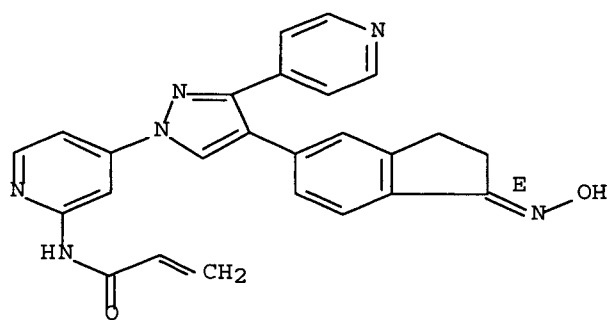
(xii) 當 G_5 為 $\text{C}-R^3$ ，且 R^3 為 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{NH}_2$ 時，則 R^1 不為 $-\text{CO}_2\text{Et}$ ；且

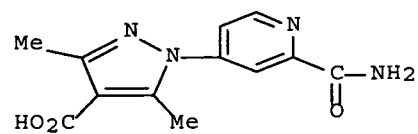
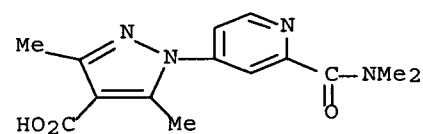
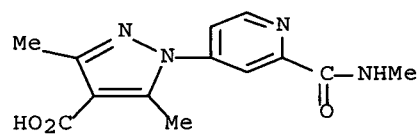
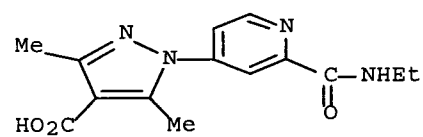
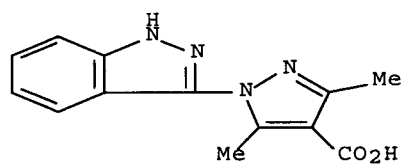
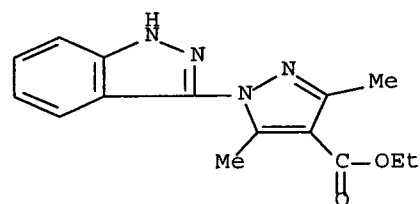
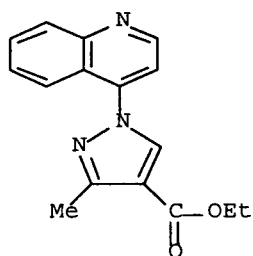
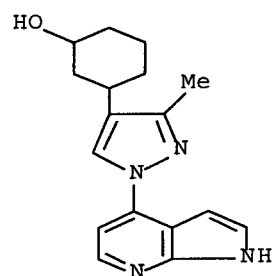
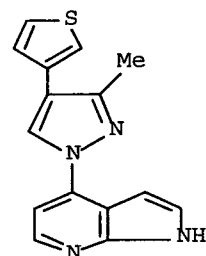
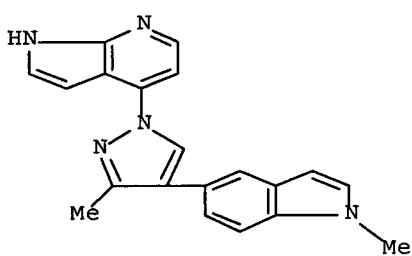
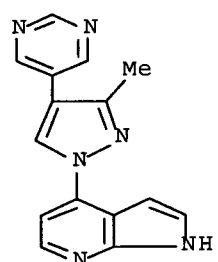
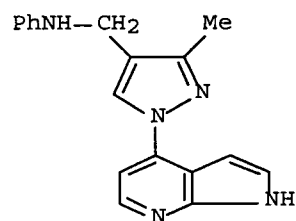
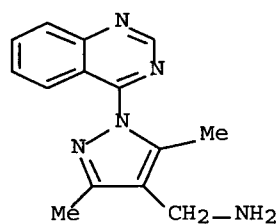
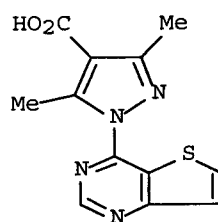
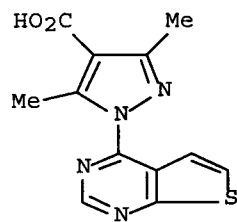
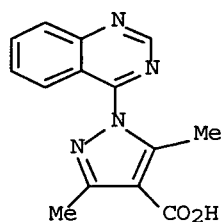
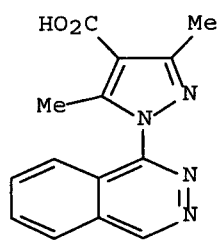
其限制條件為該化合物不為：

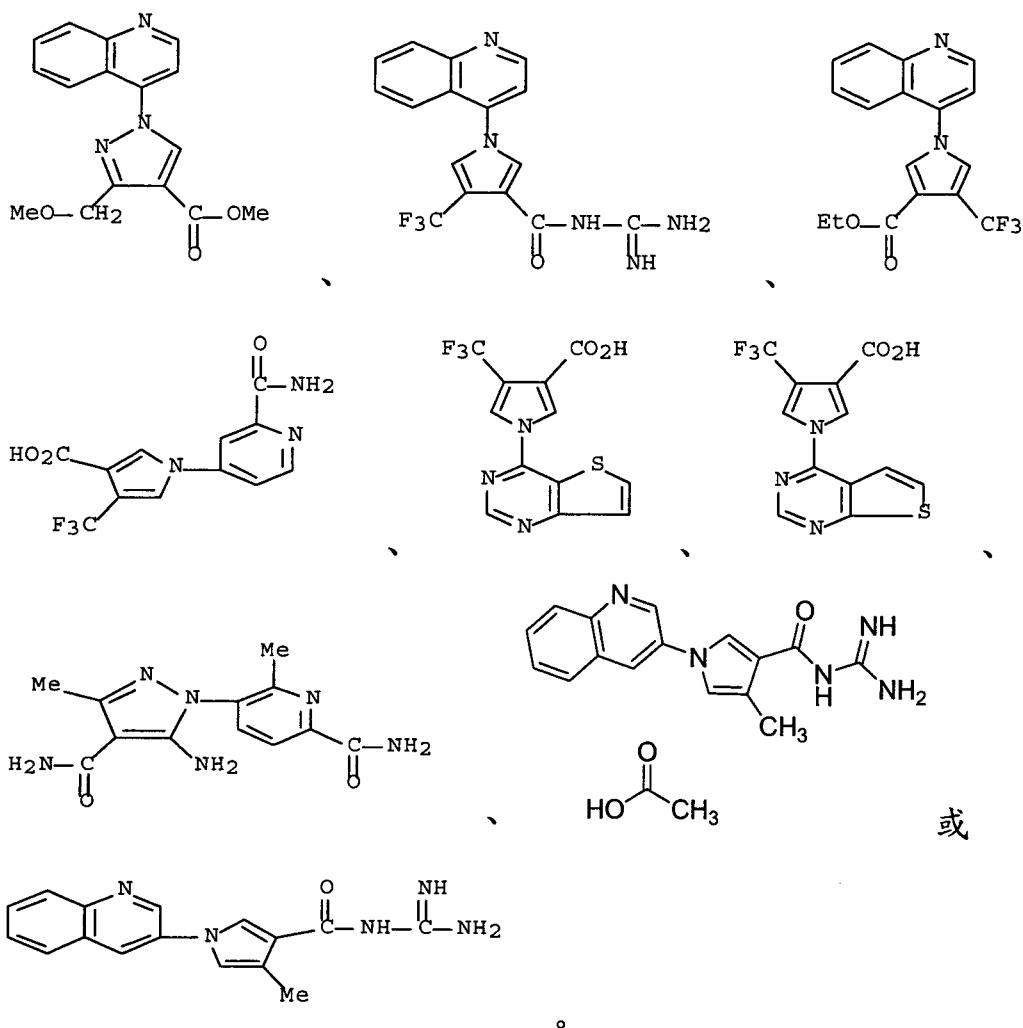




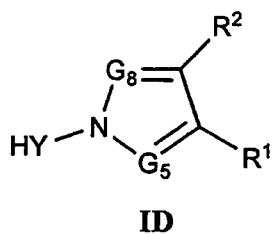
;







在某些其他實施例中，提供式ID化合物：



或提供其醫藥學上可接受之鹽，其中：

G₅為CR³；

G₈為N或CR³；

當G₈為N時，R³為氫、-CN、鹵素、-Z-R⁵、或視情況經取代之選自C₁₋₆脂族基及3至10員環脂族基之基團，其中：

Z係選自視情況經取代之C₁₋₃伸烷基鏈、-O-、-N(R^{3a})-、-

S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CO₂-、-C(O)NR^{3a}-、-N(R^{3a})C(O)-、-N(R^{3a})CO₂-、-S(O)₂NR^{3a}-、-N(R^{3a})S(O)₂-、-OC(O)N(R^{3a})-、-N(R^{3a})C(O)NR^{3a}-、-N(R^{3a})S(O)₂N(R^{3a})-或-OC(O)-；

R^{3a}為氫或視情況經取代之C₁₋₄脂族基，且

R⁵為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

當G₈為CR³時，R³在每次出現時獨立地為氫、CN或視情況經取代之C₁₋₃脂族基；

R¹為-CN、-C(O)N(R⁴)₂、-C(O)OR⁴、-C(NR⁴)N(R⁴)₂、-NHCOR⁴、-NHCO₂R⁴、-NHCON(R⁴)₂、-NHCOOR⁴、-NHCO₂N(R⁴)₂、-CH₂OR⁴、-CH₂N(R⁴)₂、-CH₂NHC(O)R⁴、-SO₂NR⁴₂、-C(O)NHC(=NH)NR⁴₂、-NHCO₂OR⁴或CY，其中CY為視情況經取代之選自以下之基團：3至7員環脂族基；具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基；6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；其中：

各R⁴獨立地選自氫、-OH、或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或

R⁴為-Z₂-R⁶，其中：

Z_2 係選自視情況經取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{4a}-$ 、 $-C(NH)-$ 或 $-S(O)_2NR^{4a}-$ ，

R^{4a} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，且

R^6 為氫、 $-NH_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團：
 C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或

兩次出現之 R^4 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個獨立地選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^2 為鹵基或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，其中 R^2 視情況經1-4次出現之 R^{2a} 取代，其中 R^{2a} 在每次出現時獨立地為 $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ 、 $-T_2-R^{12a}$ 或 $-V_2-T_2-R^{12d}$ ，且：

R^{12a} 在每次出現時獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-N(R^{12b})_2$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-SR^{12c}$ 、 $-S(O)_2R^{12c}$ 、 $-C(O)R^{12b}$ 、 $-C(O)OR^{12b}$ 、 $-C(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ 或 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ 、或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基或 C_{1-6} 鹵脂族基；

R^{12b} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_1 - C_6 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，或兩次出現之 R^{12b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^{12c} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_1 - C_6 脂族基、 C_1 - C_6 鹵脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{12d} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

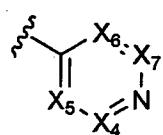
R^{12e} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基；

V_2 在每次出現時獨立地為 $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{12e})-O-$ ；且

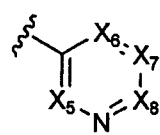
T_2 為視情況經取代之 C_1 - C_6 伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視

情況由 $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{13})-O-$ 中斷，或其中 T_2 或其一部分視情況形成視情況經取代之 3 至 7 員環脂族基或雜環基環的一部分，其中 R^{13} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基；且

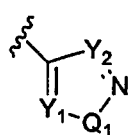
HY 為選自以下之基團：



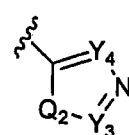
A、



B、

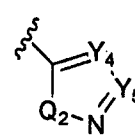


C、



D

或



E ；

其中

X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 及 X_8 在每次出現時獨立地為 $-CR^{10}$ 、 $-CR^{10'}$ 或 N ，其限制條件為不超過兩次出現之 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 及 X_8 為 N ；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 及 Y_5 在每次出現時為 $-CR^{10}$ ；

Q_1 及 Q_2 在每次出現時獨立地為 S 、 O 或 $-NR^9$ ；

兩個相鄰出現之 X_4 與 X_5 、 X_6 與 X_7 、 X_7 與 X_8 、 Y_1 與 $-NR^9$ 、 Y_3 與 $-NR^9$ 、或 Y_4 與 Y_5 可連同其所結合之原子一起形成未經取代之具有 8 至 10 個環原子且具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的稠合雜芳基或雜環基；

R^{10} 或 $R^{10'}$ 在每次出現時獨立地為 $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ 或 $-V_1-T_1-R^{10b}$ ，其中：

V_1 為 $-NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}-C(O)-$ 、 $-NR^{11}-C(S)-$ 、 $-NR^{11}-$

$C(NR^{11})-$ 、 $-NR^{11}C(O)O-$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(O)S-$ 、 $-NR^{11}C(S)O-$ 、 $-NR^{11}C(S)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(S)S-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})O-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2NR^{11}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{11}-$ 、 $-C(O)NR^{11}O-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-SO_2NR^{11}-$ ；

R^{10a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

T_1 為視情況經取代之 C_1-C_6 伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況由 $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{11})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})-$ 、 $-OC(O)N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})C(O)-$ 、 $-N(R^{11})SO_2-$ 、 $-N(R^{11a})C(O)O-$ 、 $-N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})-$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{11})-O-$ 中斷，或其中 T_1 形成視情況經取代之3至7員環脂族基或雜環基環的一部分；

R^{10b} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)OR^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^{11})SO_2R^{10a}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{10a}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 或 $-N(R^{11})SO_2N(R^{11})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、

6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{10c} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，或

R^{10a} 與 R^{10b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個獨立地選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^{11} 在每次出現時獨立地為氫、 $-C(O)R^{11a}$ 、 $-CO_2R^{11a}$ 、 $-C(O)N(R^{11a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11a})-OR^{11a}$ 、 $-SO_2R^{11a}$ 、 $-SO_2N(R^{11a})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{11a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^9 在每次出現時獨立地為氫、 $-C(O)R^{9a}$ 、 $-CO_2R^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{9b})_2$ 、 $-SO_2R^{9a}$ 、 $-SO_2N(R^{9b})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-

5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{9a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{9b} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或兩次出現之 R^{9b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之選自以下之基團：具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至6員雜環基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；且

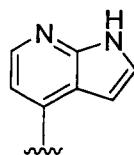
其限制條件為當HY為非稠合基團時，則HY係經至少一次出現之 R^{10} 或 $R^{10'}$ 取代，其中 R^{10} 或 $R^{10'}$ 為：

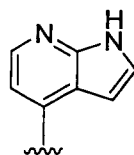
$-N(R^{11})C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 或 $-NR^{11}C(O)OR^{10a}$ ；或

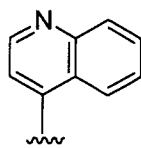
$-V_1-T_1-R^{10b}$ ，其中 V_1 為 $-NR^{11}-$ ， T_1 為 C_1-C_3 伸烷基鏈，且 R^{10b} 為視情況經取代之6至10員芳基環或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基環；或

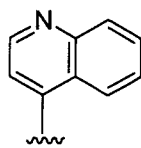
$-V_1-R^{10c}$ ，其中 V_1 為 $-NR^{11}-$ ，且 R^{10c} 為具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基環；且

其限制條件為：

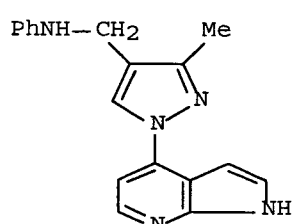
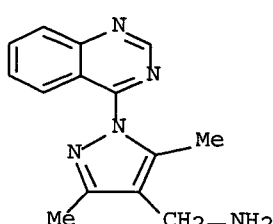
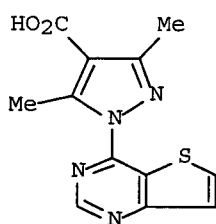
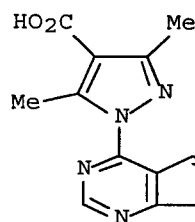
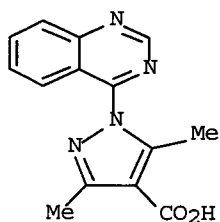
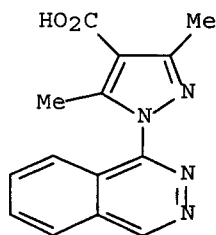
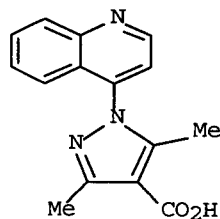
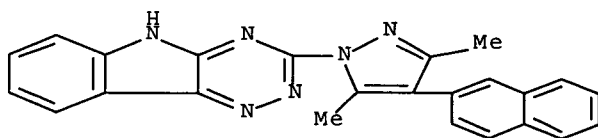
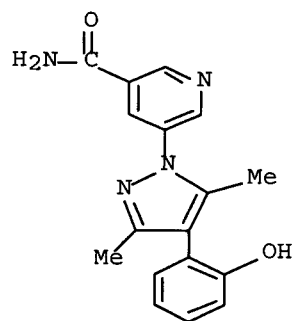
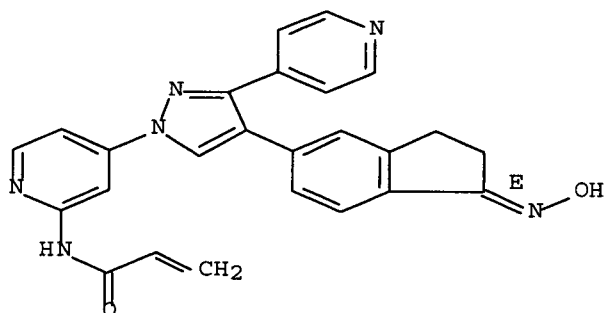


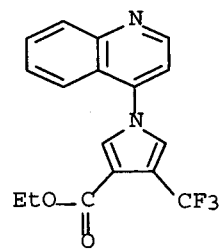
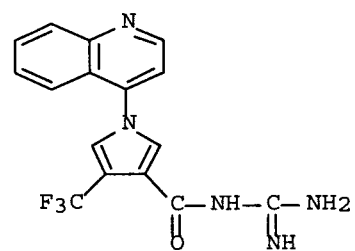
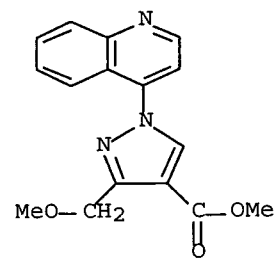
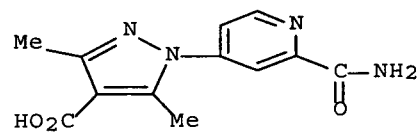
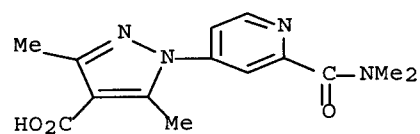
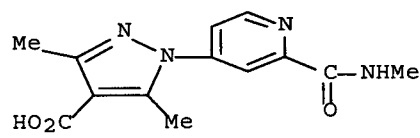
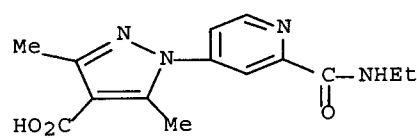
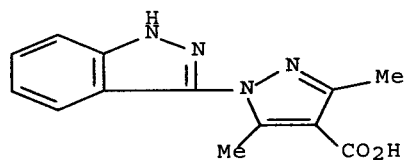
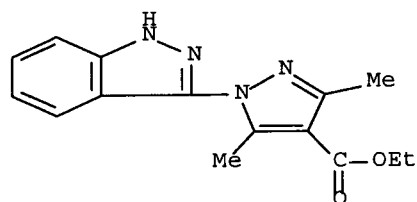
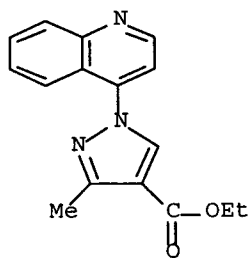
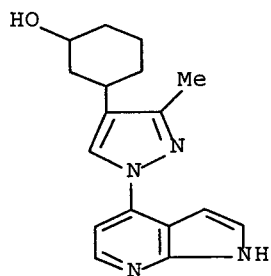
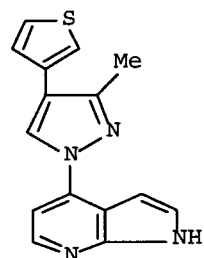
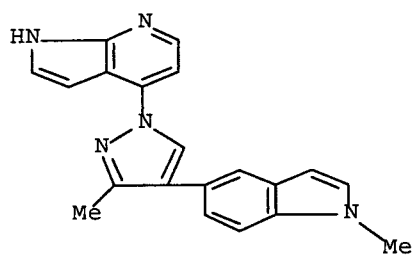
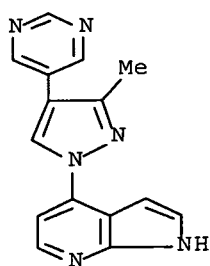
當 G_8 為 N， R^2 為甲基，且 HY 為  時，則 R^1 不為視情況經取代之苯基；

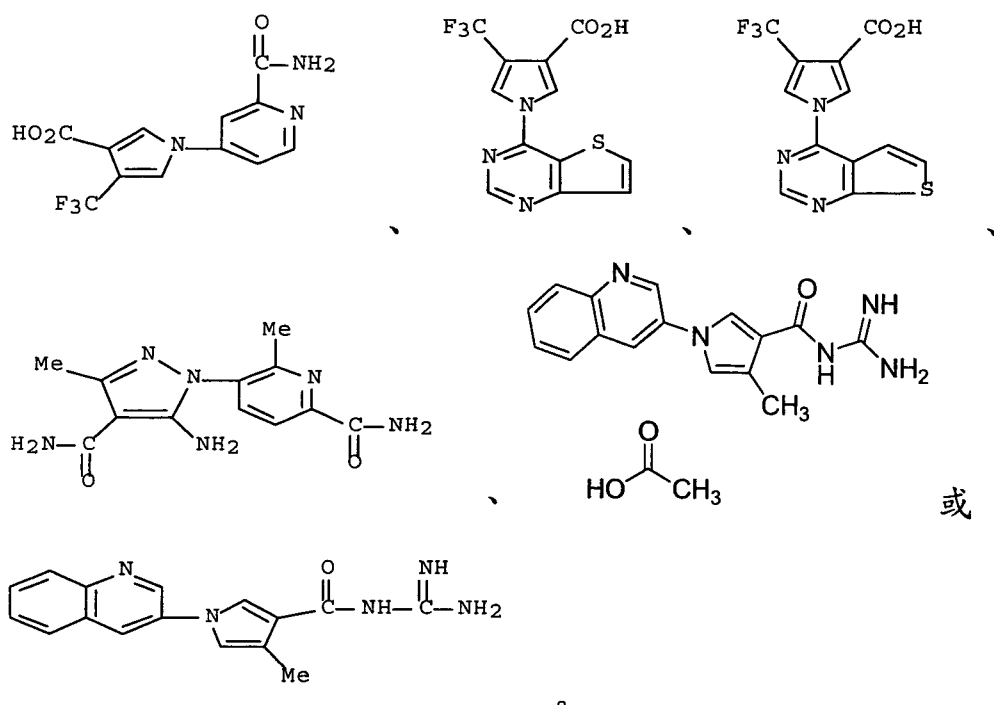


當 G_8 為 CH 時，則 HY 不為 ；且

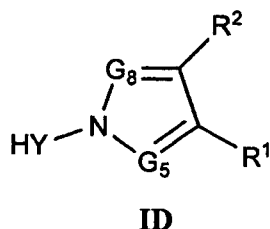
其限制條件為該化合物不為：







在某些其他實施例中，提供式 **ID** 化合物：



或藥學上可接受之鹽，其中：

G_5 為 CR^3 ；

G_8 為 N 或 CR^3 ；

當 G_8 為 N 時， R^3 為氫、-CN、鹵素、-Z- R^5 、或視情況經取代之選自 C_{1-6} 脂族基及 3 至 10 員環脂族基之基團，其中：

Z 係選自視情況經取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈、-O-、-N(R^{3a})-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CO₂-、-C(O)N(R^{3a})-、-N(R^{3a})C(O)-、-N(R^{3a})CO₂-、-S(O)₂N(R^{3a})-、-N(R^{3a})S(O)₂-、-OC(O)N(R^{3a})-、-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})-、-N(R^{3a})S(O)₂N(R^{3a})- 或 -OC(O)-；

R^{3a} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，且

R^5 為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

當 G_8 為 CR^3 時， R^3 在每次出現時獨立地為氫、CN或視情況經取代之 C_{1-3} 脂族基；

R^1 為 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(NR^4)N(R^4)_2$ 、 $-NHCOR^4$ 、 $-NH SO_2 R^4$ 、 $-NHCON(R^4)_2$ 、 $-NHCOOR^4$ 、 $-NH SO_2 N(R^4)_2$ 、 $-CH_2OR^4$ 、 $-CH_2N(R^4)_2$ 、 $-CH_2NHC(O)R^4$ 、 $-SO_2NR^4_2$ 、 $-C(O)NHC(=NH)NR^4_2$ 、 $-NH SO_2 OR^4$ 或 CY ，其中 CY 為視情況經取代之選自以下之基團：3至7員環脂族基；具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基；6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；其中：

各 R^4 獨立地選自氫、 $-OH$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或

R^4 為 $-Z_2-R^6$ ，其中：

Z_2 係選自視情況經取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{4a}-$ 、 $-C(NH)-$ 或 $-S(O)_2NR^{4a}-$ ，

R^{4a} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，且

R^6 為氫、 $-NH_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團：
 C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自
 氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或
 具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳
 基；或

兩次出現之 R^4 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經
 取代之具有0-1個獨立地選自氮、氧或硫之額外雜原子的4
 至7員雜環基環；

R^2 為視情況經取代之選自以下之基團：3至10員環脂族
 基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員
 雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或
 硫之雜原子的5至10員雜芳基，其中 R^2 視情況經1-4次出現
 之 R^{2a} 取代，其中 R^{2a} 在每次出現時獨立地為 $-R^{12a}$ 、 $-T_2-$
 R^{12d} 、 $-T_2-R^{12a}$ 或 $-V_2-T_2-R^{12d}$ ，且：

R^{12a} 在每次出現時獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-$
 $N(R^{12b})_2$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-SR^{12c}$ 、 $-S(O)_2R^{12c}$ 、 $-C(O)R^{12b}$ 、 $-$
 $C(O)OR^{12b}$ 、 $-C(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{12b})_2$
 、 $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$
 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ 或 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ 、或視情況
 經取代之 C_{1-6} 脂族基或 C_{1-6} 鹵脂族基；

R^{12b} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以
 下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨
 立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員
 芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至

10員雜芳基，或兩次出現之 R^{12b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^{12c} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_1 - C_6 脂族基、 C_1 - C_6 鹵脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{12d} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

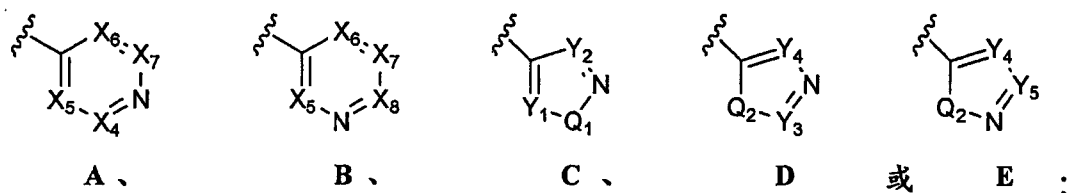
R^{12e} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基；

V_2 在每次出現時獨立地為 $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{12e})-O-$ ；且

T_2 為視情況經取代之 C_1 - C_6 伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況由 $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{13})-O-$ 中斷，

或其中 T_2 或其一部分視情況形成視情況經取代之 3 至 7 員環脂族基或雜環基環的一部分，其中 R^{13} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基；且

HY 為選自以下之基團：



其中

X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 及 X_8 在每次出現時獨立地為 $-CR^{10}$ 、 $-CR^{10'}$ 或 N，其限制條件為不超過兩次出現之 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 及 X_8 為 N；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 及 Y_5 在每次出現時為 $-CR^{10}$ ；

Q_1 及 Q_2 在每次出現時獨立地為 S、O 或 $-NR^9$ ；

兩個相鄰出現之 X_4 與 X_5 、 X_6 與 X_7 、 X_7 與 X_8 、 Y_1 與 $-NR^9$ 、 Y_3 與 $-NR^9$ 、或 Y_4 與 Y_5 可連同其所結合之原子一起形成未經取代之具有 8 至 10 個環原子且具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的稠合雜芳基或雜環基；

R^{10} 或 $R^{10'}$ 在每次出現時獨立地為 $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ 或 $-V_1-T_1-R^{10b}$ ，其中：

V_1 為 $-NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}-C(O)-$ 、 $-NR^{11}-C(S)-$ 、 $-NR^{11}-C(NR^{11})-$ 、 $-NR^{11}C(O)O-$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(O)S-$ 、 $-NR^{11}C(S)O-$ 、 $-NR^{11}C(S)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(S)S-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})O-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2NR^{11}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{11}-$ 、 $-C(O)NR^{11}O-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-$

$\text{SO}_2\text{NR}^{11}-$;

R^{10a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

T_1 為視情況經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況由 $-\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11a})\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10a})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10a})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})-\text{O}-$ 中斷，或其中 T_1 形成視情況經取代之3至7員環脂族基或雜環基環的一部分；

R^{10b} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{OR}^{10a}$ 、 $-\text{SR}^{10a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{SO}_2\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{10c} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨

立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，或

R^{10a} 與 R^{10b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個獨立地選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^{11} 在每次出現時獨立地為氫、 $-C(O)R^{11a}$ 、 $-CO_2R^{11a}$ 、 $-C(O)N(R^{11a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11a})-OR^{11a}$ 、 $-SO_2R^{11a}$ 、 $-SO_2N(R^{11a})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{11a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^9 在每次出現時獨立地為氫、 $-C(O)R^{9a}$ 、 $-CO_2R^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{9b})_2$ 、 $-SO_2R^{9a}$ 、 $-SO_2N(R^{9b})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{9a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選

自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{9b} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或兩次出現之 R^{9b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之選自以下之基團：具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至6員雜環基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；且

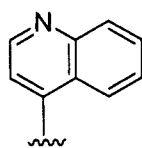
其限制條件為當HY為非稠合基團時，則HY係經至少一次出現之 R^{10} 或 $R^{10'}$ 取代，其中 R^{10} 或 $R^{10'}$ 為：

$-N(R^{11})C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 或 $-NR^{11}C(O)OR^{10a}$ ；或

$-V_1-T_1-R^{10b}$ ，其中 V_1 為 $-NR^{11}-$ ， T_1 為 C_1-C_3 伸烷基鏈，且 R^{10b} 為視情況經取代之6至10員芳基環或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基環；或

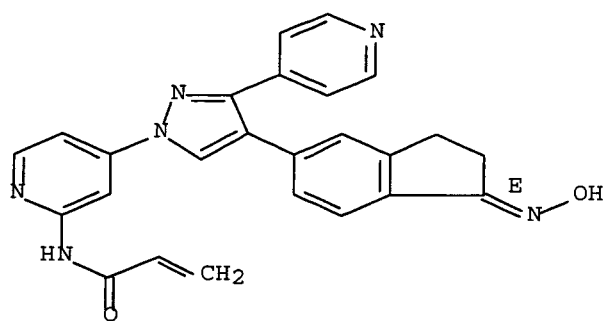
$-V_1-R^{10c}$ ，其中 V_1 為 $-NR^{11}-$ ，且 R^{10c} 為具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基環；且

其限制條件為：



當 G_8 為CH時，則HY不為  ；且

其限制條件為該化合物不為：



【實施方式】

2. 化合物及定義：

本發明化合物包括上文關於式 **IB** 及式 **ID** 一般所述之化合物，且係由本文揭示之種類、子類及物質進一步說明。應瞭解，關於本文各變數所述之較佳子集亦可用於任何結構子集。除非另外說明，否則如本文所用之以下定義將適用。

如本文所述，本發明化合物可視情況經一或多個取代基取代，如上文一般所說明，或如本發明之特定種類、子類及物質所例示。應瞭解，短語「視情況經取代」可與短語「經取代或未經取代」互換使用。一般而言，術語「經取代」(無論是否有前綴術語「視情況」)意謂指定部分之氫基經指定取代基之基團置換，其限制條件為該取代產生穩定或化學上可行的化合物。術語「可取代」在關於指定原子使用時意謂與該原子相連接者為氫基，該氫原子可經適合取代基之基團置換。除非另外說明，否則「視情況經取代」之基團可在該基團之各可取代位置具有取代基，且當任何特定結構中之一個以上位置可經一個以上選自指定基

團之取代基取代時，該取代基在每一位置可相同或不同。本發明所預期之取代基組合較佳為導致形成穩定或化學上可行的化合物的取代基組合。

穩定化合物或化學上可行的化合物為當在不存在水分或其他化學反應性條件的情況下在約-80°C至約+40°C之溫度下保持至少一週時化學結構實質上不改變的化合物，或維持其完整性足夠長時間而可用於治療性或預防性投與至患者的化合物。

如本文所用，短語「一或多個取代基」係指等於自一個至基於可用鍵結位點數目可能的最大取代基數目的多個取代基，其限制條件為滿足上述穩定性及化學可行性條件。

如本文所用，術語「獨立地選擇」意謂相同或不同值可針對單一化合物中之特定變數之多種情形進行選擇。

如本文所用，「具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至7員飽和、部分不飽和或芳族單環、或具有0-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8至10員部分不飽和或芳族雙環系統」包括環脂族、雜環、芳基及雜芳基環。

如本文所用，術語「芳族基」包括如下文及本文一般所述之芳基及雜芳基。

如本文所用，術語「脂族」或「脂族基」意謂完全飽和或含有一或多個不飽和單元、但不為芳族的視情況經取代之直鏈或分支鏈C₁₋₁₂烴或環狀C₁₋₁₂烴(在本文中亦稱作「碳環」、「環脂族基」、「環烷基」或「環烯基」)。舉例而言，適合的脂族基包括視情況經取代之直鏈、分支

鏈或環狀烷基、烯基、炔基及其雜合物，諸如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基或(環烷基)烯基。除非另外說明，否則在多個實施例中，脂族基具有1-12、1-10、1-8、1-6、1-4、1-3或1-2個碳原子。

單獨使用或作為較大部分之一部分使用的術語「烷基」係指具有1-12、1-10、1-8、1-6、1-4、1-3或1-2個碳原子的視情況經取代之直鏈或分支鏈烴基。

單獨使用或作為較大部分之一部分使用的術語「烯基」係指具有至少一個雙鍵且具有2-12、2-10、2-8、2-6、2-4或2-3個碳原子的視情況經取代之直鏈或分支鏈烴基。

單獨使用或作為較大部分之一部分使用的術語「炔基」係指具有至少一個參鍵且具有2-12、2-10、2-8、2-6、2-4或2-3個碳原子的視情況經取代之直鏈或分支鏈烴基。

單獨使用或作為較大部分之一部分使用的術語「環脂族基」、「碳環」、「碳環基」、「碳環」或「碳環狀」係指具有3至約14個環碳原子的視情況經取代之飽和或部分不飽和環狀脂族環系統。在一些實施例中，環脂族基為具有3-8或3-6個環碳原子的視情況經取代之單環烴。環脂族基包括(但不限於)視情況經取代之環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環庚烯基、環辛基、環辛烯基或環辛二烯基。術語「環脂族基」、「碳環(carbocycle)」、「碳環基」、「碳環(carbocyclo)」或「碳環狀」亦包括具有6-12、6-10或6-8個環碳原子的視情況經取代之橋聯或稠合雙環，其中雙環

系統中之任何個別環具有3-8個環碳原子。

術語「環烷基」係指具有約3至約10個環碳原子的視情況經取代之飽和環系統。例示性單環環烷基環包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

術語「環烯基」係指含有至少一個碳碳雙鍵且具有約3至約10個碳原子的視情況經取代之非芳族單環或多環系統。例示性單環環烯基環包括環戊基、環己烯基及環庚烯基。

術語「鹵脂族基」、「鹵烷基」、「鹵烯基」及「鹵烷氧基」係指脂族基、烷基、烯基或烷氧基，視情況而定，其係經一或多個鹵素原子取代。如本文所用，術語「鹵素」或「鹵基」表示F、Cl、Br或I。術語「氟脂族基」係指鹵素為氟之鹵脂族基，包括全氟化脂族基。氟脂族基之實例包括(但不限於)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、1,1,2-三氟乙基、1,2,2-三氟乙基及五氟乙基。

術語「雜原子」係指氧、硫、氮、磷或矽中之一或多者(包括氮、硫、磷或矽之任何氧化形式；任何鹼性氮之四級銨化形式；或雜環之可取代氮，例如N(如在3,4-二氫-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯啉基中)或NR⁺(如在N上經取代之吡咯啉基中))。

單獨使用或作為較大部分(例如「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳氧基烷基」)之一部分使用的術語「芳基」及「芳-」係指包含一至三個芳族環的視情況經取代之C₆₋₁₄

芳族烴部分。較佳地，芳基為 C_{6-10} 芳基。芳基包括(但不限於)視情況經取代之苯基、萘基或蒽基。如本文所用之術語「芳基」及「芳-」亦包括芳基環與一或多個環脂族環稠合以形成視情況經取代之環狀結構(諸如四氫萘基、茛基或茛滿基環)的基團。術語「芳基」可與術語「芳基」、「芳基環」及「芳族環」互換使用。

「芳烷基」或「芳基烷基」包含共價連接至烷基之芳基，其中任一者獨立地視情況經取代。較佳地，芳烷基為 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基，包括(但不限於)苄基、苯乙基及萘基甲基。

單獨使用或作為較大部分之一部分使用的術語「雜芳基」及「雜芳-」(例如「雜芳烷基」或「雜芳烷氧基」)係指具有5至14個環原子、較佳5、6、9或10個環原子；環狀陣列中共用6、10或14個 π 電子；且除碳原子外具有1至5個雜原子的基團。雜芳基可為單環、雙環、三環或多環，較佳為單環、雙環或三環，更佳為單環或雙環。術語「雜原子」係指氮、氧或硫，且包括氮或硫之任何氧化形式，及鹼性氮之任何季銨化形式。舉例而言，雜芳基之氮原子可為鹼性氮原子且亦可視情況氧化成相應N-氧化物。當雜芳基經羥基取代時，其亦包括其相應互變異構體。如本文所用之術語「雜芳基」及「雜芳-」亦包括雜芳族環與一或多個芳基、環脂族或雜環脂族環稠合之基團。雜芳基之非限制性實例包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻

雜環己烷基、二氧戊環基、二氮呋基、噁氮呋基、噻氮呋基、嗎啉基及硫代嗎啉基。雜環基可為單環、雙環、三環或多環，較佳為單環、雙環或三環，更佳為單環或雙環。術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基，其中烷基及雜環基部分獨立地視情況經取代。另外，雜環亦包括雜環與一或多個芳基環稠合之基團。

如本文所用，術語「部分不飽和」係指環原子之間包括至少一個雙鍵或參鍵之環部分。術語「部分不飽和」意欲涵蓋具有多個不飽和位點之環，但不欲包括如本文定義之芳族(例如芳基或雜芳基)部分。

術語「伸烷基」係指二價烷基。「伸烷基鏈」為聚亞甲基，亦即 $-(CH_2)_n-$ ，其中 n 為正整數，較佳為 1 至 6、1 至 4、1 至 3、1 至 2、或 2 至 3。視情況經取代之伸烷基鏈為一或多個亞甲基氫原子視情況經取代基置換的聚亞甲基。適合的取代基包括下文關於經取代之脂族基所述者且亦包括在本文說明書中所述者。應瞭解，伸烷基之兩個取代基可連在一起以形成環系統。在某些實施例中，兩個取代基可連在一起以形成 3 至 7 員環。取代基可在相同或不同原子上。

伸烷基鏈亦可視情況經官能基中斷。當內部亞甲基單元經官能基中斷時，伸烷基鏈係經官能基「中斷」。適合的「中斷性官能基」之實例描述於本文說明書及申請專利範圍中。

為清晰起見，本文所述之所有二價基團(包括例如上文所述之伸烷基鏈連接子)意欲自左至右讀出，出現變數之

化學式或結構相應地自左至右讀出。

芳基(包括芳烷基、芳烷氧基、芳氧基烷基及其類似基團)或雜芳基(包括雜芳烷基及雜芳基烷氧基及其類似基團)可含有一或多個取代基且因此可「視情況經取代」。除上文及本文定義之取代基以外，芳基或雜芳基之不飽和碳原子上的適合取代基亦包括且一般選自 -鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{R}^+)=\text{C}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^+$ 、 $-\text{OR}^+$ 、 $-\text{SR}^\circ$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^+$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{S})\text{R}^+$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)-\text{OR}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{OR}^+$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-\text{OR}^+$ 、 $-\text{C}(\text{R}^\circ)=\text{N}-\text{OR}^+$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^+)_2$ 、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^+$ 及 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ，其中 R^+ 獨立地為氫或視情況經取代之脂族基、芳基、雜芳基、環脂族基或雜環基，或兩次獨立出現之 R^+ 連同其間原子一起形成視情況經取代之5至7員芳基、雜芳基、環脂族基或雜環基環。各 R° 為視情況經取代之脂族基、芳基、雜芳基、環脂族基或雜環基。

脂族基或雜脂族基或非芳族碳環或雜環可含有一或多個取代基且因此可「視情況經取代」。除非上文及本文另外

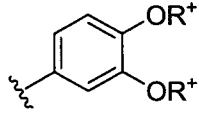
定義，否則脂族基或雜脂族基之飽和碳或非芳族碳環或雜環之飽和碳上的適合取代基係選自上文關於芳基或雜芳基之不飽和碳所列者且另外包括以下： $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R^*)_2$ 、 $=N-N(R^*)_2$ 、 $=N-OR^*$ 、 $=N-NHC(O)R^*$ 、 $=N-NHCO_2R^\circ$ 、 $=N-NHSO_2R^\circ$ 或 $=N-R^*$ ，其中 R° 係如上文定義，且各 R^* 獨立地選自氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。

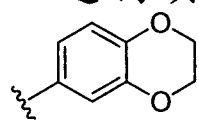
除上文及本文定義之取代基之外，非芳族雜環之氮上視情況存在之取代基亦包括且一般選自 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-C(O)OR^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-S(O)_2R^+$ 、 $-S(O)_2N(R^+)_2$ 、 $-C(S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 或 $-N(R^+)S(O)_2R^+$ ；其中各 R^+ 係如上文定義。雜芳基或非芳族雜環之環氮原子亦可經氧化以形成相應的N-羥基或N-氧化物化合物。具有經氧化之環氮原子之該雜芳基的非限制性實例為N-氧離子基吡啶基。

如上文所詳述，在一些實施例中，兩次獨立出現之 R^+ (或在本文說明書及申請專利範圍中類似定義之任何其他變數)連同其間原子一起形成選自3至13員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至12員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基的單環或雙環。

當兩次獨立出現之 R^+ (或在本文說明書及申請專利範圍中類似定義之任何其他變數)連同其間原子一起時所形成的例示性環包括(但不限於)以下：a)兩次獨立出現之 R^+ (或在本文說明書或申請專利範圍中類似定義之任何其他變

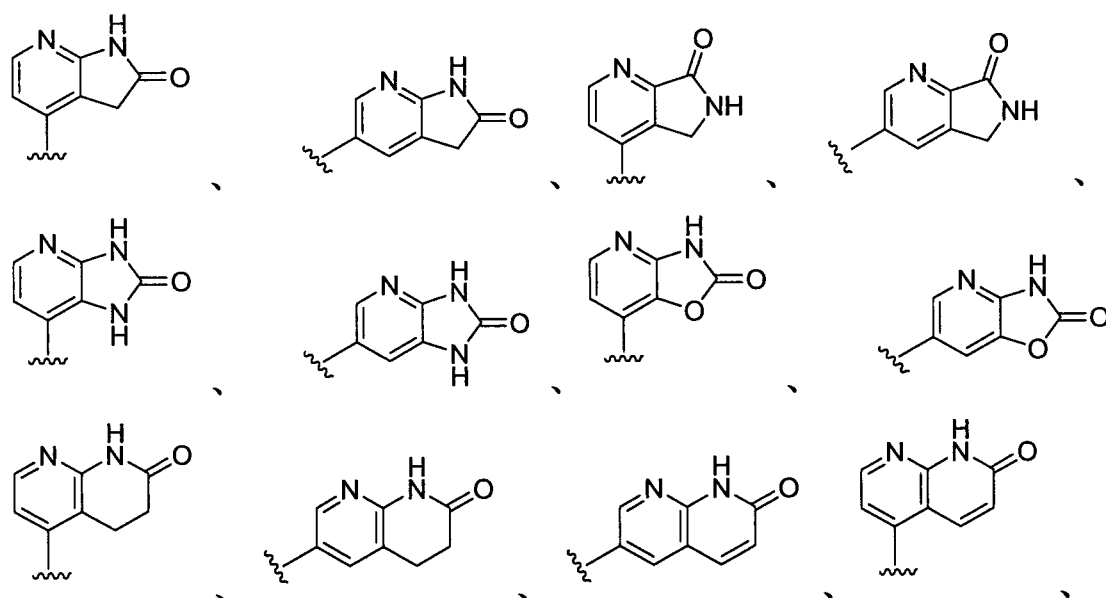
數)結合於同一原子且連同該原子一起形成環，例如 $N(R^+)_2$ ，其中兩次出現之 R^+ 連同氮原子一起形成哌啶-1-基、哌嗪-1-基或嗎啉-4-基；及b)兩次獨立出現之 R^+ (或在本文說明書或申請專利範圍中類似定義之任何其他變數)結合於不同原子且連同該兩個原子一起形成環，例如其中

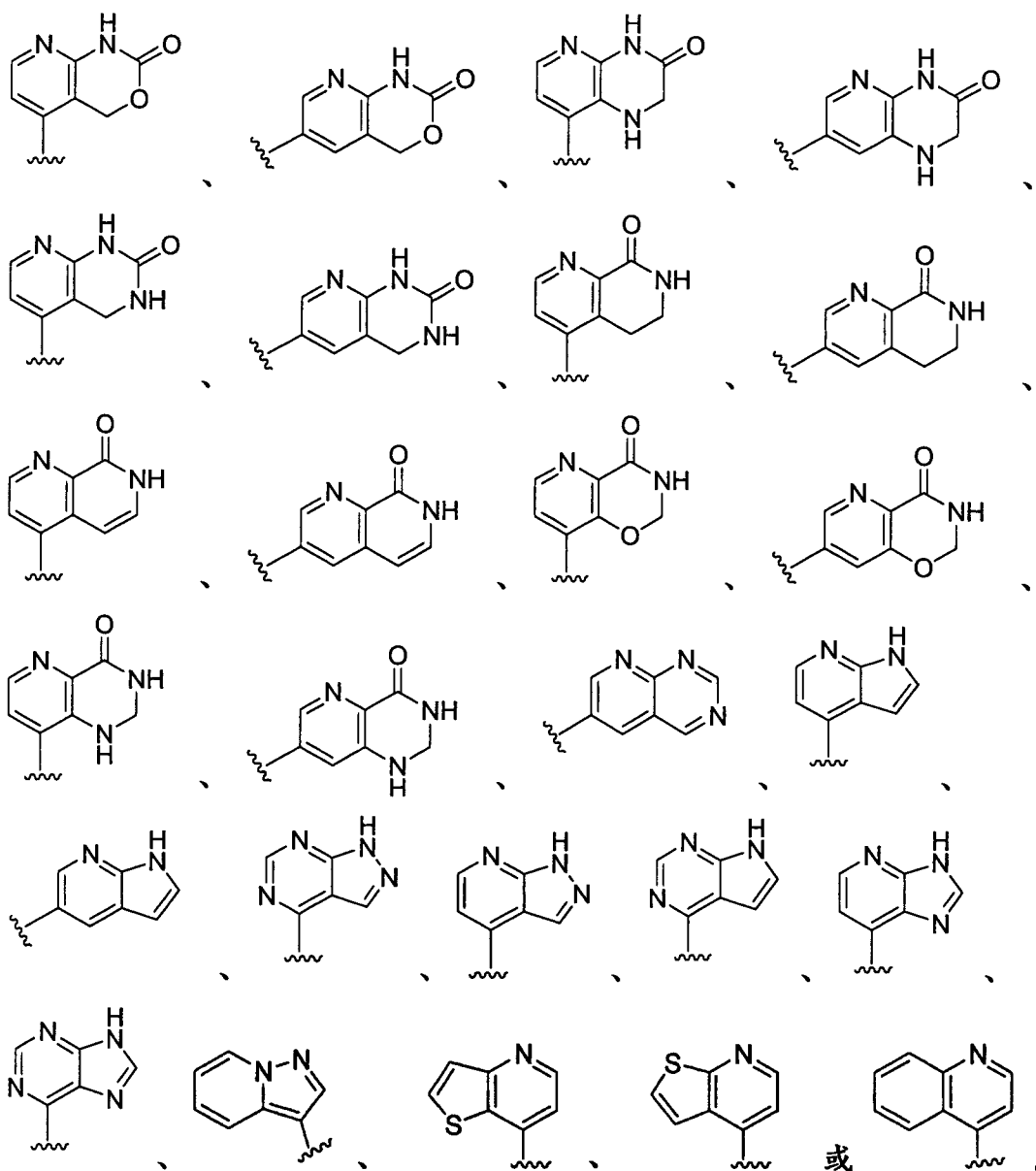
苯基係經兩次出現之 OR^+ 取代 ，此等兩次出現之 R^+ 連同其所結合之氧原子一起形成含氧之稠合6員環：



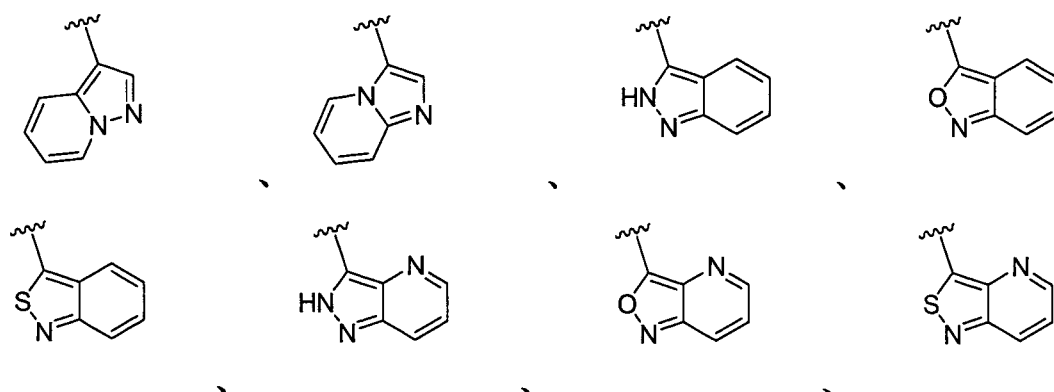
。應瞭解，當兩次獨立出現之 R^+ (或在本文說明書及申請專利範圍中類似定義之任何其他變數)連同其間原子一起時可形成多種其他環(例如螺環及橋聯環)且上文詳述之實例不欲具限制性。

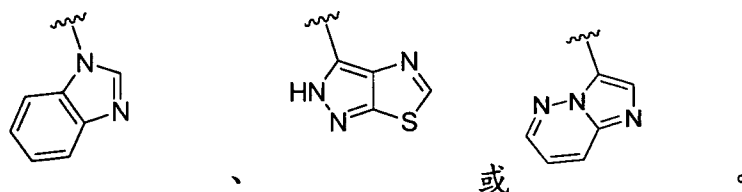
當兩次獨立出現之 X_4 與 X_5 、 X_6 與 X_7 、或 X_7 與 X_8 連同其間原子一起形成具有8至10個環原子之稠合基團時所形成的例示性環包括(但不限於)以下：





當兩次獨立出現之 Y_1 與 $-NR^9$ 、 Y_3 與 $-NR^9$ 、 Y_4 與 Y_5 、或 Y_6 與 Y_7 連同其間原子一起形成具有 8 至 10 個環原子之稠合基團時所形成的例示性環包括(但不限於)以下：





除非另外陳述，否則本文描繪之結構亦意欲包括該結構之所有異構(例如，對映異構、非對映異構及幾何(或構形))形式；舉例而言，各不對稱中心之R及S組態、(Z)及(E)雙鍵異構體、及(Z)及(E)構形異構體。因此，本發明化合物之單一立體化學異構體以及對映異構、非對映異構及幾何(或構形)混合物在本發明之範疇內。除非另外陳述，否則本發明化合物之所有互變異構形式在本發明之範疇內。另外，除非另外陳述，否則本文描繪之結構亦意欲包括差異僅在於存在一或多個同位素增濃原子的化合物。舉例而言，具有氫經氘或氚置換或碳經 ^{13}C 或 ^{14}C 增濃碳置換之當前結構的化合物在本發明之範疇內。作為非限制性實例，該等化合物可用作生物分析法中之分析工具或探針。

應瞭解，當所揭示之化合物具有至少一個對掌性中心時，本發明涵蓋抑制劑之一種對映異構體(不含相應光學異構體)、抑制劑之外消旋混合物及一種對映異構體相對於其相應光學異構體增濃之混合物。當混合物中一種對映異構體相對於其光學異構體增濃時，該混合物含有例如至少50%、75%、90%、95%、99%或99.5%的對映異構過量(enantiomeric excess)。

本發明之對映異構體可藉由熟習此項技術者已知之方法離析，例如藉由形成非對映異構鹽，其可例如藉由結晶分

離；形成非對映異構衍生物或複合物，其可例如藉由結晶、氣-液或液相層析分離；一種對映異構體與對映異構體特異性試劑之選擇性反應，例如酶促酯化；或在對掌性環境中之氣-液或液相層析，例如在對掌性支撐物(例如結合有對掌性配位體之二氧化矽)上或在對掌性溶劑存在下。若藉由上文所述分離程序之一將所需對映異構體轉化為另一化學實體，則需要另一步驟來釋出所需對映異構形式。或者，可藉由使用光學活性試劑、受質、催化劑或溶劑進行不對稱合成，或藉由利用不對稱轉化將一種對映異構體轉化為另一種來合成特定對映異構體。

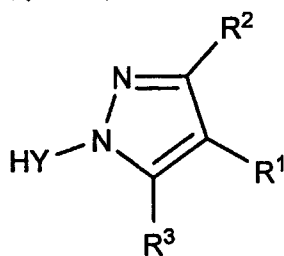
當所揭示之化合物具有至少兩個對掌性中心時，本發明涵蓋不含其他非對映異構體之一種非對映異構體、不含其他非對映異構體對之一對非對映異構體、非對映異構體之混合物、非對映異構體對之混合物、一種非對映異構體相對於其他非對映異構體增濃之非對映異構體混合物以及一個非對映異構體對相對於其他非對映異構體對增濃之非對映異構體對混合物。當混合物中一種非對映異構體或非對映異構體對相對於其他非對映異構體或非對映異構體對增濃時，該混合物中所描繪或所提及非對映異構體或非對映異構體對相對於化合物之其他非對映異構體或非對映異構體對增濃之莫耳過量為例如至少50%、75%、90%、95%、99%或99.5%。

可藉由熟習此項技術者已知之方法(例如層析或結晶)來分離非對映異構體對，且各對內之個別對映異構體可如上

文所述分離。利用層析法對本文所揭示化合物之分離中所用之前驅體的非對映異構體對進行分離的特定程序提供於本文實例中。

3. 例示性化合物之描述：

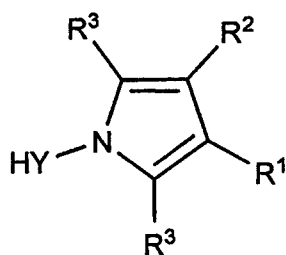
本發明之其他實施例係關於式**IB**及**ID**之化合物之亞屬，其特徵在於式**IIB**：



IIB

或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數HY、R¹、R²及R³係如上文關於式**ID**所定義。

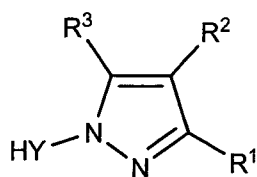
本發明之其他實施例係關於式**IB**及**ID**之化合物之亞屬，其特徵在於式**IIC**：



IIC

或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數HY、R¹、R²及R³係如上文關於式**ID**所定義。

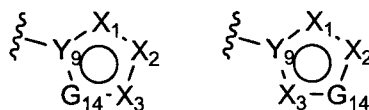
本發明之其他實施例係關於式**IB**化合物之亞屬，其特徵在於式**VB**：



VB

或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數HY、 R^1 、 R^2 及 R^3 係如上文關於式IB所定義。

在某些實施例中，對於通式IB、ID、IIB、VB或IIC之



化合物， R^1 為CY且CY為 **i** 或 **ii**；其中：

X_1 、 X_2 及 X_3 各自獨立地為N、O、S、 $NR^{4'}$ 或 CR^7 ，其限制條件為 X_1 、 X_2 或 X_3 中之僅一者可為O或S；

Y_9 為氮或碳；

G_{14} 為 $CR^{7'}$ 、 $-N=$ 或 $-NR^{4'}$ ，其中：

$R^{4'}$ 獨立地為氫、 $-Z_2-R^6$ 、視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基或視情況經取代之3至10員環脂族基，其中：

Z_2 係選自視情況經取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{4a}-$ 或 $-S(O)_2NR^{4a}-$ ，

R^{4a} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，且

R^6 為視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

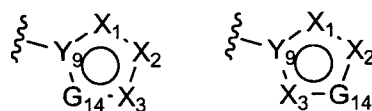
R^7 及 $R^{7'}$ 在每次出現時獨立地為氫、 $-CN$ 、鹵素、 $-Z_3-$ R^8 、 C_{1-6} 脂族基或3至10員環脂族基，其中：

Z_3 係選自視情況經取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈、 $-O-$ 、 $-N(R^{7a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{7a}-$ 、 $-N(R^{7a})C(O)-$ 、 $-N(R^{7a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{7a}-$ 、 $-N(R^{7a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{7a})-$ 、 $-N(R^{7a})C(O)NR^{7a}-$ 、 $-N(R^{7a})S(O)_2N(R^{7a})-$ 或 $-OC(O)-$ ；

R^{7a} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，且

R^8 為視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基。

在某些實施例中，對於通式 **IB**、**ID**、**IIB**、**VB**或**IIC**之



化合物， R^1 為CY且CY為 **i** 或 **ii**；其中：

X_1 、 X_2 及 X_3 各自獨立地為N、O、S、 $NR^{4'}$ 或 CR^7 ，其限制條件為 X_1 、 X_2 或 X_3 中之僅一者可為O或S；

Y_9 為氮或碳；

G_{14} 為 $CR^{7'}$ 、 $-N=$ 或 $-NR^{4'}$ ，其中：

$R^{4'}$ 獨立地為氫、 $-Z_2-R^6$ 、視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基或視情況經取代之3至10員環脂族基，其中：

Z_2 係選自視情況經取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{4a}-$ 或 $-S(O)_2NR^{4a}-$ ，

R^{4a} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，且

R^6 為視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原

子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

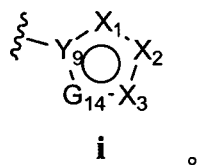
R^7 及 $R^{7'}$ 在每次出現時獨立地為氫、-CN、鹵素、-NH₂、-Z₃-R⁸、C₁₋₆脂族基或3至10員環脂族基，其中：

Z₃係選自視情況經取代之C₁₋₃伸烷基鏈、-O-、-N(R^{7a})-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CO₂-、-C(O)NR^{7a}-、-N(R^{7a})C(O)-、-N(R^{7a})CO₂-、-S(O)₂NR^{7a}-、-N(R^{7a})S(O)₂-、-OC(O)N(R^{7a})-、-N(R^{7a})C(O)NR^{7a}-、-N(R^{7a})S(O)₂N(R^{7a})-或-OC(O)-；

R^{7a}為氫或視情況經取代之C₁₋₄脂族基，且

R⁸為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基。

在其他實施例中，對於上文剛描述之化合物，CY為



在其他實施例中，對於通式IB、ID、IIB、VB或IIC之化合物，Y₉為碳，X₁為氮，G₁₄為N(R^{4'})，且X₂及X₃為CH。

在其他實施例中，Y₉為碳，X₁及X₃為氮，G₁₄為N(R^{4'})，且X₂為CH。

在其他實施例中，Y₉為碳，X₁及G₁₄為氮，X₃為N(R^{4'})，且X₂為CH。

在其他實施例中，Y₉為碳，X₁及X₂為氮，G₁₄為N(R^{4'})，

且 X_3 為 CH。

在其他實施例中， Y_9 為碳， G_{14} 為 $N(R^{4'})$ ， X_3 為氮，且 X_1 及 X_2 為 CH。

在其他實施例中， Y_9 為碳， G_{14} 為氮， X_3 為 $N(R^{4'})$ ，且 X_1 及 X_2 為 CH。

在其他實施例中， Y_9 為碳， X_3 為氮， X_2 為 $N(R^{4'})$ ，且 X_1 及 G_{14} 為 CH。

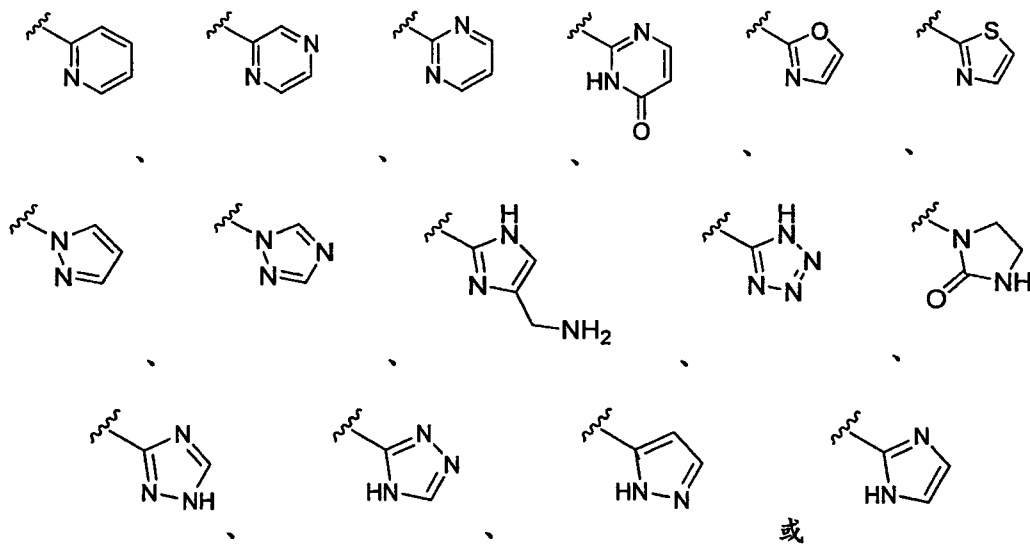
在其他實施例中， Y_9 為碳， X_2 為氮， G_{14} 為 $N(R^{4'})$ ，且 X_1 及 X_3 為 CH。

在其他實施例中， Y_9 為碳， X_2 為 $N(R^{4'})$ ， G_{14} 為氮，且 X_1 及 X_3 為 CH。

在其他實施例中，對於通式 **IB**、**ID**、**IIB**、**VB** 或 **IIC** 之化合物， R^1 為 Cy 且 Cy 為視情況經取代之 6 員芳基或雜芳基環。

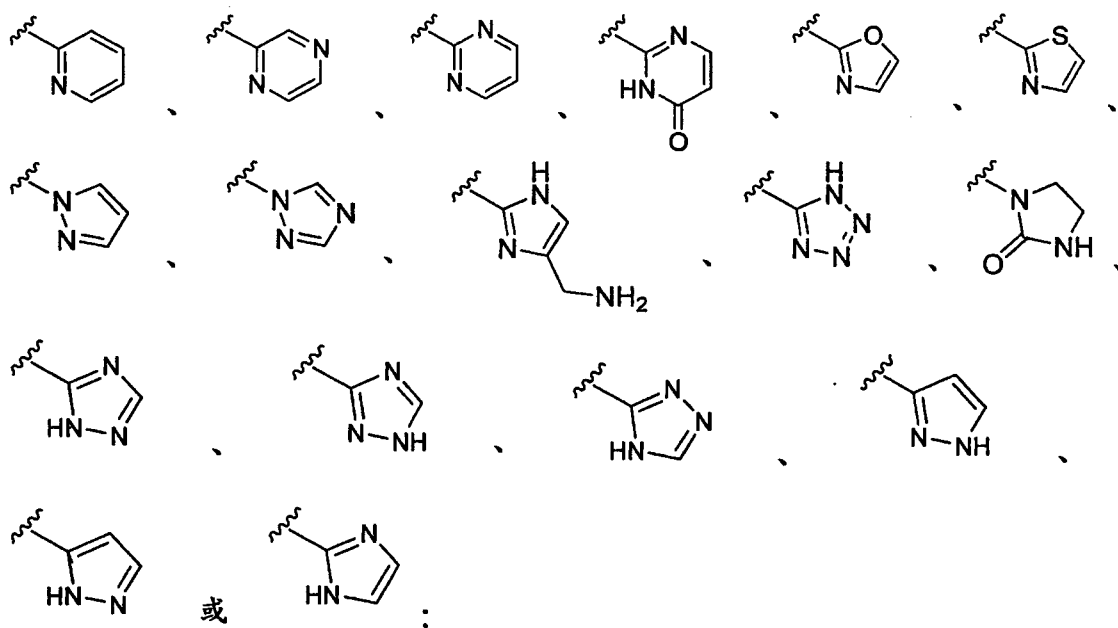
在其他實施例中， R^1 為 Cy 且 Cy 為視情況經取代之 5 至 6 員雜芳基或雜環基環。

在其他實施例中， R^1 為 Cy 且 Cy 係選自：



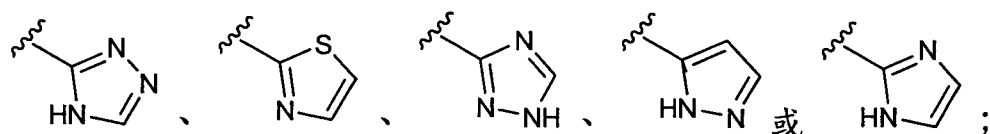
其中 R^1 視情況進一步經一或多次出現之 R^7 或 $R^{4'}$ 取代。

在其他實施例中， R^1 為 Cy，且 Cy 係選自：



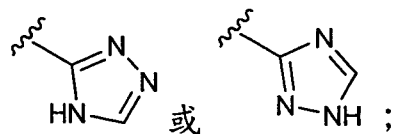
其中 Cy 視情況進一步經一或多次出現之 R^7 或 $R^{4'}$ 取代。

在其他實施例中， R^1 為 Cy，且 Cy 係選自：



其中 R^1 視情況進一步經一或多次出現之 R^7 或 $R^{4'}$ 取代。

在其他實施例中， R^1 為 Cy，且 Cy 係選自：



在其他實施例中， R^1 為 Cy，且 Cy 為視情況經取代之 6 員芳基環。

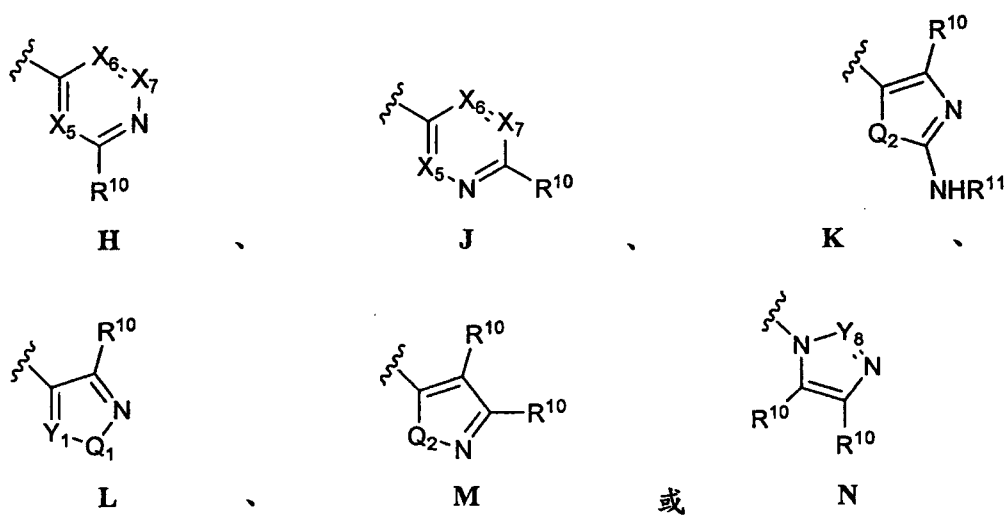
在其他實施例中， R^1 為 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NHCOR}^4$ 或 $-\text{COOR}^4$ 。

在其他實施例中， R^1 為 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、-

NHCOR^4 或 CH_2OR^4 。

在上文關於 R^1 所述之任何實施例中，其他變數 HY 、 R^2 、 R^3 、 R^{10} 、 $\text{R}^{10'}$ 、 R^{11} 、 R^{10a} 、 R^7 及 $\text{R}^{4'}$ 係如本文所述實施例之任一者中所定義。

在一些實施例中，對於通式 **IB**、**ID**、**IIB**、**VB** 或 **IIC** 之化合物， HY 係選自：



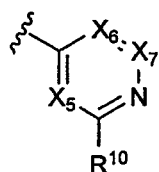
其中 X_5 、 X_6 及 X_7 在每次出現時獨立地為 $-\text{CR}^{10}$ 、 $-\text{CR}^{10'}$ 或 N ，其限制條件為不超過兩次出現之 X_5 、 X_6 及 X_7 為 N ；

Q_1 及 Q_2 在每次出現時獨立地為 S 、 O 或 $-\text{NR}^9$ ；

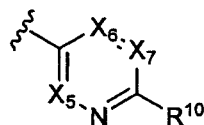
Y_1 及 Y_7 在每次出現時獨立地為 $-\text{CR}^{10}$ ；

或其中兩個相鄰出現之 X_6 與 X_7 、 Y_1 與 $-\text{NR}^9$ 、或兩個相鄰出現之 R^{10} 連同其所結合之原子一起形成視情況經取代之具有 8 至 10 個環原子且具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的稠合雜芳基或雜環基。

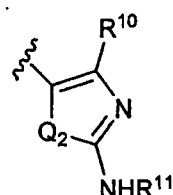
在一些實施例中，對於通式 **IB**、**ID**、**IIB**、**VB** 或 **IIC** 之化合物， HY 係選自：



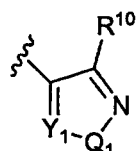
H



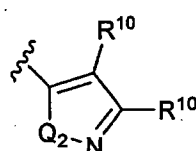
J



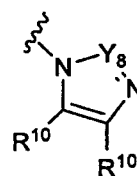
K



L



M



N

或

;

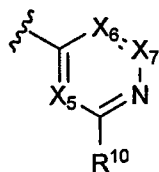
其中 X_5 、 X_6 及 X_7 在每次出現時獨立地為 $-CR^{10}$ 、 $-CR^{10'}$ 或 N，其限制條件為不超過兩次出現之 X_5 、 X_6 及 X_7 為 N；

Q_1 及 Q_2 在每次出現時獨立地為 S、O 或 $-NR^9$ ；

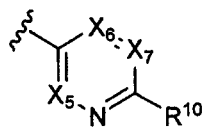
Y_1 及 Y_7 在每次出現時獨立地為 $-CR^{10}$ ；

或其中兩個相鄰出現之 X_6 與 X_7 、 Y_1 與 $-NR^9$ 、或兩個相鄰出現之 R^{10} 連同其所結合之原子一起形成未經取代之具有 8 至 10 個環原子且具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的稠合雜芳基或雜環基。

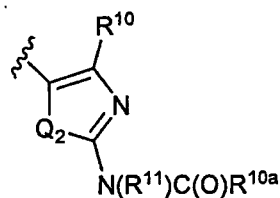
在其他實施例中，HY 係選自：



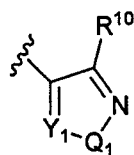
H



J

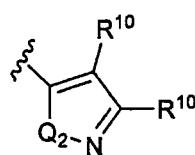


P



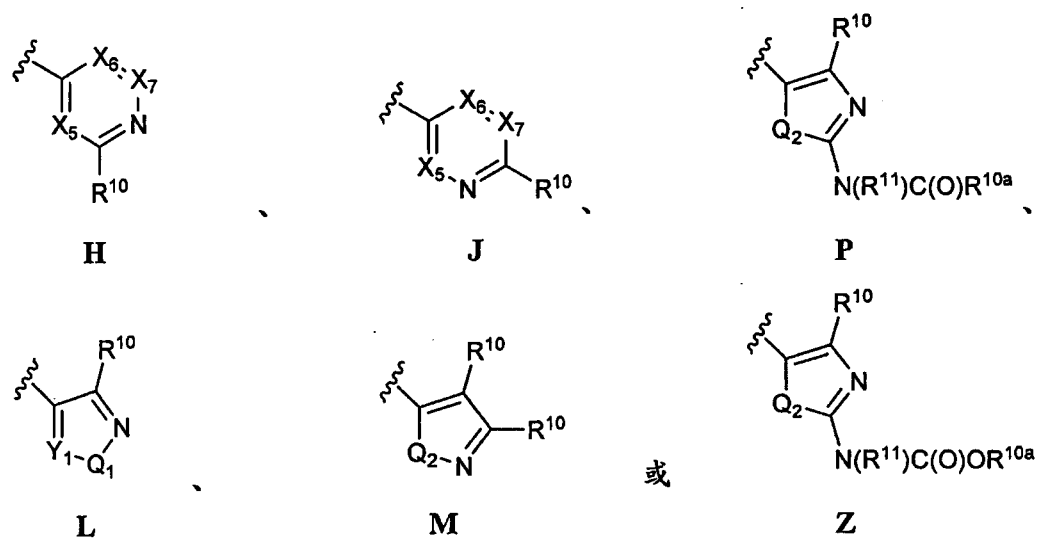
L

或

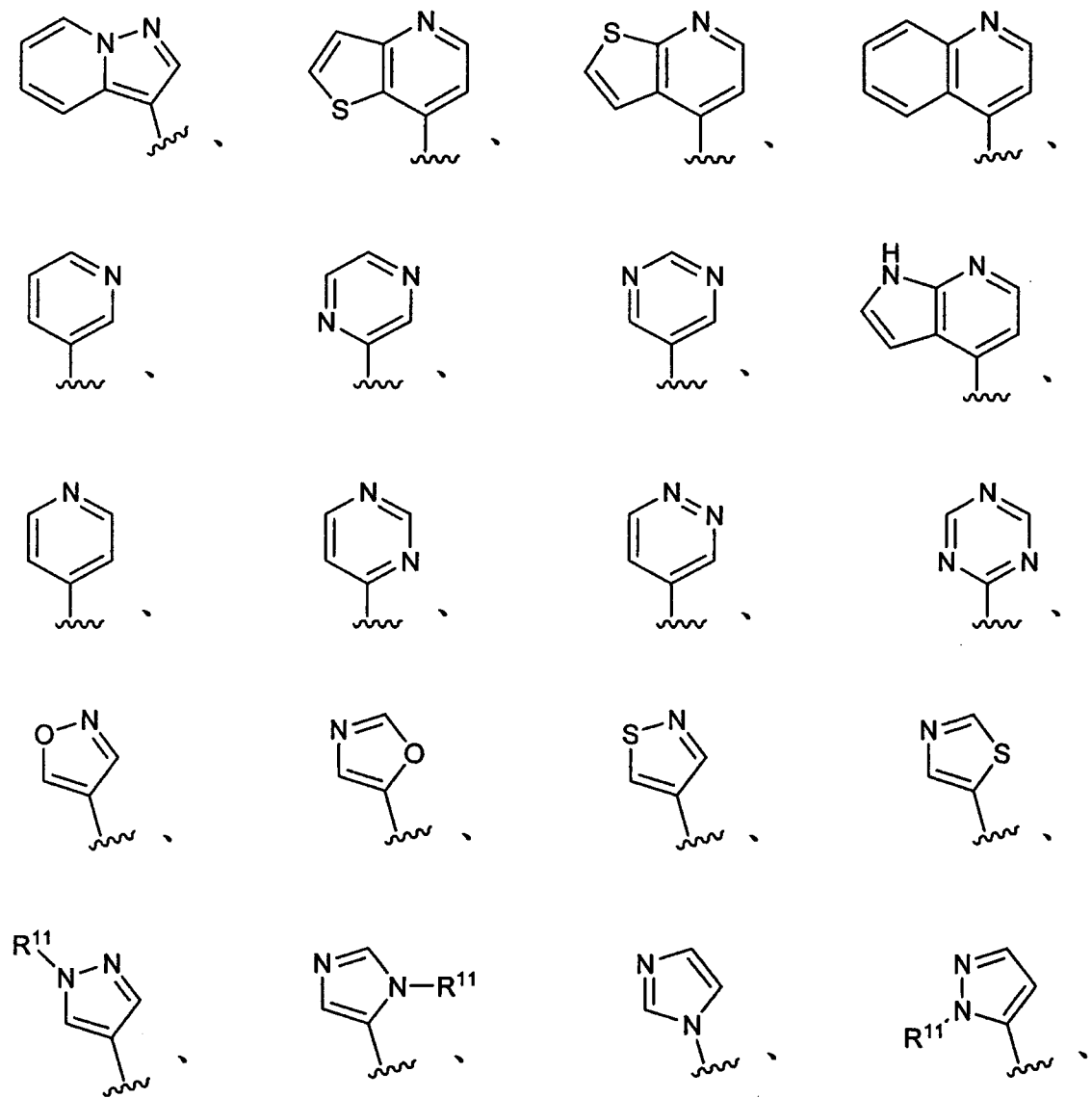


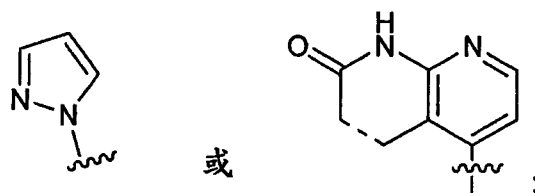
M

在其他實施例中，HY 係選自：



在一些實施例中，對於式 **IB**、**ID**、**IIB**、**VB** 或 **IIC** 之化合物，HY 係選自：

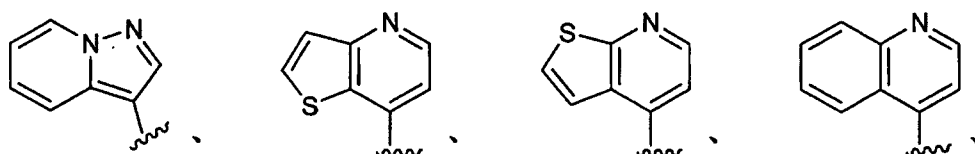




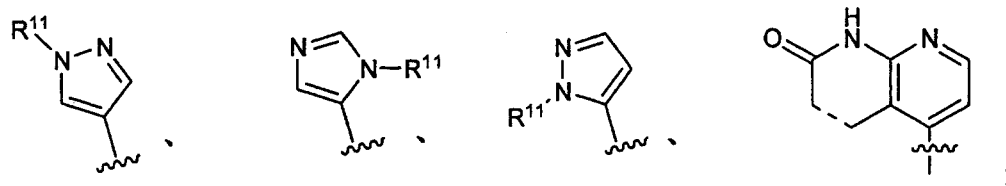
其中各HY基團視情況另外經一或多次出現之 R^{10} 取代，且虛線表示單鍵或雙鍵。

在一些實施例中，對於式IB、ID、IIB、VB或IIC之化合物，HY係選自：

O



O

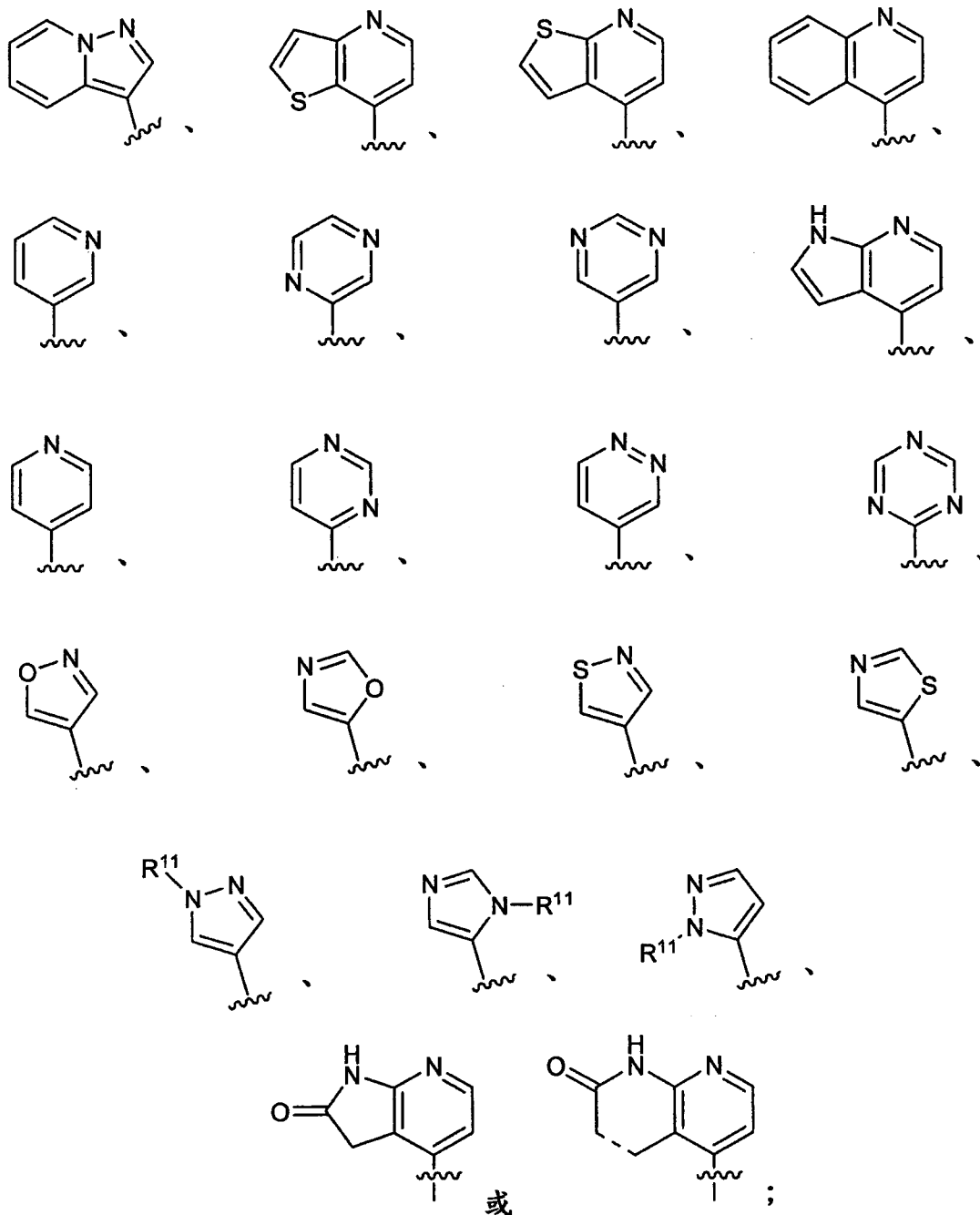


其中各稠合HY基團未經取代，且

各非稠合HY基團係經一或多次出現之 R^{10} 或 $R^{10'}$ 取代，且至少一次出現之 R^{10} 或 $R^{10'}$ 為 $-N(R^{11})C(O)R^{10a}$ 、-

$N(R^{11})C(O)OR^{10a}$ 或 $-C(O)N(R^{11})_2$ ，且虛線表示單鍵或雙鍵。

在一些實施例中，對於通式 **IB**、**ID**、**IIB**、**VB** 或 **IIC** 之化合物，HY 係選自：



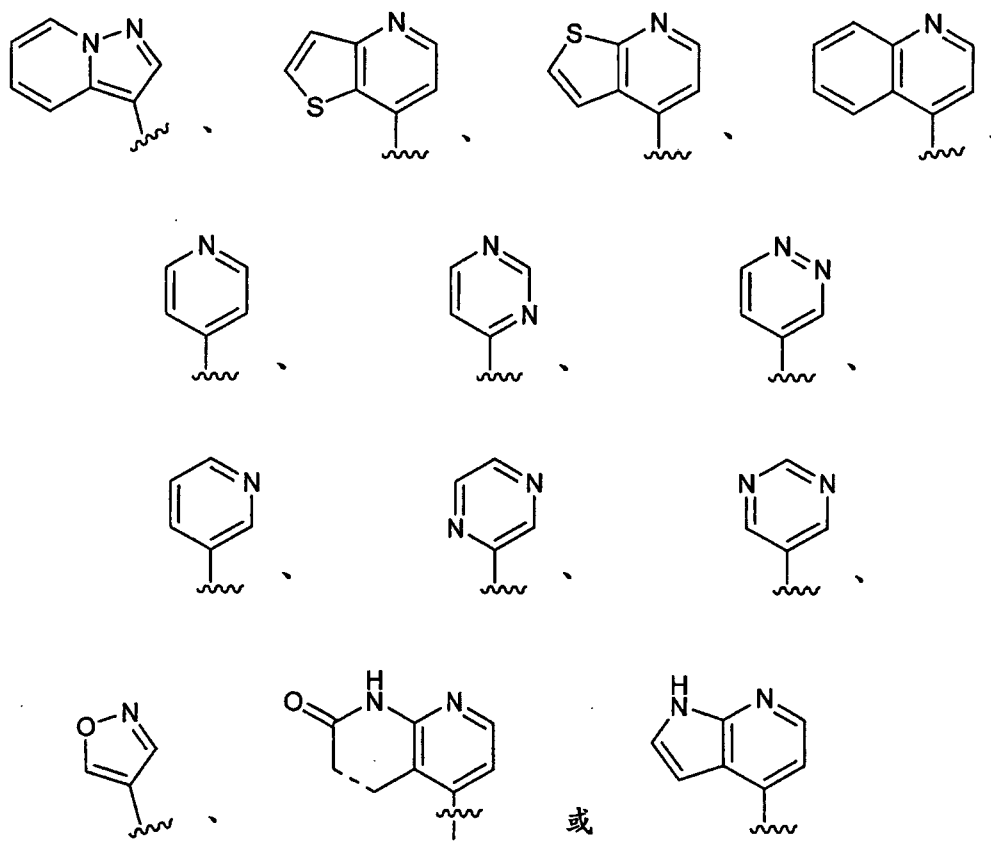
其中各稠合HY基團未經取代，且

各非稠合HY基團係經一或多次出現之 R^{10} 或 $R^{10'}$ 取代，

且至少一次出現之 R^{10} 或 $R^{10'}$ 為 $-N(R^{11})C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{10a}$ 或 $-C(O)N(R^{11})_2$ ，且虛線表示單鍵或雙鍵。

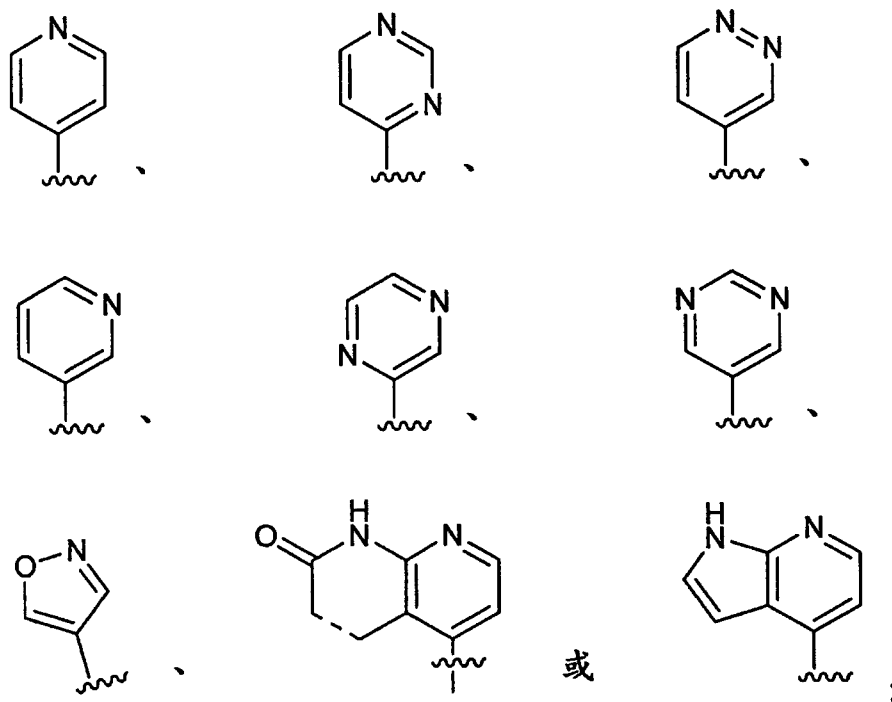
在一些實施例中，對於通式 **IB**、**ID**、**IIB**、**VB** 或 **IIC** 之化合物， R^{10a} 為經具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 5 至 10 員雜芳基取代的 C_{1-6} 脂族基。

在其他實施例中，對於通式 **IB**、**ID**、**IIB**、**VB** 或 **IIC** 之化合物，HY 係選自：

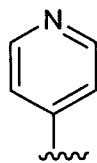


其中各 HY 基團視情況另外經一或多次出現之 R^{10} 取代，且 **xviii** 中之虛線表示單鍵或雙鍵。

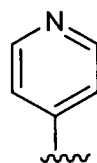
在其他實施例中，HY 係選自：



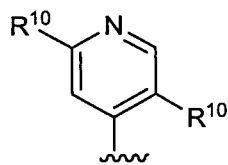
其中各稠合HY基團未經取代，且各非稠合HY基團係經一或多次出現之R¹⁰或R^{10'}取代，且至少一次出現之R¹⁰或R^{10'}為 -N(R¹¹)C(O)R^{10a}、-N(R¹¹)C(O)OR^{10a}或-C(O)N(R¹¹)₂，且虛線表示單鍵或雙鍵。



在其他實施例中，HY為 、(v)，其中HY另外視情況經一或多次出現之R¹⁰取代。



在其他實施例中，HY為 、(v)，其中HY經一或多次出現之R¹⁰或R^{10'}取代。



在其他實施例中，HY係選自 ，其中R^{10'}為
氫、甲基、氯、溴、氟、CN、CF₃、OR^{10a}、COR^{10a}，且
R¹⁰為NHCOR^{10a}或-NHC(O)OR^{10a}。

在其他實施例中， $R^{10'}$ 為氫、甲基或氯，且 R^{10} 為 $-NHCOR^{10a}$ 或 $-NHCOOR^{10a}$ 。

在一些實施例中，對於通式**IB**、**ID**、**IIB**、**VB**或**IIC**之化合物， $R^{10'}$ 為氫、甲基或氯，且 R^{10} 為 $-NHR^{11}$ ，其中 R^{11} 為視情況經取代之選自以下之基團：6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基。

在其他實施例中， $R^{10'}$ 為氫、甲基或氯。

在其他實施例中， $R^{10'}$ 為甲基，且 R^{10} 為 $-NHCOR^{10a}$ 。

在其他實施例中， R^{10} 為 $-NHR^{11}$ ，其中 R^{11} 為視情況經取代之具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基。

在其他實施例中， R^{10a} 為環丙基、甲基、乙基或異丙基。

在上文關於HY所述之任何實施例中，其他變數 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{10} 、 $R^{10'}$ 、 R^{11} 、 R^{10a} 、 R^7 及 $R^{4'}$ 係如本文所述實施例之任一者中所定義。

在一些實施例中，對於通式**IB**、**ID**、**IIB**、**VB**或**IIC**之化合物， R^2 為6至10員芳基或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；視情況經1-3次出現之 R^{2a} 取代。

在其他實施例中， R^2 為苯基或吡啶基；

在其他實施例中， R^2 為苯基；視情況經一或多次獨立出現之鹵素、 C_{1-3} 烷基、 $-CN$ 、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-(CH_2)_pN(R^{12b})_2$ 、

$-\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{12b}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 取代；或

其中兩次出現之 R^{12b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有 0-1 個選自氮、氧或硫之額外雜原子的 4 至 7 員雜環基環。

在其他實施例中， R^2 為苯基；視情況經一或多次獨立出現之鹵素、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{12b}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 取代；其中 R^{12b} 及 R^{12c} 係如本文所述進行定義，或

其中兩次出現之 R^{12b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有 0-1 個選自氮、氧或硫之額外雜原子的 4 至 7 員雜環基環，且其中 p 為 0 至 3。

在其他實施例中， R^2 為苯基；視情況經 1 至 4 次獨立出現之鹵素、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{12b}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 取代；其中 R^{12b} 及 R^{12c} 係如本文所述進行定義，或

其中兩次出現之 R^{12b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有 0-1 個選自氮、氧或硫之額外雜原子的 4 至 7 員雜環基環，且其中 p 為 0 至 3。

在其他實施例中， R^2 為苯基；視情況經一或多次獨立出現之鹵素、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、-

OC_{1-3} 烷基、 $-\text{OC}_{1-3}$ 鹵烷基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHC}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{C}_{1-3}$ 烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 取代。

在其他實施例中， R^2 為經 1 或 2 次出現之鹵素取代的苯基。

在其他實施例中， R^2 為 3 至 10 員環脂族基、具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 4 至 10 員雜環基。

在其他實施例中， R^2 為視情況經取代之 N 鍵聯之 3 員、4 員、5 員、6 員或 7 員雜環基環，視情況經一或多次出現之 R^{2a} 取代。

在其他實施例中， R^2 視情況經一或多個 C_{1-3} 烷基、 $-\text{OR}^{12b}$ 或 $-\text{NR}^{12b}$ 取代。

在其他實施例中， R^2 為 C_{1-6} 脂族基且 R^{2a} 在每次出現時獨立地為 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{R}^{12c}$ 。

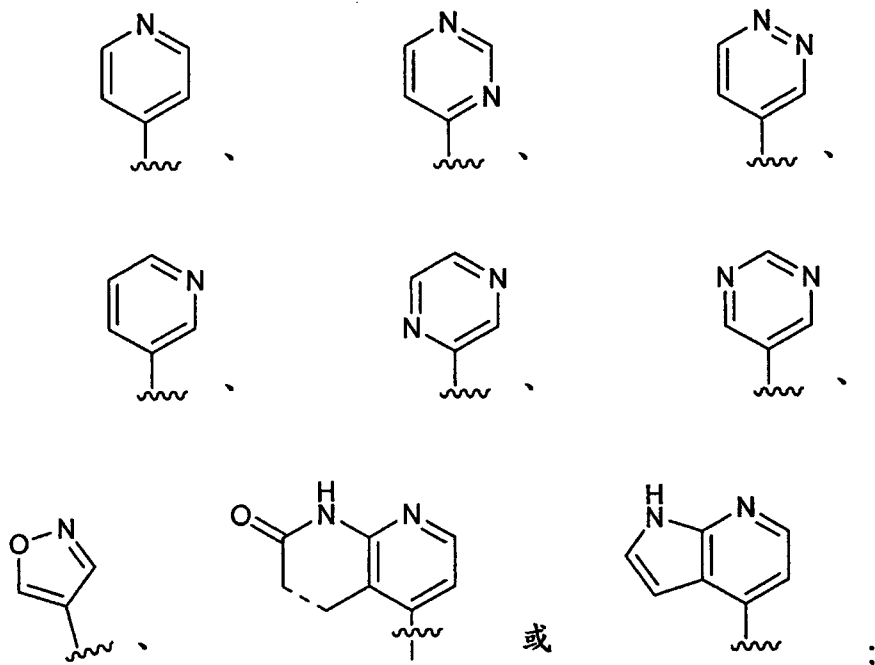
在其他實施例中， R^2 為 C_{1-6} 脂族基，視情況經鹵基、 $-\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 或環丙基環取代，其中各 R^{12b} 獨立地選自氫、甲基或乙基，或其中兩個 R^{12b} 連同其所結合之氮原子一起形成吡咯啶基環。在其他實施例中， R^2 為 C_{1-3} 脂族基。

在其他實施例中， R^2 為鹵素。在其他實施例中， R^2 為氫。

在上文關於 R^2 所述之任何實施例中，其他變數 HY 、 R^1 、 R^3 、 R^{10} 、 $\text{R}^{10'}$ 、 R^{10a} 、 R^7 及 $\text{R}^{4'}$ 係如本文所述實施例之任一者中所定義。

在某些實施例中，對於通式 **IB**、**ID**、**IIB**、**VB** 或 **IIC** 之

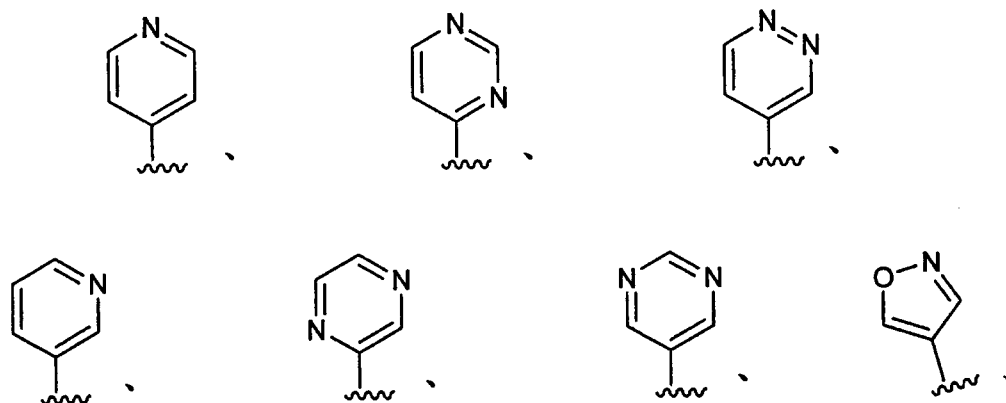
化合物， R^1 為CY、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NHCOR}^4$ 或 $-\text{COOR}^4$ ； R^2 為視情況經取代之芳基或雜芳基；且HY係選自

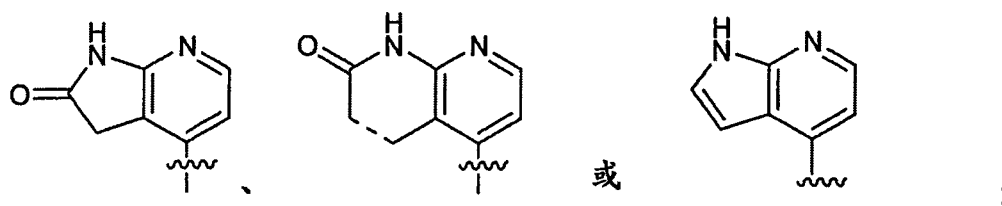


其中各稠合HY基團未經取代，且

各非稠合HY基團係經一或多次出現之 R^{10} 或 $R^{10'}$ 取代，且至少一次出現之 R^{10} 或 $R^{10'}$ 為 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ，且虛線表示單鍵或雙鍵。

在某些實施例中，對於通式IB、ID、IIB、VB或IIC之化合物， R^1 為CY、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NHCO}^{\text{R}^4}$ 或 $-\text{COO}^{\text{R}^4}$ ； R^2 為視情況經取代之6至10員芳基或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；且HY係選自

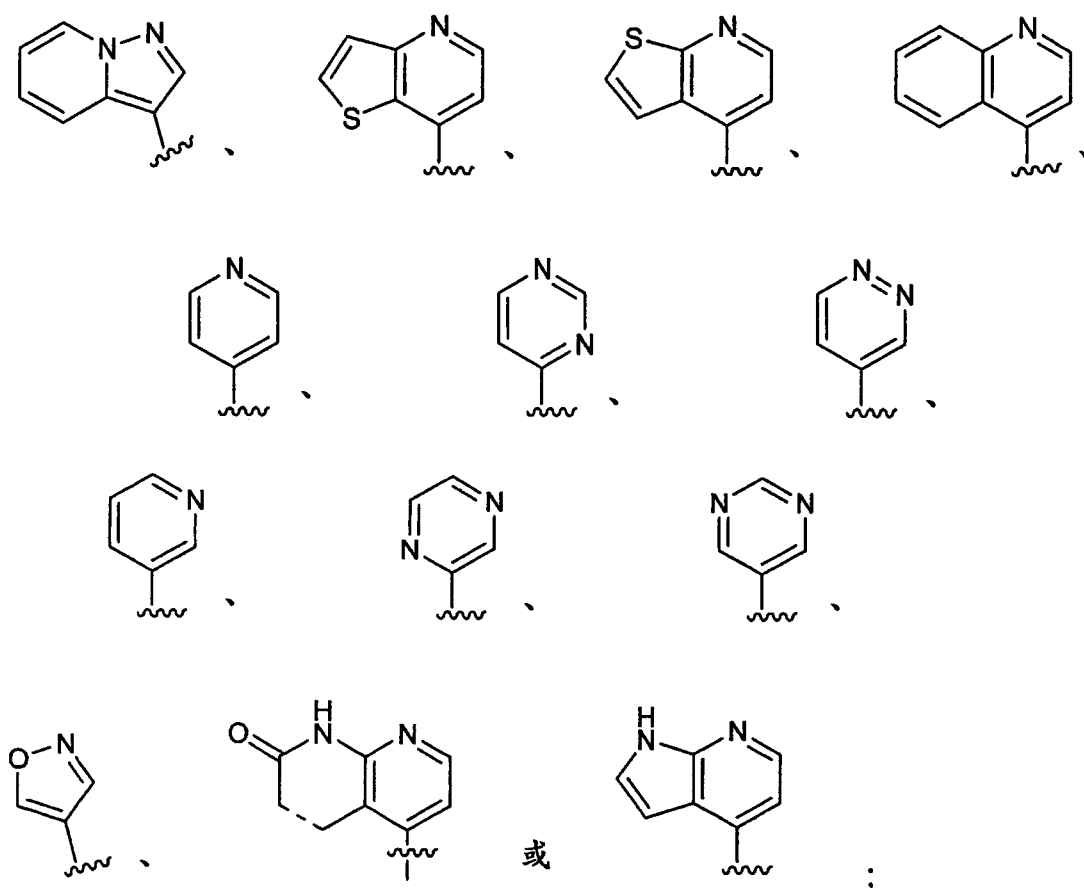




其中各稠合HY基團未經取代，且

各非稠合HY基團係經一或多次出現之 R^{10} 或 $R^{10'}$ 取代，且至少一次出現之 R^{10} 或 $R^{10'}$ 為 $-N(R^{11})C(O)R^{10a}$ 或 $-C(O)N(R^{11})_2$ ，且虛線表示單鍵或雙鍵。

在其他實施例中，化合物具有式**IB**，且其中 R^1 為CY、 $-CON(R_4)_2$ 、 $-NHCOR^4$ 或 $-COOR^4$ ； R^2 為視情況經取代之芳基或雜芳基；且HY係選自



其中各HY基團視情況另外經一或多次出現之 R^{10} 取代，且虛線表示單鍵或雙鍵。

一般合成方法及中間物：

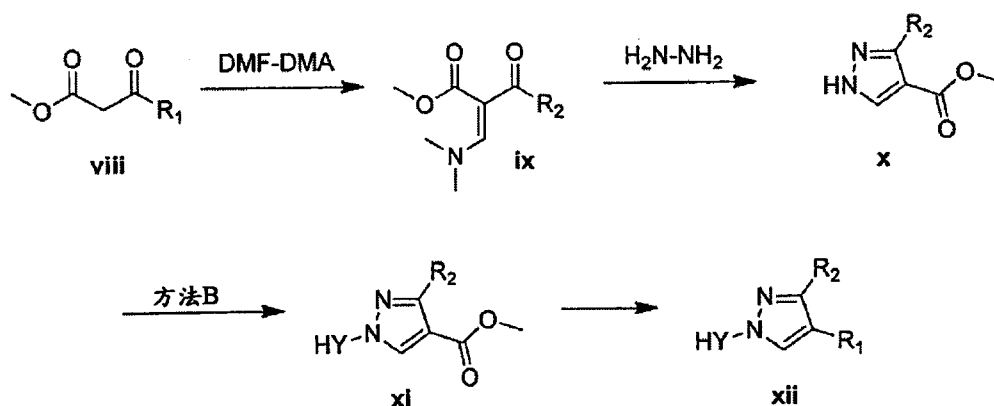
本發明化合物可藉由一般技術者已知之方法及/或藉由參考下文所示之流程及以下合成實例來製備。例示性合成路線闡述於下文流程中以及實例中。

用於下文提及之反應之溶劑的實例包括(但不限於)鹵化烴，諸如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷及其類似物；芳族烴，諸如苯、甲苯、二甲苯及其類似物；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、第三丁醇、苯酚及其類似物；醚，諸如乙醚、四氫呋喃、二噁烷、DME及其類似物；丙酮、ACN、乙酸乙酯、*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯啉酮、二甲亞碲、六甲基磷醯胺、水或其混合溶劑及其類似物。

一般技術者應認識到，對於所描述之各反應而言，反應條件之眾多變化(包括溶劑、試劑、催化劑、反應溫度及時間之變化)為可能的。合成步驟之順序及替代合成路線之變化亦為可能的。

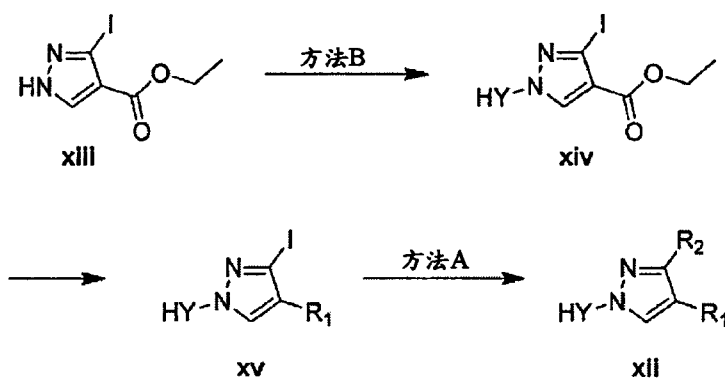
在許多情況下，可自市售吡唑類似物起始合成來製備目標化合物。在一些情況下，可藉由下文流程中所述之程序來製備經特定官能化之吡唑/吡咯類似物。

流程1：合成吡唑xii之一般方法



流程1描述製備經取代之吡唑xii的方法。經取代之 β -酮基酯viii與DMF-DMA之反應為可用於製備烯胺ix的方法，烯胺ix可藉由用肼處理而環化為吡唑x。吡唑x可在方法B之條件下處理，作為製備酯xi之方法。方法B可指芳基或雜芳基鹵化物與胺在適合條件下(例如 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 ，在適當溶劑(諸如二噁烷)中，在高溫下或在微波照射下)的偶合。或者，方法B可指芳基或雜芳基鹵化物、酞酸、酞酸酯或錫烷與含N-H之化合物在氧氣及適當銅物質之存在或不存在下的氧化偶合反應。化合物xi可經由中間物酸(藉由化合物xi之酯在標準條件下水解獲得)或藉由使用標準方法將酯xi轉化為各種基團而精製成吡唑xii。

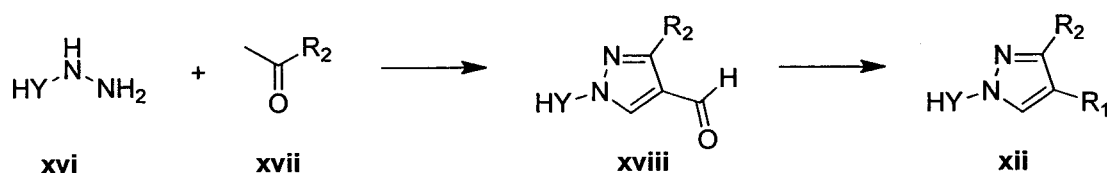
流程2：合成吡唑xii之替代性一般方法



流程2描述製備經取代之吡唑xii的替代方法。碘吡唑xiii在方法B之條件下反應可用於製備經取代之吡唑xiv。吡唑xiv可經由如流程1中關於自化合物xi製備化合物xii所述的一系列標準轉化而精製成吡唑xv。在方法A之條件下處理之後，吡唑xv隨後可轉化成所需吡唑xii。方法A可指芳基或雜芳基鹵化物與適當的芳基或雜芳基錫烷在適合條件下

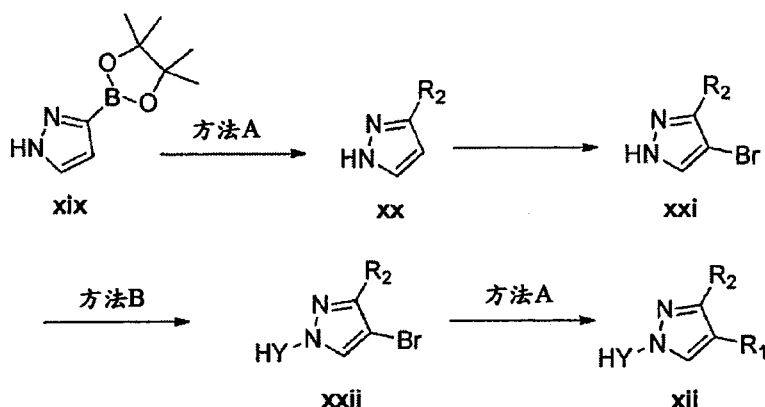
(例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 CuI 、 LiCl ，在適當溶劑(諸如二噁烷)中，在高溫下)的偶合反應。或者，方法A可指芳基或雜芳基鹵化物與適當的酮或酮酸酯在適合條件下(例如 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ 、 Na_2CO_3 ，在適當溶劑(諸如DME)中，在高溫下或在微波照射下)的偶合反應。

流程3：合成吡唑xii之替代性一般方法



流程3描述製備經取代之吡唑xii的另一替代方法。雜環肼xvi可與甲基酮xvii縮合以得到未經取代之吡唑，該未經取代之吡唑可在維爾斯邁爾-哈克條件(Vilsmeier-Haack condition)(例如 POCl_3 及DMF)下進行處理，得到4-甲醯基吡唑xviii。在醛xviii轉化為相應的酯之後且隨後在如流程1中關於自化合物xi製備化合物xii所述的一系列標準轉化之後，吡唑xviii可精製成吡唑xii。

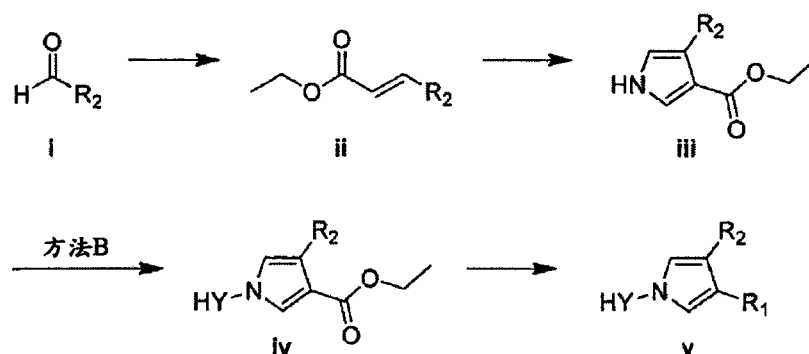
流程4：合成吡唑xii之替代性一般方法



流程4描述製備經取代之吡唑xii的另一替代方法。在方法A之條件下處理之後，吡唑xix可轉化成吡唑xx。在諸如

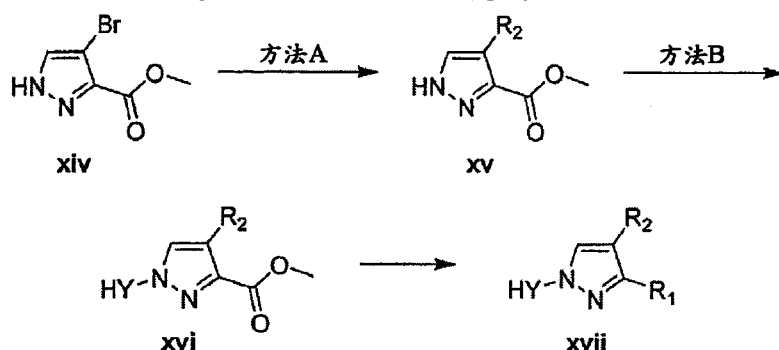
DCM之溶劑中使用諸如NBS之試劑處理化合物xx，得到鹵化吡唑xxi。溴吡唑xxi在方法B之條件下反應可用於製備經取代之吡唑xxii。使用方法A之條件自化合物xxii可獲得所需吡唑xii。

流程5：合成吡咯v之一般方法



流程5描述製備經取代之吡咯v的方法。醛i可藉由例如與氫化鈉及(二乙氧基磷鹽基)乙酸乙酯在適當溶劑(諸如THF)中反應而轉化成相應的 α,β -不飽和酯ii。在低溫下在諸如第三丁醇鈉之鹼存在下，在諸如THF之適當溶劑中，用肼(諸如對甲苯基磺鹽基甲基肼)處理所得酯ii，此為可用於製備吡咯iii之方法。可藉由在方法B之條件下處理iii來製備經取代之吡咯iv。化合物iv可經由中間物酸(藉由酯iv在標準條件下水解獲得)或藉由使用標準方法將酯iv轉化為各種基團而精製成吡咯v。

流程6：合成吡唑vii之一般方法



流程6描述製備經取代之吡唑 xvii 的方法。在方法A之條件下處理4-溴-1*H*-吡唑-3-甲酸酯(xiv)可用於製備吡唑 xv。方法A可指芳基或雜芳基溴化物與適當的芳基或雜芳基錫烷在適合條件下(例如 Pd(PPh₃)₄、CuI、LiCl，在適當溶劑(諸如二噁烷)中，在高溫下)的偶合反應。或者，方法A可指芳基或雜芳基鹵化物與適當的酞酸或酞酸酯在適合條件下(例如 Pd(dppf)₂Cl₂、Na₂CO₃，在適當溶劑(諸如 DME)中，在高溫下或在微波照射下)的偶合反應。吡唑 v 可在方法B之條件下處理，作為製備酯 xvi 之方法。方法B可指芳基或雜芳基鹵化物與胺在適合條件下(例如 Pd₂(dba)₃、Xantphos、Cs₂CO₃，在適當溶劑(諸如二噁烷)中，在高溫下或在微波照射下)的偶合。或者，方法B可指芳基或雜芳基鹵化物、酞酸、酞酸酯或錫烷與含N-H之化合物在氧氣及適當銅物質之存在或不存在下的氧化偶合反應。吡唑 xvi 可經由中間物酸(藉由化合物 xvi 之酯在標準條件下水解獲得)或藉由使用標準方法將酯 xvi 轉化為各種基團而精製成吡唑 xvii。

本發明化合物可藉由一般技術者已知之方法及/或藉由參考下文所示之流程及以下合成實例來製備。

4. 用途、調配物及投藥

如上文所論述，本發明提供可用作VPS34及/或PI3K之抑制劑的化合物，且因此本發明化合物可用於治療增生性、發炎性或心血管病症，諸如由VPS34及/或PI3K介導之腫瘤及/或癌細胞生長。特定言之，該等化合物可用於治療個

體之癌症，包括(但不限於)肺癌及支氣管癌、前列腺癌、乳癌、胰臟癌、結腸癌及直腸癌、甲狀腺癌、肝癌及肝內膽管癌、肝細胞癌、胃癌、神經膠質瘤/神經膠母細胞瘤、子宮內膜癌、黑素瘤、腎癌、及腎盂癌、膀胱癌、子宮體癌、子宮頸癌、卵巢癌、多發性骨髓瘤、食道癌、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴球性白血病、骨髓白血病、腦癌、口腔癌、及咽癌、小腸癌、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)、及絨毛狀結腸腺瘤。

○ 在一些實施例中，本發明化合物適用於治療乳癌、膀胱癌、結腸癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、肺癌、肝細胞癌、胃癌、黑素瘤、甲狀腺癌、子宮內膜癌、腎癌、子宮頸癌、胰臟癌、食道癌、前列腺癌、腦癌或卵巢癌。

在其他實施例中，本發明化合物適用於治療發炎性及心血管病症，包括(但不限於)過敏症/全身性過敏反應、急性及慢性炎症、類風濕性關節炎；自體免疫病症、血栓症、高血壓、心臟肥大及心臟衰竭。

○ 因此，在本發明之另一態樣中，提供醫藥組合物，其中此等組合物包含如本文所述之任何化合物，且視情況包含醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。在某些實施例中，此等組合物視情況進一步包含一或多種其他治療劑。

亦應瞭解到，某些本發明化合物可以游離形式存在以用於治療，或適當時以其醫藥學上可接受之衍生物形式存在。根據本發明，醫藥學上可接受之衍生物包括(但不限於)醫藥學上可接受之前藥、鹽、酯、該等酯之鹽、或任

何其他加合物或衍生物，其在投與至有需要之患者時能夠直接或間接提供如本文另外所述之化合物、或其代謝物或殘餘物。

如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在正確醫學判斷範疇內適用於與人類及低等動物之組織接觸而不產生不當毒性、刺激性、過敏反應及其類似情形且與合理效益/風險比相稱的彼等鹽。「醫藥學上可接受之鹽」意謂本發明化合物之任何無毒鹽或本發明化合物之酯的鹽，其在投與至接受者時能夠直接或間接提供本發明化合物或其抑制活性代謝物或殘餘物。如本文所用，術語「其抑制活性代謝物或殘餘物」意謂其代謝物或殘餘物亦為VPS34及/或PI3K之抑制劑。

醫藥學上可接受之鹽為此項技術中所熟知。舉例而言，S. M. Berge等人於J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 (以引用方式併入本文)中詳細描述醫藥學上可接受之鹽。本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽包括彼等衍生自適合的無機及有機酸及鹼之鹽。醫藥學上可接受之無毒酸加成鹽之實例為胺基與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸)或與有機酸(諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸)形成或藉由使用此項技術中所用之其他方法(諸如離子交換)形成的鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環

戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過氧硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸酯、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似物。衍生自適當鹼之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。本發明亦預期本文所揭示化合物之任何含鹼性氮之基團的四級銨化。可藉由該四級銨化獲得水或油溶性或分散性產物。代表性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及其類似物。適當時，其他醫藥學上可接受之鹽包括使用諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根及芳基磺酸根之相對離子所形成的無毒銨、四級銨及胺陽離子。

如上所述，本發明之醫藥學上可接受之組合物另外包含醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑，如本文所用，其包括適應所需特定劑型的任何及所有溶劑、稀釋劑或其他液體媒劑、分散或懸浮助劑、表面活性劑、等張劑、增稠劑或乳化劑、防腐劑、固體黏合劑、潤滑劑及其類似物。

Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 16 版, E. W.

Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)揭示在調配醫藥學上可接受之組合物及用於其製備之已知技術中所用的各種載劑。除非任何習知載劑介質諸如藉由產生任何不合需要之生物作用或另外以有害方式與醫藥學上可接受之組合物的任何其他組分相互作用而與本發明化合物不相容，否則其使用預期處於本發明之範疇內。可充當醫藥學上可接受之載劑之物質的一些實例包括(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸或山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質(諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽)、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段聚合物、羊毛脂、糖(諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖)；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀黃耆膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，諸如丙二醇或聚乙二醇；酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；無熱原質水；等滲鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇及磷酸鹽緩衝溶液，以及其他相容性無毒潤滑劑，諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂；以及著色劑、釋放劑、塗佈劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧

化劑亦可根據調配人員之判斷而存在於組合物中。

在另一態樣中，提供治療增生性、發炎性或心血管病症之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之化合物或醫藥組合物。在本發明之某些實施例中，化合物或醫藥組合物之「有效量」為可有效用於治療增生性、發炎性或心血管病症之量，或可有效用於治療癌症之量。在其他實施例中，化合物之「有效量」為抑制PI3K之結合且進而阻斷所產生的可導致生長因子、受體酪胺酸激酶、蛋白質絲胺酸/蘇胺酸激酶、G蛋白偶合受體及磷脂激酶及磷酸酶之異常活性之信號級聯的量。

根據本發明之方法，化合物及組合物可使用有效用於治療疾病之任何量及任何投藥途徑投與。所需確切量應視個體之物種、年齡及一般狀況、病症之嚴重程度、特定藥劑、其投藥模式及其類似因素而定，根據不同個體而改變。本發明化合物較佳調配成單位劑型以易於投藥及實現劑量均一性。如本文所用之表述「單位劑型」係指適於待治療之患者之藥劑的物理個別單元。然而，應瞭解，本發明之化合物及組合物之總每日用量應由主治醫師在正確醫學判斷之範疇內決定。對於任何特定患者或生物體之特定有效劑量應取決於多種因素，包括所治療之疾病及該疾病之嚴重程度；所用特定化合物之活性；所用之特定組合物；患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；所用特定化合物之投藥時間、投藥途徑及排泄率；治療持續時間；與所用特定化合物組合或同時使用之藥物；及醫藥技術中熟知之類似因素。如本文所用，術語「患者」意謂

動物，較佳為哺乳動物，且最佳為人類。

本發明之醫藥學上可接受之組合物可經口、經直腸、非經腸、經腦池內、經陰道內、經腹膜內、經局部(如藉由散劑、軟膏或滴劑)、經頰、以口或鼻噴霧劑形式、或其類似形式投與至人類及其他動物，視所治療感染之嚴重程度而定。在某些實施例中，本發明化合物可以每天每公斤個體體重約0.01 mg至約50 mg且較佳約1 mg至約25 mg之劑量每天一或多次經口或非經腸投與，以獲得所需治療作用。

用於經口投與之液體劑型包括(但不限於)醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性化合物之外，液體劑型可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苳醇、苳甲酸苳酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(詳言之，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯、及其混合物。除惰性稀釋劑之外，口服組合物亦可包括諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及香味劑之佐劑。

可根據已知技術使用適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為於非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如呈於1,3-丁二醇中之溶液形式。可使用之可接受媒劑及溶劑為水、林格氏溶液U.S.P.及等張氯化鈉溶液。另外，習知使用無菌不

揮發性油作為溶劑或懸浮介質。就此而言，可使用任何無刺激性不揮發性油，包括合成單酸甘油酯或二酸甘油酯。另外，諸如油酸之脂肪酸可用於製備注射劑。

舉例而言，可藉由經細菌截留過濾器進行過濾，或藉由將滅菌劑併入可在使用前溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式中而將可注射調配物滅菌。

為了延長本發明化合物之作用，通常需要減緩自皮下或肌肉內注射之化合物的吸收。此可藉由使用具有不良水溶性之結晶或非晶形物質之液體懸浮液來實現。化合物之吸收速率則視其溶解速率而定，而其溶解速率又可視晶體尺寸及結晶形式而定。或者，藉由將化合物溶解或懸浮於油性媒劑中來實現非經腸投與之化合物形式的延遲吸收。藉由於生物可降解聚合物(諸如聚丙交酯-聚乙交酯)中形成化合物之微膠囊基質來製得可注射儲槽形式。可視化合物與聚合物之比率及所用特定聚合物之性質來控制化合物釋放之速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。亦可藉由將化合物截留於可與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備儲槽式可注射調配物。

用於經直腸或陰道投與之組合物較佳為栓劑，其可藉由將本發明化合物與適合的非刺激性賦形劑或載劑(諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備，該等栓劑在環境溫度下為固體，但在體溫下為液體，且因此在直腸或陰道腔中熔融且釋放活性化合物。

用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及顆粒劑。在此等固體劑型中，將活性化合物與至少一種醫藥學上可接受之惰性賦形劑或載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下物質混合：a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯澱粉或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)阻溶劑，諸如石蠟；f)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；g)濕潤劑，諸如十六烷醇及單硬脂酸甘油酯；h)吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉，及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型中亦可包含緩衝劑。

使用諸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑，亦可將類似類型的固體組合物用作軟質及硬質填充明膠膠囊中之填充劑。可製備具有塗層及外殼(諸如腸衣及醫藥調配技術中熟知之其他塗層)之錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑固體劑型。其可視情況含有失透劑且亦可具有使其僅在或優先在腸道之某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成分的組成。可使用之包埋組合物的實例包括聚合物質及蠟。使用諸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑，亦可將類似類型的固體組合物用作軟質及硬質填充明膠膠囊中之填充劑。

○ 活性化合物亦可呈與一或多種如上文所述之賦形劑一起微囊封的形式。可製備具有塗層及外殼(諸如腸衣、釋放控制塗層及醫藥調配技術中熟知之其他塗層)之錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑固體劑型。在該等固體劑型中，可將活性化合物與至少一種惰性稀釋劑(諸如蔗糖、乳糖或澱粉)混合。在正常實務中，該等劑型亦可包含除惰性稀釋劑外之其他物質，例如，製錠潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有失透劑且亦可具有使其僅在或優先在腸道之某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成分的組成。可使用之包埋組合物的實例包括聚合物質及蠟。

○ 用於局部或經皮投與本發明化合物之劑型包括軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、散劑、溶液、噴霧劑、吸入劑或貼片。在無菌條件下，將活性組分與醫藥學上可接受之載劑及可能需要之任何所需的防腐劑或緩衝劑混合。眼用調配物、滴耳劑及滴眼劑亦涵蓋於本發明之範疇內。另外，本發明涵蓋使用經皮貼片，其具有將化合物控制傳遞至身體之附加優勢。可藉由將化合物溶解或分散於適當介質中製得該等劑型。亦可使用吸收增強劑來增加化合物穿過皮膚之通量。可藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制速率。

儘管一或多種本發明化合物可用於單一療法應用中以治療病症、疾病或症狀，但其亦可用於組合療法中，在組合療法中，本發明化合物或組合物(治療劑)之使用將與一或

多種用於治療相同及/或其他類型病症、症狀及疾病之其他治療劑的使用組合。組合療法包括同時或依序投與治療劑。或者，可將該等治療劑組合於一種組合物中，將該組合物投與至患者。

在一個實施例中，將本發明化合物與諸如其他VPS34及/或PI3K之抑制劑的其他治療劑組合使用。在一些實施例中，將本發明化合物與選自由細胞毒性劑、放射療法及免疫療法組成之群的治療劑一起投與。應瞭解，可採取其他組合，而其亦在本發明之範疇內。

本發明之另一態樣係關於抑制生物樣品或患者中之VPS34及/或PI3K活性，該方法包含將式IB、ID、IIB、VB或IIC之化合物或包含該化合物之組合物投與至患者，或使該生物樣品與式IB、ID、IIB、VB或IIC之化合物或包含該化合物之組合物接觸。如本文所用之術語「生物樣品」一般包括活體內、活體外及離體物質，且亦包括(但不限於)細胞培養物或其提取物；自哺乳動物獲得之活檢材料或其提取物；及血液、唾液、尿液、糞便、精液、淚液或其他體液，或其提取物。

本發明之另一態樣為提供一種套組，其包含單獨包裝之獨立容器，其中本發明醫藥化合物、組合物及/或其鹽與醫藥學上可接受之載劑組合使用以治療VPS34及/或PI3K激酶起作用之病症、症狀及疾病。

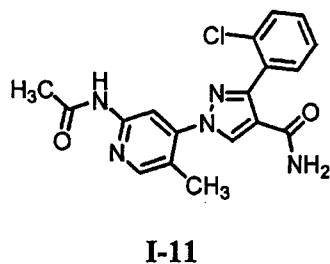
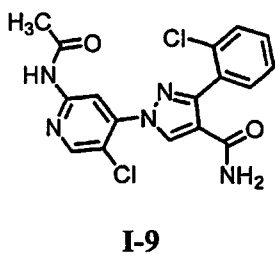
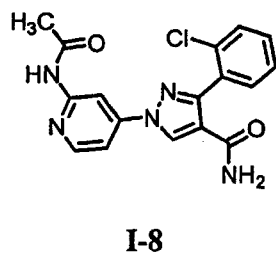
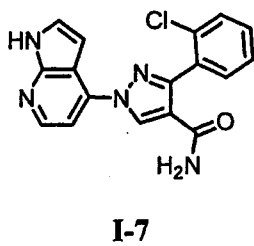
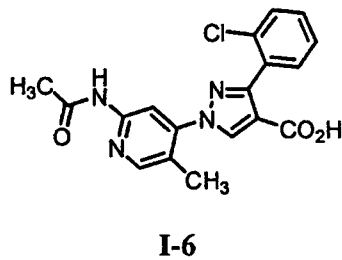
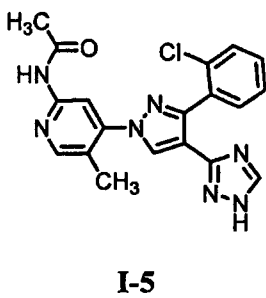
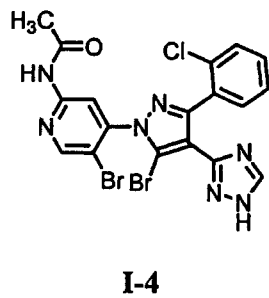
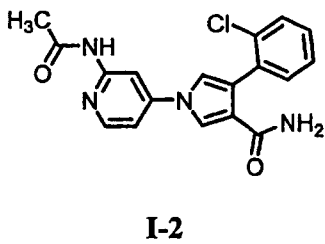
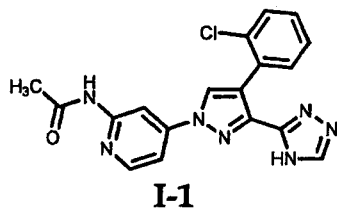
實驗程序

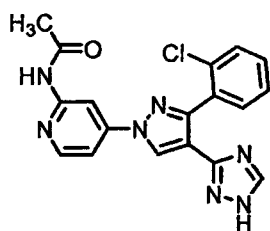
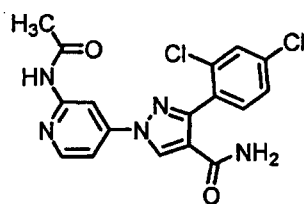
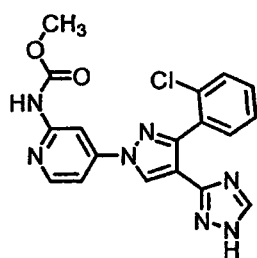
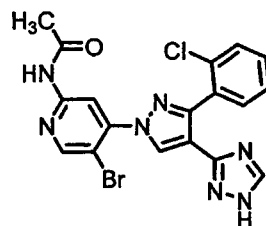
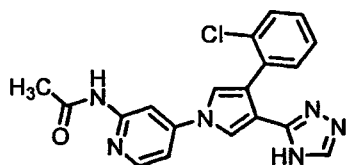
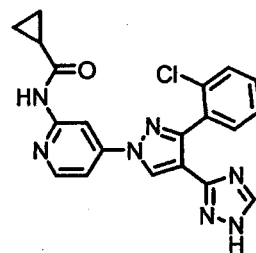
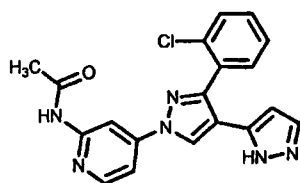
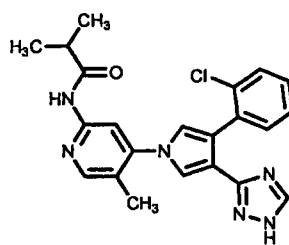
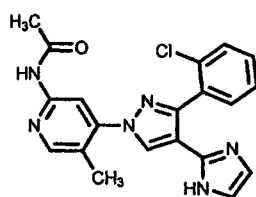
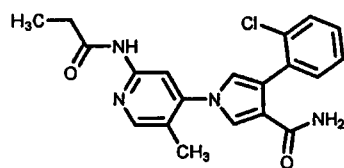
I-A. 某些例示性化合物的製備：使用本文所述之一般方法及特定實例來製備化合物(示於下文表1中)。

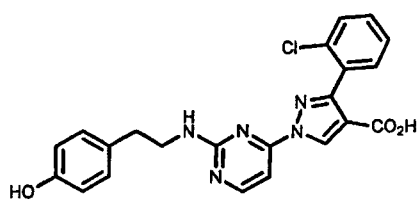
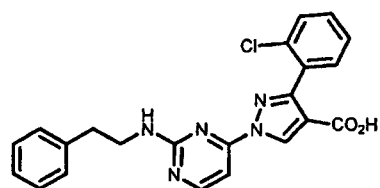
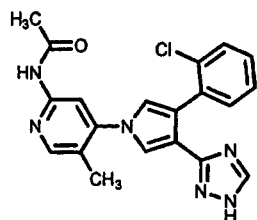
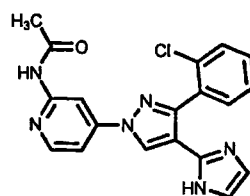
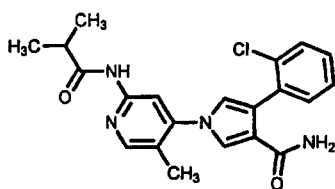
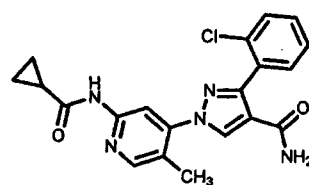
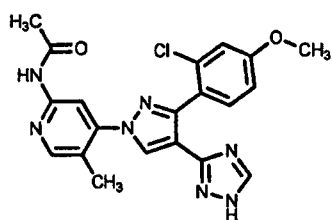
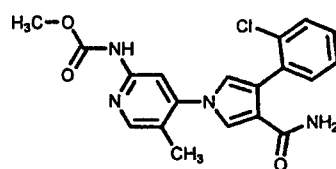
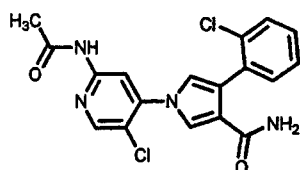
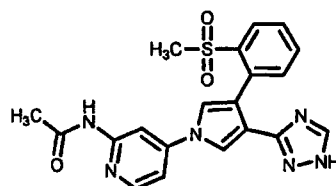
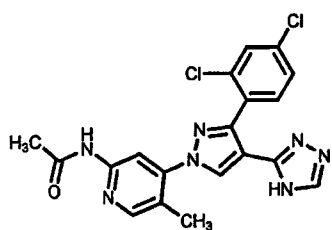
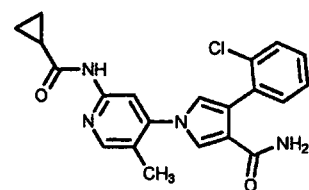
實例

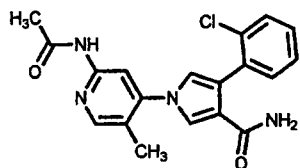
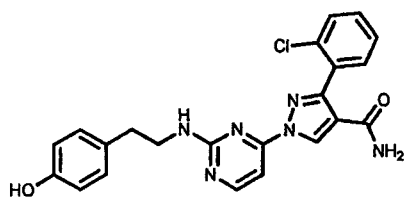
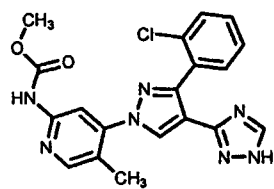
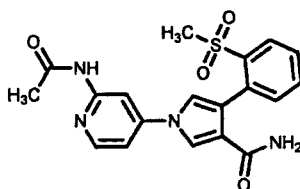
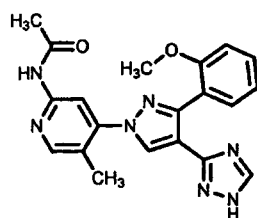
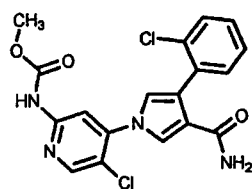
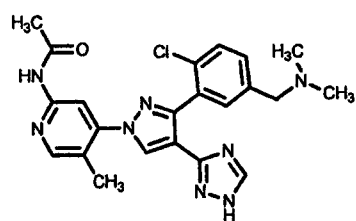
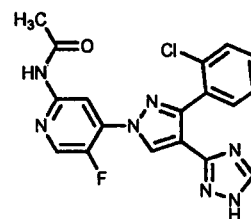
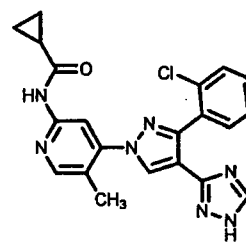
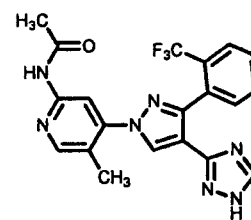
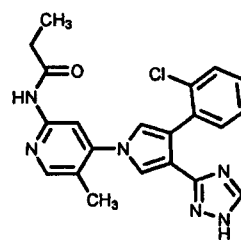
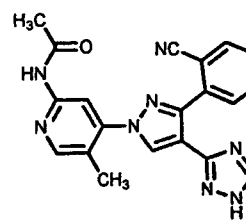
下文表 1 描繪由通式 IB、ID 及子集 IIB、VB 或 IIC 之化合物表示的某些化合物。

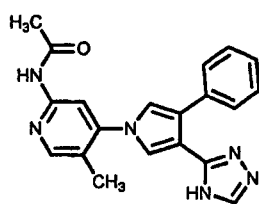
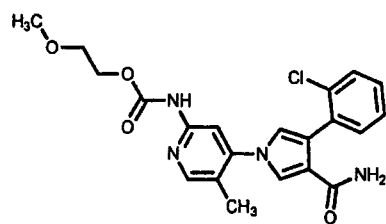
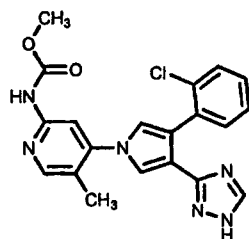
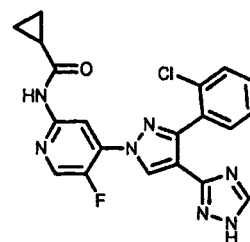
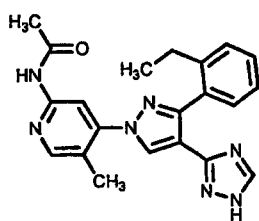
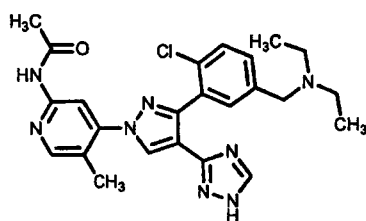
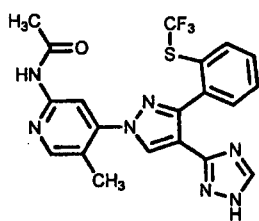
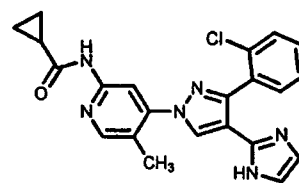
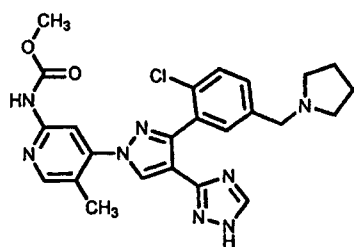
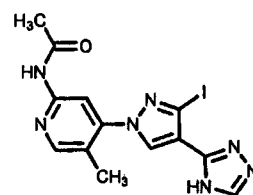
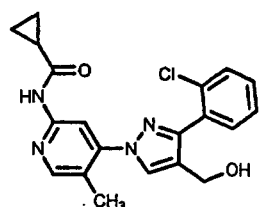
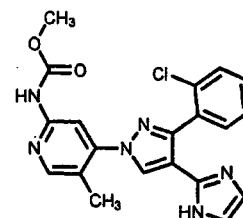
表 1

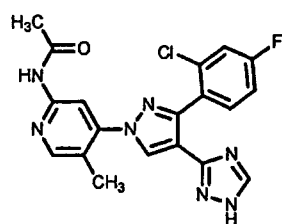
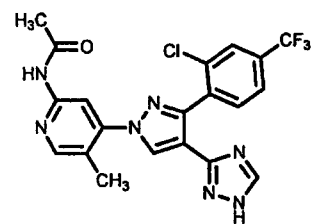
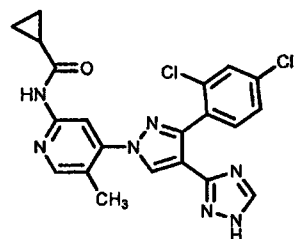
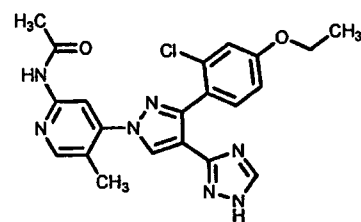
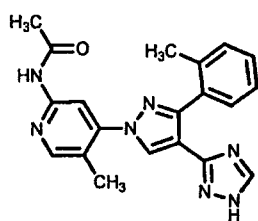
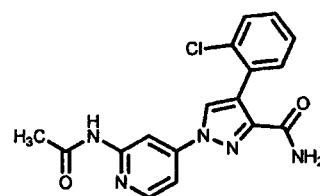
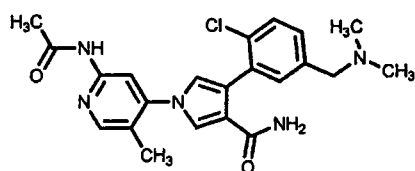
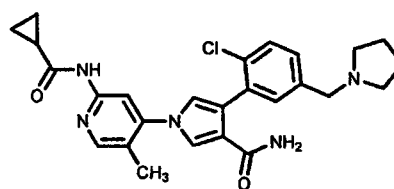
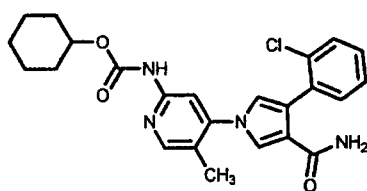
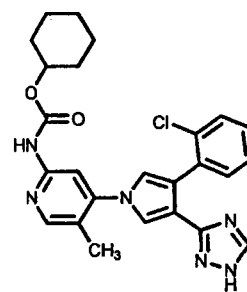


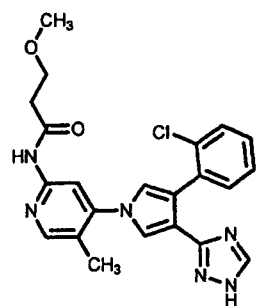
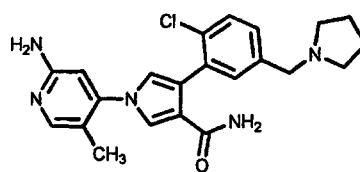
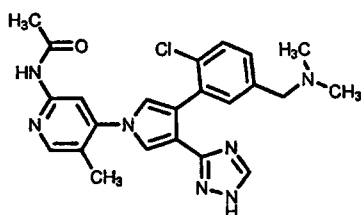
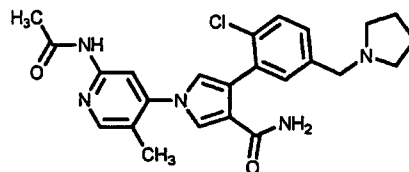
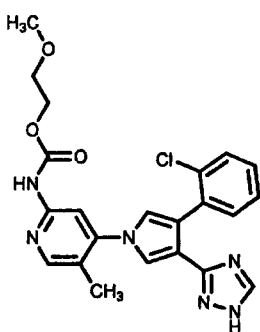
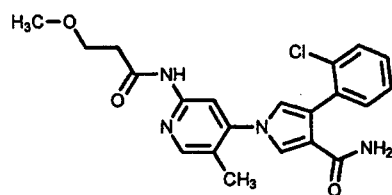
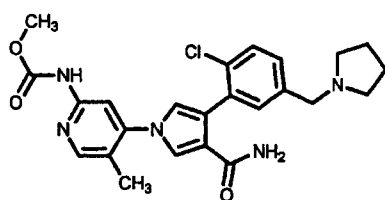
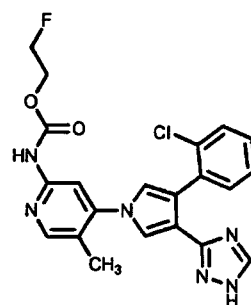
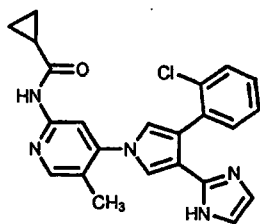
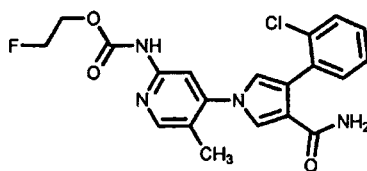
**I-12****I-13****I-17****I-18****I-22****I-23****I-25****I-26****I-27****I-28**

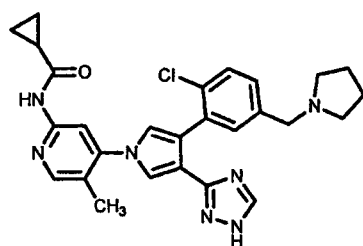
**I-29****I-30****I-31****I-32****I-33****I-34****I-35****I-36****I-37****I-38****I-39****I-40**

**I-41****I-43****I-45****I-47****I-49****I-51****I-42****I-44****I-46****I-48****I-50****I-52**

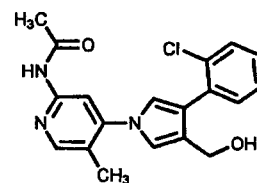
**I-53****I-54****I-55****I-56****I-57****I-58****I-59****I-60****I-61****I-62****I-63****I-64**

**I-65****I-66****I-67****I-68****I-69****I-20****I-70****I-71****I-72****I-73**

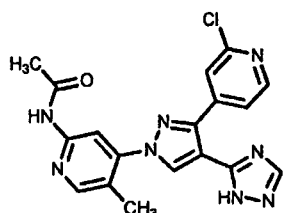
**I-74****I-75****I-76****I-77****I-78****I-79****I-80****I-81****I-82****I-83**



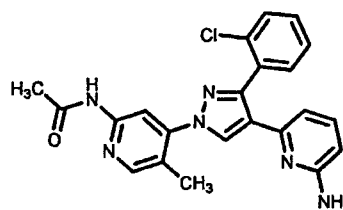
I-84



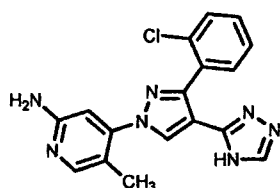
I-85



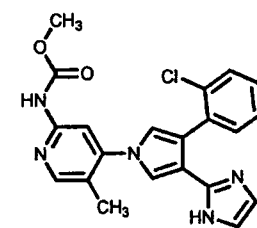
I-106



I-107



I-108



I-109

上文表1之化合物亦可由以下化學名稱鑑別：

化合物	名稱
I-1	N-{4-[4-(2-氯苯基)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺
I-2	1-(2-乙醯胺基吡啶-4-基)-4-(2-氯苯基)-1H-吡咯-3-甲醯胺
I-4	N-{5-溴-4-[5-溴-3-(2-氯苯基)-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺
I-5	N-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)-1H-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺
I-6	1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-3-(2-氯苯基)-1H-吡唑-4-甲酸
I-7	3-(2-氯苯基)-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
I-8	1-(2-乙醯胺基吡啶-4-基)-3-(2-氯苯基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
I-9	1-(2-乙醯胺基-5-氯吡啶-4-基)-3-(2-氯苯基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
I-11	1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-3-(2-氯苯基)-1H-吡唑-4-甲醯胺
I-12	N-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺
I-13	1-(2-乙醯胺基吡啶-4-基)-3-(2,4-二氯苯基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

I-17	{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]吡啶-2-基}胺基甲酸甲酯
I-18	<i>N</i> -{5-溴-4-[3-(2-氯苯基)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺
I-20	1-(2-乙醯胺基吡啶-4-基)-4-(2-氯苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-甲醯胺
I-22	<i>N</i> -{4-[3-(2-氯苯基)-4-(4 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡咯-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺
I-23	<i>N</i> -{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]吡啶-2-基}環丙烷甲醯胺
I-25	<i>N</i> -{4-[3'-(2-氯苯基)-1' <i>H</i> ,2 <i>H</i> -3,4'-聯吡唑-1'-基]吡啶-2-基}乙醯胺
I-26	<i>N</i> -{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡咯-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}-2-甲基丙醯胺
I-27	<i>N</i> -{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1 <i>H</i> -咪唑-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺
I-28	4-(2-氯苯基)-1-[5-甲基-2-(丙醯基胺基)吡啶-4-基]-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲醯胺
I-29	3-(2-氯苯基)-1-(2-{[2-(4-羥基苯基)乙基]胺基}嘧啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酸
I-30	3-(2-氯苯基)-1-{2-[(2-苯基乙基)胺基]嘧啶-4-基}-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酸
I-31	<i>N</i> -{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡咯-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺
I-32	<i>N</i> -{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1 <i>H</i> -咪唑-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺
I-33	4-(2-氯苯基)-1-[2-(異丁醯基胺基)-5-甲基吡啶-4-基]-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲醯胺
I-34	3-(2-氯苯基)-1-{2-[(環丙基羰基)胺基]-5-甲基吡啶-4-基}-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺
I-35	<i>N</i> -{4-[3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺
I-36	{4-[3-胺基甲醯基-4-(2-氯苯基)-1 <i>H</i> -吡咯-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}胺基甲酸甲酯
I-37	1-(2-乙醯胺基-5-氯吡啶-4-基)-4-(2-氯苯基)-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲醯胺
I-38	<i>N</i> -(4-{3-[2-(甲基磺醯基)苯基]-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡咯-1-基}吡啶-2-基)乙醯胺
I-39	<i>N</i> -{4-[3-(2,4-二氯苯基)-4-(4 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺
I-40	4-(2-氯苯基)-1-{2-[(環丙基羰基)胺基]-5-甲基吡啶-4-基}-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲醯胺
I-41	1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-4-(2-氯苯基)-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲醯胺

I-42	<i>N</i> -{4-[3-{2-氯-5-[(二甲胺基)甲基]苯基}-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺
I-43	3-(2-氯苯基)-1-(2-{[2-(4-羥基苯基)乙基]胺基}嘧啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺
I-44	<i>N</i> -{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]-5-氟吡啶-2-基}乙醯胺
I-45	{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}胺基甲酸甲酯
I-46	<i>N</i> -{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}環丙烷甲醯胺
I-47	1-(2-乙醯胺基吡啶-4-基)-4-[2-(甲基磺醯基)苯基]-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲醯胺
I-48	<i>N</i> -(5-甲基-4-{4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-1-基}吡啶-2-基)乙醯胺
I-49	<i>N</i> -{4-[3-(2-甲氧基苯基)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺
I-50	<i>N</i> -{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡咯-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}丙醯胺
I-51	{4-[3-胺基甲醯基-4-(2-氯苯基)-1 <i>H</i> -吡咯-1-基]-5-氟吡啶-2-基}胺基甲酸甲酯
I-52	<i>N</i> -{4-[3-(2-氯基苯基)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺
I-53	<i>N</i> -{5-甲基-4-[3-苯基-4-(4 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡咯-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺
I-54	{4-[3-胺基甲醯基-4-(2-氯苯基)-1 <i>H</i> -吡咯-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}胺基甲酸2-甲氧基乙酯
I-55	{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡咯-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}胺基甲酸甲酯
I-56	<i>N</i> -{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]-5-氟吡啶-2-基}環丙烷甲醯胺
I-57	<i>N</i> -{4-[3-(2-乙基苯基)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺
I-58	<i>N</i> -{4-[3-{2-氯-5-[(二乙基胺基)甲基]苯基}-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺
I-59	<i>N</i> -{5-甲基-4-[4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-3-{2-[(三氟甲基)硫基]苯基}-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺
I-60	<i>N</i> -{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1 <i>H</i> -咪唑-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}環丙烷甲醯胺
I-61	(4-{3-[2-氯-5-(吡咯啶-1-基甲基)苯基]-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基}-5-甲基吡啶-2-基)胺基甲酸甲酯

I-62	<i>N</i> -{4-[3-碘-4-(4 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺
I-63	<i>N</i> -{4-[3-(2-氯苯基)-4-(羥基甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}環丙烷甲醯胺
I-64	{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1 <i>H</i> -咪唑-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}胺基甲酸甲酯
I-65	<i>N</i> -{4-[3-(2-氯-4-氟苯基)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺
I-66	<i>N</i> -(4-{3-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基}-5-甲基吡啶-2-基)乙醯胺
I-67	<i>N</i> -{4-[3-(2,4-二氯苯基)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}環丙烷甲醯胺
I-68	<i>N</i> -{4-[3-(2-氯-4-乙氧基苯基)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺
I-69	<i>N</i> -{5-甲基-4-[3-(2-甲基苯基)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺
I-70	1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-4-{2-氯-5-[(二甲胺基)甲基]苯基}-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲醯胺
I-71	4-[2-氯-5-(吡咯啉-1-基甲基)苯基]-1-{2-[(環丙基羰基)胺基]-5-甲基吡啶-4-基}-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲醯胺
I-72	{4-[3-胺基甲醯基-4-(2-氯苯基)-1 <i>H</i> -吡咯-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}胺基甲酸環己酯
I-73	{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡咯-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}胺基甲酸環己酯
I-74	<i>N</i> -{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡咯-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}-3-甲氧基丙醯胺
I-75	1-(2-胺基-5-甲基吡啶-4-基)-4-[2-氯-5-(吡咯啉-1-基甲基)苯基]-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲醯胺
I-76	<i>N</i> -{4-[3-{2-氯-5-[(二甲胺基)甲基]苯基}-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡咯-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺
I-77	1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-4-[2-氯-5-(吡咯啉-1-基甲基)苯基]-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲醯胺
I-78	{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡咯-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}胺基甲酸2-甲氧基乙酯
I-79	4-(2-氯苯基)-1-{2-[(3-甲氧基丙醯基)胺基]-5-甲基吡啶-4-基}-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲醯胺
I-80	(4-{3-胺基甲醯基-4-[2-氯-5-(吡咯啉-1-基甲基)苯基]-1 <i>H</i> -吡咯-1-基}-5-甲基吡啶-2-基)胺基甲酸甲酯

I-81	{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡咯-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}胺基甲酸2-氯乙酯
I-82	<i>N</i> -{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1 <i>H</i> -咪唑-2-基)-1 <i>H</i> -吡咯-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}環丙烷甲醯胺
I-83	{4-[3-胺基甲醯基-4-(2-氯苯基)-1 <i>H</i> -吡咯-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}胺基甲酸2-氯乙酯
I-84	<i>N</i> -(4-{3-[2-氯-5-(吡咯啉-1-基甲基)苯基]-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡咯-1-基}-5-甲基吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺
I-85	<i>N</i> -{4-[3-(2-氯苯基)-4-(羥基甲基)-1 <i>H</i> -吡咯-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺
I-106	<i>N</i> -{4-[3-(2-氯吡啶-4-基)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺
I-107	<i>N</i> -{4-[4-(6-胺基吡啶-2-基)-3-(2-氯苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺
I-108	4-[3-(2-氯苯基)-4-(4 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-胺
I-109	{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1 <i>H</i> -咪唑-2-基)-1 <i>H</i> -吡咯-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}胺基甲酸甲酯

定義

AA	使用乙酸銨之LCMS方法
ACN	乙腈
AcOH	乙酸
BOC	第三丁氧基羰基
C	攝氏
dba	二亞苄基丙酮
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIEA	二異丙基乙胺
DMAP	4-二甲胺基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷

DMF	二 甲 基 甲 醯 胺
DMF-DMA	二 甲 基 甲 醯 胺 二 甲 縮 醛
dppf	1,1'-雙(二 苯 基 膦 基)二 茂 鐵
DMSO	二 甲 亞 砜
EtOAc	乙 酸 乙 酯
FA	使 用 甲 酸 之 LCMS 方 法
h	小 時
HPLC	高 壓 液 相 層 析
HATU	六 氟 磷 酸 <i>O</i> -(7-氮 雜 苯 并 三 唑 -1-基)- <i>N,N,N',N'</i> - 四 甲 鎂
IC ₅₀	抑 制 濃 度 50%
KOH	氫 氧 化 鉀
LCMS	液 相 層 析 / 質 譜 分 析
<i>m/z</i>	質 荷 比
MeOH	甲 醇
min	分 鐘
MS	質 譜
NBS	<i>N</i> -溴 代 丁 二 醯 亞 胺
NCS	<i>N</i> -氯 代 丁 二 醯 亞 胺
PCC	氯 鉻 酸 吡 錠
psi	磅 / 平 方 吋
rt	室 溫
SEM	矽 烷 基 乙 氧 基 甲 基
STAB	三 乙 醯 氧 基 硼 氫 化 鈉

TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TBAF	氟化四丁銨
TBTU	四氟硼酸 <i>O</i> -(苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲錄
TMS	三甲基矽烷基
Xantphos	4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃

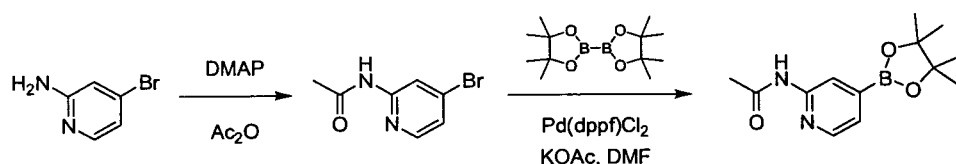
分析性LCMS方法

LCMS譜係於連接至使用逆相C18管柱之Micromass質譜儀的Hewlett-Packard HP1100或Agilent 1100系列LC系統上記錄。選擇各種梯度及操作時間以最佳表徵化合物。移動相係基於ACN/水梯度且含有0.1%甲酸(方法表示為FA)或10 mM乙酸銨(方法表示為AA)。所使用之溶劑梯度之一個實例為100%移動相A(移動相A = 99%水 + 1% ACN + 0.1% 甲酸)至100%移動相B(移動相B = 95% ACN + 5%水 + 0.1% 甲酸)，流動速率為1 mL/min，操作持續16.5分鐘。

一般技術者應認識到，梯度、管柱長度及流動速率之修改為可能的且一些條件可能比其他條件適於化合物表徵，視所分析之化學物質而定。

實例1：中間物錫烷及硼酸酯的合成

N-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基]乙醯胺



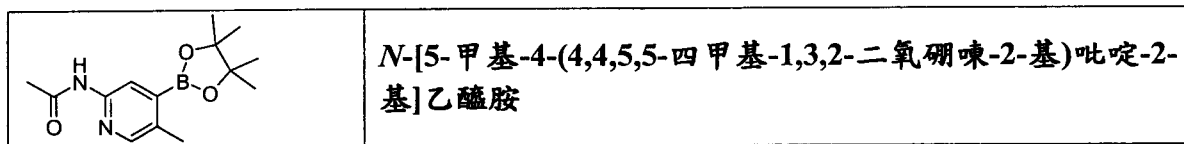
步驟1：N-(4-溴吡啶-2-基)乙醯胺

向4-溴吡啶-2-胺(12.0 g, 69.4 mmol)於乙酸酐(240 mL)中之溶液中添加DMAP (0.0847 g, 0.694 mmol)。使反應混合物在140°C下攪拌3小時，隨後使其冷卻至室溫。添加冰水且藉由添加濃NH₄OH將混合物之pH值調節至8.5。過濾沈澱之固體，用冷水及己烷洗滌，且乾燥，得到呈白色固體狀之N-(4-溴吡啶-2-基)乙醯胺(13.3 g)。

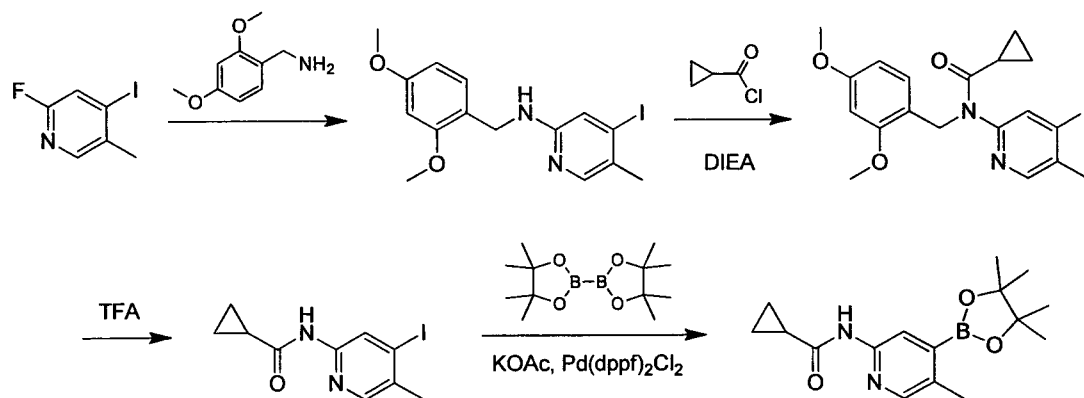
步驟2：N-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基]乙醯胺

在氮氣氛圍下向N-(4-溴吡啶-2-基)乙醯胺(17.2 g, 80 mmol, 1.0當量)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯-1,3,2-二氧硼啉(26.4 g, 104 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (11.7 g, 16 mmol)及KOAc (23.6 g, 240 mmol)之混合物中添加無水DMF (1500 mL)。使混合物在80°C下攪拌3.5小時。移除溶劑且用EtOAc (1000 mL)稀釋殘餘物。添加活性碳(100 g)。漿液在回流下加熱5分鐘且隨後過濾。濃縮有機溶液且使殘餘物自EtOAc再結晶，得到呈白色固體狀之N-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基]乙醯胺(6.1 g, 29%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.29 (s, 12H), 2.09 (s, 3H), 7.24 (dd, *J* = 6.0, 1.2 Hz, 1H), 8.30-8.33 (m, 2H), 10.47 (br s, 1H)。

下表中之化合物係使用上文所述之程序自適當的起始物質製備：



N-[5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼唞-2-基)吡啶-2-基]環丙烷甲醯胺



步驟1：*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-4-碘-5-甲基吡啶-2-胺

使2-氟-4-碘-5-甲基吡啶(85 g, 340 mmol)於1-(2,4-二甲氧基苄基)甲胺(270 mL, 1.68 mol)中之溶液在110℃下攪拌隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且用EtOAc稀釋。過濾所形成之沈澱物且隨後用EtOAc洗滌。藉由管柱層析進一步純化固體，得到*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-4-碘-5-甲基吡啶-2-胺(138 g, 50%)。

步驟2：*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-*N*-(4-碘-5-甲基吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺

向DIEA (76 mL, 440 mmol)於THF (1700 mL)中之溶液中添加*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-4-碘-5-甲基吡啶-2-胺(85 g, 220 mmol)及環丙烷羧基氯(27.9 mL, 310 mmol)。使反應混合物在70℃下攪拌12小時且隨後濃縮。殘餘物以氯化銨飽和水溶液稀釋且用DCM萃取。將有機溶液合併，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-*N*-

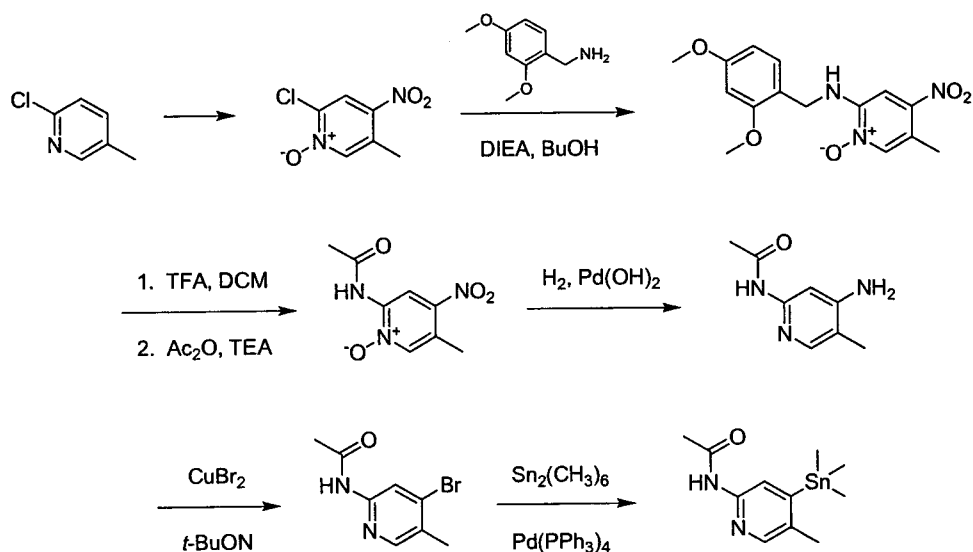
(4-碘-5-甲基吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺(130 g, 80%), 其不經純化即用於下一步驟中。

步驟3: *N*-(4-碘-5-甲基吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺

使 *N*-(2,4-二甲氧基苄基)-*N*-(4-碘-5-甲基吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺(65 g, 144 mmol)及 TFA (833 mL, 4.13 mol)於 DCM (850 mL)中之溶液在室溫下攪拌隔夜。濃縮反應混合物且將殘餘物再溶解於 DCM 中。添加碳酸氫鈉水溶液且用 DCM 萃取溶液。將有機溶液合併, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物, 得到 *N*-(4-碘-5-甲基吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺(60 g, 70%)。

步驟4: *N*-[5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基]環丙烷甲醯胺

N-(4-碘-5-甲基吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺(20 g, 66 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯-1,3,2-二氧硼啉(33.6 g, 132 mmol)及乙酸鉀(19.4 g, 198 mmol)於 DMSO (200 mL)中之混合物用氮氣脫氣20分鐘。添加 Pd(dppf)₂Cl₂ (5.4 g, 7 mmol)且混合物再次用氮氣脫氣20分鐘。使反應混合物在60°C下攪拌隔夜且隨後使其冷卻至室溫且過濾。用 EtOAc 稀釋濾液且用水及鹽水洗滌溶液。添加活性炭至有機溶液中且混合物在回流下加熱3小時。過濾混合物且濃縮濾液。將殘餘物溶於第三丁基二甲醚中且過濾所得固體。濃縮濾液且用石油醚洗滌所得固體, 得到純 *N*-[5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基]環丙烷甲醯胺(7.4 g, 37%)。

***N*-[5-甲基-4-(三甲基錫烷基)吡啶-2-基]乙醯胺****步驟1：2-氯-5-甲基-4-硝基吡啶1-氧化物**

經10分鐘經由加料漏斗添加過氧化氫(17 mL)至2-氯-5-甲基吡啶(5.5 mL, 50 mmol)於乙酸酐(17 mL)中之溶液。使反應混合物在室溫下攪拌隔夜且隨後在60°C下攪拌30小時。在壓力下移除過量AcOH且隨後以小份添加殘餘物至濃硫酸(10.3 mL)中。將所得溶液添加至濃硫酸(10.3 mL)與發煙硝酸(17.2 mL)之混合物中且使其在100°C下攪拌。1.5小時後，將反應混合物傾於冰上。藉由添加固體碳酸銨鹼化溶液直至氣體逸出停止且形成沈澱物。用濃NH₄OH進一步鹼化混合物至最終pH值為11。在室溫下攪拌1小時後，過濾混合物且分離出呈黃色固體狀之2-氯-5-甲基-4-硝基吡啶1-氧化物(6.25 g, 66%)。LCMS (FA): m/z = 189/191 (M+H)。

步驟2：N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-甲基-4-硝基吡啶-2-胺1-氧化物

2-氯-5-甲基-4-硝基吡啶1-氧化物(1.1 g, 5.8 mmol)、1-(2,4-二甲氧基苄基)甲胺(1.1 mL, 7.0 mmol)、DIEA (2.0 mL, 11.6 mmol)及1-丁醇(9 mL)之混合物在微波照射下在120°C下加熱8小時。使反應混合物冷卻至室溫且過濾。所得固體以水(20 mL)洗滌且乾燥，得到*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-甲基-4-硝基吡啶-2-胺1-氧化物(1.2 g, 67%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

步驟3：*N*-(5-甲基-4-硝基-1-氧離子基吡啶-2-基)乙醯胺

使*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-甲基-4-硝基吡啶-2-胺1-氧化物(1.1 g, 3.5 mmol)於DCM (20 mL)及TFA (3 mL)中之溶液在室溫下攪拌4小時。濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於DCM (20 mL)中。向此溶液中添加TEA (2.5 mL, 17.7 mmol)及乙酸酐(0.4 g, 4.3 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌隔夜(通常為12小時，但此外可能並不至關重要)且隨後過濾，得到*N*-(5-甲基-4-硝基-1-氧離子基吡啶-2-基)乙醯胺(0.73 g, 98%)，其不經進一步純化即使用。

步驟4：*N*-(4-胺基-5-甲基吡啶-2-基)乙醯胺

使*N*-(5-甲基-4-硝基-1-氧離子基吡啶-2-基)乙醯胺(3.1 g, 14.7 mmol)及Pd(OH)₂ (20%於碳上, 1.6 g)於MeOH (80 mL)中之混合物在室溫下在40 psi氫氣下攪拌6天。隨後經矽藻土過濾反應混合物且用DCM洗滌濾餅。濃縮濾液，得到*N*-(4-胺基-5-甲基吡啶-2-基)乙醯胺(2.1 g, 86%)，其不經進一步純化即使用。

步驟5：*N*-(4-溴-5-甲基吡啶-2-基)乙醯胺

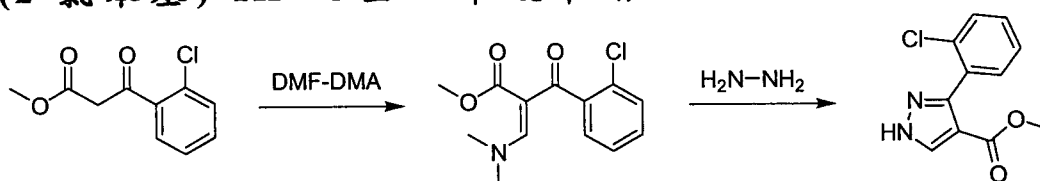
將溴化銅(II) (8.8 g, 39.5 mmol)溶解於ACN (85 mL)中。向此溶液中添加亞硝酸第三丁酯(4.1 mL, 34.2 mmol)。使混合物在65°C下加熱15分鐘，隨後添加於ACN (40 mL)中之*N*-(4-胺基-5-甲基吡啶-2-基)乙醯胺(4.4 g, 26.3 mmol)。使反應混合物在65°C下繼續攪拌35分鐘。濃縮反應混合物且添加15% NH₄OH至殘餘物中。用EtOAc (3×150 mL)萃取溶液。將有機溶液合併且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到*N*-(4-溴-5-甲基吡啶-2-基)乙醯胺(2.56 g, 42%)。

步驟6：*N*-[5-甲基-4-(三甲基錫烷基)吡啶-2-基]乙醯胺

使*N*-(4-溴-5-甲基吡啶-2-基)乙醯胺(2.56 g, 11.2 mmol)、六甲基二錫(3.0 mL, 14.5 mmol)及肆(三苯基膦)鈦(0) (0.65 g, 0.56 mmol)於1,4-二噁烷(42 mL)中之混合物在95°C下攪拌4小時。使反應混合物冷卻至室溫且隨後經矽藻土過濾。濃縮濾液且藉由管柱層析純化殘餘物，得到*N*-[5-甲基-4-(三甲基錫烷基)吡啶-2-基]乙醯胺(3.0 g, 86%)。LCMS (FA): $m/z = 315.2$ (M+H)。

實例2：中間物雜環的合成

3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯



步驟1：2-(2-氯苯甲醯基)-3-(二甲胺基)丙烯酸甲酯

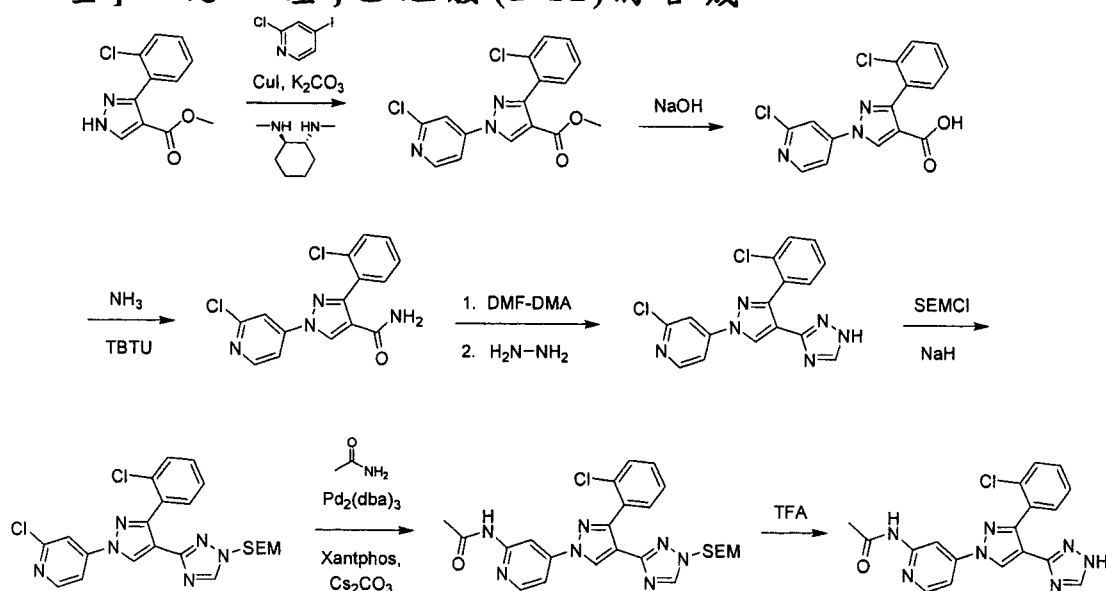
將3-(2-氯苯基)-3-側氧基丙酸甲酯(5.00 g, 23.5 mmol)之溶液溶解於DMF-DMA (9.4 mL, 70 mmol)中。使反應混

合物在室溫下攪拌2小時，在60℃下攪拌1小時，隨後使其冷卻至室溫。添加水且用EtOAc萃取混合物。將有機溶液合併，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，得到2-(2-氯苯甲醯基)-3-(二甲胺基)丙烯酸甲酯(6.02 g, 96%)，其不經純化即用於下一步驟中。LCMS (FA): $m/z = 268$ (M+H)。

步驟2：3-(2-氯苯基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯

將2-(2-氯苯甲醯基)-3-(二甲胺基)丙烯酸甲酯(5.90 g, 22.0 mmol)溶解於AcOH (25 mL)中且向此溶液中添加水合肼(1.44 mL, 29.6 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌隔夜且隨後濃縮。將殘餘物溶解於DCM中且用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌。分離有機溶液，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。將所得固體溶解於EtOAc中且再次濃縮，得到3-(2-氯苯基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(4.96 g, 95%)，其不經純化即用於下一步驟中。LCMS (AA): $m/z = 237$ (M+H)。

實例3：N-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺(I-12)的合成



步驟 1：3-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯

使 2-氯-4-碘吡啶 (10.0 g, 41.8 mmol)、3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯 (1.65 g, 6.96 mmol)、反-1,2-雙(甲胺基)環己烷 (0.44 mL, 2.78 mmol)、碘化銅(I) (0.073 g, 0.39 mmol) 及碳酸鉀 (5.77 g, 41.8 mmol) 於 1,4-二噁烷 (56 mL) 中之溶液在氮氣氛圍下在回流下攪拌 3 小時。使反應混合物冷卻至室溫，經由矽藻土過濾，用 EtOAc 洗滌且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 3-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯 (1.74 g, 72%)。LCMS (AA): $m/z = 348$ (M+H)。

步驟 2：3-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酸

向 3-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯 (0.97 g, 2.80 mmol) 於 THF (9 mL) 中之溶液中添加氫氧化鈉水溶液 (1 M, 8.4 mL)。使反應混合物在 80°C 下攪拌隔夜且隨後使其冷卻至室溫。移除 THF 且用濃鹽酸酸化剩餘溶液至 pH=1。用 EtOAc 萃取混合物。將有機溶液合併，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮，得到 3-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酸 (0.93 g, 99%)，其不經純化即用於下一步驟中。LCMS (AA): $m/z = 334$ (M+H)。

步驟 3：3-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

向 3-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酸 (0.93 g, 2.8 mmol) 於 DCM (34 mL) 中之溶液中添加 TEA (3.0 mL, 21.2 mmol) 及 TBTU (3.57 g, 11.1 mmol)。使反應混

合物在室溫下攪拌15分鐘且隨後添加氨(0.5 M於1,4-二噁烷中, 30 mL)。使反應混合物在室溫下攪拌隔夜且隨後用水稀釋且用DCM萃取。將有機溶液合併, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物, 得到3-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(0.90 g, 97%)。LCMS (FA): $m/z = 333$ (M+H)。

步驟4: 2-氯-4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]吡啶

向3-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(1.50 g, 4.50 mmol)於無水甲苯(24 mL)中之懸浮液中添加DMF-DMA (1.77 mL, 13.3 mmol)。使反應混合物在50℃下攪拌2小時且隨後使其冷卻至室溫且濃縮。將殘餘物溶解於AcOH (17.7 mL)中且添加水合肼(1.08 mL, 22.1 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌3小時且隨後濃縮。殘餘物與甲苯一起共沸若干次且隨後用EtOAc稀釋且用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌。有機溶液經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮, 得到2-氯-4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]吡啶(1.46 g, 91%), 其不經純化即用於下一步驟中。LCMS (FA): $m/z = 357$ (M+H)。

步驟5: 2-氯-4-[3-(2-氯苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]吡啶

在氮氣氛圍下在0℃下向2-氯-4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]吡啶(1.46 g, 4.09 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油中,

0.245 g, 6.13 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌10分鐘且隨後於冰浴中冷卻至0°C。添加於DMF (2.5 mL)中之[β-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基氯化物(1.33 mL, 7.53 mmol)且使反應混合物在0°C下攪拌1.5小時。在0°C下添加水以淬滅反應且隨後使混合物溫至室溫。添加EtOAc且分離水溶液並用EtOAc進一步萃取。將有機溶液合併，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到兩種單獨之異構體2-氯-4-[3-(2-氯苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]吡啶及2-氯-4-[3-(2-氯苯基)-4-(4-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]吡啶(總計1.67 g, 84%)。LCMS (FA): m/z = 333 (M+H)。

步驟6：N-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺

向2-氯-4-[3-(2-氯苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]吡啶(0.42 g, 0.85 mmol)於1,4-二噁烷(17 mL)中之溶液中添加乙醯胺(0.72 g, 12.2 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈹(0) (0.11 g, 0.12 mmol)、Xantphos (0.21 g, 0.37 mmol)及碳酸鈹(1.19 g, 3.65 mmol)。將反應混合物密封於小瓶中且在130°C下經受微波照射60分鐘。藉由管柱層析純化反應混合物，得到N-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺

(0.30 g, 70%)。LCMS (AA): $m/z = 510$ (M+H)。

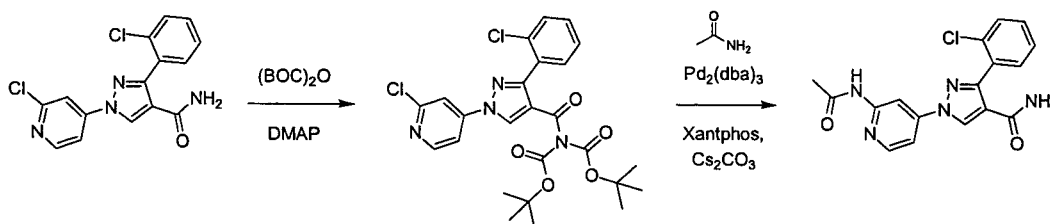
步驟7：*N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺

向 *N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺 (1.50 g, 2.9 mmol) 於 DCM (95 mL) 中之溶液中添加 TFA (28 mL)。使反應混合物在室溫下攪拌隔夜且隨後濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 *N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺 (0.91 g, 82%)。LCMS (AA): $m/z = 380$ (M+H)。

下表中之化合物係使用上文所述之程序自適當的起始物質製備：

I-23	LCMS (AA): $m/z = 406$ (M+H)。
I-17	LCMS (AA): $m/z = 396$ (M+H)。
I-44	LCMS (AA): $m/z = 398$ (M+H)。
I-56	LCMS (AA): $m/z = 424$ (M+H)。

實例4：1-(2-乙醯胺基吡啶-4-基)-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (I-8) 的合成



步驟1：{[3-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基]羧基}醯亞胺基二碳酸二第三丁酯

向 3-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (1.36 g, 4.08 mmol) 於 THF (27 mL) 中之溶液中添加

(BOC)₂O (4.01 g, 18.4 mmol)及 DMAP (0.065 g, 0.531 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌6小時且隨後用 EtOAc 稀釋。溶液以 1 M HCl、NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 {[3-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基]羧基} 醯亞胺基二碳酸二第三丁酯 (1.01 g, 46%)。LCMS (FA): $m/z = 533$ (M+H)。

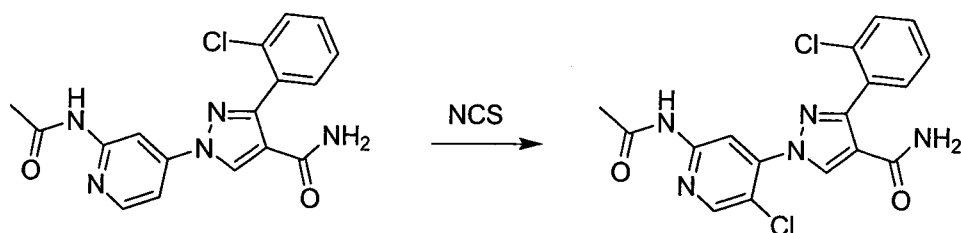
步驟2：1-(2-乙醯胺基吡啶-4-基)-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

向 {[3-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基]羧基} 醯亞胺基二碳酸二第三丁酯 (1.01 g, 1.89 mmol) 於 1,4-二噁烷 (37 mL) 中之溶液中添加 乙醯胺 (1.60 g, 27.0 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈹(0) (0.248 g, 0.270 mmol)、Xantphos (0.470 g, 0.812 mmol) 及 碳酸鈹 (2.64 g, 8.11 mmol)。將反應混合物密封於小瓶中且在 130°C 下經受微波照射 60 分鐘。反應混合物經由矽藻土過濾，用 EtOAc 洗滌且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 1-(2-乙醯胺基吡啶-4-基)-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (0.070 g, 1%)。LCMS (AA): $m/z = 356$ (M+H)。

下表中之化合物係使用上文所述之程序自適當的起始物質製備：

I-13	LCMS (AA): $m/z = 390$ (M+H)。
------	-------------------------------

實例5：1-(2-乙醯胺基-5-氯吡啶-4-基)-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (I-9) 的合成

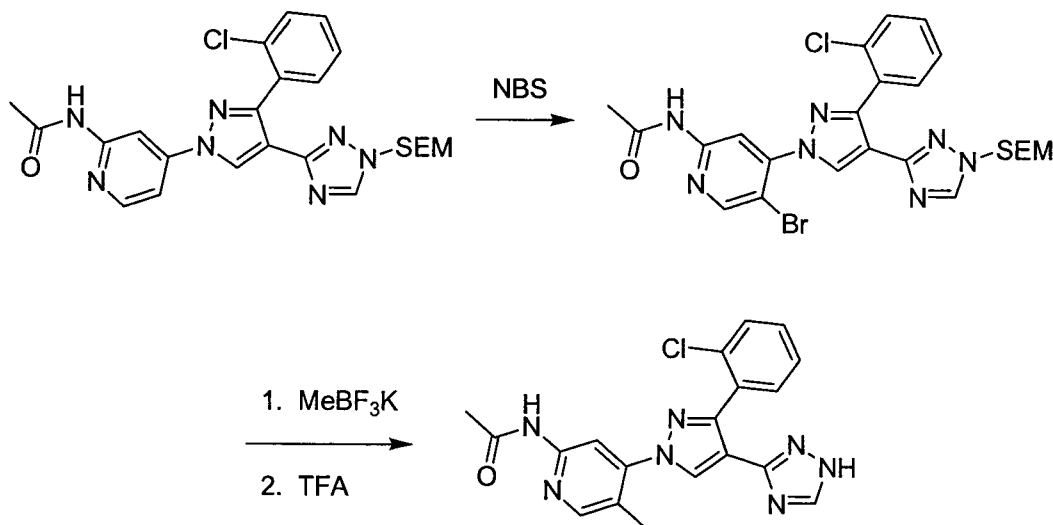


向 *N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺 (0.031 g, 0.087 mmol) 於 ACN (0.2 mL) 中之溶液中添加 NCS (0.029 g, 0.218 mmol)。使反應物在 70°C 下攪拌 3.5 小時且隨後使其冷卻至室溫並濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 1-(2-乙醯胺基-5-氯吡啶-4-基)-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (0.010 g, 29%)。LCMS (AA): $m/z = 390$ (M+H)。

下表中之化合物係使用上文所述之程序自適當的起始物質製備：

I-4	LCMS (AA): $m/z = 538$ (M+H)。
I-18	LCMS (AA): $m/z = 460$ (M+H)。

實例 6： *N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺 (I-5) 的合成



步驟 1： *N*-{5-溴-4-[3-(2-氯苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)]

乙氧基]甲基}-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺

向 *N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺 (0.345 g, 0.68 mmol) 於 DMF (7 mL) 中之溶液中添加 NBS (0.30 g, 1.7 mmol)。使反應混合物在 85°C 下攪拌 1 小時且隨後使其冷卻至室溫且用 EtOAc 稀釋。用 NaHCO₃ 飽和水溶液洗滌混合物且有機溶液經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮，得到 *N*-{5-溴-4-[3-(2-氯苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺 (0.32 g, 81%)，其不經進一步純化即使用。LCMS (AA): $m/z = 590$ (M+H)。

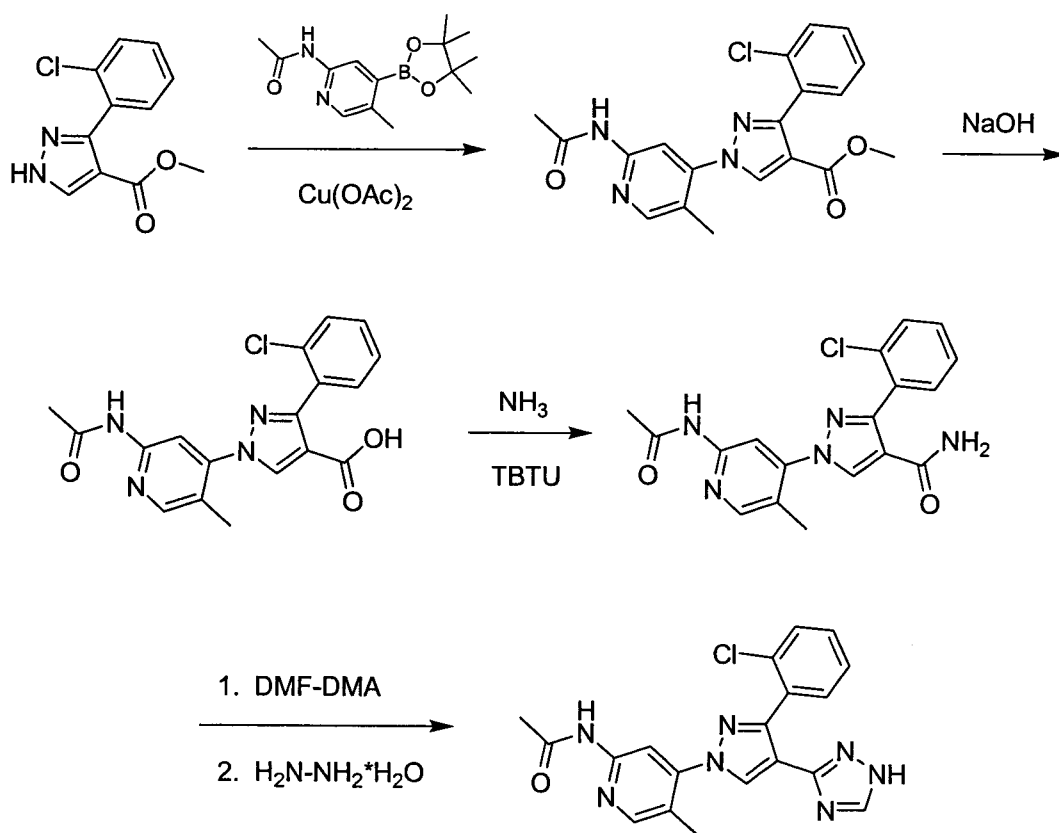
步驟 2: *N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺

將 *N*-{5-溴-4-[3-(2-氯苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺 (0.032 g, 0.54 mmol)、甲基三氯硼酸鉀 (0.33 g, 2.7 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.067 g, 0.82 mmol) 及碳酸鈉 (1 M 於水中, 1.1 mL) 於 DME (6.5 mL) 中之溶液密封於小瓶中且在 150°C 下經受微波照射 2 小時。用 EtOAc 稀釋反應混合物。分離有機溶液，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物再溶解於 DCM (17 mL) 中且添加 TFA (5.2 mL)。使反應混合物在室溫下攪拌隔夜且隨後濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 *N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-

1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺(0.034 g, 16%)。

LCMS (FA): $m/z = 394$ (M+H)。

實例 7： *N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺(I-5)的替代合成及1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-4-甲酸(I-6)與1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(I-11)的合成



步驟 1：1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯

使 3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯(0.50 g, 2.11 mmol)、*N*-[5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基]乙醯胺(0.060 g, 0.22 mmol)、乙酸銅(0.19 g, 0.11 mmol)及吡啶(0.34 mL, 4.23 mmol)於 DMF (23 mL) 中

之混合物在150℃下攪拌1小時。經5小時之過程均勻地添加另外8份的*N*-[5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基]乙醯胺(0.087 g, 0.32 mmol)。使反應混合物再攪拌17小時且隨後濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯(0.48 g, 60%)。LCMS (FA): m/z = 385 (M+H)。

步驟2：1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-4-甲酸(I-6)

使1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯(0.34 g, 0.89 mmol)及氫氧化鈉(0.36 g, 8.9 mmol)於THF (17 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜且隨後濃縮。將殘餘物溶解於水中且用EtOAc洗滌水溶液。該水溶液以1 N HCl酸化且隨後過濾。收集固體且乾燥，得到1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-4-甲酸(0.27 g, 82%)。LCMS (FA): m/z = 371 (M+H)。

步驟3：1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(I-11)

使1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-4-甲酸(0.31 g, 0.84 mmol)、TBTU (1.08 g, 3.36 mmol)及TEA (0.89 mL, 6.4 mmol)於DCM (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌。向反應混合物中添加氨(0.5 M於1,4-二噁烷中, 8.9 mL)。使反應混合物在室溫下攪拌隔夜且隨後用水稀釋並用DCM萃取。將有機溶液合併，經MgSO₄

乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(0.24 g, 77%)。LCMS (FA): $m/z = 370$ (M+H)。

步驟4：*N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺

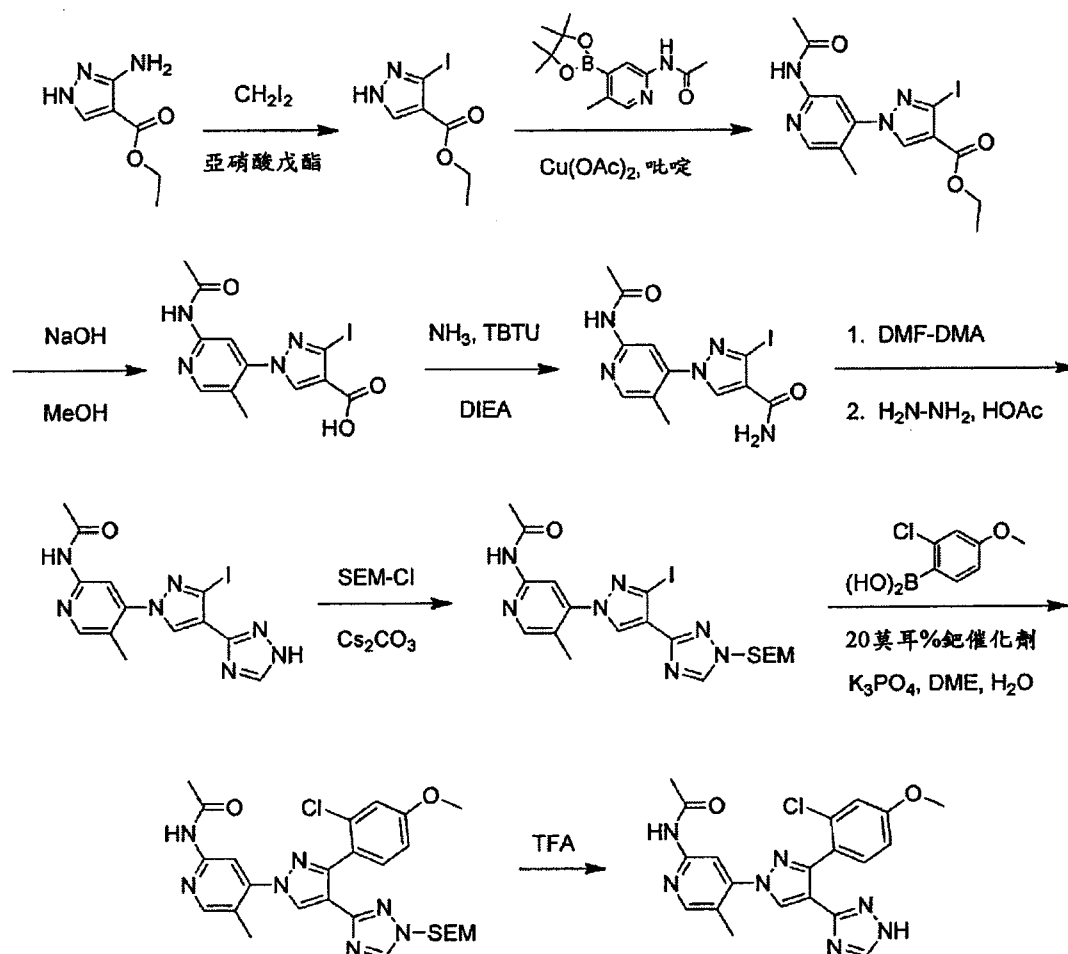
使1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(0.24 g, 0.64 mmol)及DMF-DMA (0.25 mL, 1.91 mmol)於甲苯(10 mL)中之漿液在50℃下攪拌。向此溶液中添加DMF (4 mL)。使反應混合物攪拌隔夜且隨後用水稀釋並用EtOAc萃取。將有機溶液合併，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於AcOH (5 mL)中且添加水合肼(0.15 mL, 3.2 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌2小時且隨後濃縮。殘餘物與甲苯一起共沸若干次且隨後溶解於EtOAc中。有機溶液以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到*N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺(0.10 g, 40%)。LCMS (FA): $m/z = 394$ (M+H)。

下表中之化合物係使用上文所述之程序自適當的起始物質製備：

I-7	LCMS (AA): $m/z = 338$ (M+H)。
I-46	LCMS (AA): $m/z = 420$ (M+H)。
I-34	LCMS (AA): $m/z = 396$ (M+H)。
I-67	LCMS (AA): $m/z = 455$ (M+H)。

實例8：*N*-{4-[3-碘-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-

5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺(I-62)及*N*-{4-[3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺(I-35)的合成



步驟1：3-碘-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯

在-10℃下經30分鐘之時期向3-胺基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(5 g, 0.032 mol)於二碘甲烷(104 mL)中之懸浮液中逐滴添加亞硝酸戊酯(38.8 mL, 2.75 mol)。使反應混合物溫至室溫且隨後加熱且在100℃下攪拌2小時。使反應混合物冷卻至室溫且隨後濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中且用Na₂S₂O₃、1 M HCl、水及鹽水洗滌。有機溶液經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化粗產物，得到3-碘-

1*H*-吡啶-4-甲酸乙酯 (5.0 g, 56%)。

步驟2：1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-3-碘-1*H*-吡啶-4-甲酸乙酯

使3-碘-1*H*-吡啶-4-甲酸乙酯 (2.0 g, 7.5 mmol)、*N*-[5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基]乙醯胺 (3.0 g, 10.8 mmol)、乙酸銅 (2.0 g, 11.0 mmol) 及吡啶 (3 mL, 27.6 mmol) 於 THF (20 mL) 中之混合物在回流下攪拌2天。過濾反應混合物且用 EtOAc 洗滌固體。將有機溶液合併，用10%氨水溶液及鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-3-碘-1*H*-吡啶-4-甲酸乙酯 (0.65 g, 21%)。

步驟3：1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-3-碘-1*H*-吡啶-4-甲酸

將1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-3-碘-1*H*-吡啶-4-甲酸乙酯 (0.50 g, 1.2 mmol) 添加至 THF (9 mL)、MeOH (15 mL) 及 1 M NaOH (6.25 mL) 之混合物中。使反應混合物在室溫下攪拌6小時且隨後添加 1 M HCl (7.5 mL)。將混合物濃縮至一半體積且隨後過濾，得到1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-3-碘-1*H*-吡啶-4-甲酸 (0.42 g, 92%)，其不經純化即用於下一步驟中。

步驟4：1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-3-碘-1*H*-吡啶-4-甲醯胺

使1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-3-碘-1*H*-吡啶-4-甲

酸 (0.42 g, 1.1 mmol)、TBTU (0.77 g, 2.4 mmol)、DIEA (1.2 mL, 6.1 mmol) 及 氨 (0.5 M 於 1,4-二噁烷中, 62.5 mL) 於 DCM (32 mL) 中之混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮混合物且添加水 (22 mL)。過濾固體且藉由管柱層析純化, 得到 1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-3-碘-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (0.19 g, 45%)。

步驟 5: *N*-{4-[3-碘-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺 (I-62)

1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-3-碘-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (0.19 g, 0.50 mmol) 於無水甲苯 (5 mL) 中之懸浮液經音波處理 15 分鐘。向此懸浮液中添加 DMF-DMA (2.6 mL, 20.2 mmol)。使反應混合物在 50°C 下攪拌 20 小時。使反應混合物冷卻至室溫且濃縮。將殘餘物懸浮於 AcOH (6 mL) 中且逐滴添加胼 (0.07 mL, 2.4 mmol)。使反應混合物在 40°C 下攪拌 3 小時。添加水 (10 mL) 且使混合物在室溫下攪拌 30 分鐘且隨後過濾。固體以水洗滌且乾燥, 得到 *N*-{4-[3-碘-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺 (I-62) (0.08 g, 39%), 其可藉由管柱層析純化, 但足夠純以不經純化而用於下一步驟中。LCMS (AA): $m/z = 410$ (M+H)。

步驟 6: *N*-{4-[3-碘-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺

向 *N*-{4-[3-碘-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-

甲基吡啶-2-基}乙醯胺(0.50 g, 1.2 mmol)於DMF (9 mL)中之溶液中添加碳酸鉍(0.88 g, 2.7 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌45分鐘且隨後添加[2-(氯甲氧基)乙基](三甲基)矽烷(0.48 mL, 2.7 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌90分鐘且用EtOAc稀釋。用鹽水洗滌溶液且分離有機溶液，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到*N*-{4-[3-碘-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺(0.15 g, 23%)。

步驟7：*N*-{4-[3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺(I-35)

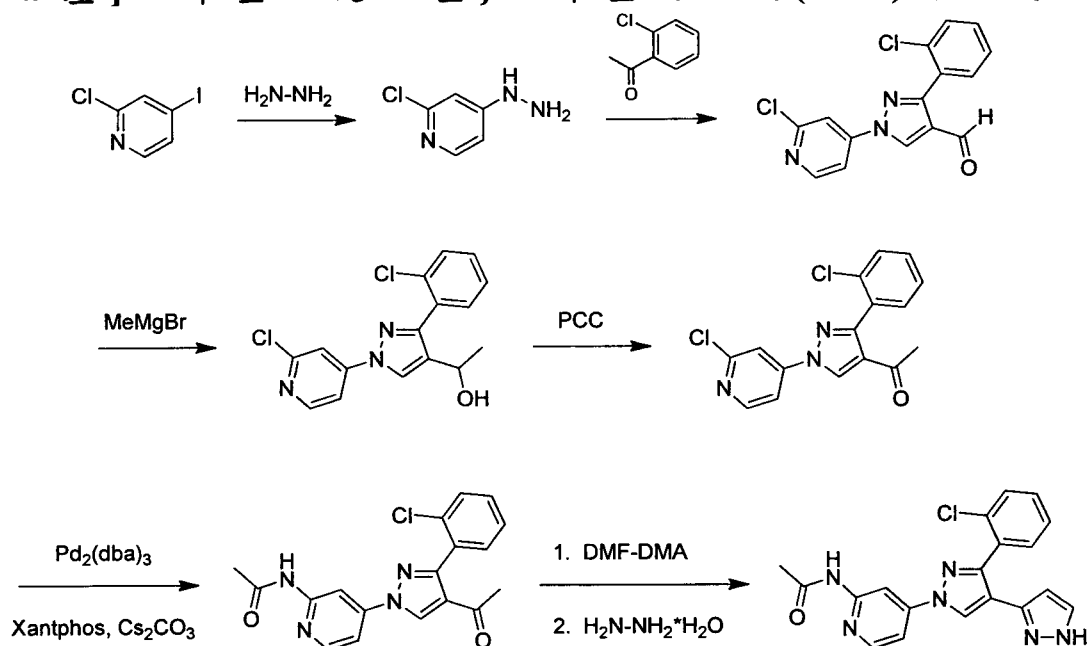
N-{4-[3-碘-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺(0.15 g, 0.29 mmol)、(2-氯-4-甲氧基苯基)酮酸(0.11 g, 0.57 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲胺基苯基)膦)二氯鉀(II) (0.040 g, 0.057 mmol)及磷酸鉀(0.18 g, 0.86 mmol)於DME (4 mL)及水(0.2 mL)中之混合物在130°C下經受微波照射30分鐘。使反應混合物分配於EtOAc與碳酸氫鈉飽和水溶液之間。分離有機溶液，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到*N*-{4-[3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺。將粗產物溶解於DCM (10 mL)中且添加TFA (1 mL)。使反應混合物在室溫下攪拌隔夜且隨後用甲苯稀釋。濃縮混合物且將殘餘物再溶解於DCM中。

此溶液以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 *N*-{4-[3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺(I-35) (0.054 g, 40%)。LCMS (FA): $m/z = 424.4$ (M+H)。

下表中之化合物係使用上文所述之程序自適當的起始物質製備：

I-52	LCMS (FA): $m/z = 385.4$ (M+H)。
I-48	LCMS (FA): $m/z = 428$ (M+H)。
I-39	LCMS (AA): $m/z = 428$ (M+H)。
I-49	LCMS (AA): $m/z = 390$ (M+H)。
I-57	LCMS (AA): $m/z = 388$ (M+H)。
I-66	LCMS (AA): $m/z = 462$ (M+H)。
I-65	LCMS (AA): $m/z = 412$ (M+H)。
I-59	LCMS (AA): $m/z = 460.2$ (M+H)。
I-69	LCMS (AA): $m/z = 374$ (M+H)。
I-68	LCMS (AA): $m/z = 438$ (M+H)。
I-106	LCMS (FA): $m/z = 395$ (M+H)。

實例 9： *N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡咯-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}-2-甲基丙醯胺(I-25)的合成



步驟 1：2-氯-4-胼基吡啶

向2-氯-4-碘吡啶(2.00 g, 8.35 mmol)於EtOH (38 mL)中之溶液中添加水合胼(8 mL)。使反應混合物在回流下攪拌隔夜。使其冷卻至室溫後，將反應混合物傾入NaOH水溶液(1 M, 100 mL)中且用EtOAc萃取若干次。將有機溶液合併，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到2-氯-4-胼基吡啶(1.16 g, 97%)，其不經純化即用於下一步驟中。LCMS (AA): $m/z = 144$ (M+H)。

步驟 2：3-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

向1-(2-氯苯基)乙酮(1.08 mL, 8.36 mmol)於AcOH (33 mL)中之溶液中添加2-氯-4-胼基吡啶(1.20 g, 8.36 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌1小時且隨後用水稀釋。形成白色沈澱物，且用EtOAc萃取混合物若干次。將有機溶液合併，用NaHCO₃飽和水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於DMF (15 mL)中且添加至已在室溫下攪拌30分鐘的磷醯氯(1.56 mL, 16.7 mmol)於DMF (13 mL)中之溶液中。使反應混合物在80°C下攪拌18小時且隨後在室溫下攪拌35小時。混合物以水稀釋且用DCM萃取若干次。將有機溶液合併，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到3-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛(1.95 g, 73%)。LCMS (AA): $m/z = 318$ (M+H)。

步驟 3：1-[3-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]乙醇

使 3-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醛 (0.50 g, 1.57 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液在 0°C 下攪拌。向此經冷卻之溶液中添加溴化甲基鎂 (3.0 M 於 Et₂O 中, 0.66 mL, 1.96 mmol)。使反應混合物在 0°C 下攪拌 1 小時且隨後藉由添加 1 M HCl 淬滅。使溶液溫至室溫且隨後用 EtOAc 萃取若干次。將有機溶液合併, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾且濃縮, 得到 1-[3-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基]乙醇 (0.24 g, 46%), 其不經純化即用於下一步驟中。LCMS (AA): $m/z = 334$ (M+H)。

步驟 4: 1-[3-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基]乙酮

向 1-[3-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基]乙醇 (0.24 g, 0.72 mmol) 於 DCM (5 mL) 中之溶液中添加 PCC (0.39 g, 1.80 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌隔夜且隨後用 Et₂O 稀釋。混合物經由矽藻土過濾且濃縮濾液。藉由管柱層析純化殘餘物, 得到 1-[3-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基]乙酮 (0.086 g, 36%)。LCMS (AA): $m/z = 332$ (M+H)。

步驟 5: *N*-{4-[4-乙醯基-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺

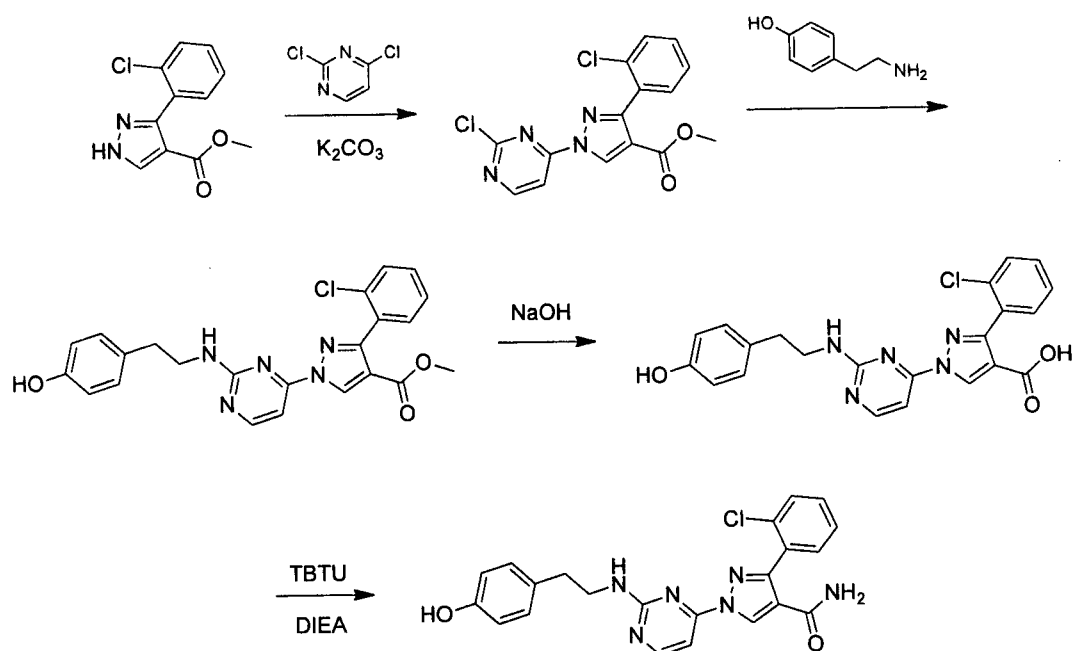
將 1-[3-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基]乙酮 (0.086 g, 0.26 mmol)、乙醯胺 (0.22 g, 3.70 mmol)、參(二亞苺基丙酮)二鈹 (0.034 g, 0.037 mmol)、xantphos (0.064 g, 0.11 mmol) 及碳酸鈹 (0.36 g, 1.11 mmol) 於 1,4-

二噁烷 (4 mL) 中之溶液密封於小瓶中且在 135°C 下經受微波照射 2 小時。反應混合物經由矽藻土過濾且用 EtOAc 洗滌。濃縮濾液且藉由管柱層析純化殘餘物，得到 *N*-{4-[4-乙醯基-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺 (0.091 g, 99%)。LCMS (AA): $m/z = 355$ (M+H)。

步驟 6：*N*-{4-[3'-(2-氯苯基)-1*H*,1'*H*-3,4'-聯吡唑-1'-基]吡啶-2-基}乙醯胺 (I-25)

向 *N*-{4-[4-乙醯基-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺 (0.091 g, 0.26 mmol) 於甲苯 (2.4 mL) 中之溶液中添加 DMF-DMA (0.17 mL, 1.28 mmol)。使反應混合物在 100°C 下攪拌 6 小時且隨後使其冷卻至室溫且濃縮。將殘餘物再溶解於 EtOH (1.6 mL) 中且向此溶液中添加胍單鹽酸鹽 (0.088 g, 1.28 mmol)。使反應混合物在 60°C 下攪拌隔夜且隨後使其冷卻至室溫並濃縮。將殘餘物再溶解於 DCM 中且添加水。分離有機溶液且用 DCM 進一步萃取水溶液。將有機溶液合併，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 *N*-{4-[3'-(2-氯苯基)-1*H*,1'*H*-3,4'-聯吡唑-1'-基]吡啶-2-基}乙醯胺 (I-25) (0.027 g, 28%)。LCMS (AA): $m/z = 379$ (M+H)。

實例 10：3-(2-氯苯基)-1-(2-{[2-(4-羥基苯基)乙基]胺基}嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 (I-43) 的合成



步驟 1：3-(2-氯苯基)-1-(2-氯嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯

向碳酸鉀(0.95 g, 6.9 mmol)於ACN (65 mL)中之漿液中添加3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯(0.65 g, 2.7 mmol)及2,4-二氯嘧啶(0.41 g, 2.7 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌隔夜且隨後濃縮。殘餘物以水稀釋且用EtOAc萃取。將有機溶液合併，用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到3-(2-氯苯基)-1-(2-氯嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯(0.50 g, 52%)。LCMS (FA): m/z = 349.4 (M+H)。

步驟 2：3-(2-氯苯基)-1-(2-{[2-(4-羥基苯基)乙基]胺基}嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯

使4-(2-胺基乙基)苯酚(0.16 g, 1.15 mmol)及3-(2-氯苯基)-1-(2-氯嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯(0.18 g, 0.52 mmol)於ACN (5 mL)中之溶液在80℃下攪拌隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且隨後用DCM稀釋。溶液以水洗滌若干

次且隨後濃縮，得到3-(2-氯苯基)-1-(2-{[2-(4-羥基苯基)乙基]胺基}嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-甲酸甲酯(0.24 g, 100%)。

LCMS (FA): $m/z = 450.5$ (M+H)。

步驟3：3-(2-氯苯基)-1-(2-{[2-(4-羥基苯基)乙基]胺基}嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-甲酸

使3-(2-氯苯基)-1-(2-{[2-(4-羥基苯基)乙基]胺基}嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-甲酸甲酯(0.24 g, 0.53 mmol)及氫氧化鈉(0.47 g, 1.17 mmol)於THF (0.7 mL)及水(0.1 mL)中之溶液在室溫下攪拌隔夜。濃縮反應混合物，得到3-(2-氯苯基)-1-(2-{[2-(4-羥基苯基)乙基]胺基}嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-甲酸(0.23 g, 99%)，其不經純化即用於下一步驟中。LCMS (FA): $m/z = 436.6$ (M+H)。

步驟4：3-(2-氯苯基)-1-(2-{[2-(4-羥基苯基)乙基]胺基}嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺(I-43)

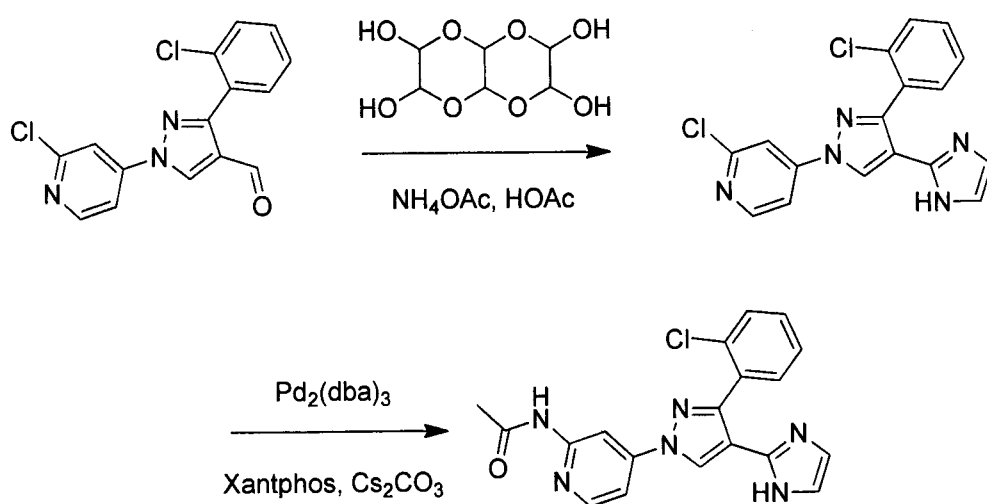
向3-(2-氯苯基)-1-(2-{[2-(4-羥基苯基)乙基]胺基}嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-甲酸(0.25 g, 0.57 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加氨(0.5 M於1,4-二噁烷中, 9.2 mL, 4.6 mmol)、TBTU (0.37 g, 1.15 mmol)及DIEA (1.0 mL, 5.7 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌隔夜且隨後在40°C下攪拌1小時。用水稀釋反應混合物且藉由添加1 N HCl調節Ph值至5.5-6。用DCM萃取溶液。將有機溶液合併，用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到3-(2-氯苯基)-1-(2-{[2-(4-羥基苯基)乙基]胺基}嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-甲醯胺(I-43) (0.13 g, 52%)。LCMS

(FA): $m/z = 435.5$ (M+H)。

下表中之化合物係使用上文所述之程序自適當的起始物質製備：

I-30	LCMS (FA): $m/z = 420.4$ (M+H)。
I-29	LCMS (FA): $m/z = 436.5$ (M+H)。

實例 11： *N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺(I-32)的合成



步驟 1： 2-氯-4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]吡啶

向 3-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醛 (0.50 g, 1.57 mmol) 於 MeOH (5.4 mL) 中之溶液中添加六氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-*b*][1,4]二氧雜環己烯-2,3,6,7-四醇 (0.66 g, 3.14 mmol)、乙酸銨 (0.73 g, 9.4 mmol) 及 AcOH (0.9 mL)。使反應混合物在室溫下攪拌 24 小時且隨後用碳酸氫鈉水溶液小心地淬滅。用 EtOAc 萃取混合物。將有機溶液合併，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 2-氯-4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-咪唑-2-基)-

1*H*-吡啶-1-基]吡啶(0.13 g, 24%)。LCMS (AA): $m/z = 354$ (M+H)。

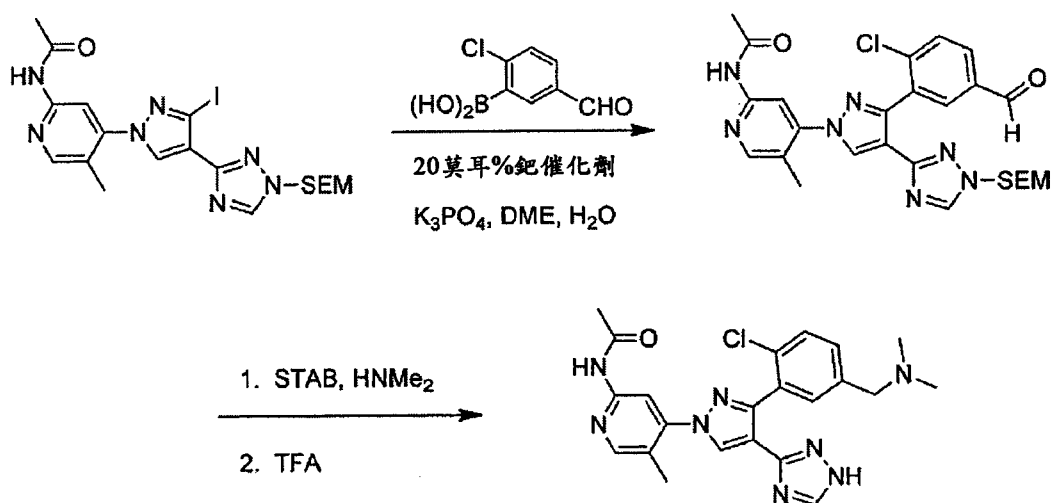
步驟2：*N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡啶-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺(I-32)

將2-氯-4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡啶-1-基]吡啶(0.13 g, 0.37 mmol)、乙醯胺(0.32 g, 5.33 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈾(0.049 g, 0.053 mmol)、xantphos(0.093 g, 0.16 mmol)及碳酸鈾(0.52 g, 1.60 mmol)於1,4-二噁烷(7.3 mL)中之混合物密封於小瓶中且在135℃下經受微波照射2小時。反應混合物經由矽藻土過濾且用EtOAc洗滌。濃縮濾液且將殘餘物再溶解於EtOAc中且用水洗滌。將有機溶液合併，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到*N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡啶-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺(I-32) (0.065 g, 46%)。LCMS (FA): $m/z = 379$ (M+H)。

下表中之化合物係使用上文所述之程序自適當的起始物質製備：

I-109	LCMS (AA): $m/z = 408$ (M+H)。
-------	-------------------------------

實例12：*N*-{4-[3-{2-氯-5-[(二甲胺基)甲基]苯基}-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡啶-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺(I-42)的合成



步驟 1：N-{4-[3-(2-氯-5-甲醯基苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺

使 N-{4-[3-碘-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺 (0.30 g, 0.56 mmol)、(2-氯-5-甲醯基苯基)醯酸 (0.21 g, 1.11 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲胺基苯基)膦)二氯鈀(II) (0.079 g, 0.11 mmol) 及磷酸鉀 (0.35 g, 1.67 mmol) 於 DME (8 mL) 及水 (0.4 mL) 中之混合物在密封容器中在 110°C 下攪拌 45 分鐘且隨後用碳酸氫鈉水溶液稀釋並用 EtOAc 萃取。將有機溶液合併，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 N-{4-[3-(2-氯-5-甲醯基苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺 (0.25 g, 81%)。LCMS (AA): $m/z = 552$ (M+H)。

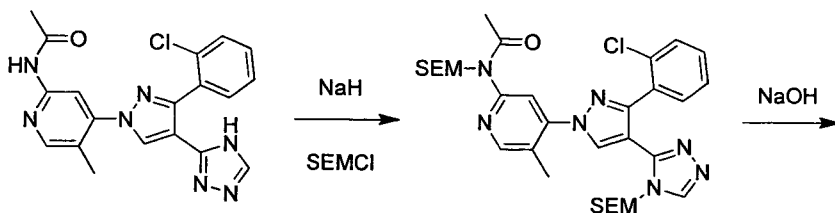
步驟 2：N-{4-[3-{2-氯-5-[(二甲胺基)甲基]苯基}-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺

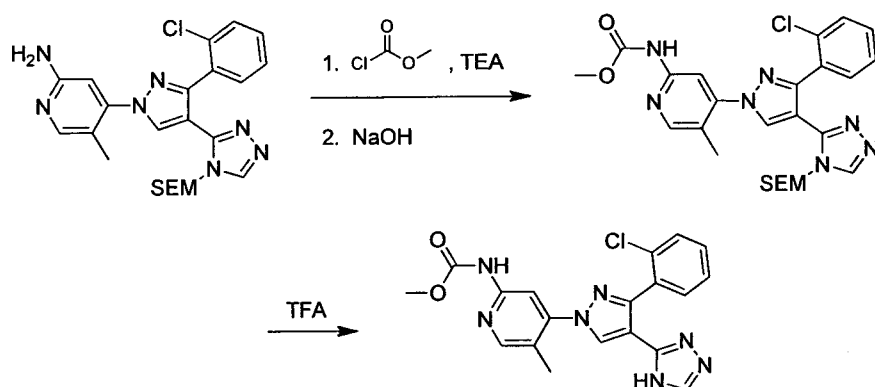
向 *N*-{4-[3-(2-氯-5-甲醯基苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺(0.25 g, 0.45 mmol)於DCM (7 mL)中之溶液中添加二甲胺(2.0 M於THF中, 1.13 mL, 2.26 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.29 g, 1.36 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌7小時且隨後用水稀釋並用DCM萃取。將有機溶液合併, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮。將殘餘物溶解於DCM (14.5 mL)中且添加TFA (4.4 mL)。使反應混合物在室溫下攪拌隔夜且隨後濃縮。將殘餘物溶解於DCM中, 用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物, 得到 *N*-{4-[3-{2-氯-5-[(二甲胺基)甲基]苯基}-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺(I-42) (0.090 g, 44%)。LCMS (AA): $m/z = 451$ (M+H)。

下表中之化合物係使用上文所述之程序自適當的起始物質製備：

I-58	LCMS (AA): $m/z = 479$ (M+H)。
------	-------------------------------

實例 13：{4-[3-(2-氯苯基)-4-(4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}胺基甲酸甲酯(I-45)的合成





步驟 1： *N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(4-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}-*N*-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}乙醯胺

使 *N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺 (0.84 g, 2.13 mmol) 於 DMF (5.3 mL) 中之溶液在氮氣氛圍下在 0°C 下攪拌。向此經攪拌之溶液中添加 NaH (60% 於礦物油中, 0.13 g)。使混合物在室溫下攪拌 5 分鐘且隨後冷卻至 0°C。向冷溶液中添加於 DMF (1.3 mL) 中之 [β-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基氯化物 (0.694 mL, 3.92 mmol)。使反應混合物攪拌 24 小時且隨後在 0°C 下藉由添加水淬滅。使混合物溫至室溫且隨後用 EtOAc 萃取。將有機溶液合併, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物, 得到 *N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(4-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}-*N*-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}乙醯胺 (0.23 g, 17%)。LCMS (FA): *m/z* = 655 (M+H)。

步驟 2： 4-[3-(2-氯苯基)-4-(4-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-胺

向 *N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(4-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}-*N*-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}乙醯胺 (0.23 g, 0.36 mmol) 於 EtOH (20 mL) 中之溶液中添加氫氧化鈉 (1 M 於水中, 1.8 mL, 1.8 mmol)。使反應混合物在回流下攪拌 2 小時且隨後使其冷卻至室溫。濃縮反應混合物且藉由管柱層析純化殘餘物, 得到 4-[3-(2-氯苯基)-4-(4-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-胺 (0.14 g, 82%)。LCMS (FA): m/z = 483 (M+H)。

步驟 3: {4-[3-(2-氯苯基)-4-(4-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}胺基甲酸甲酯

向 4-[3-(2-氯苯基)-4-(4-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-胺 (0.14 g, 0.29 mmol) 於 DCM (4 mL) 中之溶液中添加 TEA (0.12 mL, 0.87 mmol) 及 氯甲酸甲酯 (0.067 mL, 0.87 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌 6 小時且隨後濃縮。將殘餘物溶解於 MeOH (10 mL) 中且添加氫氧化鈉 (1 M 於水中, 2.0 mL, 2.0 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌 1 小時且隨後用水稀釋。用 EtOAc 萃取混合物且將有機溶液合併, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物, 得到 {4-[3-(2-氯苯基)-4-(4-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-

2-基}胺基甲酸甲酯(0.082 g, 52%)。LCMS (FA): m/z = 540 (M+H)。

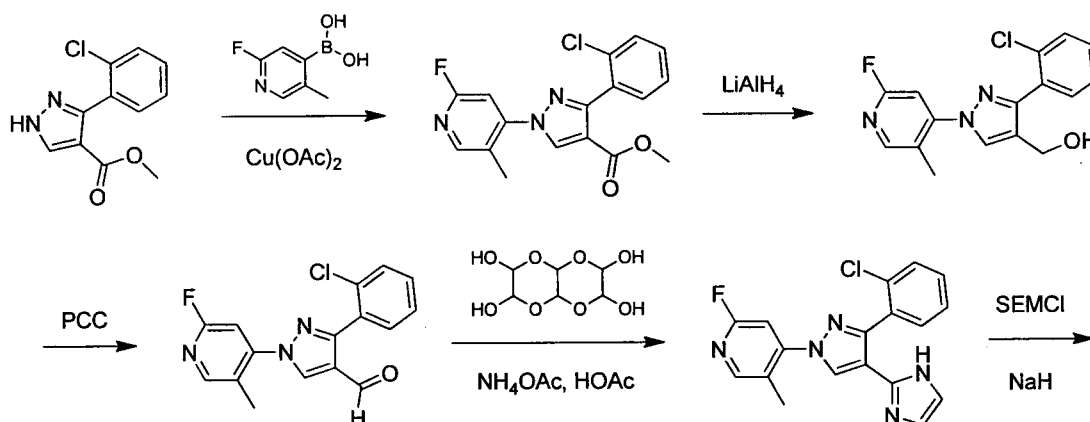
步驟4：{4-[3-(2-氯苯基)-4-(4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}胺基甲酸甲酯(I-45)

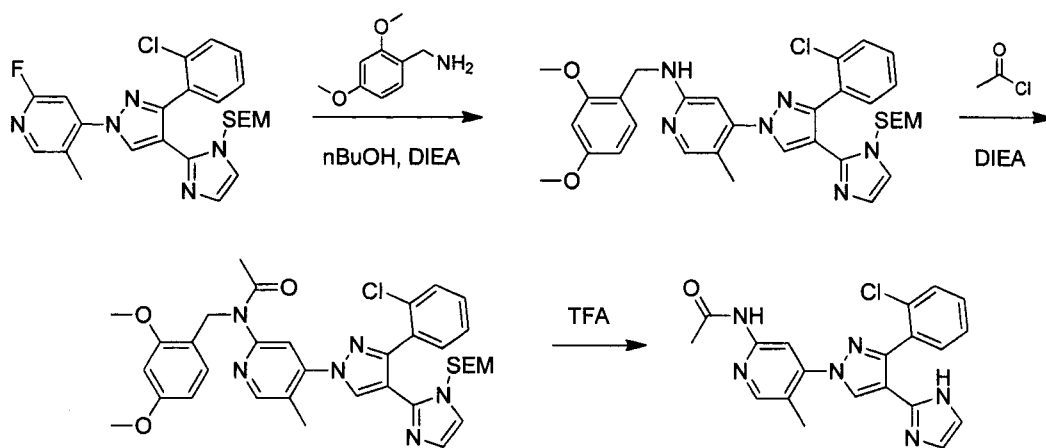
向{4-[3-(2-氯苯基)-4-(4-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}胺基甲酸甲酯(0.080 g, 0.15 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (1.4 mL)。使反應混合物在室溫下攪拌隔夜且隨後濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到{4-[3-(2-氯苯基)-4-(4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}胺基甲酸甲酯(I-45) (0.025 g, 41%)。LCMS (AA): m/z = 410 (M+H)。

下表中之化合物係使用上文所述之程序自適當的起始物質製備：

I-108	LCMS (FA): m/z = 352.2 (M+H)。
-------	---------------------------------

實例14：N-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺(I-27)的合成





步驟 1：3-(2-氯苯基)-1-(2-氟-5-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯

使 3-(2-氯苯基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯 (0.50 g, 2.00 mmol)、乙酸銅 (0.58 g, 3.17 mmol)、(2-氟-5-甲基吡啶-4-基) 醯酸 (0.75 g, 4.80 mmol)、活性 4A 分子篩 (125 mg) 及吡啶 (0.34 mL, 4.23 mmol) 於 DCM (50 mL) 中之異質混合物在室溫下攪拌 2 天。再添加 (2-氟-5-甲基吡啶-4-基) 醯酸 (0.18 g, 1.16 mmol)。使反應混合物再攪拌 24 小時且隨後過濾。用 MeOH 洗滌固體且濃縮濾液。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 3-(2-氯苯基)-1-(2-氟-5-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯 (0.33 g, 40%)。LCMS (FA): $m/z = 346.4$ (M+H)。

步驟 2：[3-(2-氯苯基)-1-(2-氟-5-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基] 甲醇

使 3-(2-氯苯基)-1-(2-氟-5-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯 (0.063 g, 0.18 mmol) 於 THF (1 mL) 中之溶液在 0°C 下攪拌。向此溶液中逐滴添加四氫鋁酸鋰 (2.0 M 於 THF 中, 0.18 mL, 0.36 mmol)。使反應混合物在 0°C 下攪拌 1 小

時且隨後在此溫度下藉由緩慢添加十水合硫酸鈉(1.0 g)淬滅。使混合物攪拌2小時且隨後用EtOAc稀釋並過濾。用EtOAc洗滌固體且隨後濃縮濾液，得到[3-(2-氯苯基)-1-(2-氯-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基]甲醇(0.063 g，100%)，其不經純化即用於下一步驟中。LCMS (FA): $m/z = 318.2$ (M+H)。

步驟3：3-(2-氯苯基)-1-(2-氯-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醛

向[3-(2-氯苯基)-1-(2-氯-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基]甲醇(0.25 g，0.79 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液中添加PCC (0.20 g，0.94 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌2小時且隨後經由矽藻土過濾。用DCM洗滌濾餅且濃縮濾液。藉由管柱層析純化殘餘物，得到3-(2-氯苯基)-1-(2-氯-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醛(0.24 g，95%)。LCMS (FA): $m/z = 316.2$ (M+H)。

步驟4：4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]-2-氯-5-甲基吡啶

使3-(2-氯苯基)-1-(2-氯-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醛(0.23 g，0.73 mmol)於MeOH (2.5 mL)中之漿液在室溫下攪拌10分鐘。向此懸浮液中添加AcOH (0.5 mL)、六氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-*b*][1,4]二氧雜環己烯-2,3,6,7-四醇(0.46 g，2.20 mmol)及乙酸鉍(0.34 g，4.39 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌24小時且隨後用碳酸氫鈉飽和水溶液稀釋。使混合物攪拌15分鐘且隨後過濾。將固體懸浮

於 MeOH 中且再次過濾。將濾液合併且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]-2-氟-5-甲基吡啶 (0.20 g, 73%)。LCMS (FA): $m/z = 354.3$ (M+H)。

步驟 5：4-[3-(2-氯苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]-2-氟-5-甲基吡啶

在氬氣氛圍下向 4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]-2-氟-5-甲基吡啶 (0.19 g, 0.53 mmol) 於 DMF (2 mL) 中之溶液中添加氫化鈉 (0.023 g, 0.59 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌 2 小時且隨後逐滴添加 [2-(氯甲氧基)乙基]-(三甲基)矽烷 (0.10 mL, 0.59 mmol)。使反應混合物攪拌 1 小時在室溫下且隨後用水稀釋。用 EtOAc 萃取混合物。將有機溶液合併，用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 4-[3-(2-氯苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]-2-氟-5-甲基吡啶 (0.19 g, 73%)。LCMS (FA): $m/z = 484.5$ (M+H)。

步驟 6：4-[3-(2-氯苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-甲基吡啶-2-胺

將 4-[3-(2-氯苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]-2-氟-5-甲基吡啶 (0.22 g, 0.46 mmol)、1-(2,4-二甲氧基苄基)甲胺 (0.69 mL, 4.61 mmol) 及 DIEA (0.24 mL, 1.38 mmol) 於 1-丁醇 (7 mL) 中之

混合物於密封小瓶中進行音波處理且隨後在165°C下經受微波照射4.5小時。濃縮反應混合物且藉由管柱層析純化殘餘物，得到4-[3-(2-氯苄基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-甲基吡啶-2-胺(0.22 g, 75%)。LCMS (FA): m/z = 631.6 (M+H)。

步驟7：*N*-{4-[3-(2-氯苄基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)乙醯胺

向4-[3-(2-氯苄基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-甲基吡啶-2-胺(0.10 g, 0.17 mmol)於DCM (2.4 mL)中之溶液中添加DIEA (0.057 mL, 0.33 mmol)。使反應混合物在0°C下攪拌且隨後添加乙醯氯(0.014 mL, 0.20 mmol)。使反應混合物在0°C下攪拌1小時且隨後用EtOAc及水稀釋。分離水溶液且用EtOAc進一步萃取。將有機溶液合併，用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於MeOH (5 mL)中且添加NaOH (1 M於水中, 1 mL)。使混合物攪拌1小時且隨後用水稀釋。用EtOAc萃取混合物。將有機溶液合併，用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到*N*-{4-[3-(2-氯苄基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)乙醯胺(0.090 g, 81%)，其不經純化即用於下一步驟中。LCMS (FA): m/z = 673.6

(M+H)。

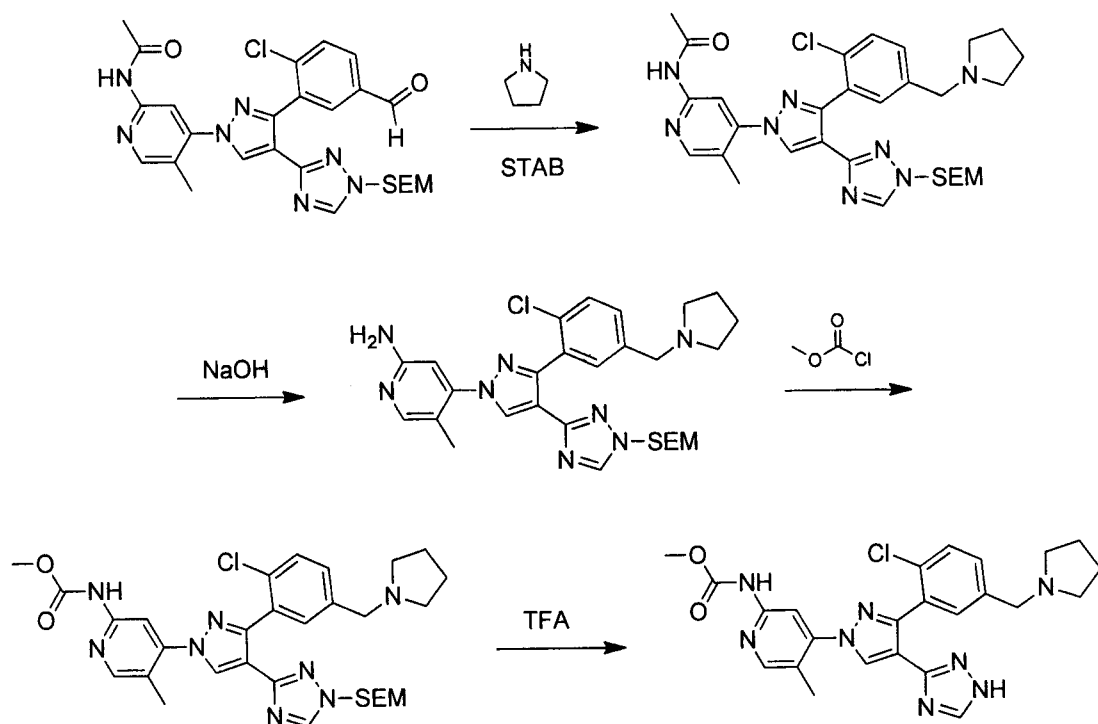
步驟 8：N-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺(I-27)

向 N-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}-N-(2,4-二甲氧基苄基)乙醯胺(0.090 g, 0.10 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (0.40 mL, 5.18 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌3小時且隨後再添加TFA (0.2 mL)。使反應混合物攪拌隔夜且隨後濃縮。殘餘物與甲苯一起共蒸發若干次且將殘餘物溶解於DCM中。有機溶液以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到N-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺(I-27) (0.012 g, 23%)。LCMS (FA): $m/z = 393.4$ (M+H)。

下表中之化合物係使用上文所述之程序自適當的起始物質製備：

I-60	LCMS (FA): $m/z = 420.7$ (M+H)。
I-64	LCMS (FA): $m/z = 409.3$ (M+H)。

實例 15：(4-{3-[2-氯-5-(吡咯啶-1-基甲基)苯基]-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基}-5-甲基吡啶-2-基)胺基甲酸甲酯(I-61)的合成



步驟 1：N-(4-{3-[2-氯-5-(吡咯啉-1-基甲基)苯基]-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基}-5-甲基吡啶-2-基)乙醯胺

向 N-{4-[3-(2-氯-5-甲醯基苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺 (0.20 g, 0.36 mmol) 於 DCM (6 mL) 中之溶液中添加吡咯啉 (0.15 mL, 1.81 mmol) 及三乙醯氧基硼氫化鈉 (0.23 g, 1.09 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌隔夜且隨後用水稀釋並用 DCM 萃取。將有機溶液合併，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 N-(4-{3-[2-氯-5-(吡咯啉-1-基甲基)苯基]-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基}-5-甲基吡啶-2-基)乙醯胺 (0.18 g, 82%)。LCMS (AA): *m/z* = 607 (M+H)。

步驟 2：4-{3-[2-氯-5-(吡咯啉-1-基甲基)苯基]-4-(1-{[2-(三

甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基}-5-甲基吡啶-2-胺

使 *N*-(4-{3-[2-氯-5-(吡咯啶-1-基甲基)苯基]-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基}-5-甲基吡啶-2-基)乙醯胺(0.18 g, 0.30 mmol)於 EtOH (17 mL)及 1 N NaOH 之水溶液(1.5 mL)中之溶液在回流下攪拌4小時。使反應混合物冷卻至室溫且隨後用水稀釋並用 EtOAc 萃取。將有機溶液合併，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮，得到 4-{3-[2-氯-5-(吡咯啶-1-基甲基)苯基]-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基}-5-甲基吡啶-2-胺(0.15 g, 87%)，其不經純化即用於下一步驟中。LCMS (AA): m/z = 566 (M+H)。

步驟3：(4-{3-[2-氯-5-(吡咯啶-1-基甲基)苯基]-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基}-5-甲基吡啶-2-基)胺基甲酸甲酯

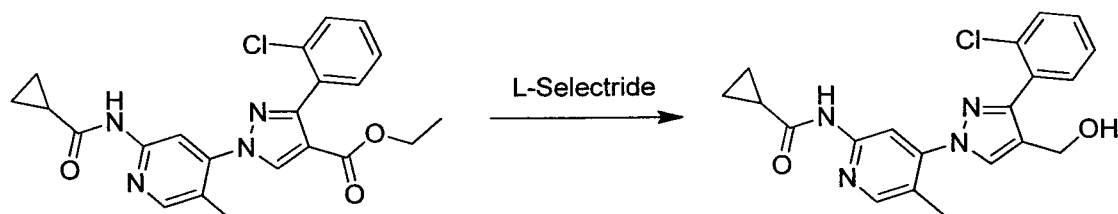
在氮氣氛圍下向 4-{3-[2-氯-5-(吡咯啶-1-基甲基)苯基]-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基}-5-甲基吡啶-2-胺(0.15 g, 0.26 mmol)於 DCM (4 mL)中之溶液中添加 TEA (0.11 mL, 0.78 mmol)及 氯甲酸甲酯(0.060 mL, 0.78 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌4小時且隨後濃縮。將殘餘物再溶解於 MeOH (9 mL)中且添加 1 M NaOH 之水溶液(1.8 mL)。使反應混合物在室溫下攪拌1.5小時且隨後用水稀釋並用 EtOAc 萃取。將有機溶液合併，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層

析純化殘餘物，得到(4-{3-[2-氯-5-(吡咯啶-1-基甲基)苯基]-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基}-5-甲基吡啶-2-基)胺基甲酸甲酯(0.039 g, 24%)。LCMS (AA): $m/z = 623$ (M+H)。

步驟4：(4-{3-[2-氯-5-(吡咯啶-1-基甲基)苯基]-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基}-5-甲基吡啶-2-基)胺基甲酸甲酯(I-61)

向(4-{3-[2-氯-5-(吡咯啶-1-基甲基)苯基]-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基}-5-甲基吡啶-2-基)胺基甲酸甲酯(0.039 g, 0.63 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (0.60 mL, 7.82 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌隔夜且隨後濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到(4-{3-[2-氯-5-(吡咯啶-1-基甲基)苯基]-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基}-5-甲基吡啶-2-基)胺基甲酸甲酯I-61 (0.027 g, 88%)。LCMS (AA): $m/z = 493$ (M+H)。

實例16：*N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(羥基甲基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}環丙烷甲醯胺(I-63)的合成

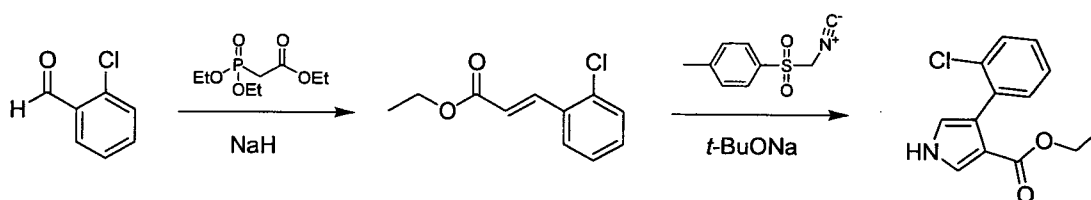


向3-(2-氯苯基)-1-{2-[(環丙基羰基)胺基]-5-甲基吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(0.025 g, 0.063 mmol)於THF (1.3 mL)中之溶液中緩慢添加L-Selectride (1.0 M於THF中，

0.61 mL)。使反應混合物在室溫下攪拌直至起始物質消耗完。用 EtOAc 及水稀釋反應混合物且使其在室溫下攪拌 20 分鐘。用 EtOAc 萃取混合物。將有機溶液合併，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 *N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(羥基甲基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}環丙烷甲醯胺 **I-63** (0.018 g, 77%)。LCMS (FA): m/z = 383.3 (M+H)。

實例 17：中間物雜環的合成

4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯



步驟 1：(2*E*)-3-(2-氯苯基)丙烯酸乙酯

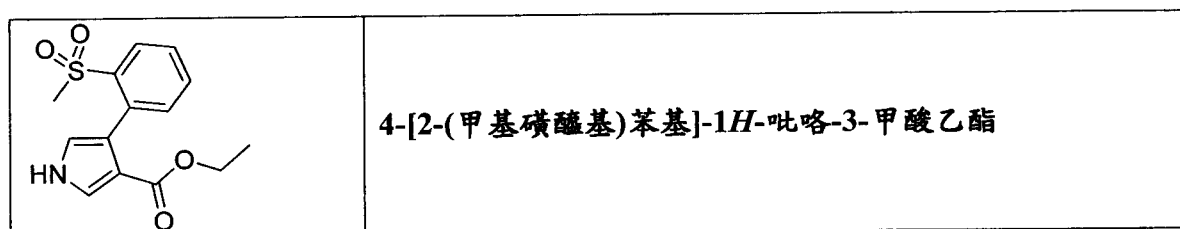
在 0°C 下向經攪拌的 NaH (60% 於礦物油中，0.54 g, 1.34 mmol) 於 THF (60 mL) 中之漿液中逐滴添加(二乙氧基磷基)乙酸乙酯 (2.44 mL, 12.3 mmol)。使反應混合物攪拌 15 分鐘且隨後逐滴添加 2-氯苯甲醛 (1.60 g, 11.0 mmol) 於 THF (23 mL) 中之溶液。使反應混合物攪拌 1 小時且隨後藉由添加氯化銨飽和水溶液淬滅。用 EtOAc 萃取混合物且將有機溶液合併，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 (2*E*)-3-(2-氯苯基)丙烯酸乙酯 (1.76 g, 75%)。LCMS (FA): m/z = 211.3 (M+H)。

步驟 2：4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯

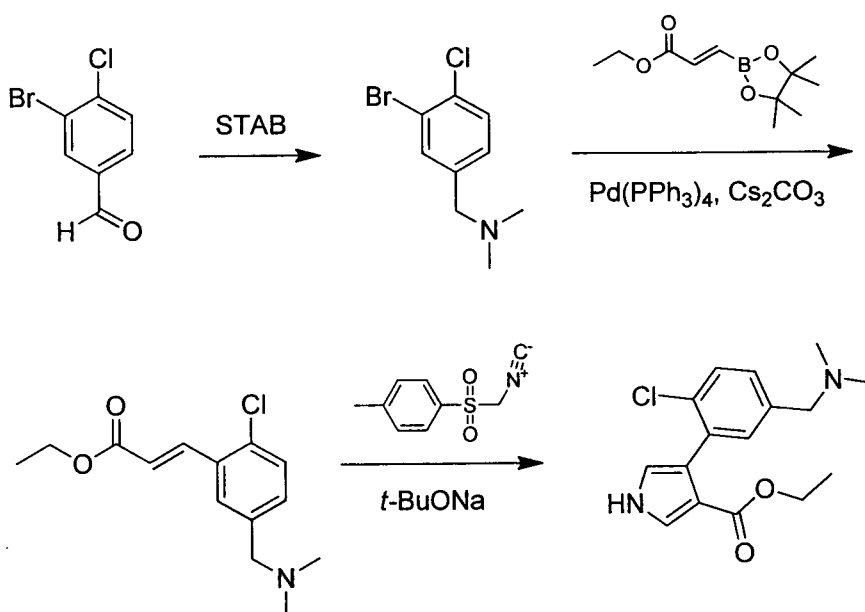
在 -40°C 下向 (2*E*)-3-(2-氯苯基)丙烯酸乙酯 (1.76 g, 8.4

mmol)及對甲苯基磺醯基甲基肼(1.96 g, 10.0 mmol)於THF (10 mL)中之混合物中緩慢添加第三丁醇鈉(0.80 g, 8.4 mmol)。使反應混合物在-40℃下攪拌20分鐘且隨後溫至室溫且攪拌3小時。藉由添加碳酸氫鈉飽和水溶液淬滅反應且隨後用EtOAc萃取。將有機溶液合併，用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯(1.12 g, 54%)。LCMS (FA): m/z = 249.9 (M+H)。

下表中之化合物係使用上文所述之程序自適當的起始物質製備：



4-{2-氯-5-[(二甲胺基)甲基]苯基}-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯



步驟1：1-(3-溴-4-氯苯基)-*N,N*-二甲基甲胺

向3-溴-4-氯苯甲醛(1.9 g, 8.60 mmol)於DCM (60 mL)中

之溶液中添加二甲胺(2.0 M於THF中, 21.6 mL)及STAB(5.50 g, 26.0 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌隔夜且隨後藉由添加水淬滅。用DCM萃取混合物。將有機溶液合併, 用水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物, 得到1-(3-溴-4-氯苯基)-*N,N*-二甲基甲胺(2.1 g, 98%)。LCMS (FA): m/z = 248.0 (M+H)。

步驟2: (2*E*)-3-{2-氯-5-[(二甲胺基)甲基]苯基}丙烯酸乙酯

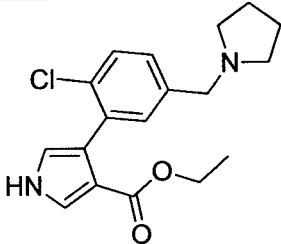
將1-(3-溴-4-氯苯基)-*N,N*-二甲基甲胺(0.54 g, 2.16 mmol)、肆(三苯基膦)鈰(0) (0.25 g, 0.22 mmol)、碳酸銨(2.12 g, 6.49 mmol)及(2*E*)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)丙烯酸乙酯(0.59 g, 2.60 mmol)於1,4-二噁烷(12 mL)及水(2.8 mL)中之混合物於小瓶中密封且在105°C下經受微波照射45分鐘。用水及EtOAc稀釋反應混合物。分離有機溶液且用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物, 得到(2*E*)-3-{2-氯-5-[(二甲胺基)甲基]苯基}丙烯酸乙酯(0.21 g, 35%)。LCMS (FA): m/z = 268.1 (M+H)。

步驟3: 4-{2-氯-5-[(二甲胺基)甲基]苯基}-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯

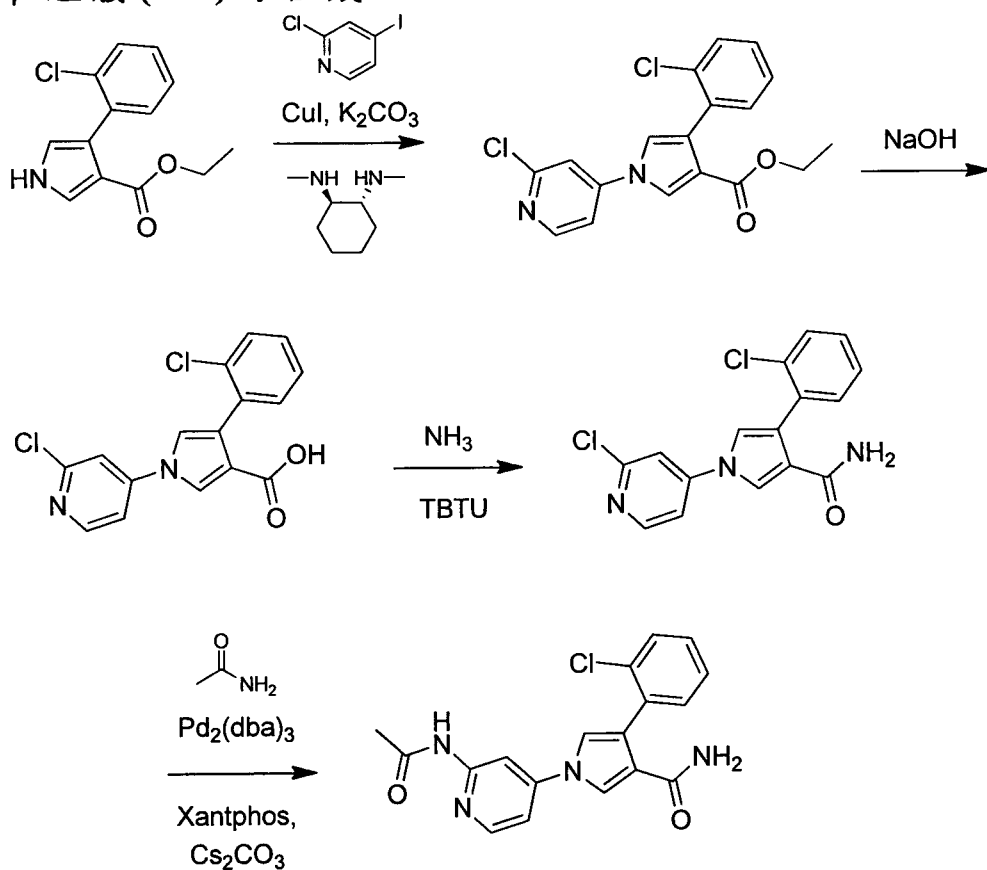
在-40°C下向(2*E*)-3-{2-氯-5-[(二甲胺基)甲基]苯基}丙烯酸乙酯(0.21 g, 0.77 mmol)及對甲苯基磺醯基甲基肼(0.21 g, 1.07 mmol)於THF (20 mL)中之混合物中緩慢添加第三丁醇鈉(0.12 g, 1.07 mmol)。使反應混合物在-40°C下攪拌20分鐘且隨後溫至室溫且攪拌3小時。藉由添加碳酸氫鈉

飽和水溶液淬滅反應且隨後用 EtOAc 萃取。將有機溶液合併，用水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 4-{2-氯-5-[(二甲胺基)甲基]苯基}-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯 (0.14 g, 60%)。LCMS (FA): m/z = 249.9 (M+H)。

下表中之化合物係使用上文所述之程序自適當的起始物質製備：

	4-[2-氯-5-(吡咯啉-1-基甲基)苯基]-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲酸乙酯
--	---

實例 18：1-(2-乙醯胺基吡啶-4-基)-4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺 (I-2) 的合成



步驟1：4-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯

向碘化銅(I) (0.075 g, 0.39 mmol)於1,4-二噁烷(16 mL)中之溶液中添加2-氯-4-碘吡啶(2.83 g, 11.8 mmol)、4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯(0.51 g, 2.1 mmol)及反-*N,N'*-二甲基環己烷-1,2-二胺(0.12 mL, 0.79 mmol)。使反應混合物在100℃下攪拌1小時且隨後添加碳酸鉀(1.63 g, 11.8 mmol)。使反應混合物在105℃下攪拌隔夜且隨後經由矽藻土過濾。用EtOAc洗滌濾餅。用濃氫氧化銨及鹽水洗滌濾液。濃縮有機溶液且藉由管柱層析純化，得到4-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯(0.28 g, 38%)。LCMS (FA): $m/z = 360.9$ (M+H)。

步驟2：4-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸

使4-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯(0.34 g, 0.94 mmol)及氫氧化鈉(0.13 g, 3.2 mmol)於THF(14 mL)及水(24 mL)中之溶液在50℃下攪拌隔夜。濃縮反應混合物，得到4-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸(0.31 g, 99%)，其不經純化即用於下一步驟中。LCMS (FA): $m/z = 332.9$ (M+H)。

步驟3：4-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺

向4-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸(3.7 g, 11.0 mmol)於DCM (300 mL)中之溶液中添加氨(0.5 M於1,4-二噁烷中, 150 mL)、TBTU (7.13 g, 22.2 mmol)及DIEA (19.3 mL, 111.0 mmol)。使反應混合物在室溫下攪

拌隔夜且隨後用水稀釋。用DCM萃取溶液。將有機溶液合併，用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到4-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺(2.9 g, 79%)。LCMS (FA): m/z = 332.4 (M+H)。

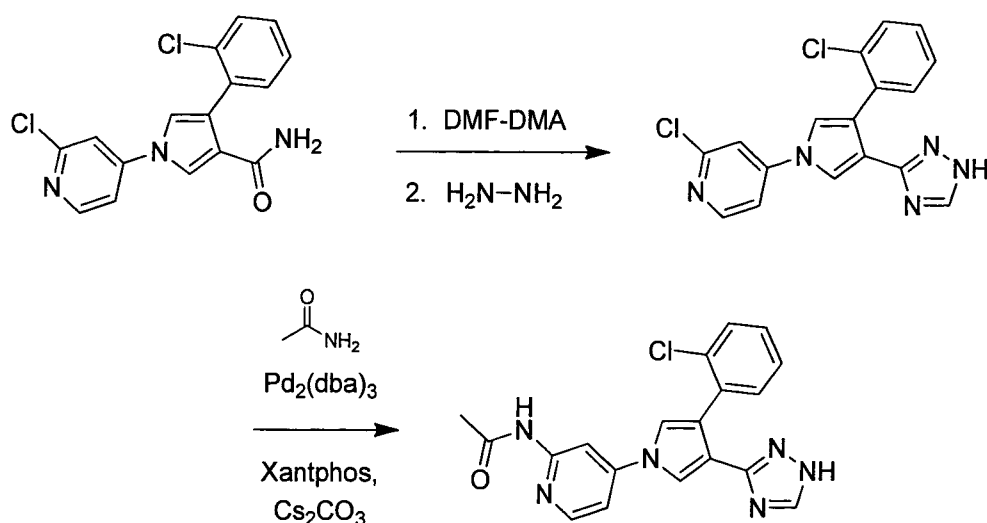
步驟4：1-(2-乙醯胺基吡啶-4-基)-4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺

向4-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺(0.46 g, 0.41 mmol)於1,4-二噁烷(3.2 mL)中之溶液中添加乙醯胺(0.16 g, 2.76 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈾(0.018 g, 0.020 mmol)、xantphos (0.034 g, 0.059 mmol)及碳酸鈾(0.23 g, 0.69 mmol)。將反應混合物密封於小瓶中且在130°C下經受微波照射1小時。反應混合物以水稀釋且用EtOAc萃取。將有機溶液合併，用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到1-(2-乙醯胺基吡啶-4-基)-4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺(0.015 g, 30%)。LCMS (FA): m/z = 355.5 (M+H)。

下表中之化合物係使用上文所述之程序自適當的起始物質製備：

I-47	LCMS (FA): m/z = 399.9 (M+H)。
------	---------------------------------

實例 19：N-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡咯-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺(I-22)的合成



步驟 1：2-氯-4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡咯-1-基]吡啶

向 4-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺 (0.20 g, 0.59 mmol) 於無水甲苯 (3 mL) 中之懸浮液中添加 DMF-DMA (0.23 mL, 1.75 mmol)。使反應混合物在 50°C 下攪拌 2 小時。濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於 AcOH (2.3 mL) 中且添加水合肼 (0.14 mL, 2.90 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌 1 小時且濃縮。殘餘物與甲苯一起共沸若干次且隨後用 EtOAc 稀釋。溶液以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 2-氯-4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡咯-1-基]吡啶 (0.15 g, 71%)。LCMS (FA): m/z = 355.9 (M+H)。

步驟 2：N-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡咯-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺

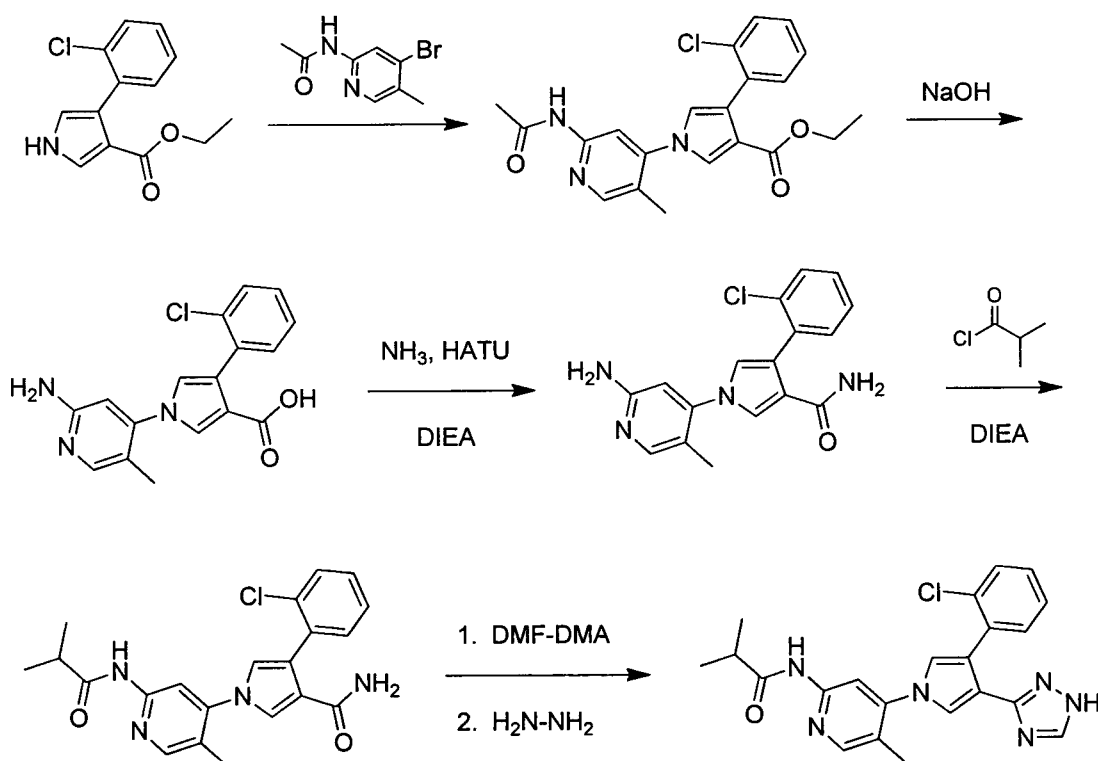
向 2-氯-4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡咯-1-基]吡啶 (0.16 g, 0.44 mmol) 於 1,4-二噁烷 (4.9 mL) 中

之溶液中添加乙醯胺(0.39 g, 6.53 mmol)、參(二亞苺基丙酮)二鈮(0.056 g, 0.061 mmol)、xantphos (0.11 g, 0.18 mmol)及碳酸鈮(0.71 g, 2.18 mmol)。將反應混合物密封於小瓶中且在150°C下經受微波照射1小時。反應混合物以水稀釋且用EtOAc萃取。將有機溶液合併，用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到*N*-{4-[3-(2-氯苺基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡咯-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺(0.024 g, 14%)。LCMS (FA): m/z = 379.5 (M+H)。

下表中之化合物係使用上文所述之程序自適當的起始物質製備：

I-38	LCMS (FA): m/z = 423.1 (M+H)。
------	---------------------------------

實例 20：*N*-{4-[3-(2-氯苺基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡咯-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}-2-甲基丙醯胺(I-26)的合成



步驟1：1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯

向 4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯 (0.55 g, 2.2 mmol)、*N*-(4-溴-5-甲基吡啶-2-基)乙醯胺 (1.01 g, 4.40 mmol)、反-1,2-雙(甲胺基)環己烷 (0.13 mL, 0.85 mmol) 及碘化銅(I) (0.081 g, 0.42 mmol) 於 1,4-二噁烷 (15 mL) 中之混合物中添加碳酸鉀 (1.22 g, 8.81 mmol)。使反應混合物於密封小瓶中在 105°C 下攪拌 48 小時。使反應混合物冷卻至室溫，用 EtOAc 稀釋，隨後用鹽水及 20% 氨水溶液洗滌。濃縮有機溶液且藉由管柱層析純化殘餘物，得到 1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯 (0.70 g, 80%)。LCMS (FA): $m/z = 398.3$ (M+H)。

步驟2：1-(2-胺基-5-甲基吡啶-4-基)-4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-甲酸

使 1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯 (0.20 g, 0.50 mmol) 及氫氧化鈉 (0.10 g, 2.51 mmol) 於 THF (10 mL)、MeOH (10 mL) 及水 (10 mL) 中之混合物在 50°C 下攪拌 4 天。濃縮反應混合物，得到 1-(2-胺基-5-甲基吡啶-4-基)-4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-甲酸 (0.17 g, 100%)。LCMS (FA): $m/z = 328.0$ (M+H)。

步驟3：1-(2-胺基-5-甲基吡啶-4-基)-4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺

使 1-(2-胺基-5-甲基吡啶-4-基)-4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-甲酸 (0.60 g, 2.0 mmol)、氨 (0.5 M 於 1,4-二噁烷中, 73.2

mL, 36.6 mmol)、HATU (1.39 g, 3.66 mmol)及DIEA (3.19 mL, 18.3 mmol)於DCM (50 mL)中之混合物在室溫下攪拌3小時。反應混合物以水稀釋且用DCM萃取。將有機溶液合併，用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到1-(2-胺基-5-甲基吡啶-4-基)-4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺(0.56 g, 90%)。LCMS (FA): m/z = 327.2 (M+H)。

步驟4：4-(2-氯苯基)-1-[2-(異丁醯基胺基)-5-甲基吡啶-4-基]-1*H*-吡咯-3-甲醯胺(I-33)

在0℃下向1-(2-胺基-5-甲基吡啶-4-基)-4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺(0.14 g, 0.43 mmol)於DCM (4.25 mL)中之溶液中添加DIEA (0.14 mL, 0.86 mmol)及2-甲基丙醯氯(0.090 mL, 0.86 mmol)。使反應混合物在此溫度下攪拌1小時且隨後濃縮。將殘餘物再溶解於MeOH (5 mL)中且添加NaOH (1 N, 1 mL)。使混合物在室溫下攪拌1小時且隨後濃縮。將殘餘物溶解於DCM中且藉由管柱層析純化，得到4-(2-氯苯基)-1-[2-(異丁醯基胺基)-5-甲基吡啶-4-基]-1*H*-吡咯-3-甲醯胺(I-33) (0.13 g, 76%)。LCMS (FA): m/z = 397.4 (M+H)。

步驟5：N-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡咯-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}-2-甲基丙醯胺(I-26)

向4-(2-氯苯基)-1-[2-(異丁醯基胺基)-5-甲基吡啶-4-基]-1*H*-吡咯-3-甲醯胺(0.11 g, 0.28 mmol)於無水甲苯(12.5 mL)中之懸浮液中添加DMF-DMA (4 mL)。使反應混合物

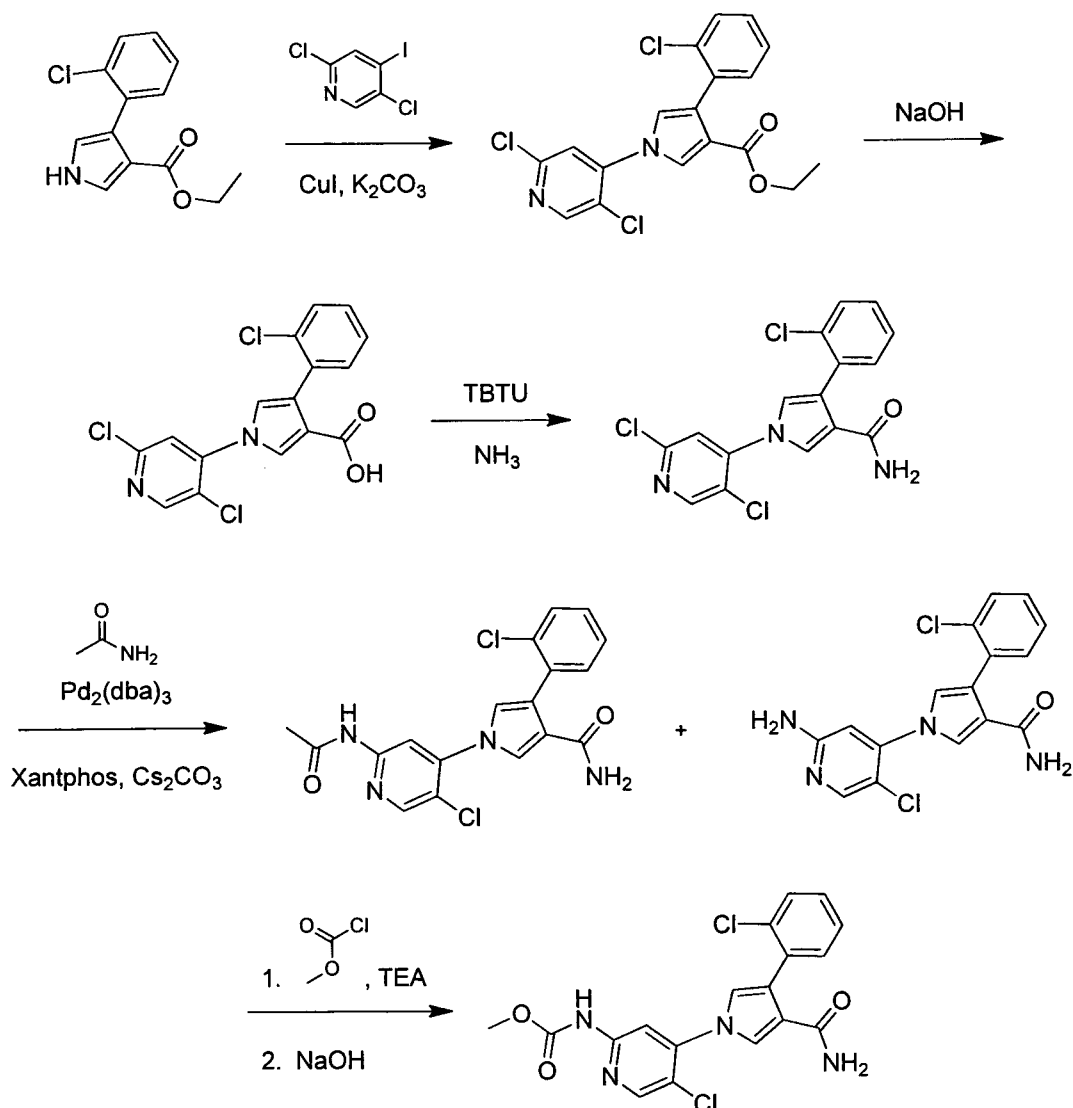
在 50°C 下攪拌 2 小時。濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於 AcOH (1.1 mL) 中且添加水合肼 (0.068 mL, 1.39 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌 1 小時且濃縮。殘餘物與甲苯一起共沸若干次且隨後用 EtOAc 稀釋。溶液以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。用乙醚及己烷濕磨殘餘物。用水及己烷洗滌所得固體，得到 *N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡咯-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}-2-甲基丙醯胺 (I-26) (0.080 g, 67%)。LCMS (FA): $m/z = 421.2$ (M+H)。

下表中之化合物係使用上文所述之程序自適當的起始物質製備：

I-28	LCMS (FA): $m/z = 383.3$ (M+H)。
I-40	LCMS (FA): $m/z = 395.2$ (M+H)。
I-41	LCMS (FA): $m/z = 369.5$ (M+H)。
I-50	LCMS (FA): $m/z = 407.3$ (M+H)。
I-36	LCMS (FA): $m/z = 385.2$ (M+H)。
I-53	LCMS (FA): $m/z = 359.5$ (M+H)。
I-55	LCMS (FA): $m/z = 409.2$ (M+H)。
I-54	LCMS (FA): $m/z = 429.1$ (M+H)。
I-79	LCMS (FA): $m/z = 413.4$ (M+H)。
I-72	LCMS (FA): $m/z = 453.4$ (M+H)。
I-78	LCMS (FA): $m/z = 453.1$ (M+H)。
I-74	LCMS (FA): $m/z = 437.2$ (M+H)。
I-83	LCMS (FA): $m/z = 417.3$ (M+H)。
I-81	LCMS (FA): $m/z = 441.1$ (M+H)。
I-73	LCMS (FA): $m/z = 477.1$ (M+H)。
I-70	LCMS (FA): $m/z = 426.3$ (M+H)。
I-75	LCMS (FA): $m/z = 410.2$ (M+H)。
I-76	LCMS (FA): $m/z = 450.3$ (M+H)。
I-71	LCMS (FA): $m/z = 478.3$ (M+H)。
I-84	LCMS (FA): $m/z = 502.3$ (M+H)。
I-80	LCMS (FA): $m/z = 468.1$ (M+H)。

I-77	LCMS (FA): $m/z = 452.2$ (M+H) $^{\circ}$
I-31	LCMS (FA): $m/z = 393.2$ (M+H) $^{\circ}$

實例 21：1-(2-乙醯胺基-5-氯吡啶-4-基)-4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺(I-37)及{4-[3-胺甲醯基-4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-1-基]-5-氯吡啶-2-基}胺基甲酸甲酯(I-51)的合成



步驟 1：4-(2-氯苯基)-1-(2,5-二氯吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺乙酯

向碘化銅(I) (0.011 g, 0.060 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物中添加 2,5-二氯-4-碘吡啶(0.49 g, 1.80 mmol)、4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺乙酯(0.078 g, 0.31

mmol)、反-1,2-雙(甲胺基)環己烷(0.019 mL, 0.12 mmol)及碳酸鉀(0.25 g, 1.80 mmol)。使反應混合物於密封容器中在105°C下攪拌隔夜且隨後使其冷卻至室溫。內含物經由矽藻土過濾且用EtOAc洗滌。濾液以氫氧化銨及鹽水洗滌且隨後濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物, 得到4-(2-氯苯基)-1-(2,5-二氯吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯(0.048 g, 39%)。LCMS (FA): m/z = 397.3 (M+H)。

步驟2: 4-(2-氯苯基)-1-(2,5-二氯吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸

使4-(2-氯苯基)-1-(2,5-二氯吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯(0.13 g, 0.34 mmol)及氫氧化鈉(0.027 g, 0.68 mmol)於水(10 mL)、MeOH (10 mL)及THF (10 mL)中之溶液在70°C下攪拌隔夜。濃縮反應混合物, 得到4-(2-氯苯基)-1-(2,5-二氯吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸(0.12 g, 99%), 其不經純化即用於下一步驟中。LCMS (FA): m/z = 367.3 (M+H)。

步驟3: 4-(2-氯苯基)-1-(2,5-二氯吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺

使4-(2-氯苯基)-1-(2,5-二氯吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸(0.13 g, 0.34 mmol)、氨(0.5 M於1,4-二噁烷中, 5.4 mL, 2.7 mmol)、TBTU (0.22 g, 0.68 mmol)及DIEA (0.6 mL, 3.4 mmol)於DCM (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物以水稀釋且用DCM萃取。將有機溶液合併, 用水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮。藉由管柱層析純化

殘餘物，得到4-(2-氯苯基)-1-(2,5-二氯吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺(0.042 g, 34%)。LCMS (FA): m/z = 366.4 (M+H)。

步驟4：1-(2-乙醯胺基-5-氯吡啶-4-基)-4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺(I-37)及1-(2-胺基-5-氯吡啶-4-基)-4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺

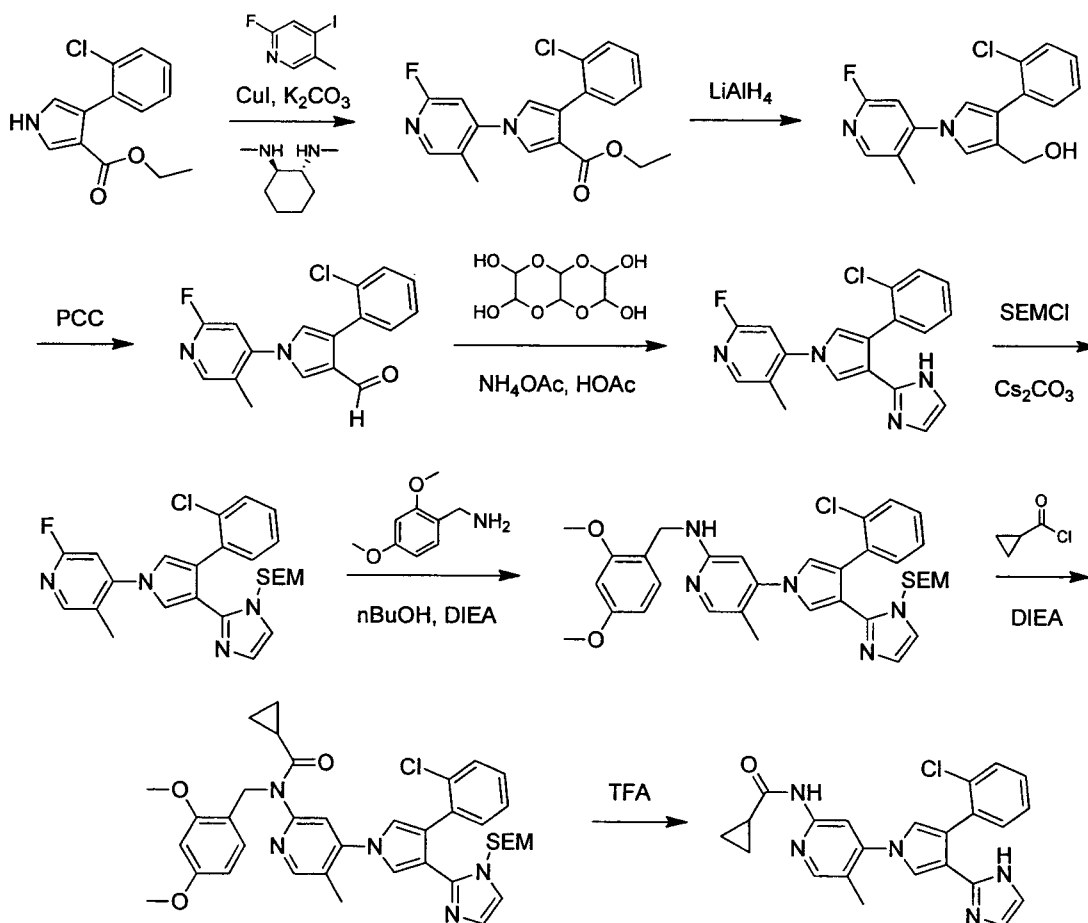
向4-(2-氯苯基)-1-(2,5-二氯吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺(0.051 g, 0.14 mmol)於1,4-二噁烷(3.2 mL)中之溶液中添加乙醯胺(0.12 g, 2.08 mmol)、參(二亞苺基丙酮)二鉀(0.018 g, 0.020 mmol)、xantphos (0.034 g, 0.59 mmol)及碳酸鉀(0.23 g, 0.69 mmol)。將反應混合物密封於小瓶中且在130°C下經受微波照射1小時。反應混合物以水稀釋且用EtOAc萃取。將有機溶液合併，用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到1-(2-乙醯胺基-5-氯吡啶-4-基)-4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺(I-37) (0.003 g, 5%)及1-(2-胺基-5-氯吡啶-4-基)-4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺(0.005 g, 10%)。分別為LCMS (FA): m/z = 389.5 (M+H)及LCMS (FA): m/z = 347.5 (M+H)。

步驟5：{4-[3-胺甲醯基-4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-1-基]-5-氯吡啶-2-基}胺基甲酸甲酯(I-51)

在0°C下向經攪拌的1-(2-胺基-5-氯吡啶-4-基)-4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺(0.005 g, 0.043 mmol)及TEA (0.006 mL, 0.043 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中緩慢添加氯甲酸甲酯(0.003 mL, 0.043 mmol)。使反應混合物溫至室溫

且攪拌1小時且隨後濃縮。將殘餘物再溶解於MeOH (0.5 mL)中且添加1 M NaOH (0.1 mL)。使反應混合物在室溫下攪拌1小時且隨後濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到{4-[3-胺甲醯基-4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-1-基]-5-氯吡啶-2-基}胺基甲酸甲酯(I-51) (0.004 g, 60%)。LCMS (FA): m/z = 405.5 (M+H)。

實例 22： *N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}環丙烷甲醯胺(I-82)的合成



步驟 1： 4-(2-氯苯基)-1-(2-氟-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯

向碘化銅(I) (0.14 g, 0.73 mmol)及碳酸鉀(3.03 g, 21.9 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之漿液中添加2-氟-4-碘-5-甲

基吡啶 (5.03 g, 21.2 mmol)、4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯 (0.95 g, 3.8 mmol) 及反-*N,N'*-二甲基環己烷-1,2-二胺 (0.23 mL, 1.46 mmol)。使反應混合物於密封小瓶中在 105°C 下攪拌 48 小時且隨後使其冷卻至室溫。混合物以 EtOAc 稀釋且用鹽水洗滌。將有機溶液合併，濃縮且藉由管柱層析純化，得到 4-(2-氯苯基)-1-(2-氟-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯 (1.2 g, 88%)。LCMS (FA): m/z = 359.3 (M+H)。

步驟 2：[4-(2-氯苯基)-1-(2-氟-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-基]甲醇

使 4-(2-氯苯基)-1-(2-氟-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯 (1.95 g, 5.43 mmol) 於 THF (28 mL) 中之溶液在 0°C 下在氮氣氛圍下攪拌。向此溶液中逐滴添加四氫鋁酸鋰 (1.0 M 於乙醚中, 10.9 mL, 10.9 mmol)。使反應混合物在 0°C 下攪拌 2 小時且隨後藉由緩慢添加十水合硫酸鈉 (7.0 g) 在此溫度下淬滅。使混合物攪拌 3 小時並溫至室溫且隨後用 EtOAc 稀釋並過濾。用 EtOAc 洗滌固體且隨後濃縮濾液，得到 [4-(2-氯苯基)-1-(2-氟-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-基] 甲醇 (1.54 g, 89%)，其不經純化即用於下一步驟中。LCMS (AA): m/z = 317 (M+H)。

步驟 3：4-(2-氯苯基)-1-(2-氟-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲醛

向 [4-(2-氯苯基)-1-(2-氟-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-基] 甲醇 (1.59 g, 5.02 mmol) 於 DCM (25 mL) 中之溶液中添

加矽藻土(0.75 g)及PCC (1.35 g, 6.27 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌1小時且隨後用乙醚稀釋並經由矽膠過濾。用乙醚洗滌濾餅且濃縮濾液。藉由管柱層析純化殘餘物，得到4-(2-氯苯基)-1-(2-氟-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲醛(0.98 g, 62%)。LCMS (AA): $m/z = 315$ (M+H)。

步驟4：4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-1-基]-2-氟-5-甲基吡啶

向4-(2-氯苯基)-1-(2-氟-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲醛(1.16 g, 3.68 mmol)於MeOH (13 mL)中之溶液中添加六氫[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-*b*][1,4]二氧雜環己烯-2,3,6,7-四醇(1.55 g, 7.38 mmol)、乙酸銨(1.70 g, 22.1 mmol)及AcOH (2.10 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌24小時且隨後使其在45°C下攪拌8小時。使反應混合物冷卻至室溫隔夜且隨後用碳酸氫鈉飽和水溶液小心地稀釋。用EtOAc萃取混合物。將有機溶液合併，用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-1-基]-2-氟-5-甲基吡啶(0.79 g, 61%)。LCMS (AA): $m/z = 355$ (M+H)。

步驟5：4-[3-(2-氯苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-1-基]-2-氟-5-甲基吡啶

向4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-1-基]-2-氟-5-甲基吡啶(0.43 g, 1.22 mmol)於DMF (4 mL)中之溶液中添加碳酸銨(0.40 g, 1.21 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌45分鐘且隨後添加[2-(氯甲氧基)乙基]-(三甲基)矽

烷(0.22 mL, 1.22 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌1小時且隨後用EtOAc稀釋。將有機溶液過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到4-[3-(2-氯苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-甲基}-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-1-基]-2-氟-5-甲基吡啶(0.15 g, 25%)。LCMS (AA): $m/z = 483$ (M+H)。

步驟6：4-[3-(2-氯苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-甲基}-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-1-基]-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-甲基吡啶-2-胺

向4-[3-(2-氯苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-甲基}-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-1-基]-2-氟-5-甲基吡啶(0.15 g, 0.30 mmol)於1-丁醇(5 mL)中之溶液中添加1-(2,4-二甲氧基苄基)-甲胺(0.45 mL, 3.02 mmol)及DIEA (0.16 mL, 0.91 mmol)。反應混合物在175°C下經受微波照射6小時且隨後濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到4-[3-(2-氯苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-甲基}-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-1-基]-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-甲基吡啶-2-胺(0.15 g, 78%)。LCMS (AA): $m/z = 630$ (M+H)。

步驟7：*N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-甲基}-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)環丙烷甲醯胺

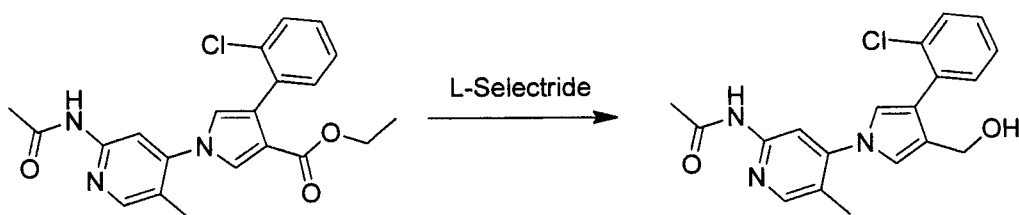
在氮氣氛圍下在0°C下向4-[3-(2-氯苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-甲基}-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-1-基]-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-5-甲基吡啶-2-胺(0.15 g, 0.23 mmol)於DCM (3.4 mL)中之溶液中添加DIEA (0.12 mL, 0.70

mmol)且隨後添加環丙烷羰基氯(0.042 mL, 0.47 mmol)。使反應混合物在0°C下攪拌1小時且隨後用水稀釋。分離水溶液且用DCM進一步萃取。將有機溶液合併，用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到*N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)環丙烷甲醯胺(0.12 g, 74%)。LCMS (AA): m/z = 699 (M+H)。

步驟 8：*N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}環丙烷甲醯胺

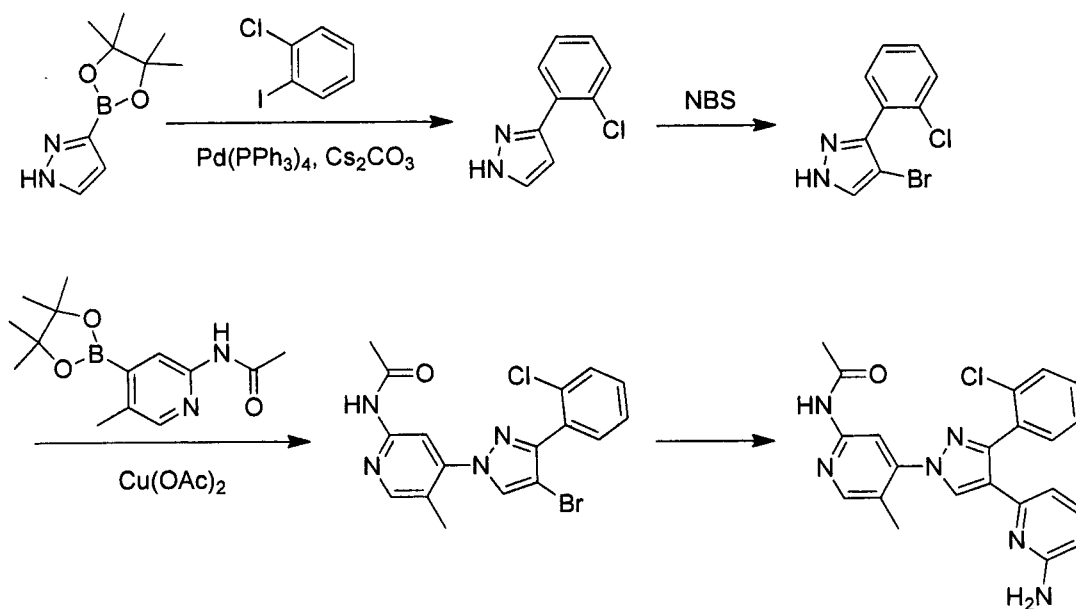
向*N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)環丙烷-甲醯胺(0.12 g, 0.17 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (1.67 mL, 21.7 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌隔夜且隨後再添加TFA (1.5 mL)。使反應混合物攪拌隔夜且隨後濃縮。將殘餘物再溶解於TFA (2.5 mL)中且使其在室溫下攪拌隔夜。濃縮反應混合物且將殘餘物再溶解於DCM中。有機溶液以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到*N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡咯-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}環丙烷甲醯胺(0.025 g, 34%)。LCMS (AA): m/z = 418 (M+H)。

實例 23：*N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(羥基甲基)-1*H*-吡咯-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺 I-85 的合成



向 1-(2-乙醯胺基-5-甲基吡啶-4-基)-4-(2-氯苯基)-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯 (0.25 g, 0.63 mmol) 於 THF (14 mL) 中之溶液中緩慢添加 L-Selectride (1.0 M 於 THF 中, 3.1 mL)。使反應混合物在室溫下攪拌直至起始物質消耗完。反應混合物以水稀釋且用 EtOAc 萃取。將有機溶液合併, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物, 得到 *N*-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(羥基甲基)-1*H*-吡咯-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺 (0.13 g, 58%)。LCMS (FA): m/z = 356.2 (M+H)。

實例 24： *N*-{4-[4-(6-胺基吡啶-2-基)-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺 (I-107) 的合成



步驟 1：3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑

將 1-氯-2-碘苯 (0.67 g, 2.8 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-

1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1*H*-吡啶(1.1 g, 5.6 mmol)、肆(三苯基膦)鈹(0) (0.65 g, 0.56 mmol)及碳酸銨(4.6 g, 14 mmol)於1,4-二噁烷(18 mL)及水(2.0 mL)中之混合物密封於小瓶中且在150℃下經受微波照射50分鐘。分離有機溶液且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到3-(2-氯苯基)-1*H*-吡啶(0.50 g, 99%)。LCMS (FA): $m/z = 179$ (M+H)。

步驟2：4-溴-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡啶

向3-(2-氯苯基)-1*H*-吡啶(1.2 g, 6.5 mmol)於DCM (42 mL)中之溶液中添加NBS (1.2 g, 6.5 mmol)。使反應物在室溫下攪拌50分鐘。反應混合物隨後經硫代硫酸鈉飽和水溶液處理且用DCM萃取。將有機溶液合併，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到4-溴-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡啶(1.7 g, 99%)。LCMS (FA): $m/z = 257$ (M+H)。

步驟3：N-(4-(4-溴-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡啶-1-基)-5-甲基吡啶-2-基)乙醯胺

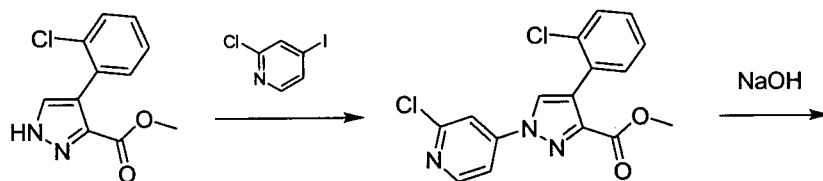
使4-溴-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡啶(1.07 g, 4.16 mmol)、N-[5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基]乙醯胺(2.16 g, 7.82 mmol)、乙酸銅(0.96 g, 5.3 mmol)及吡啶(1.67 mL, 20.6 mmol)於THF (11 mL)中之混合物在70℃下攪拌隔夜。添加另一份4-溴-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡啶(1.0 g, 4.1 mmol)及乙酸銅(0.36 g, 2.0 mmol)且反應物再在70℃下加熱隔夜。隨後過濾反應混合物且用EtOAc洗滌固體。有機溶液以10%氨水溶液及鹽水依次洗滌，經

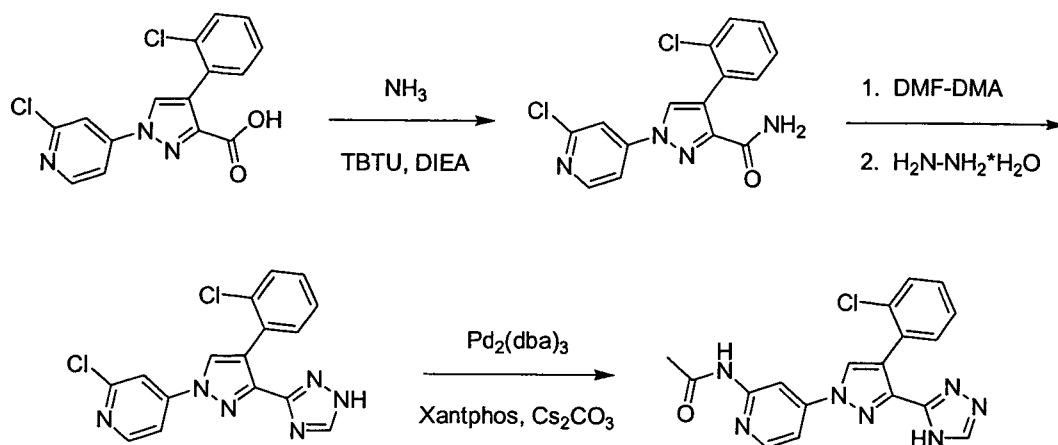
MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 *N*-(4-(4-溴-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-1-基)-5-甲基吡啶-2-基)乙醯胺 (0.94 g, 56%)。LCMS (FA): $m/z = 405$ (M+H)。

步驟4： *N*-{4-[4-(6-氨基吡啶-2-基)-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺 (I-107)

將 *N*-(4-(4-溴-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-1-基)-5-甲基吡啶-2-基)乙醯胺 (0.15 g, 0.37 mmol)、醯亞胺基二碳酸、2-[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-吡啶基]-1,3-雙(1,1-二甲基乙基)酯 (0.16 g, 0.37 mmol)、肆(三苯基膦)鉀 (0) (0.043 g, 0.037 mmol) 及碳酸鉀 (0.36 g, 1.1 mmol) 於 1,4-二噁烷 (1.8 mL) 及水 (0.4 mL) 中之混合物密封於小瓶中且在 150°C 下經受微波照射 30 分鐘。反應混合物以水稀釋且用 EtOAc 萃取。將有機溶液合併，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。將粗產物溶解於 DCM (10 mL) 中且添加 TFA (1 mL)。使反應混合物在室溫下攪拌 4 小時。濃縮混合物且藉由管柱層析純化殘餘物，得到 *N*-{4-[4-(6-氨基吡啶-2-基)-3-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-1-基]-5-甲基吡啶-2-基}乙醯胺 (I-107) (0.035 g, 20%)。LCMS (FA): $m/z = 419.4$ (M+H)。

實例 25： *N*-{4-[4-(2-氯苯基)-3-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺 (I-1) 的合成





步驟 1：4-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-甲酸甲酯

向碘化銅(I) (0.073 g, 0.39 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之混合物中添加2-氯-4-碘吡啶(2.77 g, 11.6 mmol)、4-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-3-甲酸甲酯(0.46 g, 1.9 mmol)及反-1,2-雙(甲胺基)環己烷(0.12 mL, 0.77 mmol)。使反應混合物在100°C下攪拌1小時且隨後添加碳酸鉀(1.60 g, 11.6 mmol)。使反應混合物在105°C下攪拌4小時且隨後經由矽藻土過濾。用EtOAc洗滌濾餅且收集有機溶液，用濃NH₄OH及鹽水洗滌，隨後濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到4-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-甲酸甲酯(0.54 g, 80%)。LCMS (FA): m/z = 348.3 (M+H)。

步驟 2：4-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-甲酸

將4-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-甲酸甲酯(0.069 g, 0.20 mmol)及氫氧化鈉(0.027 g, 0.68 mmol)添加至THF (3 mL)與水(5 mL)之混合物中。使反應混合物在室溫下攪拌隔夜且隨後濃縮，得到4-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-甲酸(0.060 g, 90%)，其不經純化即

用於下一步驟中。LCMS (FA): $m/z = 334.3$ (M+H)。

步驟3：4-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺

使4-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-甲酸(0.52 g, 1.6 mmol)、TBTU (1.00 g, 3.11 mmol)、DIEA (2.7 mL, 15.6 mmol)及氨(0.5 M於1,4-二噁烷中, 25 mL)於DCM (40 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物以水稀釋且用DCM萃取。將有機溶液合併, 用水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物, 得到4-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺(0.40 g, 77%)。LCMS (FA): $m/z = 333.3$ (M+H)。

步驟4：2-氯-4-[4-(2-氯苯基)-3-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]吡啶

向4-(2-氯苯基)-1-(2-氯吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺(0.40 g, 1.20 mmol)於無水甲苯(6.5 mL)中之懸浮液中添加DMF-DMA (0.47 mL, 3.6 mmol)。使反應混合物在50℃下攪拌2小時且隨後使其冷卻至室溫。濃縮混合物且將殘餘物溶解於AcOH (4.7 mL)中且添加水合肼(0.29 mL, 5.9 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌1小時且隨後濃縮。混合物與甲苯一起共沸兩次。殘餘物以EtOAc稀釋且用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌。有機溶液經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物, 得到2-氯-4-[4-(2-氯苯基)-3-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]吡啶(0.086 g, 20%)。LCMS (FA): $m/z = 357.3$ (M+H)。

步驟5：N-{4-[4-(2-氯苯基)-3-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡

唑-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺

向 2-氯-4-[4-(2-氯苯基)-3-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]吡啶(0.046 g, 0.13 mmol)於1,4-二噁烷(1.5 mL)中之溶液中添加乙醯胺(0.11 g, 1.9 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈾(0) (0.017 g, 0.018 mmol)、Xantphos (0.031 g, 0.054 mmol)及碳酸鉍(0.21 g, 0.64 mmol)。將反應混合物密封於小瓶中且在150℃下經受微波照射60分鐘。反應混合物以水稀釋且用EtOAc萃取。將有機溶液合併，用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到*N*-{4-[4-(2-氯苯基)-3-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-1*H*-吡唑-1-基]吡啶-2-基}乙醯胺(0.012 g, 24%)。LCMS (FA): $m/z = 380.6$ (M+H)。

下表中之化合物係使用上文所述之程序自適當的起始物質製備：

I-20	LCMS (AA): $m/z = 356.3$ (M+H)。
------	---------------------------------

生物資料：

VPS34酶分析法

VPS34之選殖、表現及純化

使用 Gateway 系統 (Invitrogen, 目錄號 11804-013) 將 VPS34 (寄存編號 GB:BC033004) 選殖至呈 N 端 GST 標記之融合蛋白形式的 *pDEST20*-凝血酶中。使用桿狀病毒表現系統 (Baculovirus Expression System) 利用 Gateway® 技術在重組蛋白表現之前確定序列。

對於表現，VPS34以1 MOI轉染於SF9細胞中且在感染後

72小時收集。

對於純化，依次藉由麩胱甘肽瓊脂糖4 Fast Flow (GE Healthcare #17-5132-03)及HiTrap Q (GE Healthcare #17-1153-01)純化VPS34。

VPS34分析條件

人類VPS34酶分析方法

將於DMSO中之100 nL化合物添加至384孔微量滴定盤 (Greiner 780076)之各孔中。在室溫下：添加含有ATP (20 μ M, Promega)及200 μ M PI-PS受質 (Invitrogen PV5122)之5 μ l VPS34反應緩衝液 (Invitrogen分析緩衝液Q (用奈米級純水1:5稀釋)加上2 mM DTT及2 mM MnCl_2)，接著立即添加含有VPS34 (5 nM, Millennium Protein Sciences Group)之5 μ l VPS34反應緩衝液(如上文)，且混合物在室溫下在震盪下培育1小時。隨後添加5 μ l VPS34停止偵測混合物(依照Invitrogen Adapta分析套組(PV5009)說明書(含有激酶淬滅緩衝液、TR-FRET緩衝液、Adapta Eu抗ADP抗體及Alexa Fluor 647 ADP示蹤劑))以淬滅反應。盤隨後在室溫下在震盪下培育30分鐘且隨後利用BMG PheraStar Plus讀取器讀取。

對於上文所述之分析方法，相對於經對照物(DMSO及EDTA)處理之樣品計算在各種濃度下之測試化合物抑制百分比。將化合物濃度相對於抑制百分比之曲線擬合以生成 IC_{50} 值。熟習此項技術者應瞭解，以單一濃度下之抑制百分比或 IC_{50} 值形式生成的值具有實驗偏差。

Vps34細胞分析法

1) FYVE域再分配分析法

FYVE域再分配分析法監測EGFP-2XFYVE為回應測試化合物而自其在早期內體中結合於(PtdIns(3)P)之初始位置移動至細胞質中的移位。穩定表現來自經肝細胞生長因子調節之酪胺酸激酶受質Hrs之人類同源物之FYVE指的重組U2OS細胞串聯複製(GenBank寄存編號NM_004712)且與增強型綠色螢光蛋白(enhanced green fluorescent protein, EGFP)之C端融合。U2OS細胞為源自人類骨肉瘤之附著上皮細胞。藉由標準CMV啟動子控制EGFP-2X-FYVE之表現且藉由添加遺傳黴素(geneticin)至培養基來維持連續表現。利用Evotec Technologies OPERA共焦影像儀對於融合蛋白在細胞內之定位進行成像且使用Acapella軟體定量每細胞信號之積分點信號(Integrated Spot Signal Per Cellular Signal)。使用此資訊，可測定抑制劑之IC₅₀值。

U2OS EGFP-2XFYVE細胞於含有10%胎牛血清(HyClone目錄SH30071.02)及0.5 mg/ml遺傳黴素(Invitrogen)之高葡萄糖杜貝卡氏改良伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle Media, D-MEM) (Invitrogen目錄11995)中增殖且保持於37°C與5% CO₂下的含濕氣腔室中。8×10³個細胞在經組織培養物處理之黑壁透明底Optilux 96孔培養盤(BD Biosciences)中之每孔100 µl培養基中培養16-24小時。

在添加化合物之前，移除細胞培養基且更換為75 µl新鮮培養基。於DMSO中之測試化合物係以1:100稀釋於培養基

中。經稀釋之測試化合物以3倍稀釋添加至細胞(每孔25 μ l)，最終濃度範圍為0.0015 μ M至10 μ M。細胞於37°C與5% CO₂下的含濕氣腔室中培育30分鐘。在化合物培育之後，立即自各孔移除所有液體且在室溫下用4%多聚甲醛之PBS溶液(每孔75 μ l)固定細胞15分鐘。自孔中移除多聚甲醛溶液且用PBS(每孔100 μ l)洗滌一次。移除PBS且細胞與DRAQ5 Nuclear染料(Alexis/Biostatus)(每孔85 μ l)一起培育。在培育至少30分鐘後，用Flash Plate塑膠黏著箔覆蓋培養盤且利用Evotec Technologies OPERA共焦成像儀Opera成像。藉由計算經測試化合物處理之樣品相對於經DMSO處理之對照物及100%對照抑制劑的每細胞信號之積分點強度(Integrated Spot Intensity Per Cellular Signal)降低來生成濃度曲線，且根據曲線測定在單一濃度下之抑制百分比值或生長抑制(IC₅₀)值。熟習此項技術者應瞭解，以單一濃度下之抑制百分比或IC₅₀值形式生成的值具有實驗偏差。

PI3K酶分析法

PI3K之選殖、表現及純化

使用Gateway系統(Invitrogen，目錄號11804-010(對於pDEST8)及11806-015(對於pDEST10))將PI3K之催化次單元選殖至呈N端His標記之融合蛋白形式的pDEST8(p110 α)或pDEST10(p110 β 、p110 δ 及p110 γ)中。使用桿狀病毒表現系統利用Gateway®技術在重組蛋白表現之前確定序列。次單元之寄存編號如下：

p110 α (GB:U79143)

p110 β (GB:S67334)

p110 δ (GB: U86453)

p110 γ (GB: X83368)

使用 Gateway 系統 (目錄號 11804-010) 將 PI3K 之調節次單元選殖至呈未標記蛋白形式之 pDEST8 中。使用桿狀病毒表現系統利用 Gateway® 技術在重組蛋白表現之前確定序列。次單元之寄存編號如下：

p85 α (GB: BC030815)

p101 (GB: AB028925)

使用 Gateway 系統 (Invitrogen, 目錄號 11804-013) 將 VPS34 選殖至呈 N 端 GST 標記之融合蛋白形式的 pDEST20-凝血酶中。使用桿狀病毒表現系統利用 Gateway® 技術在重組蛋白表現之前確定序列。

對於 p110 複合物之表現，將 p85 (MOI 為 4) 與 p110 α 、p110 β 及 p110 δ (1 MOI) 分別於 SF9 細胞中共同感染且在共同感染後 60 小時收集。p110 γ 以 1 MOI 感染且在感染後 60 小時收集。

對於純化，依次藉由 Ni-NTA 瓊脂糖 (Qiagen #30250) 及 Mono Q 10/100 GL (GE Healthcare #17-5167-01) 純化 PI3K。依次藉由麩胱甘肽瓊脂糖 4 Fast Flow (GE Healthcare #17-5132-03) 及 HiTrap Q (GE Healthcare #17-1153-01) 純化 VPS34。

PI3K 分析條件

1) 人類 PI3K α 酶分析方法

將於 DMSO 中之 0.5 μ L 化合物添加至 384 孔微量滴定盤 (Corning 3575) 之各孔中。在室溫下：添加含有 ATP (25 μ M, Promega) 之 10 μ l PI3K 反應緩衝液 (50 mM Hepes、5 mM DTT、150 mM NaCl、10 mM β -甘油磷酸酯、10 mM MgCl₂、0.25 mM 膽酸鈉及 0.001% CHAPS, pH 7.00)，接著立即添加含有二-C8 PI(4,5)P₂ (3.5 μ M, CellSignals) 及 PI3K α (0.4875 nM, Millennium Protein Sciences Group) 之 10 μ l PI3K 反應緩衝液，且混合物在室溫下在震盪下培育 30 分鐘。隨後添加 5 μ l PI3K 停止混合物 (50 mM Hepes、5 mM DTT、150 mM NaCl、0.01% Tween-20、15 mM EDTA 及 25 nM 生物素-PI(3,4,5)P₃ (Echelon)) 來淬滅反應，接著立即添加 5 μ l HTRF 偵測混合物 (50 mM Hepes、5 mM DTT、150 mM NaCl、0.01% Tween-20、40 mM KF、10 nM GST:GRP-1 PH 域 (Millennium Protein Sciences Group)、15 nM 抗生蛋白鏈菌素-XL (CisBio) 及 0.375 nM 抗 GST Eu⁺⁺ 抗體 (CisBio), pH 7.00)。盤隨後在室溫下在震盪下培育 1 小時且隨後利用 BMG PheraStar Plus 讀取器讀取。

2) 人類 PI3K β 、PI3K δ 及 PI3K γ 同功異型物係使用上文關於 PI3K α 所述但具有以下改變之程序進行測試：PI3K β (5.25 nM)、PI3K δ (0.75 nM) 及 PI3K γ (5 nM)。所有同功異型物均由 Millennium Protein Science Group 提供。

3) VPS34 係使用 Adapta™ 通用激酶分析套組 (Invitrogen)

分析。

對於上文所述之分析方法，相對於經對照物(DMSO及EDTA)處理之樣品計算在各種濃度下之測試化合物抑制百分比。將化合物濃度相對於抑制百分比之曲線擬合以生成IC₅₀值。熟習此項技術者應瞭解，以單一濃度下之抑制百分比或IC₅₀值形式生成的值具有實驗偏差。

PI3K細胞分析法

1)細胞內西方分析法(In-Cell Western Assay)

pSer473 AKT LI-COR細胞內西方分析法為量測生長於細胞培養物中之WM266.4及SKOV3腫瘤細胞株中之絲胺酸473 AKT (pSer473 AKT)之磷酸化的定量免疫螢光分析法。

WM266.4細胞係於含有L-麩醯胺酸、10%胎牛血清、1 mM MEM丙酮酸鈉及0.1 mM MEM非必需胺基酸之最低必需培養基(Minimum Essential Media, MEM) (Invitrogen)中增殖且SKOV3細胞係於含有L-麩醯胺酸及10%胎牛血清之McCoy's 5A培養基(改良型) (Invitrogen)中增殖。兩種細胞株均保持於37°C與5% CO₂下的含濕氣腔室中。對於pSer473 AKT LI-COR細胞內西方分析法，將 1.5×10^4 WM266.4及 1.5×10^4 SKOV3細胞在經組織培養物處理之黑壁透明底Optilux 96孔培養盤(BD Biosciences)中之每孔100 μ l培養基中培養16-20小時。在添加化合物之前，移除細胞培養基且更換為75 μ l新鮮培養基。於DMSO中之測試化合物係以1:100稀釋於培養基中。經稀釋之測試化合物以3倍

稀釋添加至細胞(每孔25 μ l)，最終濃度範圍為0.0015 μ M至10 μ M。細胞於37°C與5% CO₂下的含濕氣腔室中培育2小時。在化合物培育之後，立即自各孔移除所有液體且在室溫下用4%多聚甲醛之PBS溶液(每孔150 μ l)固定細胞20分鐘。自孔中移除多聚甲醛溶液且在室溫下用每孔200 μ l 0.1% Triton X-100之PBS溶液滲透細胞10分鐘×3。移除PBS + 0.1% Triton X-100之後，將150 μ l Odyssey阻斷緩衝液(LI-COR Biosciences)添加至各孔且盤在室溫下培育1.5小時。自孔中移除阻斷緩衝液且添加稀釋於Odyssey阻斷緩衝液中之初級抗體(Phospho-AKT (Ser473) (D9E) XP™兔mAb及AKT (pan) (40D4) 小鼠mAb，Cell Signaling Technology) (每孔50 μ l)。盤在4°C下培育隔夜。用PBS + 0.1% Tween-20 (每孔200 μ l)洗滌細胞20分鐘×3。將二級抗體(IRDye 680山羊抗兔IgG (H+L)及IRDye 800CW山羊抗小鼠IgG (H+L)，LI-COR Biosciences)稀釋於Odyssey阻斷緩衝液中且添加至各孔(每孔50 μ l)，接著在室溫下避光培育1小時。用PBS + 0.1% Tween-20 (每孔200 μ l)洗滌細胞20分鐘×3。在最後洗滌後自孔中完全移除洗滌緩衝液，使盤避光直至利用Odyssey紅外成像系統(LI-COR Biosciences)進行掃描並分析。利用由紅色指示之680 nm螢光團及由綠色指示之800 nm螢光團同時觀測pS473 AKT與AKT。由掃描獲得之相對螢光單位允許定量分析兩種經標記之蛋白質且計算pS473 AKT與AKT之比率。藉由繪製經PI3K抑制劑處理之樣品相對於經DMSO處理之對照物的平均比率來生

成濃度反應曲線以確定pS473 AKT之表現變化百分比，且根據彼等曲線確定在單一濃度下之抑制百分比值或生長抑制(IC₅₀)值。熟習此項技術者應瞭解，以單一濃度下之抑制百分比或IC₅₀值形式生成的值具有實驗偏差。

在一些實施例中，本發明化合物以如下表中所示之抑制百分比抑制1.11 μ M濃度下之VPS34。在某些實施例中，本發明化合物以如下表中所示之IC₅₀值抑制VPS34。在某些實施例中，抑制VPS34之本發明化合物具有IC₅₀值A)小於50 nM。在某些實施例中，抑制VPS34之本發明化合物具有IC₅₀值B) 50 nM -小於150 nM；C) 150 nM -小於1 μ M；D) 1 μ M至5 μ M。

化合物	VPS34抑制百分比	IC ₅₀	化合物	VPS34抑制百分比	IC ₅₀
I-23	>99	A	I-63	62	C
I-2	>99	A	I-11	96	C
I-7	88	C	I-12	>99	A
I-6	97	C	I-9	>99	C
I-70	20	D	I-8	>99	B
I-22	>99	A	I-13	>99	B
I-4	18	D	I-54	>99	B
I-18	89	C	I-49	56	C
I-5	>99	A	I-52	>99	B
I-42	>99	A	I-53	81	C
I-55	>99	A	I-48	>99	B
I-27	>99	A	I-56	>99	A
I-35	>99	A	I-39	>99	A
I-26	78	C	I-31	>99	A
I-33	42	D	I-45	>99	B
I-28	>99	A	I-51	85	B
I-40	>99	A	I-46	>99	A
I-44	>99	A	I-25	>99	A
I-38	>99	B	I-43	27	D

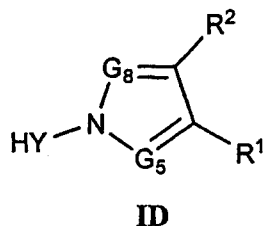
I-47	64	C	I-30	14	D
I-41	78	B	I-68	>99	B
I-37	88	C	I-58	>99	B
I-34	92	C	I-61	>99	B
I-32	>99	A	I-66	89	C
I-29	44	D	I-67	>99	B
I-64	>99	A	I-60	>99	A
I-69	>99	B	I-80	>99	B
I-62	59	C	I-85	93	C
I-57	94	C	I-76	23	D
I-59	75	C	I-79	>99	B
I-65	>99	B	I-73	>99	B
I-77	79	B	I-83	>99	B
I-84	>99	A	I-78	>99	A
I-71	>99	C	I-81	>99	A
I-75	15	D	I-74	>99	B
I-82	>99	B	I-72	71	C
I-17	>99	A	I-36	>99	A
I-50	>99	A	I-108	10	D
I-106	54	C	I-109	97	A
I-107	54	C	I-1	98	C
I-20	29	D			

IC₅₀ : A) 小於 50 nM ; B) 50 nM - 小於 150 μ M , C) 150 nM - 小於 1 μ M , 及 D) 1 μ M - 5 μ M

儘管已描述本發明之多種實施例，但顯然吾等基本實例可經改變以提供利用本發明之化合物及方法的其他實施例。因此，應瞭解，本發明之範疇係由隨附申請專利範圍而非特定實施例界定，該等特定實施例已舉例描述。

七、申請專利範圍：

1. 一種式ID化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

G_5 與 G_8 皆為 CR^3 ，或 G_5 與 G_8 中之一者為N且另一者為 CR^3 ，當 G_5 或 G_8 中之一者為N時， R^3 為氫、-CN、鹵素、-Z- R^5 、或視情況經取代之選自 C_{1-6} 脂族基及3至10員環脂族基之基團，其中：

Z係選自視情況經取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈、-O-、-N(R^{3a})-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CO₂-、-C(O)NR^{3a}-、-N(R^{3a})C(O)-、-N(R^{3a})CO₂-、-S(O)₂NR^{3a}-、-N(R^{3a})S(O)₂-、-OC(O)N(R^{3a})-、-N(R^{3a})C(O)NR^{3a}-、-N(R^{3a})S(O)₂N(R^{3a})-或-OC(O)-；

R^{3a} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，且

R^5 為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

當 G_5 與 G_8 皆為 CR^3 時， R^3 在每次出現時獨立地為氫、CN或視情況經取代之 C_{1-3} 脂族基；

R^1 為-CN、-C(O)N(R^4)₂、-C(O)OR⁴、-C(NR⁴)N(R^4)₂

、 $-\text{NHCOR}^4$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{NHCON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NHCOOR}^4$ 、
 $-\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^4$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4_2$ 、 $-\text{CONHC}(\text{=NH})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、
 $-\text{NHSO}_2\text{OR}^4$ 或CY，其中CY為視情況經取代之選自以下之基團：3至7員環脂族基；具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基；6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；其中：

各 R^4 獨立地選自氮、 $-\text{OH}$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或

R^4 為 $-\text{Z}_2-\text{R}^6$ ，其中：

Z_2 係選自視情況經取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4a}-$ 、 $-\text{C}(\text{NH})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{4a}-$ ，

R^{4a} 為氮或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，且

R^6 為氮、 $-\text{NH}_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或

兩次出現之 R^4 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個獨立地選自氮、氧或硫之額

外雜原子的4至7員雜環基環；

R^2 為氫、鹵基或視情況經取代之選自以下之基團：
 C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，其中 R^2 視情況經1-4次出現之 R^{2a} 取代，其中 R^{2a} 在每次出現時獨立地為 $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ 、 $-T_2-R^{12a}$ 或 $-V_2-T_2-R^{12d}$ ，且：

R^{12a} 在每次出現時獨立地為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{SR}^{12c}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、或視情況經取代之 C_1-C_6 脂族基或 C_1-C_6 鹵脂族基；

R^{12b} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_1-C_6 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，或兩次出現之 R^{12b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^{12c} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之

選自以下之基團：C₁-C₆脂族基、C₁-C₆鹵脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{12d}在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

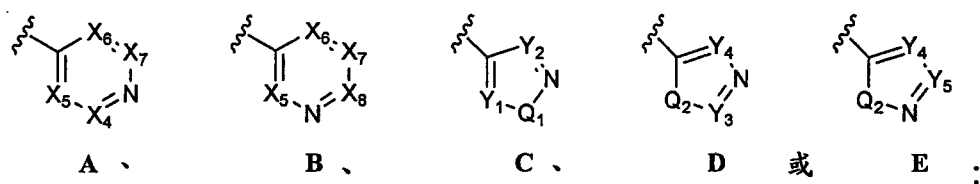
R^{12e}在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之C₁₋₆脂族基；

V₂在每次出現時獨立地為-N(R^{12e})-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R^{12e})-、-S(O)₂N(R^{12e})-、-OC(O)N(R^{12e})-、-N(R^{12e})C(O)-、-N(R^{12e})SO₂-、-N(R^{12e})C(O)O-、-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-、-N(R^{12e})SO₂N(R^{12e})-、-OC(O)-或-C(O)N(R^{12e})-O-；且

T₂為視情況經取代之C₁-C₆伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況由-N(R¹³)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R¹³)-、-S(O)₂N(R¹³)-、-OC(O)N(R¹³)-、-N(R¹³)C(O)-、-N(R¹³)SO₂-、-N(R¹³)C(O)O-、-N(R¹³)C(O)N(R¹³)-、-N(R¹³)S(O)₂N(R¹³)-、-OC(O)-或-C(O)N(R¹³)-O-中斷，或其中T₂或其一部

分視情況形成視情況經取代之3至7員環脂族基或雜環基環的一部分，其中 R^{13} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基；且

HY為選自以下之基團：



其中

X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 及 X_8 在每次出現時獨立地為 $-CR^{10}$ 、 $-CR^{10'}$ 或N，其限制條件為不超過兩次出現之 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 及 X_8 為N；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 及 Y_5 在每次出現時為 $-CR^{10}$ ；

Q_1 及 Q_2 在每次出現時獨立地為S、O或 $-NR^9$ ；

兩個相鄰出現之 X_4 與 X_5 、 X_6 與 X_7 、 X_7 與 X_8 、 Y_1 與 $-NR^9$ 、 Y_3 與 $-NR^9$ 、或 Y_4 與 Y_5 可連同其所結合之原子一起形成未經取代之選自芳基或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之雜芳基的具有8至10個環原子的稠合基團；

R^{10} 或 $R^{10'}$ 在每次出現時獨立地為 $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ 或 $-V_1-T_1-R^{10b}$ ，其中：

V_1 為 $-NR^{11}$ -、 $-NR^{11}-C(O)-$ 、 $-NR^{11}-C(S)-$ 、 $-NR^{11}-C(NR^{11})-$ 、 $-NR^{11}C(O)O-$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(O)S-$ 、 $-NR^{11}C(S)O-$ 、 $-NR^{11}C(S)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(S)S-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})O-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})NR^{11}-$

、 $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 或 $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}-$ ；

R^{10a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

T_1 為視情況經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況由 $-\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11a})\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10a})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10a})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})\text{O}-$ 中斷，或其中 T_1 形成視情況經取代之3至7員環脂族基或雜環基環的一部分；

R^{10b} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{OR}^{10a}$ 、 $-\text{SR}^{10a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{SO}_2\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自

氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{10c} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，或

R^{10a} 與 R^{10b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個獨立地選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^{11} 在每次出現時獨立地為氫、 $-C(O)R^{11a}$ 、 $-CO_2R^{11a}$ 、 $-C(O)N(R^{11a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11a})-OR^{11a}$ 、 $-SO_2R^{11a}$ 、 $-SO_2N(R^{11a})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{11a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

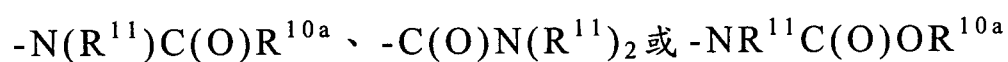
R^9 在每次出現時獨立地為氫、 $-C(O)R^{9a}$ 、 $-CO_2R^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{9b})_2$ 、 $-SO_2R^{9a}$ 、 $-SO_2N(R^{9b})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族

基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

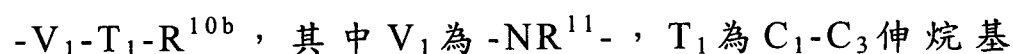
其中 R^{9a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{9b} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或兩次出現之 R^{9b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之選自以下之基團：具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至6員雜環基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；且

其限制條件為當HY為非稠合基團時，則HY係經至少一次出現之 R^{10} 或 $R^{10'}$ 取代，其中 R^{10} 或 $R^{10'}$ 為：



；或

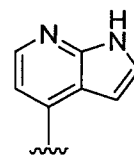


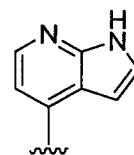
鏈，且 R^{10b} 為視情況經取代之 6 至 10 員芳基環或具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 5 至 10 員雜芳基環，或 V_1 為 $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$ ， T_1 為 C_1-C_3 伸烷基鏈，且 R^{10b} 為 $-OR^{10a}$ ；或

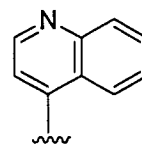
$-V_1-R^{10c}$ ，其中 V_1 為 $-NR^{11}-$ ，且 R^{10c} 為具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 5 至 10 員雜芳基環；且

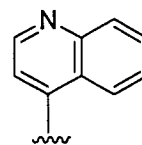
其限制條件為：

a) 對於 $-G_5-G_6-G_7-G_8-G_9$ 為 $-CR^3=C-C=N-N$ 或 $-CR^3=C-C=CR^3N$ 之化合物：

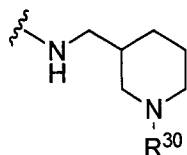


(i) 當 G_8 為 N 時， R^2 為甲基，且 HY 為  時，則 R^1 不為視情況經取代之苯基；



(ii) 當 G_8 為 CH 時，則 HY 不為 ；

(iii) 當 G_8 為 CH， R^2 為氫，且 HY 為 3-吡啶基時，則

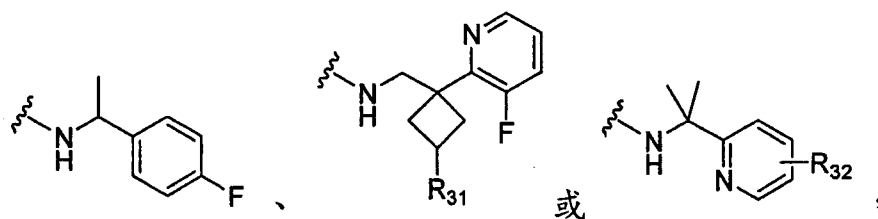


HY 未經 R^{30} 取代，其中 R^{30} 為氫或 $-CO_2$ -第三丁基；

(iv) 其限制條件為對於 G_8 為 N 且 R^2 為氫之化合物：

aa) 當 HY 為 4-吡啶基時，則 R^1 不為 $-CO_2H$ ；

bb) HY 未經以下取代：



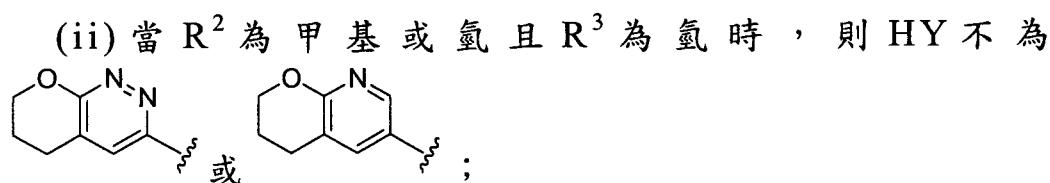
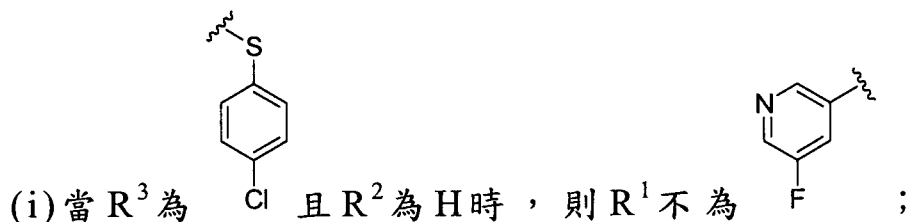
其中 R^{31} 為氫或氟；

R^{32} 為氟、氯或 $-OCHF_2$ ；

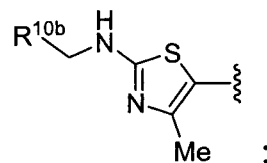
cc) 當 G_5 為 $C-R^3$ ，且 R^3 為 $-CH_3$ 或 $-NH_2$ 時，則 R^1

不為 $-CO_2Et$ ；且

b) 對於 $-G_5-G_6-G_7-G_8-G_9$ 為 $-N=C-C=CR^3-N$ 之化合物：

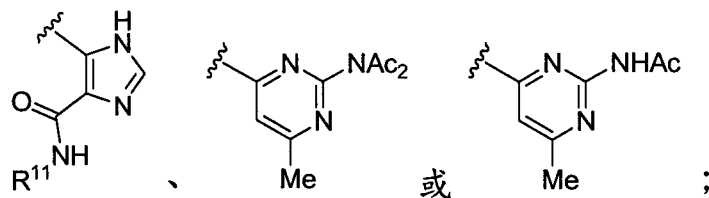


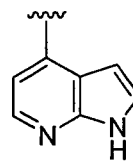
(iii) 當 R^2 與 R^3 皆為氫時，則 HY 不為

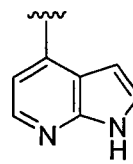


(iv) 當 R^2 為氫且 R^3 為 $-CF_3$ 時，則 R^1 不為視情況經取代之 3-吡啶基、1,6-二氫-6-側氧基-3-吡啶基、四氫-2H-嘧喃-4-基或噻唑基；

(v) 當 R^2 為氫且 R^3 為 $-CF_3$ 或 $-NH_2$ 時，則 HY 不為

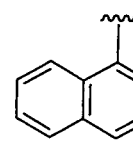


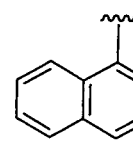


(vi) 當 R^2 與 R^3 皆為氫且 HY 為  時，則 R^1 不為視情況經取代之苯基環；

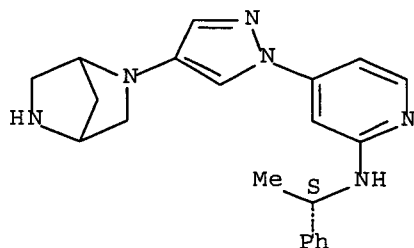
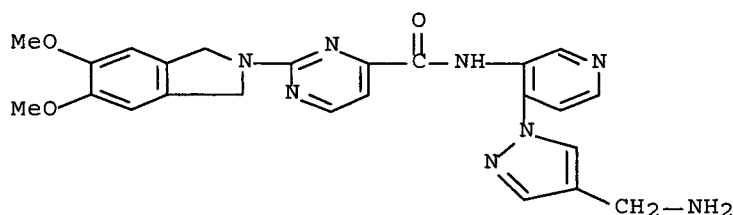
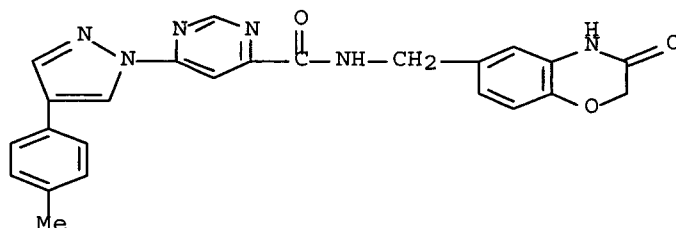
(vii) 當 R^1 為未經取代之噻唑基時，則 HY 未經 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2CH_2OSiMe_2t-Bu$ 取代；

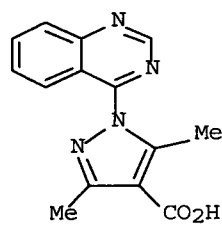
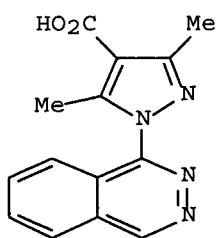
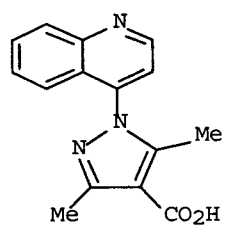
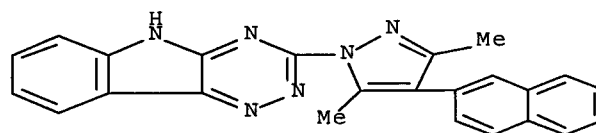
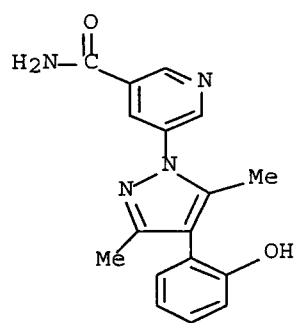
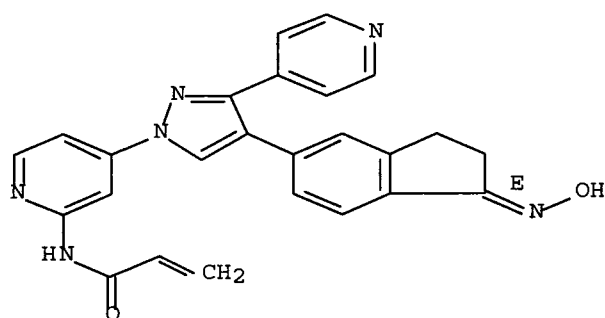
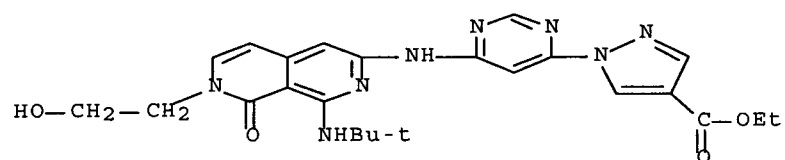
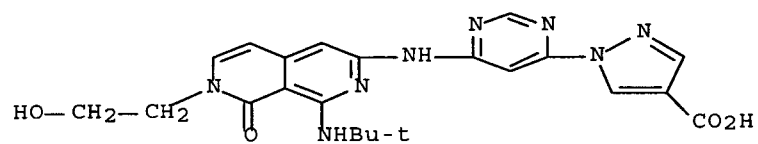
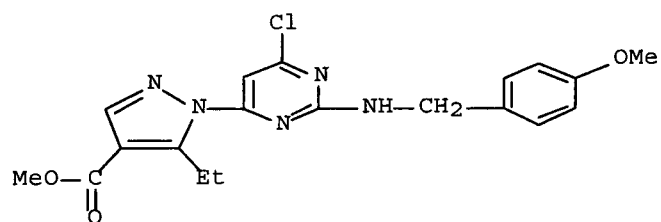
(viii) 當 R^3 為 $-SCH_3$ 且 R^2 為氫時，則 R^1 不為經取代之苯基；

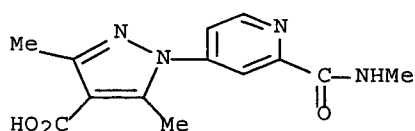
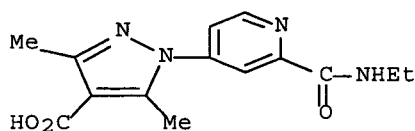
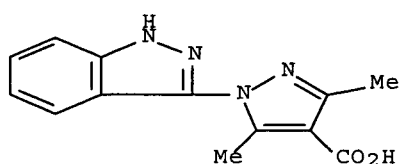
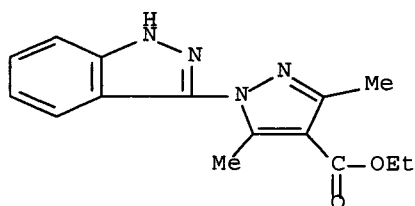
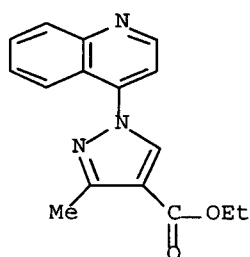
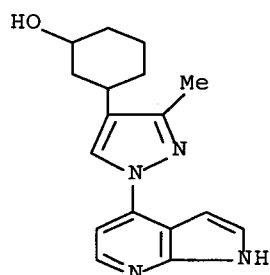
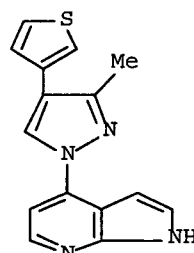
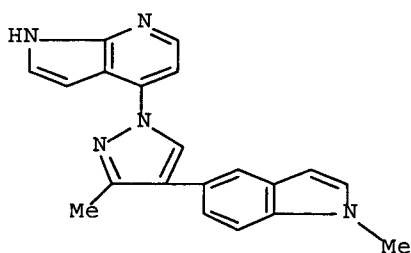
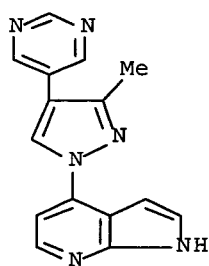
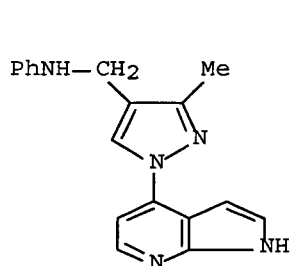
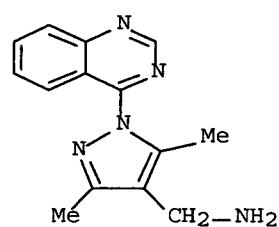
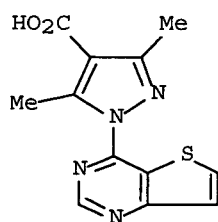
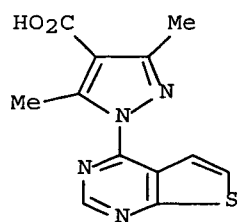


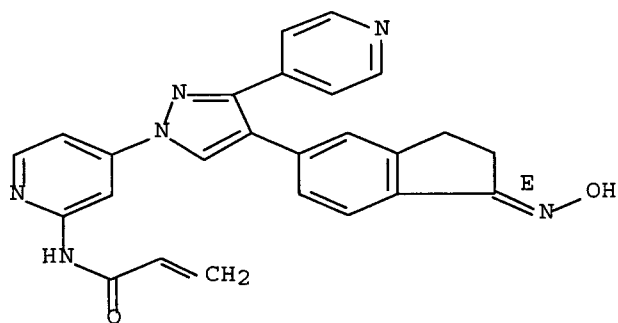
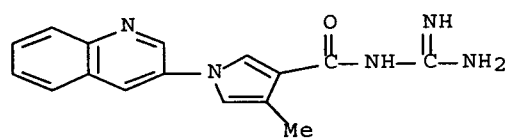
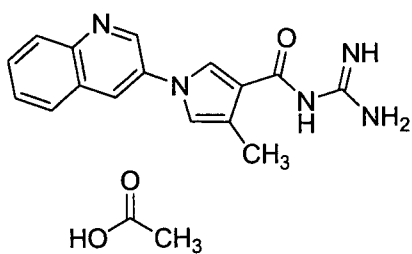
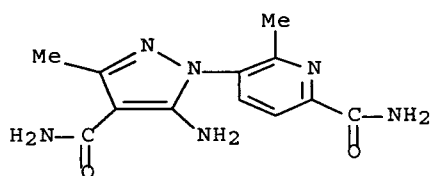
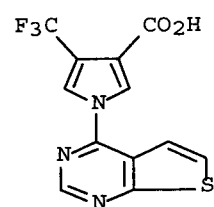
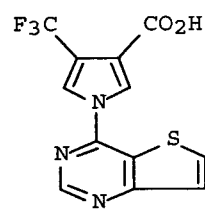
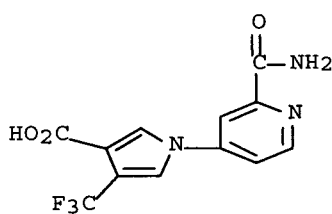
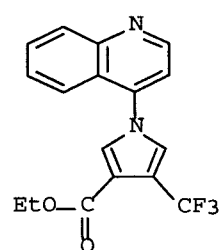
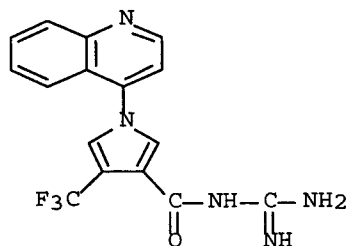
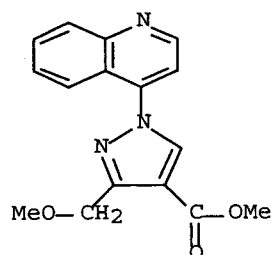
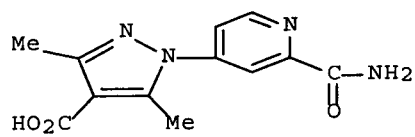
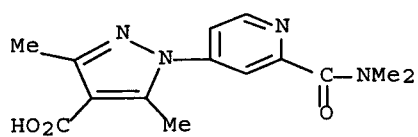
(ix) 當 R^1 為 $-CO_2R^4$ ， R^2 為氫，且 HY 為  時，則 R^3 不為 $-CR^{101}=CHR^{102}$ ，其中 R^{101} 為氫、甲基或苯基且 R^{102} 為視情況經取代之環；且

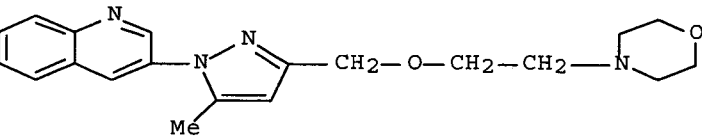
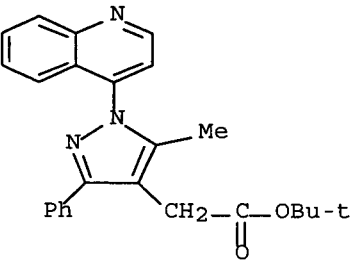
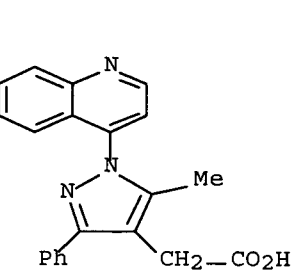
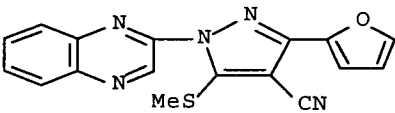
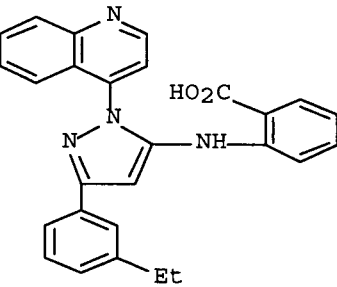
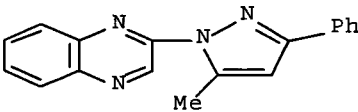
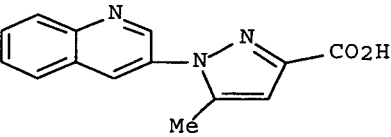
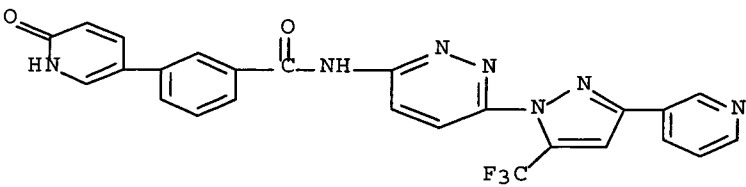
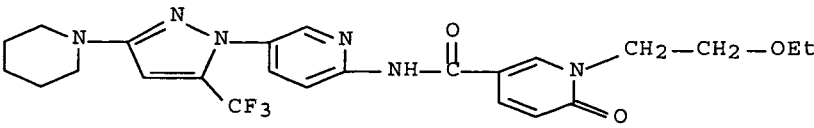
c) 其限制條件為該化合物不為：

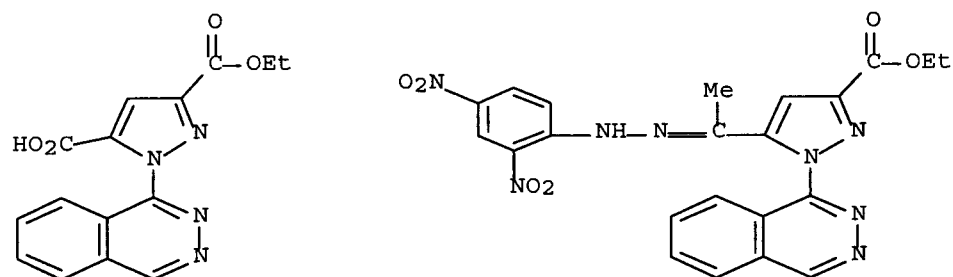
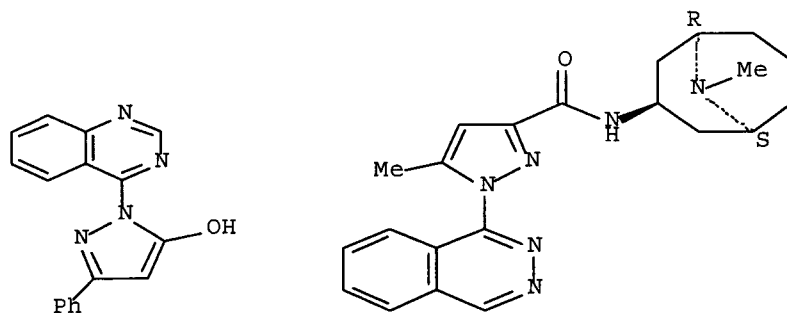
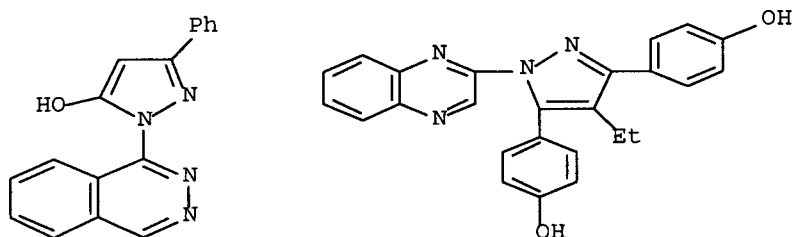
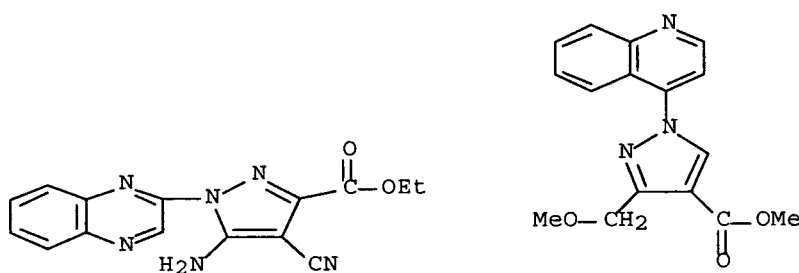
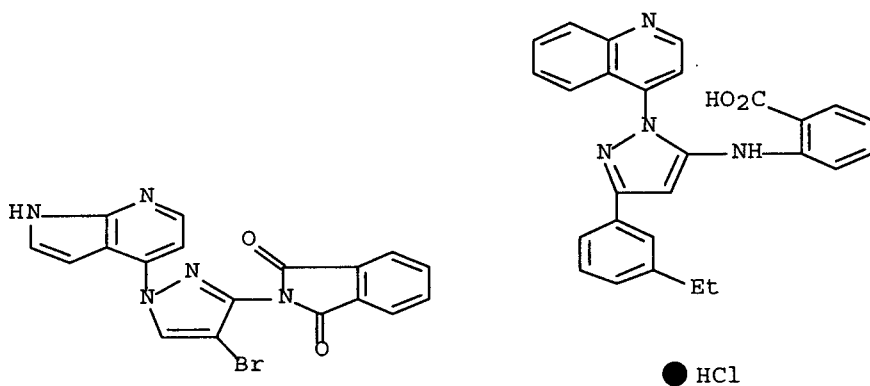


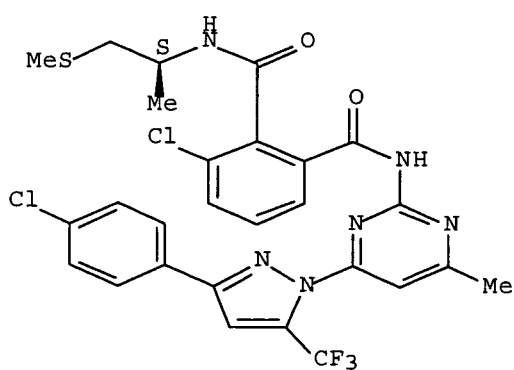
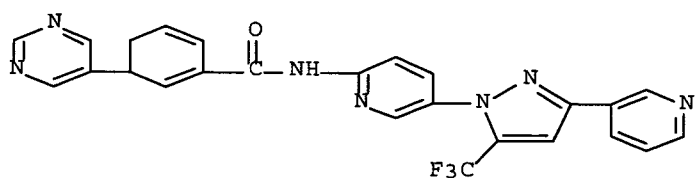
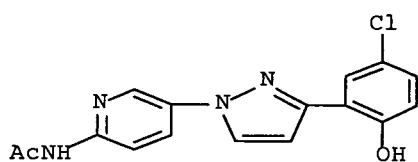
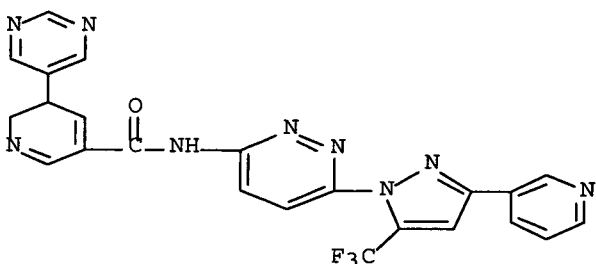
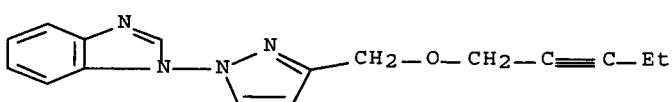
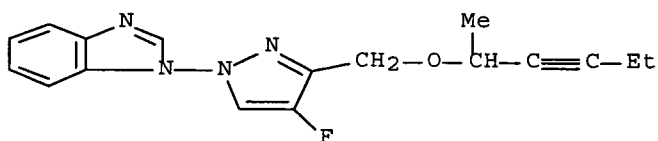
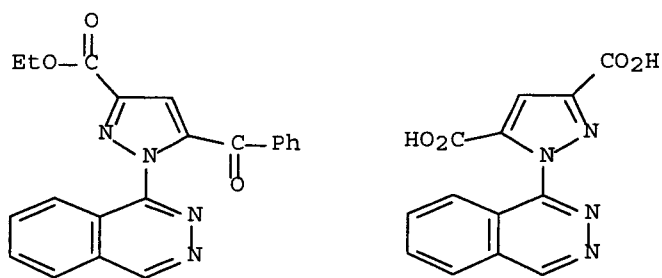


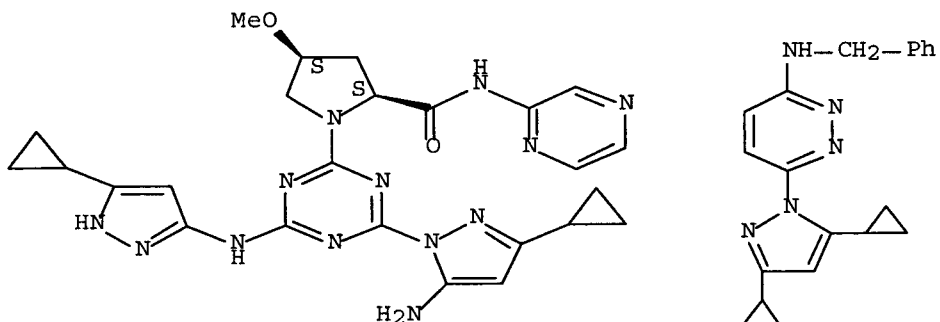
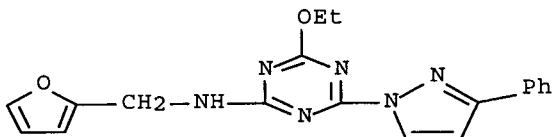
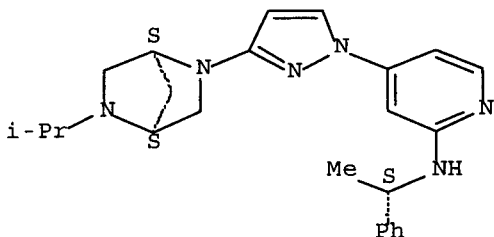




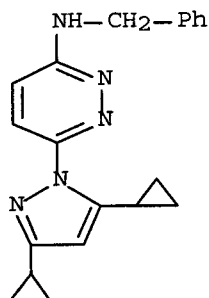






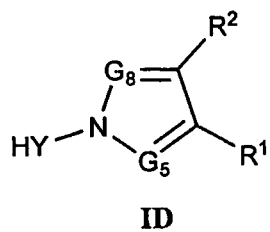


或



●x HCl

2. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有式ID：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

G_5 為 CR^3 ;

G_8 為 N 或 CR^3 ；

當 G_8 為 N 時， R^3 為 氫、-CN、鹵素、-Z- R^5 、或視情況經取代之選自 C_{1-6} 脂族基及 3 至 10 員環脂族基之基團，其中：

Z 係選自視情況經取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈、-O-、-N(R^{3a})-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CO₂-、-C(O)NR^{3a}-、-N(R^{3a})C(O)-、-N(R^{3a})CO₂-、-S(O)₂NR^{3a}-、-N(R^{3a})S(O)₂-、-OC(O)N(R^{3a})-、-N(R^{3a})C(O)NR^{3a}-、-N(R^{3a})S(O)₂N(R^{3a})-或-OC(O)-；

R^{3a} 為 氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，且

R^5 為 氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3 至 10 員環脂族基、具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 4 至 10 員雜環基、6 至 10 員芳基、或具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 5 至 10 員雜芳基；

當 G_8 為 CR^3 時， R^3 在每次出現時獨立地為 氫、CN 或視情況經取代之 C_{1-3} 脂族基；

R^1 為 -CN、-C(O)N(R^4)₂、-C(O)OR⁴、-C(NR⁴)N(R^4)₂、-NHCOR⁴、-NHSO₂R⁴、-NHCON(R^4)₂、-NHCOOR⁴、-NHSO₂N(R^4)₂、-CH₂OR⁴、-CH₂N(R^4)₂、-CH₂NHC(O)R⁴、-SO₂NR⁴₂、-CONHC(=NH)N(R^4)₂、-NHSO₂OR⁴ 或 CY，其中 CY 為視情況經取代之選自以下之基團：3 至 7 員環脂族基；具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 4 至 10 員雜環基；6 至 10 員芳基、或具有 1-5 個獨

立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；其中：

各 R^4 獨立地選自氫、-OH、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或

R^4 為 $-Z_2-R^6$ ，其中：

Z_2 係選自視情況經取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CO₂-、-C(O)NR^{4a}-、-C(NH)-或-S(O)₂NR^{4a}-，

R^{4a} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，且

R^6 為氫、-NH₂、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或

兩次出現之 R^4 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個獨立地選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^2 為鹵基或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，其中 R^2 視情況經1-4次出現之 R^{2a} 取

代，其中 R^{2a} 在每次出現時獨立地為 $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ 、 $-T_2-R^{12a}$ 或 $-V_2-T_2-R^{12d}$ ，且：

R^{12a} 在每次出現時獨立地為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{SR}^{12c}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、或視情況經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵脂族基；

R^{12b} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，或兩次出現之 R^{12b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之具有0-1個選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^{12c} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{12d} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之

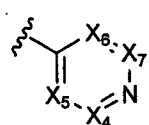
選自以下之基團：3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{12e} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基；

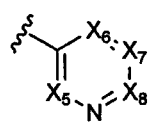
V_2 在每次出現時獨立地為 $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{12e})-O-$ ；且

T_2 為視情況經取代之 C_1-C_6 伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況由 $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{13})-O-$ 中斷，或其中 T_2 或其一部分視情況形成視情況經取代之3至7員環脂族基或雜環基環的一部分，其中 R^{13} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基；且

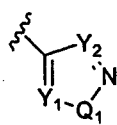
HY 為選自以下之基團：



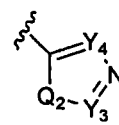
A、



B、

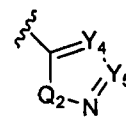


C、



D

或



E

；

其中

X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 及 X_8 在每次出現時獨立地為 $-CR^{10}$ 、 $-CR^{10'}$ 或 N ，其限制條件為不超過兩次出現之 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 及 X_8 為 N ；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 及 Y_5 在每次出現時為 $-CR^{10}$ ；

Q_1 及 Q_2 在每次出現時獨立地為 S 、 O 或 $-NR^9$ ；

兩個相鄰出現之 X_4 與 X_5 、 X_6 與 X_7 、 X_7 與 X_8 、 Y_1 與 $-NR^9$ 、 Y_3 與 $-NR^9$ 、或 Y_4 與 Y_5 可連同其所結合之原子一起形成未經取代之具有8至10個環原子且具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的稠合雜芳基或雜環基；

R^{10} 或 $R^{10'}$ 在每次出現時獨立地為 $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ 或 $-V_1-T_1-R^{10b}$ ，其中：

V_1 為 $-NR^{11}$ -、 $-NR^{11}-C(O)-$ 、 $-NR^{11}-C(S)-$ 、 $-NR^{11}-C(NR^{11})-$ 、 $-NR^{11}C(O)O-$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(O)S-$ 、 $-NR^{11}C(S)O-$ 、 $-NR^{11}C(S)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(S)S-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})O-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2NR^{11}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{11}-$ 、 $-C(O)NR^{11}O-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-SO_2NR^{11}-$ ；

R^{10a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

T_1 為視情況經取代之 C_{1-6} 伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況由 $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{11})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})-$ 、 $-OC(O)N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})C(O)-$ 、 $-N(R^{11})SO_2-$ 、 $-N(R^{11a})C(O)O-$ 、 $-N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})-$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{11})O-$ 中斷，或其中 T_1 形成視情況經取代之3至7員環脂族基或雜環基環的一部分；

R^{10b} 在每次出現時獨立地為氫、鹵素、 $-CN$ 、 NO_2 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)OR^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^{11})SO_2R^{10a}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{10a}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 或 $-N(R^{11})SO_2N(R^{11})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^{10c} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基，或 R^{10a} 與 R^{10b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況

經取代之具有0-1個獨立地選自氮、氧或硫之額外雜原子的4至7員雜環基環；

R^{11} 在每次出現時獨立地為氫、 $-C(O)R^{11a}$ 、 $-CO_2R^{11a}$ 、 $-C(O)N(R^{11a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11a})-OR^{11a}$ 、 $-SO_2R^{11a}$ 、 $-SO_2N(R^{11a})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{11a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^9 在每次出現時獨立地為氫、 $-C(O)R^{9a}$ 、 $-CO_2R^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{9b})_2$ 、 $-SO_2R^{9a}$ 、 $-SO_2N(R^{9b})_2$ 、或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{9a} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨

立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

其中 R^{9b} 在每次出現時獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；或兩次出現之 R^{9b} 連同其所結合之氮原子一起形成視情況經取代之選自以下之基團：具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至6員雜環基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；且

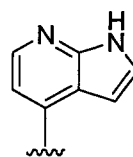
其限制條件為當HY為非稠合基團時，則HY係經至少一次出現之 R^{10} 或 $R^{10'}$ 取代，其中 R^{10} 或 $R^{10'}$ 為：

$-N(R^{11})C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 或 $-NR^{11}C(O)OR^{10a}$ ，或

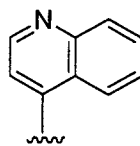
$-V_1-T_1-R^{10b}$ ，其中 V_1 為 $-NR^{11}-$ ， T_1 為C₁-C₃伸烷基鏈，且 R^{10b} 為視情況經取代之6至10員芳基環或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基環，或 V_1 為 $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$ ， T_1 為C₁-C₃伸烷基鏈，且 R^{10b} 為 $-OR^{10a}$ ；或

$-V_1-R^{10c}$ ，其中 V_1 為 $-NR^{11}-$ ，且 R^{10c} 為具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基環；且

其限制條件為：

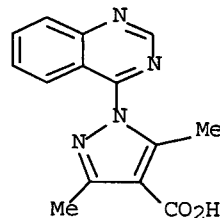
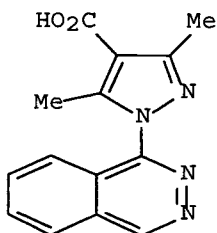
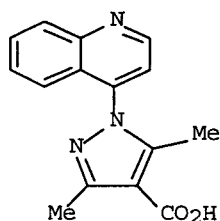
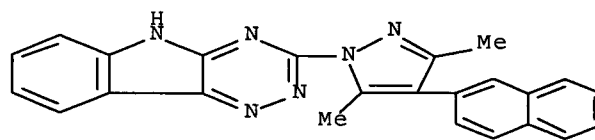
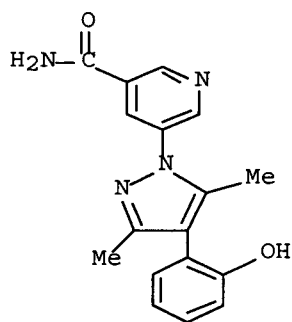
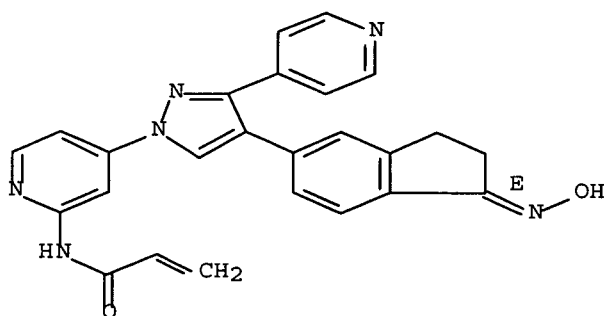


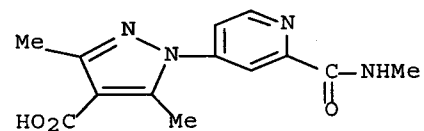
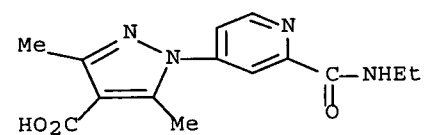
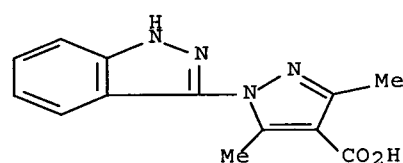
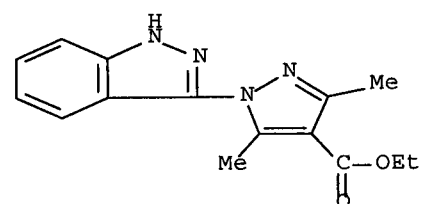
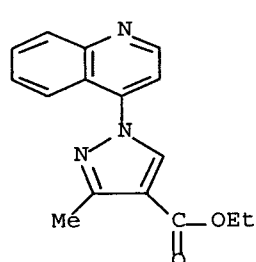
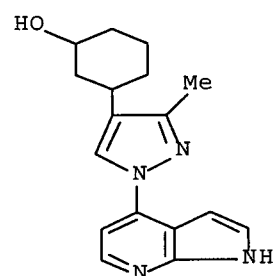
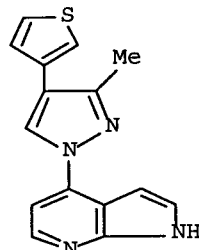
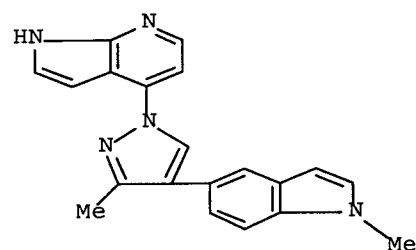
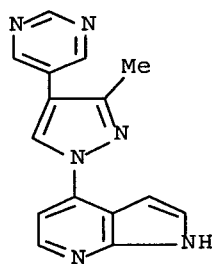
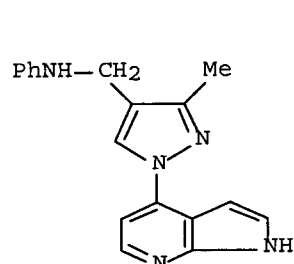
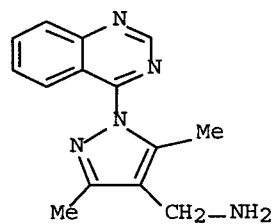
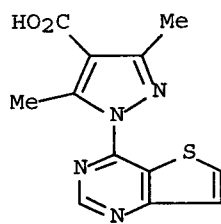
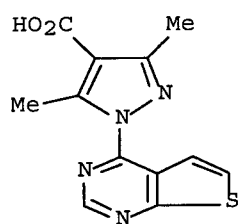
當 G_8 為 N， R^2 為甲基，且 HY 為  時，則 R^1 不為視情況經取代之苯基；



當 G_8 為 CH 時，則 HY 不為 ；且

其限制條件為該化合物不為：





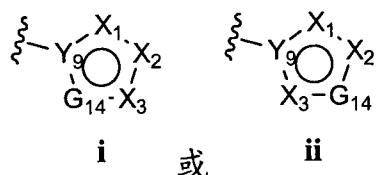


- N(R¹¹)C(O)R^{10a}、-C(O)N(R¹¹)₂或-NR¹¹C(O)OR^{10a}；或
-V₁-T₁-R^{10b}，其中V₁為-NR¹¹-，T₁為C₁-C₃伸烷基鏈，
且R^{10b}為視情況經取代之6至10員芳基環或具有1-5個獨

立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基環；或

$-V_1-R^{10c}$ ，其中 V_1 為 $-NR^{11}-$ ，且 R^{10c} 為具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基環。

4. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^1 為 CY 且 CY 為



其中：

X_1 、 X_2 及 X_3 各自獨立地為 N、O、S、 $NR^{4'}$ 或 CR^7 ，其限制條件為 X_1 、 X_2 或 X_3 中之僅一者可為 O 或 S；

Y_9 為 N 或 CR^7 ；

G_{14} 為 $CR^{7'}$ 、 $-N=$ 或 $-NR^{4'}$ ，其中：

$R^{4'}$ 獨立地為氫、 $-Z_2-R^6$ 、視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基或視情況經取代之3至10員環脂族基，其中：

Z_2 係選自視情況經取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{4a}-$ 或 $-S(O)_2NR^{4a}-$ ，

R^{4a} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，且

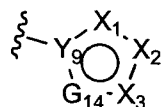
R^6 為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；

R^7 及 $R^{7'}$ 在每次出現時獨立地為氫、 $-CN$ 、鹵素、 $-NH_2$ 、 $-Z_3-R^8$ 、 C_{1-6} 脂族基或3至10員環脂族基，其中：

Z_3 係選自視情況經取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈、 $-O-$ 、 $-N(R^{7a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{7a}-$ 、 $-N(R^{7a})C(O)-$ 、 $-N(R^{7a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{7a}-$ 、 $-N(R^{7a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{7a})-$ 、 $-N(R^{7a})C(O)NR^{7a}-$ 、 $-N(R^{7a})S(O)_2N(R^{7a})-$ 或 $-OC(O)-$ ；

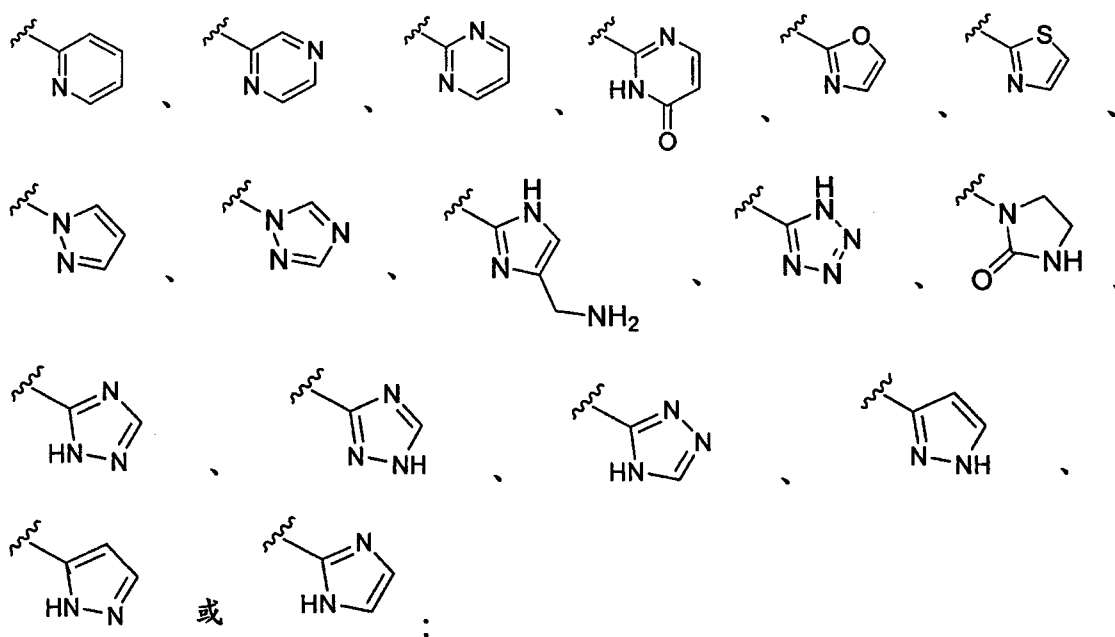
R^{7a} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 脂族基，且

R^8 為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族基、3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基、6至10員芳基、或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基。



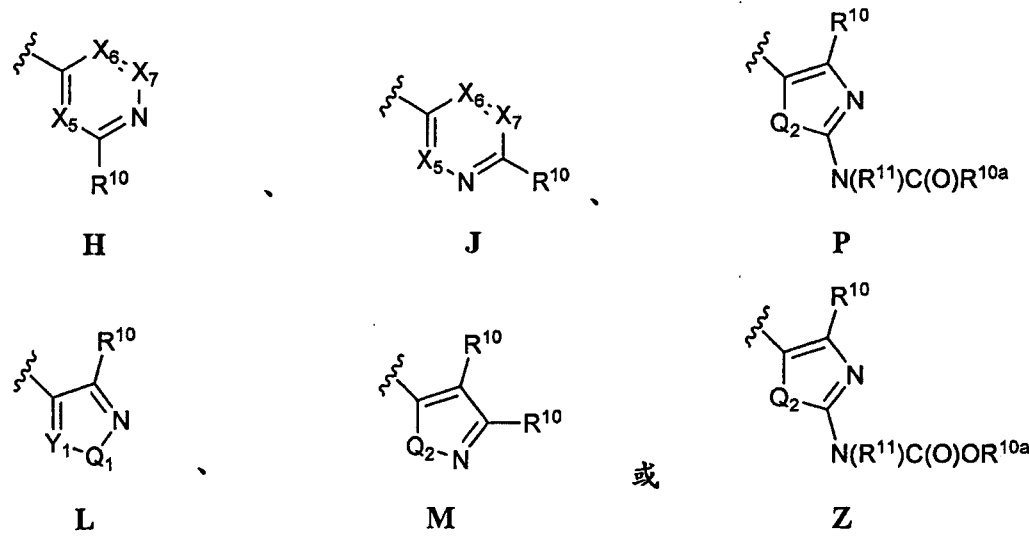
5. 如請求項4之化合物，其中CY為 i 。
6. 如請求項5之化合物，其中 Y_9 為碳， X_1 為氮， G_{14} 為 $N(R^{4'})$ ，且 X_2 及 X_3 為CH。
7. 如請求項5之化合物，其中 Y_9 為碳， X_1 及 X_3 為氮， G_{14} 為 $N(R^{4'})$ ，且 X_2 為CH。
8. 如請求項5之化合物，其中 Y_9 為碳， X_1 及 G_{14} 為氮， X_3 為 $N(R^{4'})$ ，且 X_2 為CH。
9. 如請求項5之化合物，其中 Y_9 為碳， X_1 及 X_2 為氮， G_{14} 為 $N(R^{4'})$ ，且 X_3 為CH。
10. 如請求項5之化合物，其中 Y_9 為碳， G_{14} 為 $N(R^{4'})$ ， X_3 為氮，且 X_1 及 X_2 為CH。
11. 如請求項5之化合物，其中 Y_9 為碳， G_{14} 為氮， X_3 為 $N(R^{4'})$ ，且 X_1 及 X_2 為CH。

12. 如請求項5之化合物，其中 Y_9 為碳， X_3 為氮， X_2 為 $N(R^{4'})$ ，且 X_1 及 G_{14} 為CH。
13. 如請求項5之化合物，其中 Y_9 為碳， X_2 為氮， G_{14} 為 $N(R^{4'})$ ，且 X_1 及 X_3 為CH。
14. 如請求項5之化合物，其中 Y_9 為碳， X_2 為 $N(R^{4'})$ ， G_{14} 為氮，且 X_1 及 X_3 為CH。
15. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^1 為Cy，且Cy為視情況經取代之5至6員雜芳基或雜環基環。
16. 如請求項15之化合物，其中Cy係選自：

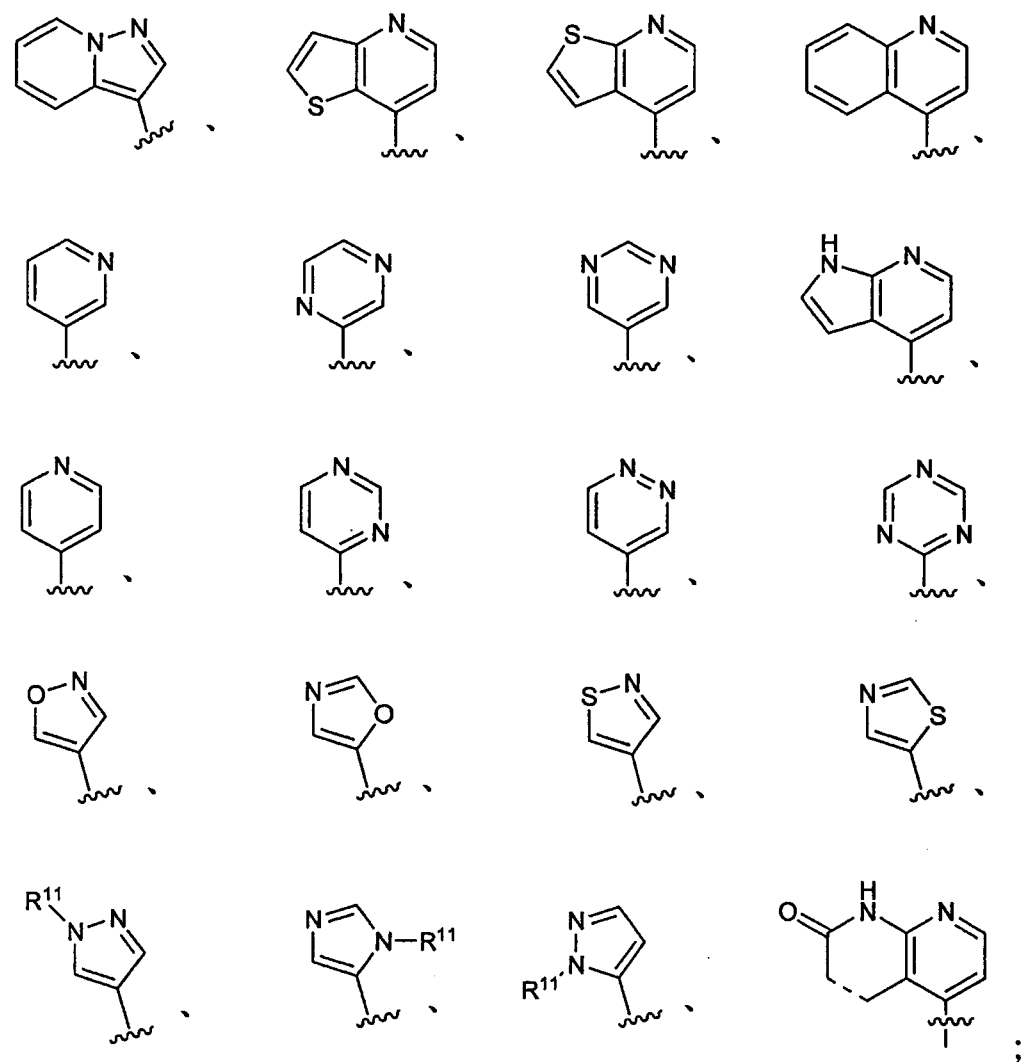


且Cy視情況進一步經一或多次出現之 R^7 或 $R^{4'}$ 取代。

17. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^1 為Cy，且Cy為視情況經取代之6員芳基環。
18. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^1 為 $-CON(R^4)_2$ 、 $-NHCOR^4$ 或 $-COOR^4$ 。
19. 如請求項1至18中任一項之化合物，其中HY係選自：



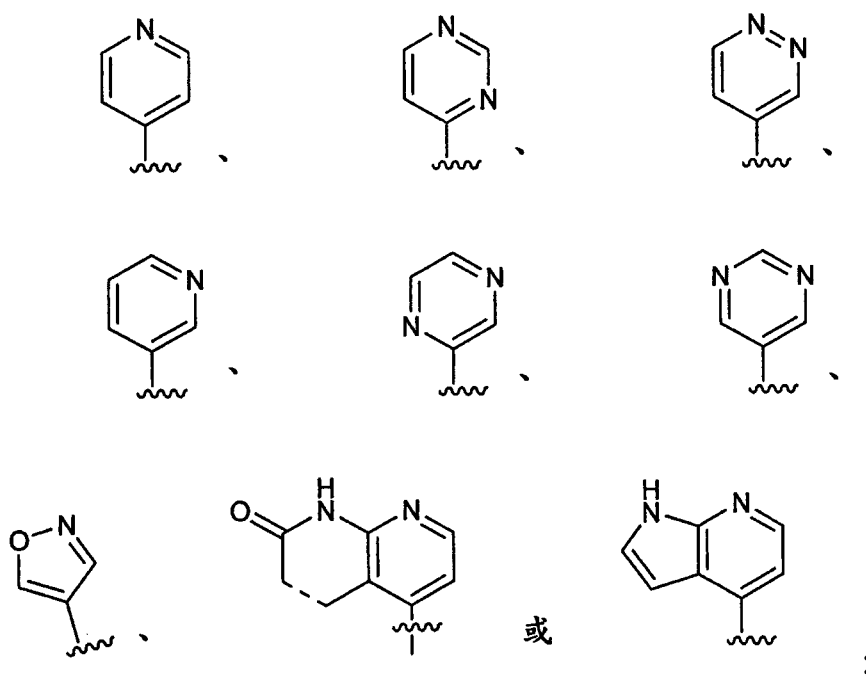
20. 如請求項19之化合物，其中HY係選自：



且至少一次出現之 R^{10} 或 $R^{10'}$ 為 $-N(R^{11})C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{10a}$ 或 $-C(O)N(R^{11})_2$ ，且虛線表示單鍵或雙鍵。

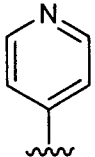
21. 如請求項 1 至 20 中任一項之化合物，其中 R^{10a} 為經具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 5 至 10 員雜芳基取代的 C_{1-6} 脂族基。

22. 如請求項 20 或 21 之化合物，其中 HY 係選自：

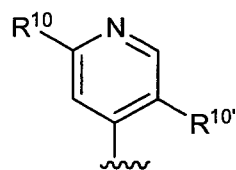


其中各稠合 HY 基團未經取代，且

各非稠合 HY 基團係經一或多次出現之 R^{10} 或 $R^{10'}$ 取代，且至少一次出現之 R^{10} 或 $R^{10'}$ 為 $-N(R^{11})C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{10a}$ 或 $-C(O)N(R^{11})_2$ ，且虛線表示單鍵或雙鍵。

23. 如請求項 22 之化合物，其中 HY 為 ，且 HY 係經一或

多次出現之 R^{10} 或 $R^{10'}$ 取代。



24. 如請求項23之化合物，其中HY為 ，其中 $R^{10'}$ 為氫、甲基、氯、溴、氟、CN、 CF_3 、 OR^{10c} 、 COR^{10c} ，且 R^{10} 為 $NHCOR^{10c}$ 或 $-NHC(O)OR^{10c}$ 。

25. 如請求項24之化合物，其中 $R^{10'}$ 為氫、甲基或氯。

26. 如請求項25之化合物，其中 $R^{10'}$ 為甲基，且 R^{10} 為 $-NHCOR^{10c}$ 。

27. 如請求項23之化合物，其中 R^{10} 為 $-NHR^{11}$ ，其中 R^{11} 為視情況經取代之具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基。

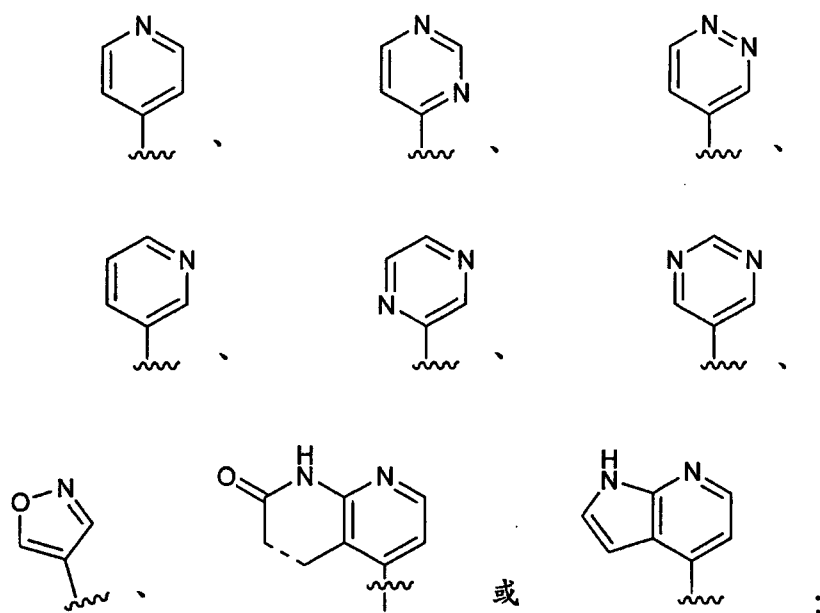
28. 如請求項1至27中任一項之化合物，其中 R^2 為6至10員芳基或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；視情況經1-3次出現之 R^{2a} 取代。

29. 如請求項28之化合物，其中 R^2 為苯基；視情況經一或多次獨立出現之鹵素、 C_{1-3} 烷基、 $-CN$ 、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-(CH_2)_pN(R^{12b})_2$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-NHC(O)R^{12b}$ 、 $-NHC(O)NHR^{12b}$ 、 $-NHS(O)_2R^{12b}$ 、 $-S(O)_2R^{12c}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12b})_2$ 、 $C(O)OR^{12b}$ 、 $-C(O)N(R^{12b})_2$ 或 $-C(O)R^{12b}$ 取代，且其中p為0至3。

30. 如請求項29之化合物，其中 R^2 為苯基；視情況經一或多次獨立出現之鹵素、 C_{1-3} 烷基、 $-CN$ 、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 $-OC_{1-3}$ 鹵烷基、 $-NHC(O)C_{1-3}$

烷基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHC}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{C}_{1-3}$ 烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 取代。

31. 如請求項30之化合物，其中 R^2 為經1或2次出現之鹵素取代的苯基。
32. 如請求項1至27中任一項之化合物，其中 R^2 為3至10員環脂族基、具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至10員雜環基。
33. 如請求項32之化合物，其中 R^2 為視情況經取代之 N 鍵聯之3員、4員、5員、6員或7員雜環基環，視情況經一或多次出現之 R^{2a} 取代。
34. 如請求項33之化合物，其中 R^2 視情況經一或多個 C_{1-3} 烷基、 $-\text{OR}^{12b}$ 或 $-\text{NR}^{12b}$ 取代。
35. 如請求項1至27中任一項之化合物，其中 R^2 為 C_{1-6} 脂族基且 R^{2a} 在每次出現時獨立地為 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{R}^{12c}$ 。
36. 如請求項1、2、3或4至31中任一項之化合物，其中 R^1 為 CY 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NHCOR}^4$ 或 $-\text{COOR}^4$ ； R^2 為視情況經取代之芳基或雜芳基；且 HY 係選自

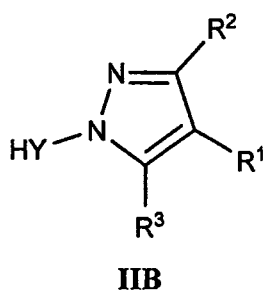


O

其中各稠合HY基團未經取代，且

各非稠合HY基團係經一或多次出現之 R^{10} 或 $R^{10'}$ 取代，且至少一次出現之 R^{10} 或 $R^{10'}$ 為 $-N(R^{11})C(O)R^{10a}$ 或 $-C(O)N(R^{11})_2$ ，且虛線表示單鍵或雙鍵。

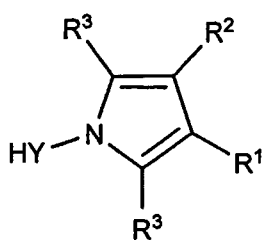
37. 如請求項1至36中任一項之化合物，其具有式**IIB**之結構：



O

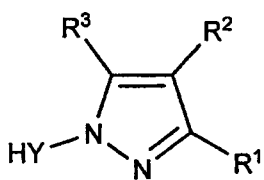
或其醫藥學上可接受之鹽。

38. 如請求項1至36中任一項之化合物，其具有式**IIC**之結構：

**IIC**

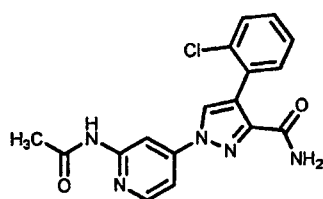
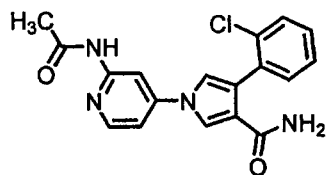
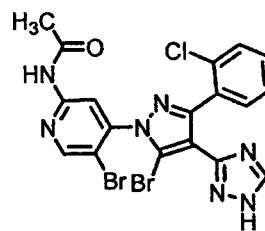
或其醫藥學上可接受之鹽。

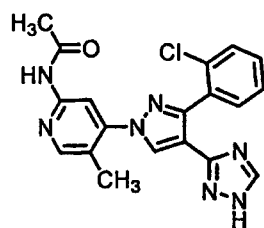
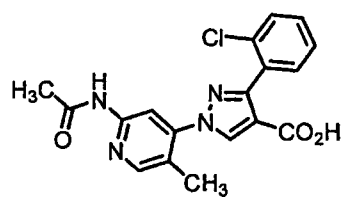
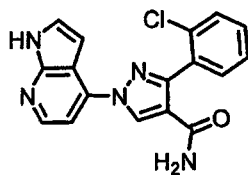
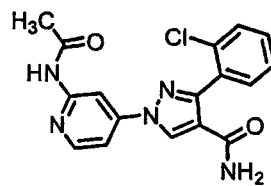
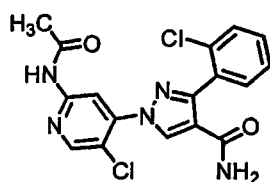
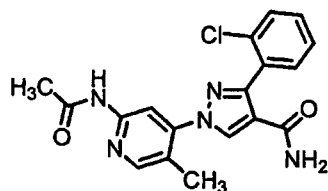
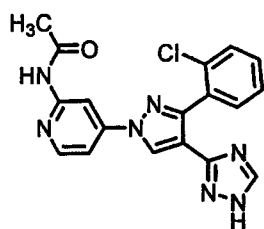
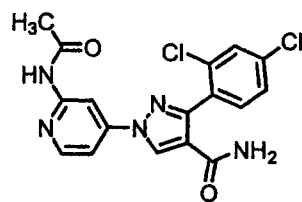
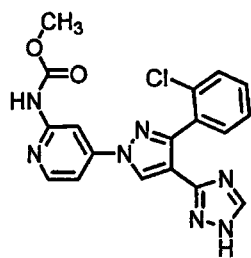
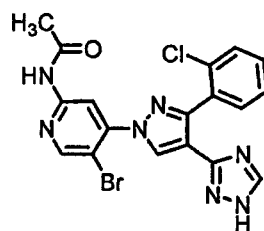
39. 如請求項1至36中任一項之化合物，其具有式**VB**之結構：

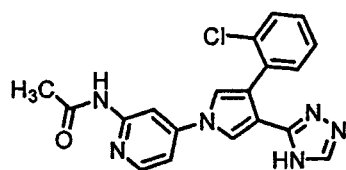
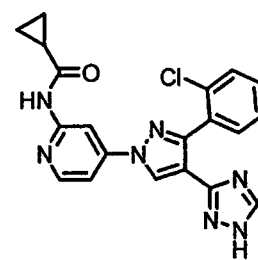
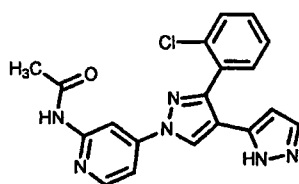
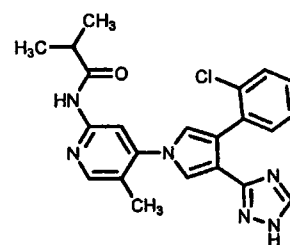
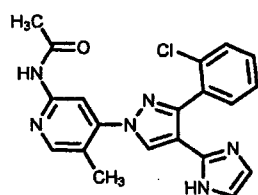
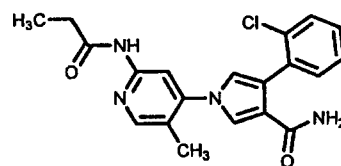
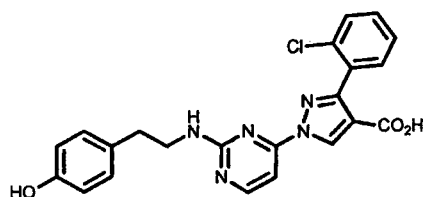
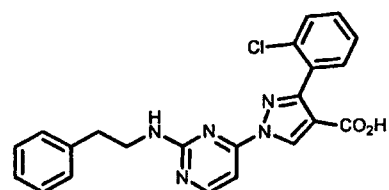
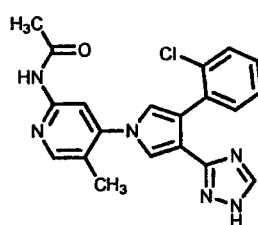
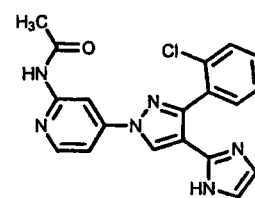
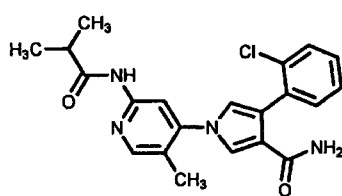
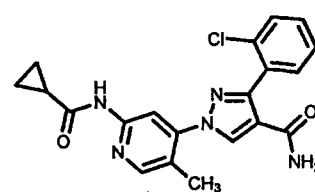
**VB**

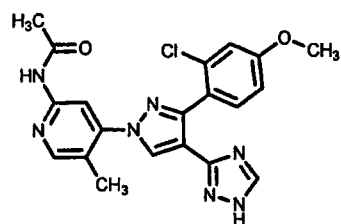
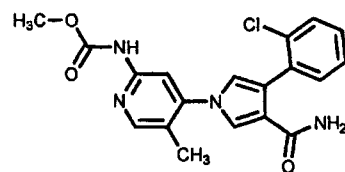
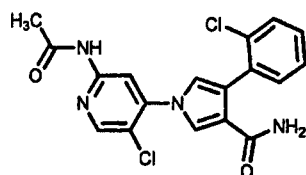
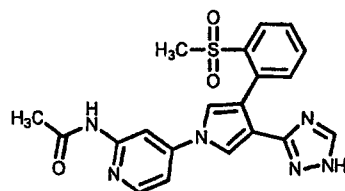
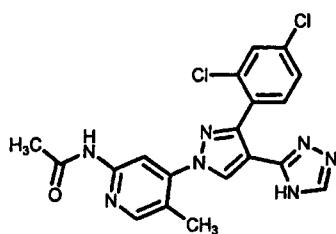
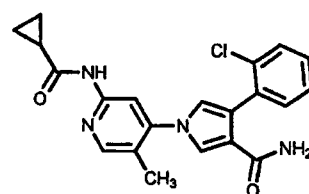
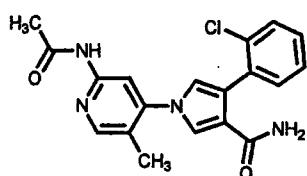
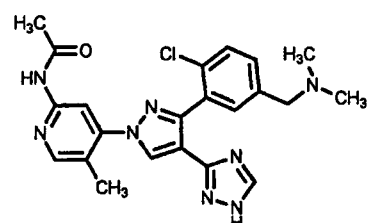
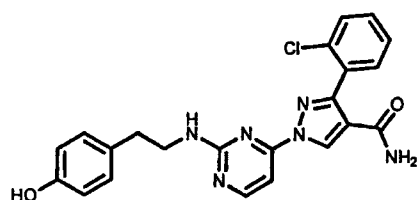
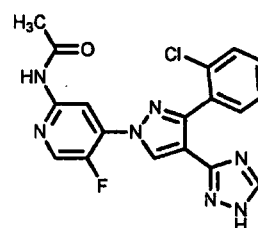
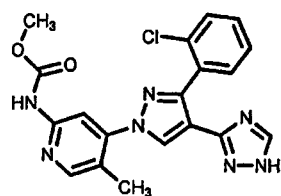
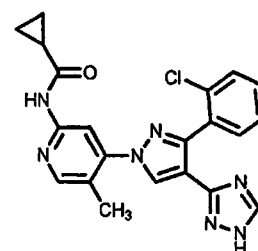
或其醫藥學上可接受之鹽。

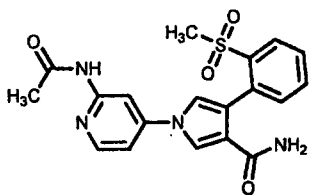
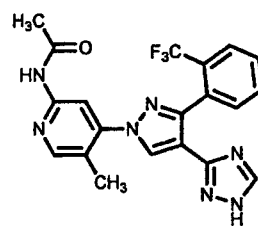
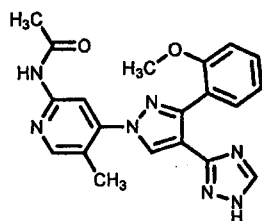
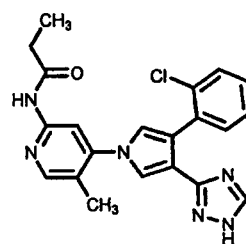
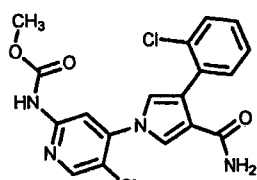
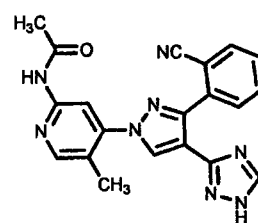
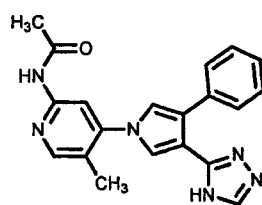
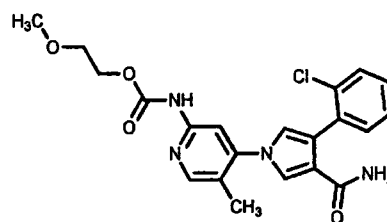
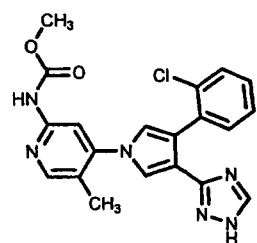
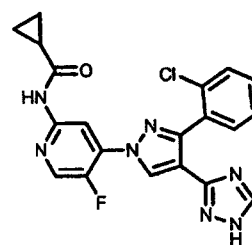
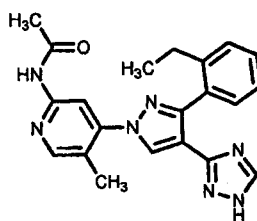
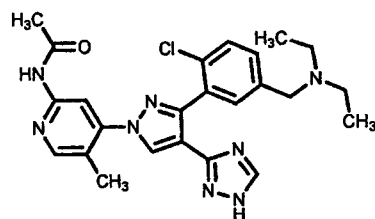
40. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中該化合物係選自：

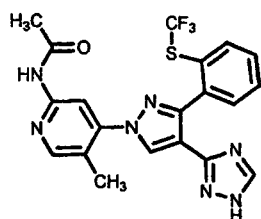
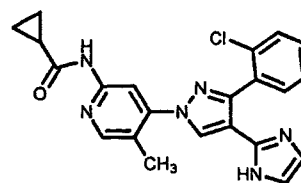
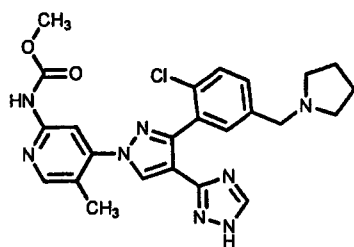
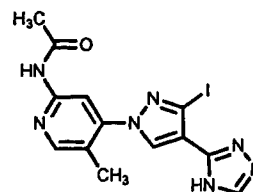
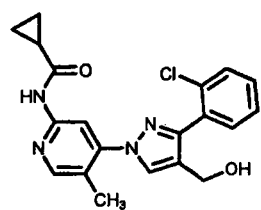
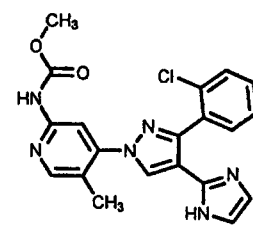
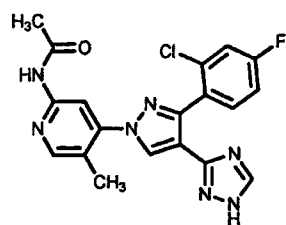
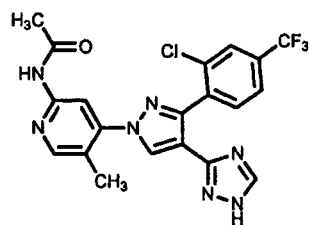
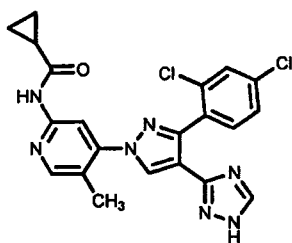
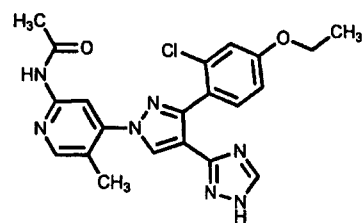
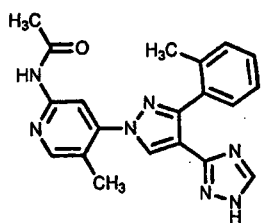
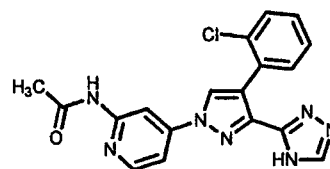
**I-20****I-2****I-4**

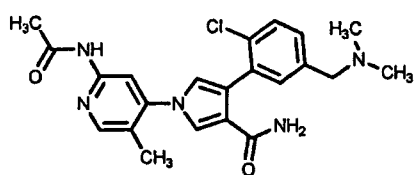
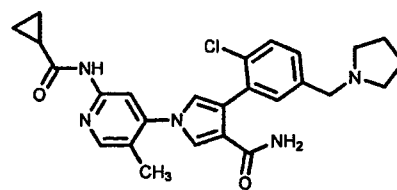
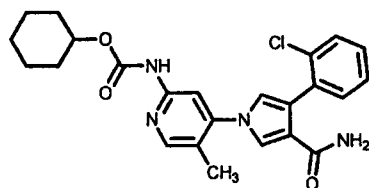
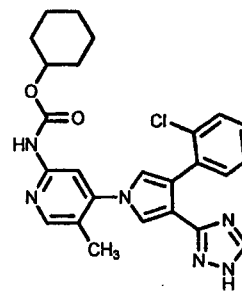
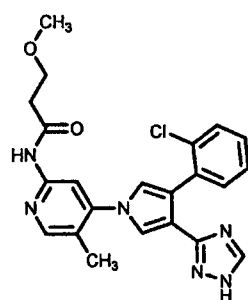
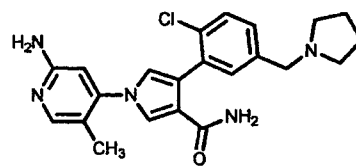
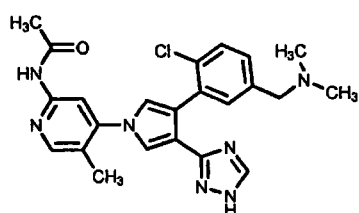
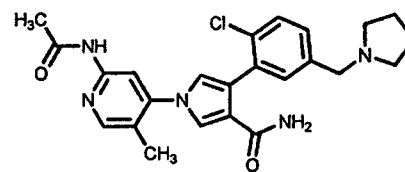
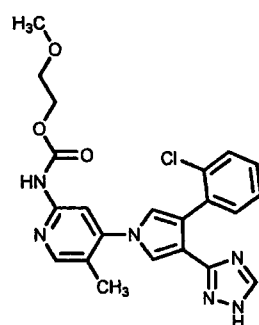
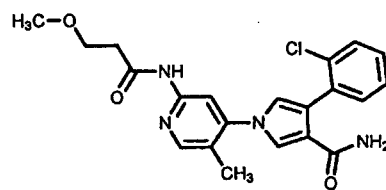
**I-5****I-6****I-7****I-8****I-9****I-11****I-12****I-13****I-17****I-18**

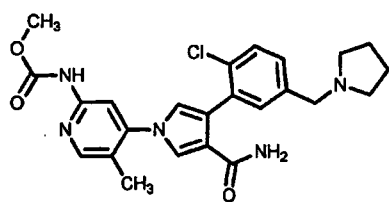
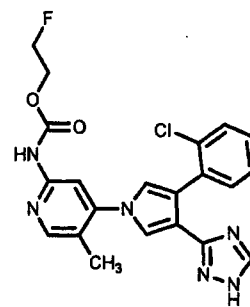
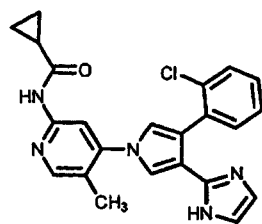
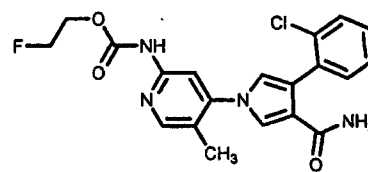
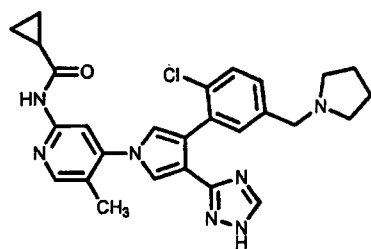
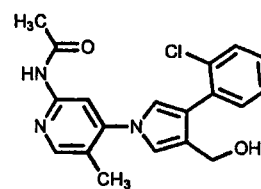
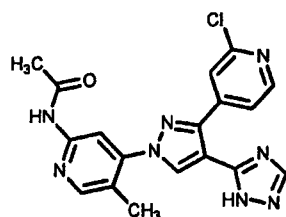
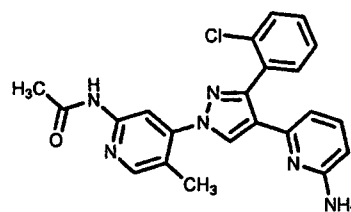
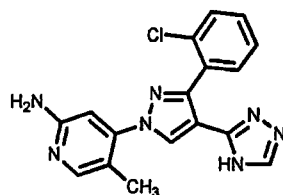
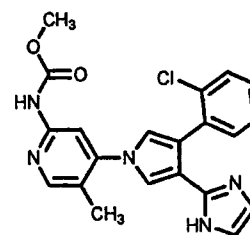
**I-22****I-23****I-25****I-26****I-27****I-28****I-29****I-30****I-31****I-32****I-33****I-34**

**I-35****I-36****I-37****I-38****I-39****I-40****I-41****I-42****I-43****I-44****I-45****I-46**

**I-47****I-48****I-49****I-50****I-51****I-52****I-53****I-54****I-55****I-56****I-57****I-58**

**I-59****I-60****I-61****I-62****I-63****I-64****I-65****I-66****I-67****I-68****I-69****I-1**

**I-70****I-71****I-72****I-73****I-74****I-75****I-76****I-77****I-78****I-79**

**I-80****I-81****I-82****I-83****I-84****I-85****I-106****I-107****I-108****I-109**

或其醫藥學上可接受之鹽。

41. 一種組合物，其包含如請求項1至40中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

42. 如請求項41之醫藥組合物，其進一步包含另一治療劑。
43. 一種治療患者之增生性病症的方法，其包含向該患者投與治療有效量之如請求項1至40中任一項之化合物。
44. 如請求項43之方法，其中該增生性病症為乳癌、膀胱癌、結腸癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、肺癌、肝細胞癌、胃癌、黑素瘤、甲狀腺癌、子宮內膜癌、腎癌、子宮頸癌、胰臟癌、食道癌、前列腺癌、腦癌或卵巢癌。
45. 一種治療患者之發炎性或心血管病症的方法，其包含向該患者投與治療有效量之如請求項1至40中任一項之化合物。
46. 如請求項45之方法，其中該發炎性或心血管病症係選自過敏症/全身性過敏反應、急性及慢性炎症、類風濕性關節炎、自體免疫病症、血栓症、高血壓、心臟肥大及心臟衰竭。
47. 一種抑制患者中之VPS34或PI3K活性的方法，其包含投與包含治療有效量之如請求項1至40中任一項之化合物的組合物。