202313606

(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 202313606 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：111120214 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 05 月 31 日

(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *C07D487/04 (2006.01)*
A61K31/437 (2006.01) *A61K31/4545 (2006.01)*
A61K31/55 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/06/01 世界智慧財產權組織 PCT/CN2021/097679
2022/04/08 世界智慧財產權組織 PCT/CN2022/085680

(71)申請人：比利時商健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)
比利時

(72)發明人：蔡偉 CAI, WEI (CN)；圖靈 喬納斯 THURING, JOHANNES WILHELMUS J. (NL)；胡爾皮亞 法比恩 HULPIA, FABIAN (BE)；戴 學東 DAI, XUEDONG (US)；厲銘 LI, MING (CN)；鄧向君 DENG, XIANGJUN (CN)；梁超 LIANG, CHAO (CN)；吳 艾莉西亞 NG, ALICIA TEE FUAY (US)；孫圳 SUN, ZHEN (CN)；章志高 ZHANG, ZHIGAO (CN)；丹敏 山繆 DEMIN, SAMUEL DOMINIQUE (BE)；久班科娃 娜塔莉亞 DYUBANKOVA, NATALIA NIKOLAEVNA (BE)；朱弗羅 馬蒂厄 JOUFFROY, MATTHIEU DOMINIQUE (FR)；樂普里 蘇珊 LEPRI, SUSAN (IT)；達維爾 尼可拉斯 DARVILLE, NICOLAS FREDDY J (BE)；潘德 凡內特 PANDE, VINEET (NL)；斯格本斯 溫 SCHEPENS, WIM BERT GRIET (BE)；愛德華斯 詹姆斯 EDWARDS, JAMES PATRICK (US)；克羅利 奧立維爾 QUEROLLE, OLIVIER ALEXIS GEORGES (FR)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 501 頁

(54)名稱

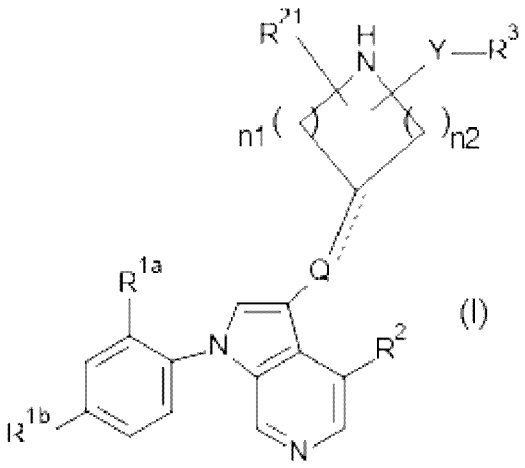
取代的苯基－１Ｈ－吡咯并〔２，３－Ｃ〕吡啶衍生物

(57)摘要

本發明關於可用於在哺乳動物中進行治療和/或預防的藥物試劑，包含此類化合物的藥物組成物，以及它們作為 menin/MLL 蛋白質/蛋白質相互作用抑制劑可用於治療疾病之用途，該等疾病諸如癌症，包括但不限於白血病、骨髓增生異常綜合症（MDS）和骨髓增生性腫瘤（MPN）以及糖尿病。

The present invention relates to pharmaceutical agents useful for therapy and/or prophylaxis in a mammal, pharmaceutical composition comprising such compounds, and their use as menin/MLL protein/protein interaction inhibitors, useful for treating diseases such as cancer, including but not limited to leukemia, myelodysplastic syndrome (MDS), and myeloproliferative neoplasms (MPN); and diabetes.

特徵化學式：



(I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】取代的苯基-1H-吡咯并[2,3-*c*]吡啶衍生物

【英文發明名稱】SUBSTITUTED PHENYL-1H-PYRROLO[2,3-*c*]PYRIDINE DERIVATIVES

【中文】

本發明關於可用於在哺乳動物中進行治療和/或預防的藥物試劑，包含此類化合物的藥物組成物，以及它們作為menin/MLL蛋白質/蛋白質相互作用抑制劑可用於治療疾病之用途，該等疾病諸如癌症，包括但不限於白血病、骨髓增生異常綜合症（MDS）和骨髓增生性腫瘤（MPN）以及糖尿病。

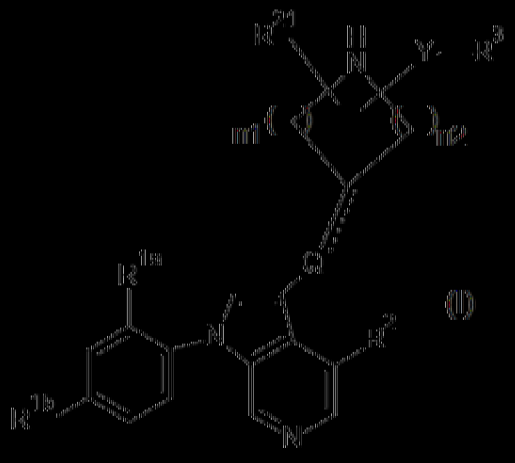
【英文】

The present invention relates to pharmaceutical agents useful for therapy and/or prophylaxis in a mammal, pharmaceutical composition comprising such compounds, and their use as menin/MLL protein/protein interaction inhibitors, useful for treating diseases such as cancer, including but not limited to leukemia, myelodysplastic syndrome (MDS), and myeloproliferative neoplasms (MPN); and diabetes.

【指定代表圖】　　無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】取代的苯基-1H-吡咯并[2,3-*c*]吡啶衍生物

【英文發明名稱】SUBSTITUTED PHENYL-1H-PYRROLO[2,3-*c*]PYRIDINE DERIVATIVES

【技術領域】

【0001】本發明關於可用於在哺乳動物中進行治療和/或預防的藥物試劑，包含此類化合物的藥物組成物，以及它們作為menin/MLL蛋白質/蛋白質相互作用抑制劑可用於治療疾病之用途，該等疾病諸如癌症，包括但不限於白血病、骨髓增生異常綜合症（MDS）和骨髓增生性腫瘤（MPN）以及糖尿病。

【先前技術】

【0002】影響混合譜系白血病基因（*MLL*；*MLL1*；*KMT2A*）的染色體重排導致所有年齡組出現侵襲性急性白血病，並且其中大部分仍然是不治之症，強調了對新穎治療方法之迫切需求。攜帶該等MLL染色體易位的急性白血病表現為淋巴、髓性或雙表型疾病，並且在成人急性白血病中占5%至10%，並且在嬰兒中占大約70%（Marschalek，Br J Haematol [英國血液學雜誌] 2011. 152(2), 141-54；Tomizawa等人，Pediatr Blood Cancer [兒科血液與癌症] 2007. 49(2), 127-32）。

【0003】MLL係在離胺酸4（H3K4）上甲基化組蛋白H3並在多蛋白複合物中起作用的組蛋白甲基轉移酶。使用*Mll1*的可誘導的功能喪失等位基因證明，Mll1在維持造血幹細胞（HSC）和發育B細胞中起重要作用，但是其組蛋白甲基轉移酶活性對於造血係非必要的（Mishra等人，Cell Rep [細胞報告] 2014. 7(4),

1239-47）。

【0004】迄今已報導MLL與多於60種不同配偶體進行融合，並與白血病的形成/進展相關聯（Meyer等人, Leukemia [白血病] 2013. 27, 2165-2176）。有趣的是，MLL的SET（Su(var)3-9，zeste的增強子和trithorax）結構域不保留在嵌合蛋白中，而是被融合配偶體替換（Thiel等人, Bioessays [生物學分析] 2012. 34, 771-80）。藉由融合配偶體募集染色質修飾酶如Dot1L和/或pTEFb複合物導致MLL靶基因（包括作為最突出靶基因的*HOXA*基因（例如*HOXA9*）和*HOX*輔因子*MEIS1*）轉錄和轉錄延伸增強。該等基因的異常表現反過來又阻斷造血分化並增強增殖。

【0005】由1型多發性內分泌瘤形成（*MEN1*）基因編碼的Menin被普遍表現，並且主要位於細胞核中。已經顯示其與許多蛋白質相互作用，並且因此涉及多種細胞過程。對menin功能理解最好的是其作為MLL融合蛋白的致癌輔因子的作用。Menin與保留在所有融合蛋白中的MLL的N末端片段內的兩種模體，即MBM1（menin結合模體1）和MBM2相互作用（Thiel等人, Bioessays [生物學分析] 2012. 34, 771-80）。Menin/MLL相互作用導致了用於晶狀體上皮衍生生長因子（LEDGF）的新的相互作用表面的形成。儘管MLL直接結合LEDGF，但是menin對於MLL與LEDGF之間的穩定相互作用以及經由LEDGF的PWWP結構域的MLL複合物的基因特異性染色質募集係必須的（Cermakova等人, Cancer Res [癌症研究] 2014. 15, 5139-51；Yokoyama和Cleary, Cancer Cell [癌症細胞] 2008. 8, 36-46）。此外，許多遺傳學研究已經顯示，menin係MLL融合蛋白進行致癌性轉化絕對必需的，這表明menin/MLL相互作用可以作為有吸引力的治療性靶標。例如，*Men1*的條件性缺失預防異位表現MLL融合體的骨髓祖細胞中的白血病發生（Chen等人, Proc Natl Acad Sci [美國國家科學院院刊] 2006. 103, 1018-23）。類似地，藉由功能缺失突變對menin/MLL融合相互作用的遺傳破壞消除了MLL

融合蛋白的致癌特性，阻斷了體內白血病的發展，並釋放了對MLL轉化的白血病母細胞的分化阻斷。該等研究還顯示，menin係MLL融合蛋白維持*HOX*基因表現所必需的（Yokoyama等人, Cell [細胞] 2005. 123, 207-18）。另外，已經開發了menin/MLL相互作用的小分子抑制劑，表明此蛋白質/蛋白質相互作用具有成藥性，並且該小分子抑制劑還在AML的臨床前模型中展示出功效（Borkin等人, Cancer Cell [癌細胞] 2015. 27, 589-602；Cierpicki和Grembecka, Future Med Chem [未來醫藥化學] 2014. 6, 447-462）。連同在正常造血期間，menin不是MLL1的必需輔因子（Li等人, Blood [血液] 2013. 122, 2039-2046）的觀察結果一起，該等數據證實了對menin/MLL相互作用進行破壞可以作為治療MLL重排的白血病和其他具有活性*HOX/MEIS1*基因標記的癌症的有希望的新治療方法。例如，在*MLL*基因的5'區域內的內部部分串聯重複（PTD）代表主要發生在原發性和繼發性AML以及髓性發育不良綜合症中的另一個主要畸變。儘管MLL-PTD的分子機制和生物學功能尚未得到充分的瞭解，但影響menin/MLL相互作用的新的治療性靶向策略也可能證明在MLL-PTD相關白血病治療中有效。此外，已經顯示去勢抗性前列腺癌依賴於menin/MLL相互作用（Malik等人, Nat Med [自然醫學雜誌] 2015. 21, 344-52）。

【0006】 MLL蛋白在科學領域中也已知為組蛋白-離胺酸N-甲基轉移酶2A（KMT2A）蛋白（UniProt登錄號Q03164）。

【0007】 若干篇參考文獻描述了靶向 menin-MLL 相互作用的抑制劑：WO 2011029054，J Med Chem [醫藥化學雜誌] 2016, 59, 892-913 描述了噻吩并嘧啶和苯二氮呯衍生物的製備；WO 2014164543 描述了噻吩并嘧啶和噻吩并吡啶衍生物；*Nature Chemical Biology* [自然化學生物學] 2012 年 3 月, *8*, 277-284 和 Ren, J. 等人 *Bioorg Med Chem Lett* [生物有機和藥物化學通訊] (2016), *26(18)*, 4472-4476 描述了噻吩并嘧啶衍生物；*J Med Chem* [醫藥化學雜誌] 2014, *57*, 1543-1556 描述

了羥基和胺基甲基哌啶衍生物；*Future Med Chem* [未來醫藥化學] 2014, *6*, 447-462 綜述了小分子和模擬肽化合物；WO 2016195776 描述了呋喃并[2,3-d]嘧啶、9H-嘌呤、[1,3]噁唑并[5,4-d]嘧啶、[1,3]噁唑并[4,5-d]嘧啶、[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶、噻吩并[2,3-b]吡啶和噻吩并[2,3-d]嘧啶衍生物；WO 2016197027 描述了5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶、5,6,7,8-四氫吡啶并]4,3-d]嘧啶、吡啶并[2,3-d]嘧啶和喹啉衍生物；以及 WO 2016040330 描述了噻吩并嘧啶和噻吩并吡啶化合物。WO 2017192543 描述了作為 Menin 抑制劑的哌啶。WO 2017112768、WO 2017207387、WO 2017214367、WO 2018053267 和 WO 2018024602 描述了 menin-MLL 相互作用的抑制劑。WO 2017161002 和 WO 2017161028 描述了 menin-MLL 的抑制劑。WO 2018050686、WO 2018050684 和 WO 2018109088 描述了 menin-MLL 相互作用的抑制劑。WO 2018226976 描述了用於抑制 menin 與 MLL 蛋白的相互作用之方法和組成物。WO 2018175746 提供了用於血液惡性腫瘤和尤文氏肉瘤（Ewing's sarcoma）的治療方法。WO 2018106818 和 WO 2018106820 提供了促進胰腺細胞增殖之方法。WO 2018153312 揭露了關於藥物化學領域的氮雜螺化合物。WO 2017132398 揭露了包括使表現出 NPM1 突變的白血病細胞與 MLL 與 Menin 之間的相互作用的藥理抑制劑接觸之方法。WO 2019060365 描述了取代的 menin-MLL 抑制劑。WO 2020069027 描述了用 menin 抑制劑治療血液惡性腫瘤。Krivtsov 等人, Cancer Cell [癌細胞] 2019. 第 6 期第 36 卷, 660-673 描述了 menin-MLL 抑制劑。

【0008】 WO 2014199171 揭露了作為 VAP1 抑制劑的化合物。WO 2011113798 和 WO 2013037411 揭露了作為 SSAO 抑制劑的化合物。WO 2011056440 揭露了作為 CCR1 抑制劑的化合物。

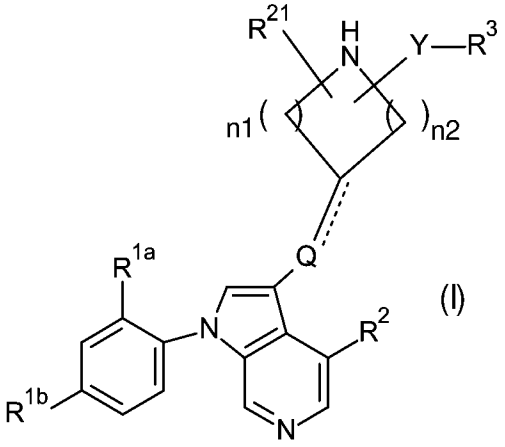
【0009】 WO 2021060453描述了交聯型光學活性二級胺衍生物。

【0010】 WO 2021121327描述了取代的直鏈螺衍生物及其作為menin/MLL

蛋白質/蛋白質相互作用抑制劑之用途。

【發明內容】

【0011】本發明關於新穎的具有式 (I) 之化合物，



(I)

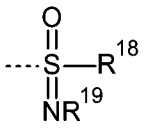
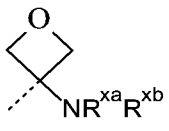
，

及其互變異構物和立體異構形式，其中

Q表示-CHR^{y}-、-O-、-C(=O)-、-NR^{q}-或-CR^{y}=；虛線係在Q表示-CR^{y}=的情況下用於形成雙鍵的視需要的另外鍵；

R^{1a}表示氫；氰基；鹵代；Het；-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}；-S(=O)$_2$-R^{18}；

-C(=O)-O-C$_{1-4}$烷基-NR^{22a}R^{22b}；-C(=O)-O-C$_{1-4}$烷基；


；或

；

R^{18}表示C$_{1-6}$烷基或C$_{3-6}$環烷基；

R^{19}表示氫或C$_{1-6}$烷基；

或者R^{18}和R^{19}結合在一起以形成-(CH$_2$)$_3$-、-(CH$_2$)$_4$-或-(CH$_2$)$_5$-；

Het表示含有一個、兩個或三個O、S或N原子和視需要的羰基部分的單環5或6員芳香族環；其中所述單環5或6員芳香族環視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C$_{1-4}$烷基、C$_{3-6}$環烷基或氰基；

R^{xa}和R^{xb}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；

Het^3；C_{3-6}環烷基；和C_{1-6}烷基；其中視需要所述C_{3-6}環烷基和C_{1-6}烷基被1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、-OC_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷基-OH、鹵代、CF_3、C_{3-6}環烷基、Het^3和$NR^{11c}R^{11d}$；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、氰基和被一個、兩個或三個選自由鹵代和OR^{23}組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、氰基和被一個、兩個或三個各自獨立地選自由鹵代和OR^{23}組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基；

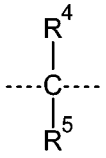
R^{23}表示氫或視需要被一個、兩個或三個鹵代取代的C_{1-4}烷基；

R^{1b}表示氫、F、Cl或-O-C_{1-4}烷基；

R^2表示鹵代、C_{3-6}環烷基、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、氰基或被一個、兩個或三個鹵代取代基取代的C_{1-4}烷基；

R^{21}表示氫或-Y^a-R^{3a}；前提係當R^{21}表示-Y^a-R^{3a}時，-Y^a-R^{3a}和-Y-R^3之一附接至該環的氮原子；

Y和Y^a各自獨立地表示共價鍵或



；

n1選自1和2；

n2選自1、2、3和4；

R^y表示氫、-OH、C_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷基-OH或-C_{1-4}烷基-O-C_{1-4}烷基；

R^q表示氫或C_{1-4}烷基；

R^5表示氫、C_{1-4}烷基或C_{3-6}環烷基；

R^3、R^{3a}和R^4各自獨立地選自由以下組成之群組：Het^1；Het^2；Cy^2；C_{1-8}烷基；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-8}烷基：-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-C(=O)-Het^{6a}、-C(=O)-Het^{6b}、-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-$NR^{xc}R^{xd}$、-$NR^{8a}R^{8b}$、-CF_3、氰基、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、Het^1、Het^2、Ar^1和Cy^2；

R^{xc}表示Cy^1；Het^5；-C_{1-6}烷基-Cy^1；-C_{1-6}烷基-Het^3；-C_{1-6}烷基-Het^4；

或-C_{1-6}烷基-苯基；

R^{xd}表示氫；C_{1-4}烷基；或被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基和氰基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-(C=O)-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和氰基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二

環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-(C=O)-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和氰基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；-(C=O)-C_{1-4}烷基；和被一個、兩個或三個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、氰基、鹵代、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基；

Ar^1表示視需要被一個、兩個或三個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的苯基：C_{1-4}烷基、鹵代、-O-C_{1-4}烷基、-CF_3、-OH、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：R^6、-C(=O)-Cy^1和-C(=O)-R^8；並且其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、Het^{6a}、Het^{6b}、C_{1-4}烷基、側氧基、-$NR^{9a}R^{9b}$和-OH；

Het^2表示C連接的吡唑基、1,2,4-噁二唑基、嗒吡基或三唑基；該等基團可以視需要在一個氮原子上被R^{6a}取代；

R^6和R^{6a}各自獨立地選自由以下組成之群組：

Het^3；Het^4；-C(=O)-NH-Cy^1；-C(=O)-NH-R^8；-C(=O)-Het^{6a}；-C(=O)-$NR^{10d}R^{10e}$；-C(=O)-O-C_{1-4}烷基；-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

視需要被一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的

C_{1-6}烷基：Het^3、Het^4、Het^{6a}、Het^{6b}、Cy^1、-CN、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基、-C(=O)-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基-C_{3-6}環烷基、-C(=O)-OH、-$NR^{11a}R^{11b}$和-NH-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基；以及

視需要被一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：-CN、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基、-C(=O)-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-NH-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基和視需要被一個選自由OH、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基和-NH-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基；

R^8表示氫、-O-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、-O-C_{1-4}烷基、鹵代、氰基、-$NR^{11a}R^{11b}$、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、Het^{3a}和Het^{6a}；

Het^3、Het^{3a}、Het^5和Het^{5a}各自獨立地表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；

其中所述雜環基視需要在一個碳原子上被C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、-$NR^{11a}R^{11b}$或側氧基取代；並且其中所述雜環基視需要在一個氮原子上被C_{1-4}烷基或-(C=O)-C_{1-4}烷基取代；

Het^4和Het^7各自獨立地表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環，或含有一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個氮原子上被C_{1-4}烷基或-(C=O)-O-C_{1-4}烷基取代；並且其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、鹵代、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{11a}R^{11b}$、

C_{1-4}烷基-$NR^{11a}R^{11b}$、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、氰基、-COOH、-NH-C(=O)-O-C_{1-4}烷基、-NH-C(=O)-Cy^3、-NH-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-(C=O)-O-C_{1-4}烷基、-NH-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、Het^{8a}、-C_{1-4}烷基-Het^{8a}、Het^{8b}、Het^9和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；

Het^{6a}、Het^8和Het^{8a}各自獨立地表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、側氧基、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、-NH-C(=O)-Cy^3、-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-O-C_{3-6}環烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、氰基、C_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷基-OH、-O-C_{1-4}烷基、-O-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-O-(C=O)-C_{1-4}烷基；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：-C(=O)-C_{1-4}烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基和-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；

Het^{6b}和Het^{8b}各自獨立地表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的二環N連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、-OH、側氧基、-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、-NH-C(=O)-Cy^3和-O-C_{1-4}烷基；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：-C(=O)-C_{1-4}烷基、-C(=O)-Cy^3、-(C=O)-C_{1-4}烷基-OH、-C(=O)-C_{1-4}烷基-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-C_{1-4}烷基-$NR^{11a}R^{11b}$和C_{1-4}烷基；

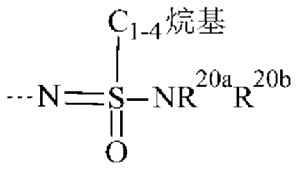
Het^9表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環，或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個氮原子上被C_{1-4}烷基取代；並且其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上

被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、鹵代和C_{1-4}烷基；

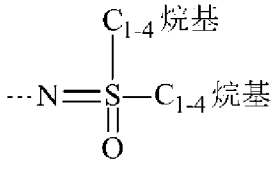
Cy^1表示視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：-OH、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基、-NH-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基和-O-C_{1-4}烷基；

Cy^2表示C_{3-7}環烷基或5至12員飽和碳二環系統；

其中所述C_{3-7}環烷基或所述碳二環系統視需要被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、-C(=O)-Het^{6a}、Het^{6a}、Het^{6b}、-$NR^{9a}R^{9b}$、-OH、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、氰基、



、



以及

被一個或兩個各自獨立地選自由Het^{3a}、Het^{6a}、Het^{6b}和-$NR^{9a}R^{9b}$組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基；

Cy^3表示C_{3-7}環烷基；其中所述C_{3-7}環烷基視需要被一個、兩個或三個鹵代取代基取代；

R^{9a}和R^{9b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-4}烷基；C_{3-6}環烷基；-C(=O)-C_{1-4}烷基；-C(=O)-C_{3-6}環烷基；-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基；Het^5；Het^7；-C_{1-4}烷基-R^{16}；-C(=O)-C_{1-4}烷基-Het^{3a}；-C(=O)-R^{14}；

被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{11a}R^{11b}$和氰基；以及

被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{11a}R^{11b}$和氰基；

R^{11a}、R^{11b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{15a}、R^{15b}、R^{17a}、R^{17b}、R^{20a}、R^{20b}、R^{22a}和R^{22b}各自

獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-4}烷基；

R^{11c}和R^{11d}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-6}烷基和-C(=O)-C_{1-4}烷基；

R^{10a}、R^{10b}和R^{10c}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-4}烷基和C_{3-6}環烷基；

R^{10d}和R^{10e}各自獨立地選自由以下組成之群組：C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基和C_{3-6}環烷基；

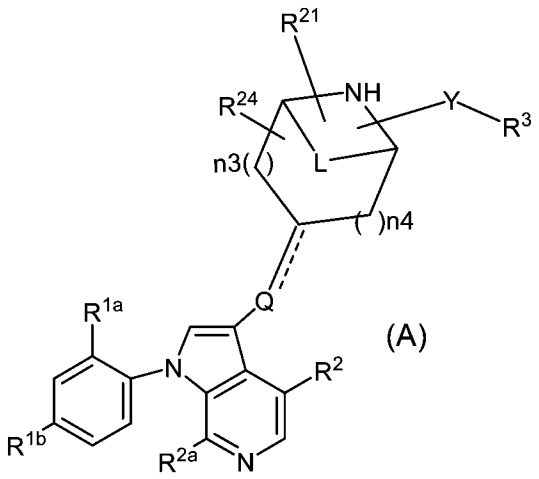
R^{14}表示Het^{5a}；Het^{7}；Het^{8a}；-O-C_{1-4}烷基；-C(=O)$NR^{15a}R^{15b}$；被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：-O-C_{1-4}烷基和鹵代；或被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基：-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{13a}R^{13b}$、鹵代、氰基、-OH、Het^{8a}和Cy^{1}；

R^{16}表示-C(=O)-$NR^{17a}R^{17b}$、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、Het^{5}、Het^{7}或Het^{8}；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0012】 應清楚的是，式 (I) 中的取代基R^{21}和-Y-R^{3}可以附接至它們所附接至的環的任何碳或氮原子，從而替換相同原子上的氫，或者它們可以替換在該部分中不同原子（包括N原子）上的氫原子。從取代基繪製至環系統中的線表明該鍵可以附接至任何合適的環原子上。

【0013】 本發明還關於新穎的具有式 (A) 之化合物，



(A)

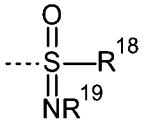
，

及其互變異構物和立體異構形式，其中

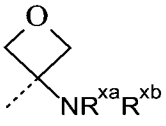
L不存在或表示-CH_2-或-CH_2-CH_2-；

Q表示-CHR^y-、-O-、-C(=O)-、-NR^q-或-CR^y=；虛線係在Q表示-CR^y=的情況下用於形成雙鍵的視需要的另外鍵；

R^{1a}表示氫；氰基；鹵代；Het；-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；-$S(=O)_2$-R^{18}；-C(=O)-O-C_{1-4}烷基-$NR^{22a}R^{22b}$；-C(=O)-O-C_{1-4}烷基；



；或



；

R^{18}表示C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基；

R^{19}表示氫或C_{1-6}烷基；

或者R^{18}和R^{19}結合在一起以形成-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4$-或-$(CH_2)_5$-；

Het表示含有一個、兩個或三個O、S或N原子和視需要的羰基部分的單環5或6員芳香族環；其中所述單環5或6員芳香族環視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基、鹵代或氰基；

R^{xa}和R^{xb}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；

Het^3；C_{3-6}環烷基；和C_{1-6}烷基；其中視需要所述C_{3-6}環烷基和C_{1-6}烷基被1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、-OC_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷基-OH、鹵代、CF_3、C_{3-6}環烷基、Het^3和$NR^{11c}R^{11d}$；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、氰基和被一個、兩個或三個選自由鹵代和OR^{23}組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、氰基和被一個、兩個或三個各自獨立地選自由鹵代和OR^{23}組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基；

R^{23}表示氫或視需要被一個、兩個或三個鹵代取代的C_{1-4}烷基；

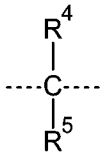
R^{1b}表示氫、F、Cl或-O-C_{1-4}烷基；

R^{2}表示鹵代、C_{3-6}環烷基、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、氰基或被一個、兩個或三個鹵代取代基取代的C_{1-4}烷基；

R^{2a}表示氫或C_{1-4}烷基；

R^{21}表示氫或-Y^{a}-R^{3a}；前提係當R^{21}表示-Y^{a}-R^{3a}時，-Y^{a}-R^{3a}和-Y-R^{3}之一附接至該環的氮原子；

Y和Y^{a}各自獨立地表示共價鍵或



；

n3選自0和1；

n4選自0、1、2和3；

R^y表示氫、-OH、C_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷基-OH或-C_{1-4}烷基-O-C_{1-4}烷基；

R^q表示氫或C_{1-4}烷基；

R^5表示氫、C_{1-4}烷基或C_{3-6}環烷基；

R^3、R^{3a}和R^4各自獨立地選自由以下組成之群組：Het^1；Het^2；Cy^2；C_{1-8}烷基；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-8}烷基：-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-C(=O)-Het^{6a}、-C(=O)-Het^{6b}、-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-$NR^{xc}R^{xd}$、-$NR^{8a}R^{8b}$、-CF_3、氰基、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、Het^1、Het^2、Ar^1和Cy^2；

R^{xc}表示Cy^1；Het^5；-C_{1-6}烷基-Cy^1；-C_{1-6}烷基-Het^3；-C_{1-6}烷基-Het^4；

或-C_{1-6}烷基-苯基；

R^{xd}表示氫；C_{1-4}烷基；或被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基和氰基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-(C=O)-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和氰基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-(C=O)-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和氰基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；-(C=O)-C_{1-4}烷

基；和被一個、兩個或三個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、氰基、鹵代、$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基、$-O-C_{1-4}$烷基、$-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$和$-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$烷基；

Ar^1表示視需要被一個、兩個或三個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的苯基：C_{1-4}烷基、鹵代、$-O-C_{1-4}$烷基、$-CF_3$、-OH、$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基和$-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$；

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：R^6、$-C(=O)-Cy^1$和$-C(=O)-R^8$；並且其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、Het^{6a}、Het^{6b}、C_{1-4}烷基、側氧基、$-NR^{9a}R^{9b}$和-OH；

Het^2表示C連接的吡唑基、1,2,4-噁二唑基、嗒吡基或三唑基；該等基團可以視需要在一個氮原子上被R^{6a}取代；

R^6和R^{6a}各自獨立地選自由以下組成之群組：

Het^3；Het^4；$-C(=O)-NH-Cy^1$；$-C(=O)-NH-R^8$；$-C(=O)-Het^{6a}$；$-C(=O)-NR^{10d}R^{10e}$；$-C(=O)-O-C_{1-4}$烷基；$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基；

視需要被一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：Het^3、Het^4、Het^{6a}、Het^{6b}、Cy^1、-CN、-OH、$-O-C_{1-4}$烷基、$-C(=O)-NH-C_{1-4}$烷基、$-C(=O)-N(C_{1-4}烷基)_2$、$-C(=O)-NH-C_{1-4}$烷基-C_{3-6}環烷基、$-C(=O)-OH$、$-NR^{11a}R^{11b}$和$-NH-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基；以及

視需要被一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的

C_{3-6}環烷基：-CN、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基、-C(=O)-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-NH-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基和視需要被一個選自由OH、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基和-NH-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基；

R^8表示氫、-O-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、-O-C_{1-4}烷基、鹵代、氰基、-$NR^{11a}R^{11b}$、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、Het^{3a}和Het^{6a}；

Het^3、Het^{3a}、Het^5和Het^{5a}各自獨立地表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；

其中所述雜環基視需要在一個碳原子上被C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、-$NR^{11a}R^{11b}$或側氧基取代；並且其中所述雜環基視需要在一個氮原子上被C_{1-4}烷基或-(C=O)-C_{1-4}烷基取代；

Het^4和Het^7各自獨立地表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環，或含有一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個氮原子上被C_{1-4}烷基或-(C=O)-O-C_{1-4}烷基取代；並且其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、鹵代、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{11a}R^{11b}$、C_{1-4}烷基-$NR^{11a}R^{11b}$、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、氰基、-COOH、-NH-C(=O)-O-C_{1-4}烷基、-NH-C(=O)-Cy^3、-NH-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-(C=O)-O-C_{1-4}烷基、-NH-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、Het^{8a}、-C_{1-4}烷基-Het^{8a}、Het^{8b}、Het^9和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；

Het^{6a}、Het^8和Het^{8a}各自獨立地表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各

自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、側氧基、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、-NH-C(=O)-Cy^3、-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-O-C_{3-6}環烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、氰基、C_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷基-OH、-O-C_{1-4}烷基、-O-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-O-(C=O)-C_{1-4}烷基；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：-C(=O)-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；

Het^{6b}和Het^{8b}各自獨立地表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的二環N連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、-OH、側氧基、-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、-NH-C(=O)-Cy^3和-O-C_{1-4}烷基；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：-C(=O)-C_{1-4}烷基、-C(=O)-Cy^3、-(C=O)-C_{1-4}烷基-OH、-C(=O)-C_{1-4}烷基-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-C_{1-4}烷基-$NR^{11a}R^{11b}$和C_{1-4}烷基；

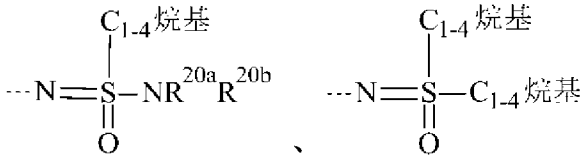
Het^9表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環，或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個氮原子上被C_{1-4}烷基取代；並且其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、鹵代和C_{1-4}烷基；

Cy^1表示視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：-OH、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基、-NH-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、

-S(=O)$_2$-C$_{1-4}$烷基和-O-C$_{1-4}$烷基；

Cy^{2}表示C$_{3-7}$環烷基或5至12員飽和碳二環系統；

其中所述C$_{3-7}$環烷基或所述碳二環系統視需要被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、-C(=O)-Het^{6a}、Het^{6a}、Het^{6b}、-NR^{9a}R^{9b}、-OH、C$_{1-4}$烷基、-O-C$_{1-4}$烷基、氰基、



、

以及

被一個或兩個各自獨立地選自由Het^{3a}、Het^{6a}、Het^{6b}和-NR^{9a}R^{9b}組成之群組的取代基取代的C$_{1-4}$烷基；

Cy^{3}表示C$_{3-7}$環烷基；其中所述C$_{3-7}$環烷基視需要被一個、兩個或三個鹵代取代基取代；

R^{9a}和R^{9b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C$_{1-4}$烷基；C$_{3-6}$環烷基；-C(=O)-C$_{1-4}$烷基；-C(=O)-C$_{3-6}$環烷基；-S(=O)$_2$-C$_{1-4}$烷基；Het^5；Het^7；-C$_{1-4}$烷基-R^{16}；-C(=O)-C$_{1-4}$烷基-Het^{3a}；-C(=O)-R^{14}；

被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C$_{3-6}$環烷基：鹵代、-OH、-O-C$_{1-4}$烷基、-NR^{11a}R^{11b}和氰基；以及

被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C$_{1-4}$烷基：鹵代、-OH、-O-C$_{1-4}$烷基、-NR^{11a}R^{11b}和氰基；

R^{11a}、R^{11b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{15a}、R^{15b}、R^{17a}、R^{17b}、R^{20a}、R^{20b}、R^{22a}和R^{22b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C$_{1-4}$烷基；

R^{11c}和R^{11d}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C$_{1-6}$烷基和-C(=O)-C$_{1-4}$烷基；

R^{10a}、R^{10b}和R^{10c}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C$_{1-4}$烷基和C$_{3-6}$環

烷基；

R^{10d}和R^{10e}各自獨立地選自由以下組成之群組：C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基和C_{3-6}環烷基；

R^{14}表示Het^{5a}；Het^{7}；Het^{8a}；-O-C_{1-4}烷基；-C(=O)$NR^{15a}R^{15b}$；被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：-O-C_{1-4}烷基和鹵代；或被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基：-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{13a}R^{13b}$、鹵代、氰基、-OH、Het^{8a}和Cy^{1}；

R^{16}表示-C(=O)-$NR^{17a}R^{17b}$、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、Het^{5}、Het^{7}或Het^{8}；

R^{24}表示氫或C_{1-4}烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0014】 應清楚的是，式 (A) 中的取代基R^{21}、R^{24}和-Y-R^{3}可以附接至它們所附接至的環的任何碳或氮原子，從而替換相同原子上的氫，或者它們可以替換在該部分中不同原子（包括N原子）上的氫原子。從取代基繪製至環系統中的線表明該鍵可以附接至任何合適的環原子上。

【0015】 本發明還關於藥物組成物，該藥物組成物包含治療有效量的具有式 (I) 之化合物、其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0016】 本發明還關於藥物組成物，該藥物組成物包含治療有效量的具有式 (I) 之化合物、其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，以及藥學上可接受的載體或賦形劑。

【0017】 另外，本發明關於具有式 (I) 之化合物、其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，用於作為藥物使用；並且關於具有式 (I) 之化合物、其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，用於在治療或預防癌症中使用，該癌症包括但不限於白血病、骨髓增生異常綜合症（MDS）和骨髓增生性腫瘤（MPN）以及糖尿病。

【0018】 在特定的實施方式中，本發明關於具有式 (I) 之化合物、其藥學

上可接受的鹽或溶劑化物，用於在治療或預防癌症中使用。

【0019】 在具體的實施方式中，所述癌症選自白血病、淋巴瘤、骨髓瘤或實性瘤癌症（例如前列腺癌、肺癌、乳癌、胰臟癌、大腸癌、肝癌、黑色素瘤和膠質母細胞瘤等）。在一些實施方式中，白血病包括急性白血病、慢性白血病、髓性白血病、骨髓性白血病、淋巴母細胞性白血病、淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病（AML）、慢性骨髓性白血病（CML）、急性淋巴母細胞白血病（ALL）、慢性淋巴球性白血病（CLL）、T細胞前淋巴球白血病（T-PLL）、大顆粒淋巴細胞性白血病、毛細胞白血病（HCL）、MLL重排白血病、MLL-PTD白血病、MLL擴增白血病、MLL陽性白血病、表現出*HOX*/*MEIS1*基因表現標記的白血病等。

【0020】 特別地，根據本發明之化合物及其藥物組成物可用於治療或預防白血病、特別是核磷蛋白（NPM1）突變白血病（例如NPM1c）。

【0021】 在一個實施方式中，具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物可以具有改善的代謝穩定性特性。

【0022】 在一個實施方式中，具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物可以具有延長的體內半衰期（T1/2）。

【0023】 在一個實施方式中，具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物可以具有改善的口服生體可用率。

【0024】 在一個實施方式中，具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物可以減少腫瘤生長例如攜帶MLL（KMT2A）基因重排/改變和/或NPM1突變的腫瘤。

【0025】 在一個實施方式中，具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物可以在延長的時間段內具有改善的體內PD特性，例如在至少16小時的時段內的靶基因（諸如MEIS1）表現的抑制和分化標記物的上調。

【0026】 在一個實施方式中，具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物可以具有改善的安全性概況（例如減少的hERG抑制；改善的心血管安全性）。

【0027】 在一個實施方式中，具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物可以適於Q.D.給藥（每日一次）。

【0028】 本發明還關於具有式 (I) 之化合物、其藥學上可接受的鹽或溶劑化物與另外的藥物試劑的組合用於在治療或預防癌症中使用之用途，該癌症包括但不限於白血病、骨髓增生異常綜合症（MDS）和骨髓增生性腫瘤（MPN）以及糖尿病。

【0029】 此外，本發明關於用於製備根據本發明之藥物組成物之方法，其特徵在於將藥學上可接受的載體與治療有效量的具有式 (I) 之化合物、其藥學上可接受的鹽或溶劑化物充分混合。

【0030】 本發明還關於產品，該產品包含具有式 (I) 之化合物、其藥學上可接受的鹽或溶劑化物以及另外的藥物試劑，作為組合製劑用於同時、單獨或依序在治療或預防癌症中使用，該癌症包括但不限於白血病、骨髓增生異常綜合症（MDS）和骨髓增生性腫瘤（MPN）以及糖尿病。

【0031】 另外，本發明關於治療或預防溫血動物的細胞增殖性疾病之方法，該方法包括向所述動物施用有效量的如本文所定義的具有式 (I) 之化合物、其藥學上可接受的鹽或溶劑化物、或如本文所定義的藥物組成物或組合。

【0032】 針對如本文列出的具有式 (I) 之化合物的本發明之任何方面和本文所述之實施方式也適用於具有式 (A) 之化合物。

【圖式簡單說明】

【0033】 無

【實施方式】

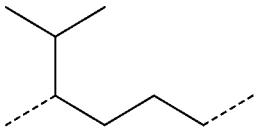
【0034】 如本文所用，術語「鹵代」或「鹵素」表示氟、氯、溴和碘。

【0035】 如本文所用，前綴「C_{x-y}」（其中x和y係整數）係指給定基團中碳原子的數目。因此，C_{1-6}烷基基團含有從1至6個碳原子等等。

【0036】 如本文用作基團或基團的一部分的術語「C_{1-4}烷基」表示具有從1至4個碳原子的直鏈或支鏈飽和烴基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、三級丁基等。

【0037】 類似地，如本文用作基團或基團的一部分的術語「C_{1-6}烷基」表示具有從1至6個碳原子的直鏈或支鏈飽和烴基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、正己基等。

【0038】 類似地，如本文用作基團或基團的一部分的術語「C_{1-8}烷基」表示具有從1至8個碳原子的直鏈或支鏈飽和烴基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、正己基、



等。

【0039】 如本文用作基團或基團的一部分的術語「C_{3-6}環烷基」定義了具有從3至6個碳原子的飽和的環狀烴基，諸如環丙基、環丁基、環戊基和環己基。

【0040】 如本文用作基團或基團的一部分的術語「C_{3-7}環烷基」定義了具有從3至7個碳原子的飽和環狀烴基，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基和環庚基。

【0041】 技術人員將清楚的是，$S(=O)_2$或SO_2表示磺醯基部分。

【0042】 技術人員將清楚的是，CO或C(=O)表示羰基部分。

【0043】 技術人員將清楚的是，基團諸如-NR-表示  。這種基團的實例係-NR[q]-。

【0044】 「含有一個、兩個或三個氮原子和視需要的羰基部分的單環5或6員芳香族環」的非限制性實例包括但不限於吡唑基、咪唑基、吡啶基、嗒吩基、嘧啶基、吡吩基、三吩基或1,2-二氫-2-側氧基-4-吡啶基。

【0045】 技術人員將理解含有一個、兩個或三個氮原子和羰基部分的單環5或6員芳香族環包括但不限於



、 和 。

【0046】 術語「含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基」定義了具有從4至7個環成員並含有至少1個氮原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的完全或部分飽和環狀烴基，該環狀烴基經由氮原子附接至具有式 (I) 之分子的其餘部分。實例係N連接的氮雜環丁烷基、N連接的吡咯啶基、N連接的味啉基、N連接的硫代味啉基、N連接的哌吩基、N連接的1,4-二氮雜環庚烷基、N連接的哌啶基和N連接的1,2,3,6-四氫-吡啶基。結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基的兩個R基團定義類似。

【0047】 術語「含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基」定義了具有從4至7個環成員並含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的完全或部分飽和環狀

烴基，例如像C連接的氮雜環丁烷基、C連接的吡咯啶基、C連接的味啉基、C連接的四氫呋喃基、C連接的硫雜環戊烷基（thiolanyl）、C連接的氧雜環丁烷基、C連接的硫雜環丁烷基、C連接的四氫哌喃基、C連接的四氫硫代哌喃基、C連接的哌啶基、C連接的氮雜環庚烷基、C連接的1,3-二氧戊環基和C連接的1,2,3,6-四氫-吡啶基。

【0048】 為清楚起見，4至7員完全或部分飽和雜環基具有從4至7個包括雜原子的環成員。

【0049】 「含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環」的非限制性實例包括但不限於C連接的吡唑基、C連接的咪唑基、C連接的吡啶基、C連接的三唑基、C連接的嗒哄基、C連接的嘧啶基、C連接的噁唑基、C連接的呋喃基、C連接的異噻唑基、C連接的噻唑基、C連接的噻二唑基、C連接的噁二唑基或C連接的吡哄基。

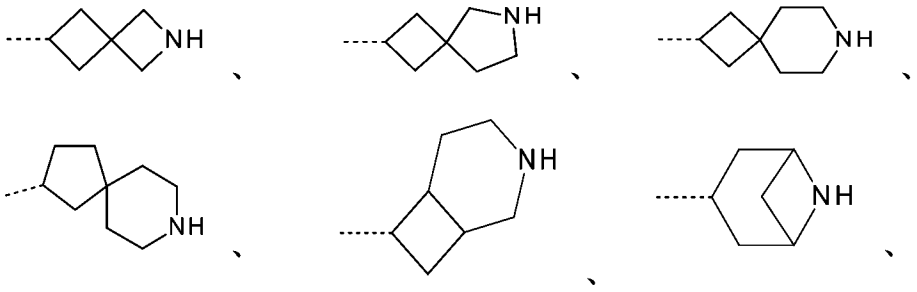
【0050】 在本發明之上下文中，二環6至11員完全或部分飽和雜環基基團包括稠合的、螺和橋接的二環。

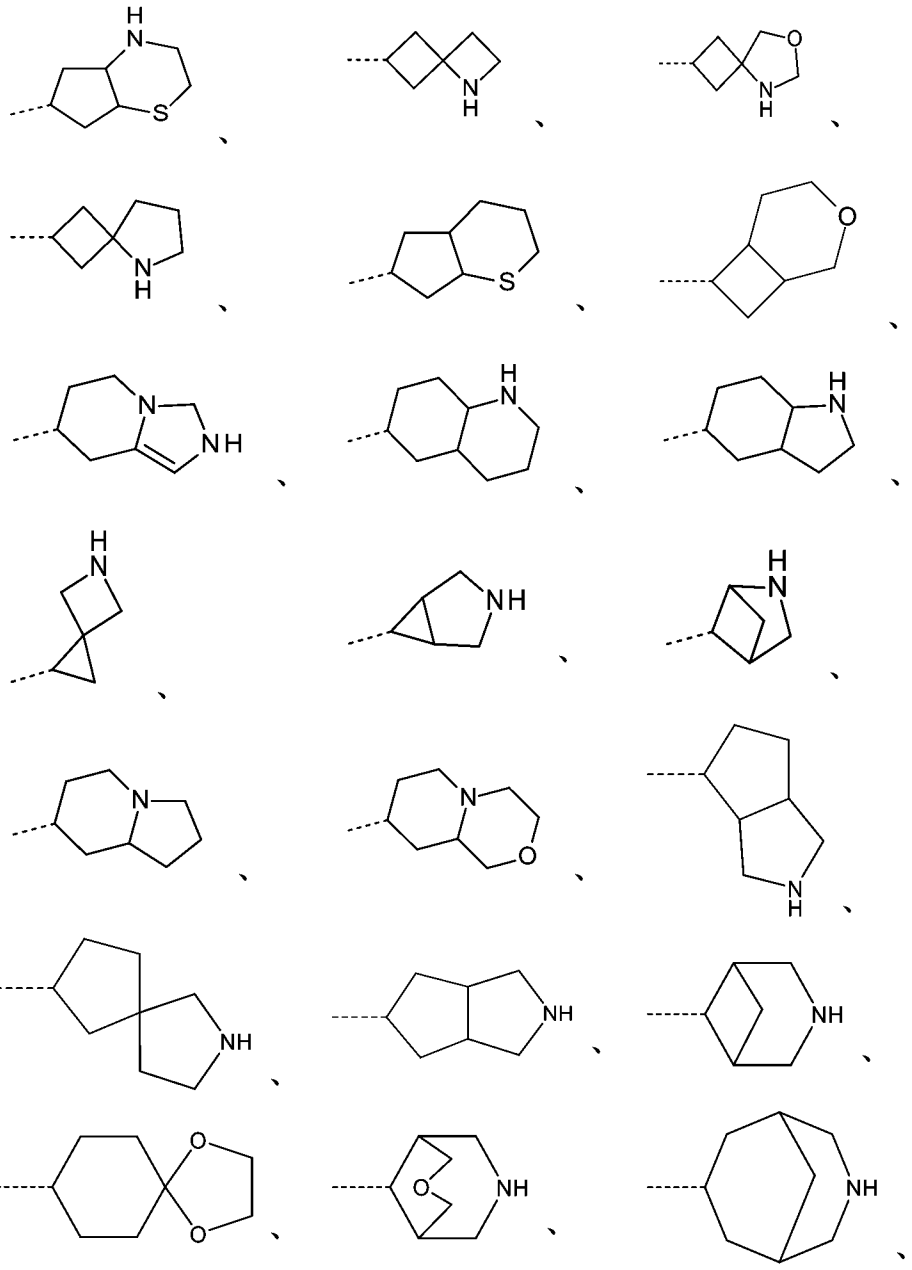
【0051】 稠合二環基團係共用兩個原子和在該等原子之間的鍵的兩個環。

【0052】 螺二環基團係在單一原子處連接的兩個環。

【0053】 橋接的二環基團係共用多於兩個原子的兩個環。

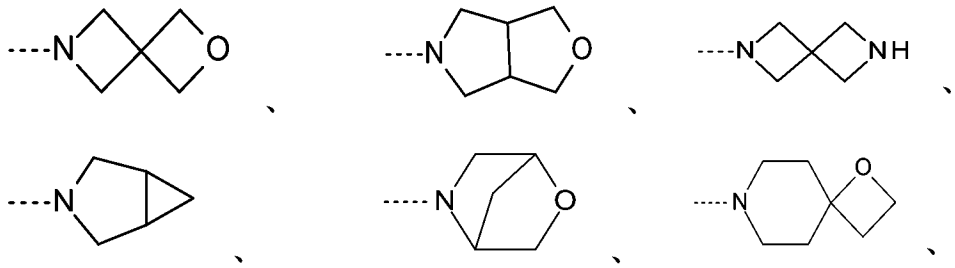
【0054】 含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基的實例包括但不限於

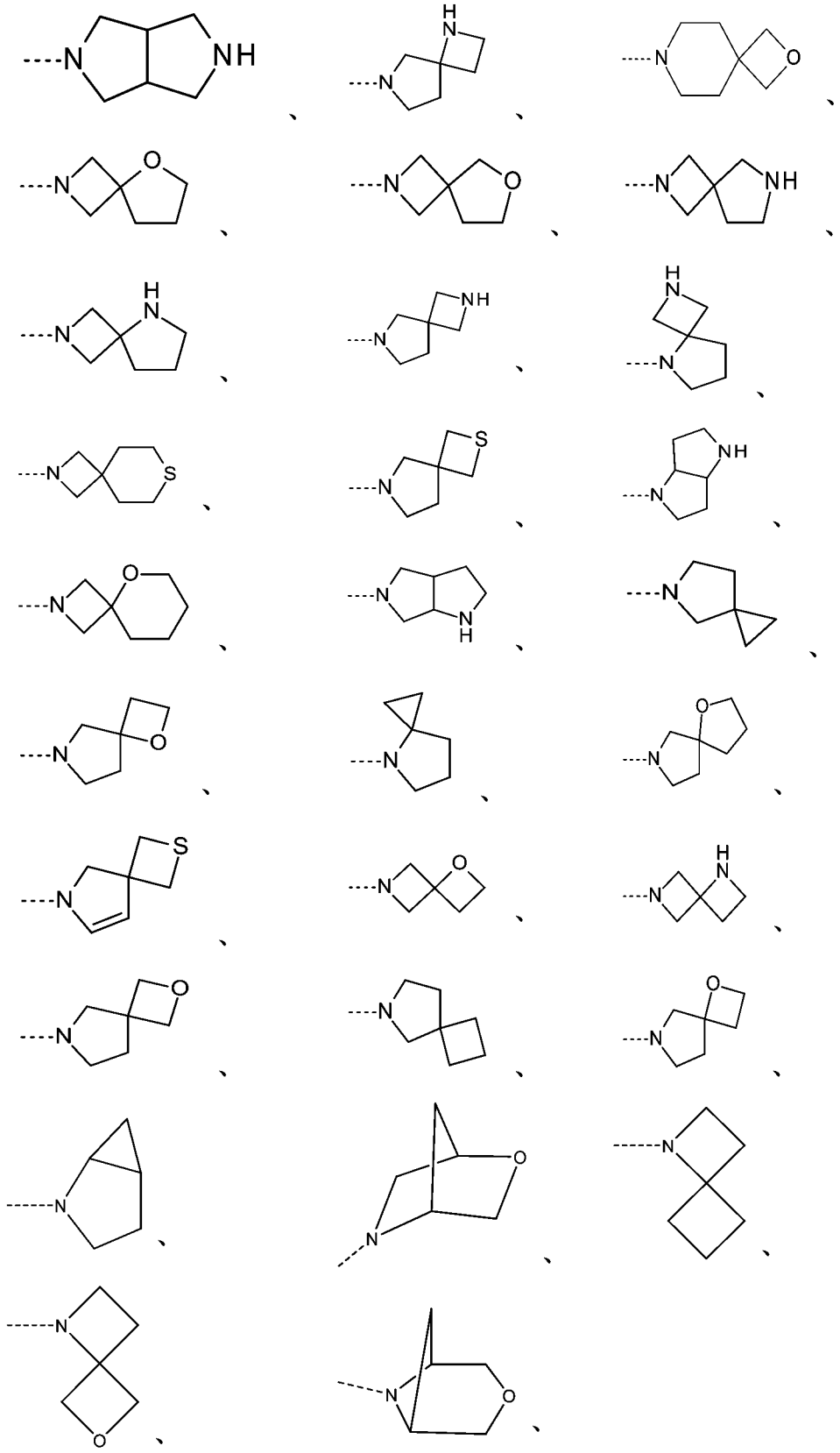




等。

【0055】 含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的二環N連接的6至11員完全或部分飽和雜環基的實例包括但不限於



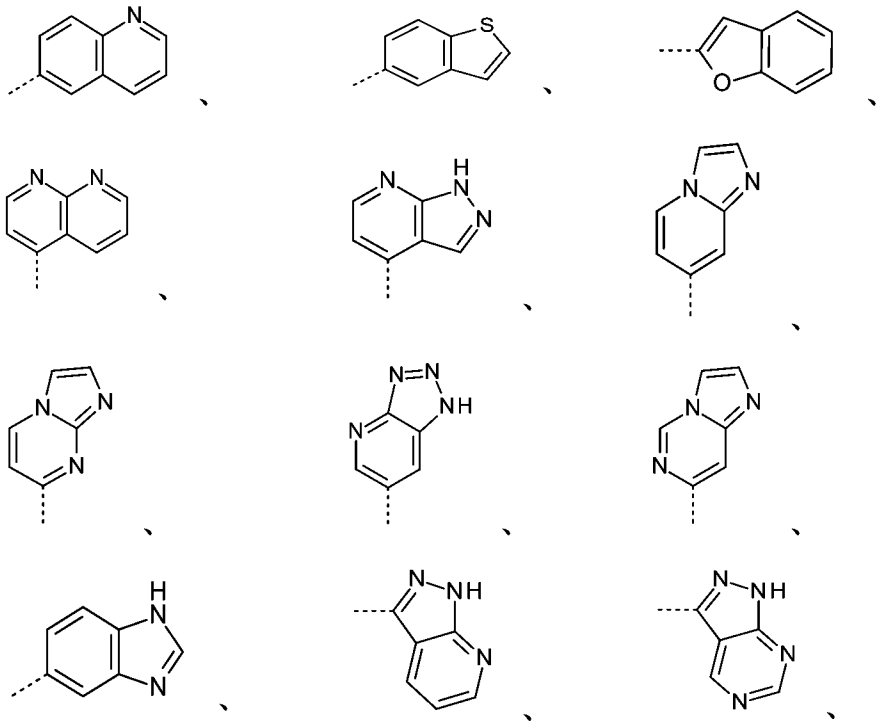


等。

【0056】結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜

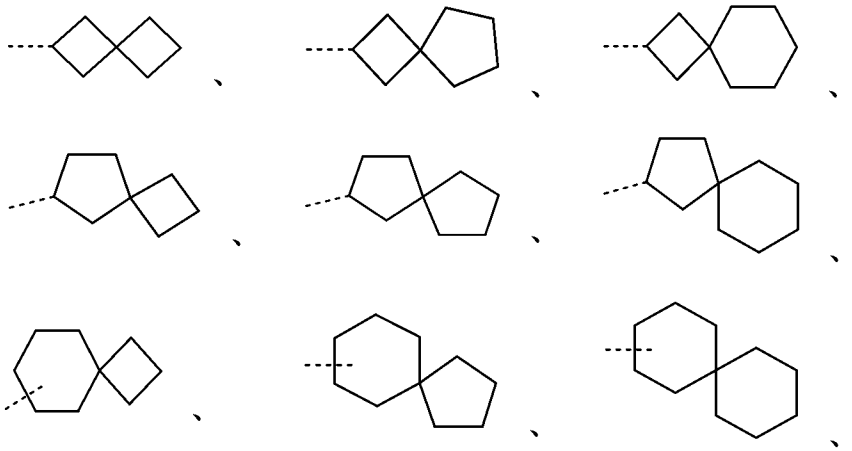
環基的兩個R基團定義類似。

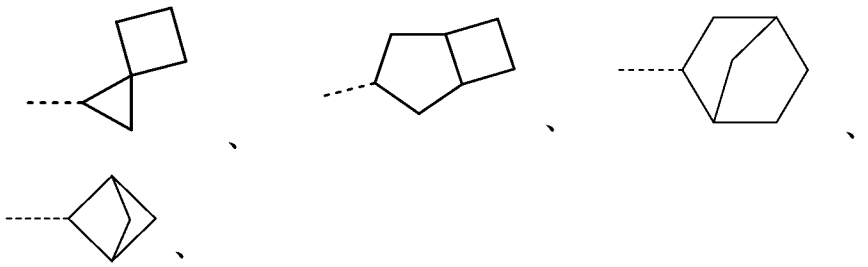
【0057】 含有一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環的實例包括但不限於



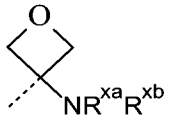
等。

【0058】 如本文所用，「5至12員飽和碳二環」系統定義了具有從5至12個碳原子的飽和稠合、螺和橋接的二環烴系統。「5至12員飽和碳二環」系統的實例包括但不限於





等。

【0059】 每當取代基由化學結構（例如像 

）表示時，「---」表示附接至具有式 (I) 之分子的其餘部分的鍵。

【0060】 當任何變數在任何成分中出現多於一次時，每條定義皆為獨立的。

【0061】 當任何變數在任何式（例如式 (I)）中出現多於一次時，每條定義係獨立的。

【0062】 技術人員將清楚的是，即使未明確提及，當部分（例如雜環基或單環5或6員芳香族環）被選自一組的兩個或更多個取代基（例如一個、兩個或三個取代基）取代時，每個取代基可以獨立地選自所述組。

【0063】 一般來講，每當術語「取代的」用於本發明時，除非另外指明或從上下文係清楚的，否則它意在表明在使用「取代的」表述中指示的原子或基團上的一個或多個氫（特別是從1至4個氫、更特別是從1至3個氫、較佳的是1或2個氫、更較佳的是1個氫）被選自所指示組的選擇項替換，前提係未超過正常的化合價，並且取代產生了化學上穩定的化合物，即足夠穩健以經受住從反應混合物分離至有用的純度的化合物（反應後分離，例如藉由矽膠層析法純化）。在特定的實施方式中，當取代基的數目未明確規定時，取代基的數目係一。

【0064】 取代基和/或變數的組合係可容許的，只要此類組合產生化學上穩定的化合物即可。「穩定的化合物」在此上下文中意在指示足夠穩健以經受住

從反應混合物（反應後分離，例如藉由矽膠層析法純化）分離至有用的純度的化合物。

【0065】 技術人員將理解術語「視需要取代的」意指使用「視需要取代的」表述中指示的原子或基團可以是或可以不是取代的（這分別意指取代的或未取代的）。

【0066】 當一個部分上存在兩個或更多個取代基時，在可能的情況下並且除非另外指明或從上下文係清楚的，該等取代基可以替換相同原子上的氫，或者該等取代基可以替換在該部分不同原子上的氫原子。

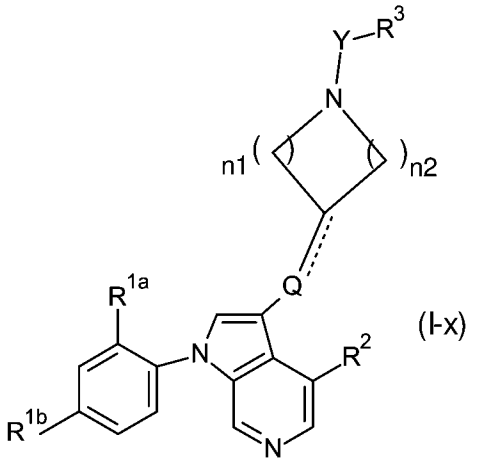
【0067】 在本發明之上下文中，如果沒有另外說明，則「飽和」意指「完全飽和」。

【0068】 除非另外說明或從上下文係清楚的，否則芳香族環和雜環基基團可以藉由任何可用的環碳原子（C連接的）或氮原子（N連接的）附接至具有式 (I) 之分子的其餘部分。

【0069】 除非另外說明或從上下文係清楚的，否則在可能的情況下，芳香族環和雜環基基團可以在根據實施方式的碳和/或氮原子上視需要取代。技術人員將理解在這種情況下，碳和/或氮原子上的氫被此類取代基替換。

【0070】 除非另外說明或從上下文係清楚的，否則變數R^{21}和-Y-R^3可以附接至它們所附接至的環的任何碳或氮原子，前提係當R^{21}表示-Y^a-R^{3a}時，-Y^a-R^{3a}和-Y-R^3之一附接至該環的氮原子。

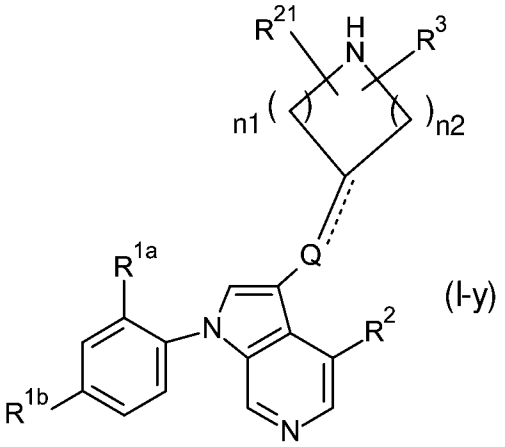
【0071】 例如，在R^{21}表示氫，並且-Y-R^3附接至式 (I) 中環的氮原子的情況下，獲得具有子式 (I-x) 之化合物：



(I-x)

。

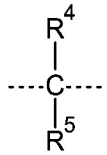
【0072】 在Y在式 (I) 中表示共價鍵的情況下，獲得具有子式 (I-y) 之化合物：



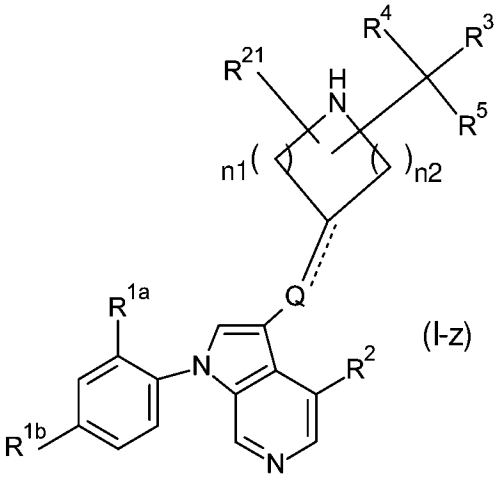
(I-y)

。

【0073】 在Y



【0074】 在式 (I) 中表示 的情況下，獲得具有子式 (I-z) 之化合物：



(I-z)

。

【0075】 如本文所用，術語「受試者」係指係或已經係治療、觀察或實驗的對象的動物、較佳的是哺乳動物（例如貓、狗、靈長類動物或人）、更較佳的是人。

【0076】 如本文所用，術語「治療有效量」意指活性化合物或藥物試劑引發組織系統（動物或人）的生物或醫藥反應的量，該生物或醫藥反應正為研究者、獸醫、醫藥醫生或其他臨床醫生所尋求，包括所治療的疾病或障礙的症狀的減輕或逆轉。

【0077】 術語「組成物」旨在涵蓋包含指定量的指定成分的產品，以及任何直接或間接由指定量的指定成分的組合產生的產品。

【0078】 如本文所用，術語「治療」旨在係指其中可能減緩、中斷、遏制或阻止疾病的進展的所有過程，但未必指示所有症狀都全部消除。

【0079】 如本文所用，術語「（本）發明的一種或多種化合物」或「根據（本）發明的一種或多種化合物」意指包括具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0080】 如本文所用，具有僅顯示為實線並且不顯示為實楔形鍵或虛楔形鍵的鍵的任何化學式，或另外指明為圍繞一個或多個原子具有特別組態（例如 *R*、*S*）的任何化學式設想每種可能的立體異構物、或兩種或更多種立體異構物的混

合物。

【0081】 在上文和下文中，術語「一種或多種具有式 (I) 之化合物」意指包括其互變異構物和其立體異構形式。

【0082】 術語「立體異構物」、「立體異構形式」或「立體化學異構形式」在上文或下文中可互換地使用。

【0083】 本發明包括本發明之化合物呈純立體異構物或呈兩種或更多種立體異構物的混合物的所有立體異構物。

【0084】 鏡像異構物為彼此不可重疊的鏡像的立體異構物。鏡像異構物對的 1 : 1 混合物係外消旋物或外消旋混合物。

【0085】 阻轉異構物（atropisomer）（或限制組態異構物（atropoisomer））係具有特定空間組態的立體異構物，該特定空間組態由大空間位阻所致的圍繞單鍵受限制的旋轉所產生。具有式 (I) 之化合物的所有阻轉異構形式旨在包括在本發明之範圍內。

【0086】 非鏡像異構物（或非鏡像立體異構物）為不是鏡像異構物的立體異構物，即它們並非為鏡像關係。如果化合物含有雙鍵，則取代基可以呈 *E* 或 *Z* 組態。

【0087】 二價環狀飽和或部分飽和基上的取代基可以具有順式組態或反式組態；例如，如果化合物含有二取代的環烷基基團，則取代基可以呈順式組態或反式組態。

【0088】 因此，本發明包括鏡像異構物、阻轉異構物、非鏡像異構物、外消旋物、*E* 異構物、*Z* 異構物、順式異構物、反式異構物及其混合物，只要化學上可能即可。

【0089】 所有那些術語（即鏡像異構物、阻轉異構物、非鏡像異構物、外消旋物、*E* 異構物、*Z* 異構物、順式異構物、反式異構物及其混合物）的含義係

熟悉該項技術者已知的。

【0090】 絕對組態係根據卡恩-英戈爾德-普雷洛格（Cahn-Ingold-Prelog）系統指定的。不對稱原子處的組態由 *R* 或 *S* 指定。絕對組態未知的已拆分的立體異構物可以根據它們旋轉平面偏振光的方向而由 (+) 或 (-) 指定。例如，絕對組態未知的已拆分的鏡像異構物可以根據它們旋轉平面偏振光的方向而由 (+) 或 (-) 指定。

【0091】 當鑒定具體的立體異構物時，這意指所述立體異構物基本上不含其他立體異構物，即與少於 50%、較佳的是少於 20%、更較佳的是少於 10%、甚至更較佳的是少於 5%、特別是少於 2%並且最較佳的是少於 1%的其他立體異構物相關聯。因此，當具有式 (I) 之化合物例如被指定為 (*R*) 時，這意指該化合物基本上不含 (*S*) 異構物；當具有式 (I) 之化合物例如被指定為 *E* 時，這意指該化合物基本上不含 *Z* 異構物；當具有式 (I) 之化合物例如被指定為順式時，這意指該化合物基本上不含反式異構物。

【0092】 一些根據式 (I) 之化合物還能以其互變異構形式存在。儘管在以上式 (I) 中未明確表示，但是此類形式在它們可能存在的情況下旨在包括在本發明之範圍內。由此得出，單一化合物可以以立體異構和互變異構形式兩者存在。

【0093】 藥學上可接受的鹽包括酸加成鹽和鹼加成鹽。此類鹽可以藉由常規手段，例如藉由使游離酸或游離鹼形式與一個或多個當量的適當的鹼或酸、視需要在溶劑中或在其中該鹽不可溶的介質中進行反應，之後使用標準技術（例如，在真空中，藉由冷凍乾燥或藉由過濾）去除所述溶劑或所述介質來形成。鹽還可以藉由例如使用合適的離子交換樹脂將呈鹽形式的本發明之化合物的反離子與另一種反離子進行交換來製備。

【0094】 如在上文或下文中所提及的藥學上可接受的鹽意在包含具有式 (I) 之化合物及其溶劑化物能夠形成的有治療活性的無毒的酸鹽和鹼鹽形式。

【0095】 適當的酸包括例如無機酸，諸如氫鹵酸（例如鹽酸或氫溴酸）、硫酸、硝酸、磷酸以及類似酸；或有機酸，例如像乙酸、丙酸、羥基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸（即乙二酸）、丙二酸、琥珀酸（即丁二酸）、馬來酸、富馬酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、環己胺磺酸、水楊酸、對胺基水楊酸、雙羥萘酸以及類似酸。相反地，可以藉由用適當的鹼處理將所述鹽形式轉化為游離鹼形式。

【0096】 還可以藉由用適當的有機和無機鹼處理將含有酸性質子的具有式 (I) 之化合物及其溶劑化物轉化為它們的無毒金屬或胺鹽形式。

【0097】 適當的鹼鹽形式包括例如銨鹽，鹼金屬及鹼土金屬鹽例如鋰、鈉、鉀、銫、鎂、鈣鹽等，與有機鹼（例如一級、二級及三級脂肪族及芳香族胺，諸如甲胺、乙胺、丙胺、異丙胺、四種丁胺異構物、二甲胺、二乙胺、二乙醇胺、二丙胺、二異丙胺、二正丁胺、吡咯啶、哌啶、味啉、三甲胺、三乙胺、三丙胺、□昆啶、吡啶、喹啉和異喹啉）的鹽；苄星（benzathine）、N-甲基-D-葡糖胺、海巴明鹽以及與胺基酸（例如像精胺酸、離胺酸等）的鹽。相反地，可以藉由用酸處理將該鹽形式轉化為游離酸形式。

【0098】 術語「前驅藥」包括任何化合物，該任何化合物在口服或腸胃外施用（特別是口服施用）後，在體內代謝成實驗上可檢測的量的（更）有活性的形式，並且是在預定的時間內（例如在0.5與24小時之間的給藥間隔，或例如在6與24小時之間的給藥間隔內（即每日一至四次））。為了避免疑問，術語「腸胃外」施用包括除了口服施用外所有的施用形式，特別是靜脈內（IV）、肌內（IM）、和皮下（SC）注射。

【0099】 前驅藥可以按以下的方式藉由修飾存在於化合物上的官能基來製備，該方式使得當向哺乳動物受試者施用此類前驅藥時，該等修飾在體內被切割。典型地，藉由合成具有前驅藥取代基的母體化合物來實現該等修飾。一

般來講，前驅藥包括化合物，其中羥基、胺基、巯基、羧基或羰基基團被鍵合至在體內可以被切割的任何基團上以分別再生成游離的羥基、胺基、巯基、羧基或羰基基團。

【0100】 前驅藥的實例包括但不限於羥基官能基的酯和胺基甲酸酯、羧基官能基的酯基、N-醯基衍生物和N-曼尼希鹼。有關前驅藥的一般資訊可以例如在Bundegaard, H.「Design of Prodrugs [前驅藥的設計]」第l-92頁, Elesevier [愛思唯爾出版社], New York-Oxford [紐約牛津] (1985)中找到。

【0101】 術語溶劑化物包括具有式 (I) 之化合物能夠形成的其溶劑加成形式以及其鹽。此類溶劑加成形式的實例係例如水合物、醇化物等。

【0102】 如在以下描述之方法中製備的本發明之化合物可以合成為鏡像異構物的混合物形式、特別是鏡像異構物的外消旋混合物，該等鏡像異構物可以遵循本領域中已知的拆分程序相互分離。分離具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物的鏡像異構形式的方式涉及使用手性固定相的液相層析法。所述純立體化學異構形式還可以衍生自適當起始材料的相應的純立體化學異構形式，前提係反應立體定向地發生。較佳的是，如果一種具體的立體異構物係所希望的，則所述化合物將藉由立體定向製備方法來合成。該等方法將有利地採用鏡像異構物純的起始材料。

【0103】 如本文所用，術語「鏡像異構物純的」意指產物含有按重量計至少80%的一種鏡像異構物和按重量計20%或更少的另一種鏡像異構物。較佳的是該產物含有按重量計至少90%的一種鏡像異構物和按重量計10%或更少的另一種鏡像異構物。在最較佳的實施方式中，術語「鏡像異構物純的」意指組成物含有按重量計至少99%的一種鏡像異構物和1%或更少的另一種鏡像異構物。

【0104】 本發明還涵蓋本發明之同位素標記的化合物，該等同位素標記的化合物與本文列舉的那些相同，但是事實上一個或多個原子被原子質量或質量

數不同於自然中通常發現（或自然中發現的最多的那一個）的原子質量或質量數的原子所替換。

【0105】 如本文所指定的任何具體的原子或元素的所有同位素和同位素混合物均設想在本發明之化合物的範圍內，不論係天然存在的或係合成產生的，不論具有天然豐度或呈同位素富集的形式。可以摻入至本發明之化合物中的示例性同位素包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素，如 ^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{122}I、^{123}I、^{125}I、^{131}I、^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br 和 ^{82}Br。較佳的是，同位素選自由以下組成的組：^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C 和 ^{18}F。較佳的是，同位素選自 ^{2}H、^{3}H、^{11}C 和 ^{18}F 的組。更較佳的是，同位素係 ^{2}H、^{3}H 或 ^{13}C。更較佳的是，同位素係 ^{2}H 或 ^{13}C。更較佳的是，同位素係 ^{2}H。特別地，氘化的化合物和富含 ^{13}C 的化合物旨在包括在本發明之範圍內。特別地，氘化的化合物旨在包括在本發明之範圍內。

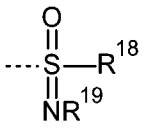
【0106】 本發明之某些同位素標記的化合物（例如，用^{3}H和^{14}C標記的那些）例如在底物組織分佈測定中可以是有用的。氚化（^{3}H）和碳-l4（^{14}C）同位素因其製備容易和可檢測性而是有用的。此外，用更重同位素（如氘）（即，^{2}H）取代可以提供由於更大的代謝穩定性而產生的某些治療性優點（例如，增加的體內半衰期或降低的劑量需求）並且因此在一些環境下可以是較佳的。正電子發射同位素（諸如^{15}O、^{13}N、^{11}C和^{18}F）對於正電子發射斷層術（PET）研究係有用的。癌症中的PET成像在幫助定位和鑒定腫瘤、對疾病分期並確定合適的治療方法方面有效用。人癌細胞過表現許多受體或蛋白質，該等受體或蛋白質係潛在的疾病特異性分子靶標。以高親和力和特異性結合腫瘤細胞上的此類受體或蛋白質的放射標記的示蹤劑具有診斷成像和靶向放射性核素治療的巨大潛力（Charron，Carlie L.等人，Tetrahedron Lett.[四面體通訊] 2016, 57(37), 4119-4127）。另外，靶特異性PET放射性示蹤劑可以用作生物標記物來檢查和

評價病理學，例如藉由測量靶標表現和治療反應（Austin R.等人，Cancer Letters [癌症通訊] (2016)，doi: 10.1016/j.canlet.2016.05.008）。

【0107】本發明特別關於如本文所定義的具有式 (I) 之化合物及其互變異構物和立體異構形式，其中

Q表示-CHR^{y}-或-CR^{y}=；虛線係在Q表示-CR^{y}=的情況下用於形成雙鍵的視需要的另外鍵；

R^{1a}表示氫；鹵代；-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}；-S(=O)$_2$-R^{18}；-C(=O)-O-C$_{1-4}$烷基；或



；

R^{18}表示C$_{1-6}$烷基；

R^{19}表示氫或C$_{1-6}$烷基；

或者R^{18}和R^{19}結合在一起以形成-(CH$_2$)$_3$-、-(CH$_2$)$_4$-或-(CH$_2$)$_5$-；

R^{xa}和R^{xb}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；

Het^{3}；C$_{3-6}$環烷基；和C$_{1-6}$烷基；其中視需要所述C$_{3-6}$環烷基和C$_{1-6}$烷基被1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、-OC$_{1-4}$烷基和-C$_{1-4}$烷基-OH；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C$_{1-4}$烷基、-OH、-O-C$_{1-4}$烷基和被一個、兩個或三個OR^{23}取代的C$_{1-4}$烷基；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；其

中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個-OH取代基取代；

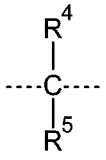
R^{23}表示氫或C_{1-4}烷基；

R^{1b}表示F或-O-C_{1-4}烷基；

R^2表示鹵代、C_{1-4}烷基或被一個、兩個或三個鹵代取代基取代的C_{1-4}烷基；

R^{21}表示氫或-Y^a-R^{3a}；前提係當R^{21}表示-Y^a-R^{3a}時，-Y^a-R^{3a}和-Y-R^3之一附接至該環的氮原子；

Y和Y^a各自獨立地表示共價鍵或



；

R^5表示氫；

n1選自1和2；

n2選自1、2和3；

R^y表示氫；

R^3、R^{3a}和R^4各自獨立地選自由以下組成之群組：Het^1；C_{1-8}烷基；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-8}烷基：-C(=O)-Het^{6a}、-C(=O)-Het^{6b}、-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基、-$NR^{xc}R^{xd}$、-$NR^{8a}R^{8b}$、-CF_3、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、Het^1、Het^2、Ar^1和Cy^2；

R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：-(C=O)-C_{1-4}烷基和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原

子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：-(C=O)-C_{1-4}烷基和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；-(C=O)-C_{1-4}烷基；和被一個、兩個或三個-O-C_{1-4}烷基取代的C_{1-6}烷基；

Ar^1表示視需要被一個、兩個或三個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的苯基：C_{1-4}烷基和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：R^6、-C(=O)-Cy^1和-C(=O)-R^8；並且其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、C_{1-4}烷基、側氧基和-OH；

Het^2表示C連接的吡唑基、1,2,4-噁二唑基、嗒吡基或三唑基；

R^6選自由以下組成之群組：Het^3；Het^4；-C(=O)-NH-Cy^1；-C(=O)-NH-R^8；-C(=O)-Het^{6a}；-C(=O)-$NR^{10d}R^{10e}$；-C(=O)-O-C_{1-4}烷基；-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

視需要被一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：Het^{6a}、Het^{6b}和-OH；

R^8表示氫、-O-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、-O-C_{1-4}烷基、氰基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和Het^{3a}；

Het^3和Het^{3a}各自獨立地表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和

N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮原子上被-(C=O)-C_{1-4}烷基取代；

Het^4表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；

Het^{6a}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：-C(=O)-C_{1-4}烷基和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

Het^{6b}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的二環N連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被-C(=O)-C_{1-4}烷基取代；

Cy^1表示視需要被一個、兩個或三個-OH取代的C_{3-6}環烷基；

Cy^2表示C_{3-7}環烷基或5至12員飽和碳二環系統；

其中所述C_{3-7}環烷基或所述碳二環系統視需要被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、-C(=O)-Het^{6a}、Het^{6a}、Het^{6b}、-$NR^{9a}R^{9b}$、-OH和C_{1-4}烷基；

R^{9a}和R^{9b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-4}烷基；-C(=O)-C_{1-4}烷基；-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；和-C(=O)-R^{14}；

R^{10a}、R^{10b}和R^{10c}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-4}烷基；

R^{10d}和R^{10e}各自獨立地選自由以下組成之群組：C_{1-4}烷基和-O-C_{1-4}烷基；

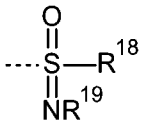
R^{14}表示-O-C_{1-4}烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0108】 本發明特別關於如本文所定義的具有式 (I) 之化合物及其互變異構物和立體異構形式，其中

Q表示-CHR^{y}-；

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；-$S(=O)_2$-R^{18}；-C(=O)-O-C_{1-4}烷基；或



；

R^{18}表示C_{1-6}烷基；

R^{19}表示氫或C_{1-6}烷基；

或者R^{18}和R^{19}結合在一起以形成-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4$-或-$(CH_2)_5$-；

R^{xa}和R^{xb}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；

Het^3；C_{3-6}環烷基；和C_{1-6}烷基；其中視需要所述C_{3-6}環烷基和C_{1-6}烷基被1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、-OC_{1-4}烷基和-C_{1-4}烷基-OH；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、-OH、-O-C_{1-4}烷基和被一個、兩個或三個OR^{23}取代的C_{1-4}烷基；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二

環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個-OH取代基取代；

R^{23}表示氫或C_{1-4}烷基；

R^{1b}表示F或-O-C_{1-4}烷基；

R^2表示鹵代、C_{1-4}烷基或被一個、兩個或三個鹵代取代基取代的C_{1-4}烷基；

R^{21}表示氫或-Y^a-R^{3a}；前提係當R^{21}表示-Y^a-R^{3a}時，-Y^a-R^{3a}和-Y-R^3之一附接至該環的氮原子；

Y和Y^a表示共價鍵；

n1選自1和2；

n2選自1、2和3；

R^y表示氫；

R^3和R^{3a}各自獨立地選自由以下組成之群組：Het^1；C_{1-8}烷基；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-8}烷基：-C(=O)-Het^{6a}、-C(=O)-Het^{6b}、-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基、-$NR^{xc}R^{xd}$、-$NR^{8a}R^{8b}$、-CF_3、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、Het^1、Het^2、Ar^1和Cy^2；

R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：-(C=O)-C_{1-4}烷基和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：

-(C=O)-C_{1-4}烷基和-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；-(C=O)-C_{1-4}烷基；和被一個、兩個或三個-O-C_{1-4}烷基取代的C_{1-6}烷基；

Ar^1表示視需要被一個、兩個或三個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的苯基：C_{1-4}烷基和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：R^6、-C(=O)-Cy^1和-C(=O)-R^8；並且其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、C_{1-4}烷基、側氧基和-OH；

Het^2表示C連接的吡唑基、1,2,4-噁二唑基、嗒吡基或三唑基；

R^6選自由以下組成之群組：Het^3；Het^4；-C(=O)-NH-Cy^1；-C(=O)-NH-R^8；-C(=O)-Het^{6a}；-C(=O)-$NR^{10d}R^{10e}$；-C(=O)-O-C_{1-4}烷基；-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基；

視需要被一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：Het^{6a}、Het^{6b}和-OH；

R^8表示氫、-O-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、-O-C_{1-4}烷基、氰基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基和Het^{3a}；

Het^3和Het^{3a}各自獨立地表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮原子上被-(C=O)-C_{1-4}烷基取代；

Het^4表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基和$-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$；

Het^{6a}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代和$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：$-C(=O)-C_{1-4}$烷基和$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基；

Het^{6b}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的二環N連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被$-C(=O)-C_{1-4}$烷基取代；

Cy^1表示視需要被一個、兩個或三個-OH取代的C_{3-6}環烷基；

Cy^2表示C_{3-7}環烷基或5至12員飽和碳二環系統；

其中所述C_{3-7}環烷基或所述碳二環系統視需要被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、$-C(=O)-Het^{6a}$、Het^{6a}、Het^{6b}、$-NR^{9a}R^{9b}$、-OH和C_{1-4}烷基；

R^{9a}和R^{9b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；

C_{1-4}烷基；$-C(=O)-C_{1-4}$烷基；$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基；和$-C(=O)-R^{14}$；

R^{10a}、R^{10b}和R^{10c}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-4}烷基；

R^{10d}和R^{10e}各自獨立地選自由以下組成之群組：C_{1-4}烷基和$-O-C_{1-4}$烷基；

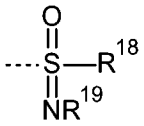
R^{14}表示$-O-C_{1-4}$烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0109】 本發明特別關於如本文所定義的具有式 (I) 之化合物及其互變異構物和立體異構形式，其中

Q表示-CHR^{y}-；

R^{1a}表示-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}；-S(=O)$_2$-R^{18}；-C(=O)-O-C$_{1-4}$烷基；或



；

R^{18}表示C$_{1-6}$烷基；

R^{19}表示氫或C$_{1-6}$烷基；

或者R^{18}和R^{19}結合在一起以形成-(CH$_2$)$_3$-；

R^{xa}和R^{xb}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；

Het^{3}；C$_{3-6}$環烷基；和C$_{1-6}$烷基；其中視需要所述C$_{3-6}$環烷基和C$_{1-6}$烷基被1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、-OC$_{1-4}$烷基和-C$_{1-4}$烷基-OH；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C$_{1-4}$烷基、-OH、-O-C$_{1-4}$烷基和被一個、兩個或三個OR^{23}取代的C$_{1-4}$烷基；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個-OH取代基取代；

R^{23}表示氫或C$_{1-4}$烷基；

R^{1b}表示F或-O-C_{1-4}烷基；

R^2表示鹵代、C_{1-4}烷基或被一個、兩個或三個鹵代取代基取代的C_{1-4}烷基；

R^{21}表示氫或-Y^a-R^{3a}；前提係當R^{21}表示-Y^a-R^{3a}時，-Y^a-R^{3a}和-Y-R^3之一附接至該環的氮原子；

Y和Y^a各自獨立地表示共價鍵；

n1選自1和2；

n2選自1、2和3；

R^y表示氫；

R^3和R^{3a}各自獨立地選自由以下組成之群組：Het^1；C_{1-8}烷基；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-8}烷基：-C(=O)-Het^{6a}、-C(=O)-Het^{6b}、-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基、-$NR^{xc}R^{xd}$、-$NR^{8a}R^{8b}$、-CF_3、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、Het^1、Het^2、Ar^1和Cy^2；

R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：-(C=O)-C_{1-4}烷基和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個-(C=O)-C_{1-4}烷基取代；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；-(C=O)-C_{1-4}烷基；和被一個、兩個或三個-O-C_{1-4}烷基取代的C_{1-6}烷基；

Ar^1表示視需要被一個、兩個或三個-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$取代的苯基；

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：R^6、-C(=O)-Cy^1和-C(=O)-R^8；並且其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、C_{1-4}烷基、側氧基和-OH；

Het^2表示C連接的吡唑基、1,2,4-噁二唑基或嗒吡基；

R^6選自由以下組成之群組：Het^3；Het^4；-C(=O)-NH-Cy^1；-C(=O)-NH-R^8；-C(=O)-Het^{6a}；-C(=O)-$NR^{10d}R^{10e}$；-C(=O)-O-C_{1-4}烷基；-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

視需要被一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：Het^{6a}、Het^{6b}和-OH；

R^8表示氫、-O-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、-O-C_{1-4}烷基、氰基和Het^{3a}；

Het^3和Het^{3a}各自獨立地表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮原子上被-(C=O)-C_{1-4}烷基取代；

Het^4表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$取代；

Het^{6a}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子

可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個鹵代取代；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：-C(=O)-C_{1-4}烷基和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

Het^{6b}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的二環N連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被-C(=O)-C_{1-4}烷基取代；

Cy^1表示視需要被一個、兩個或三個-OH取代的C_{3-6}環烷基；

Cy^2表示C_{3-7}環烷基或5至12員飽和碳二環系統；

其中所述C_{3-7}環烷基或所述碳二環系統視需要被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、-C(=O)-Het^{6a}、Het^{6a}、Het^{6b}、-$NR^{9a}R^{9b}$、-OH和C_{1-4}烷基；

R^{9a}和R^{9b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-4}烷基；-C(=O)-C_{1-4}烷基；-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；和-C(=O)-R^{14}；

R^{10a}、R^{10b}和R^{10c}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-4}烷基；

R^{10d}和R^{10e}各自獨立地選自由以下組成之群組：C_{1-4}烷基和-O-C_{1-4}烷基；

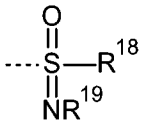
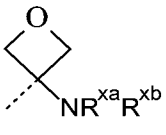
R^{14}表示-O-C_{1-4}烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0110】 本發明特別關於如本文所定義的具有式 (I) 之化合物及其互變異構物和立體異構形式，其中

Q表示-CHR^y-或-CR^y=；虛線係在Q表示-CR^y=的情況下用於形成雙鍵的視需要的另外鍵；

R^{1a}表示氫；鹵代；-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；-$S(=O)_2$-R^{18}；-C(=O)-O-C_{1-4}烷基；


；或

；

R^{18}表示C_{1-6}烷基；

R^{19}表示氫或C_{1-6}烷基；

或者R^{18}和R^{19}結合在一起以形成-$(CH_2)_3$-；

R^{xa}和R^{xb}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；

Het^3；C_{3-6}環烷基；和C_{1-6}烷基；其中視需要所述C_{3-6}環烷基和C_{1-6}烷基被1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、-OC_{1-4}烷基和-C_{1-4}烷基-OH；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S$(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基和被一個、兩個或三個選自由OR^{23}組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S$(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個-OH取代基取代；

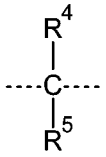
R^{23}表示氫或C_{1-4}烷基；

R^{1b}表示F；

R^2表示鹵代、C_{1-4}烷基或被一個、兩個或三個鹵代取代基取代的C_{1-4}烷基；

R^{21}表示氫或-Y^a-R^{3a}；前提係當R^{21}表示-Y^a-R^{3a}時，-Y^a-R^{3a}和-Y-R^3之一附接至該環的氮原子；

Y和Y^a各自獨立地表示共價鍵或



；

n1選自1和2；

n2選自1、2和3；

R^y表示氫；

R^5表示氫；

R^3、R^{3a}和R^4各自獨立地選自由以下組成之群組：Het^1；Het^2；Cy^2；C_{1-8}烷基；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-8}烷基：-C(=O)-Het^{6a}、-C(=O)-Het^{6b}、-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基、-$NR^{xc}R^{xd}$、-$NR^{8a}R^{8b}$、-CF_3、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、Het^1、Het^2、Ar^1和Cy^2；

R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：

-(C=O)-C_{1-4}烷基和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：-(C=O)-C_{1-4}烷基和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；

C_{1-6}烷基；和被一個-O-C_{1-4}烷基取代的C_{1-6}烷基；

Ar^1表示視需要被一個、兩個或三個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的苯基：C_{1-4}烷基和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：R^6、-C(=O)-Cy^1和-C(=O)-R^8；並且其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、C_{1-4}烷基、側氧基和-OH；

Het^2表示C連接的吡唑基、1,2,4-噁二唑基、嗒吡基或三唑基；

R^6選自由以下組成之群組：Het^3；Het^4；-C(=O)-NH-Cy^1；-C(=O)-NH-R^8；-C(=O)-Het^{6a}；-C(=O)-$NR^{10d}R^{10e}$；-C(=O)-O-C_{1-4}烷基；-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

視需要被一個或兩個-OH取代基取代的C_{1-6}烷基；以及

C_{3-6}環烷基；

R^8表示-O-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、-O-C_{1-4}烷基、氰基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和Het^{3a}；

Het^3和Het^{3a}各自獨立地表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個碳原子上被側氧基取代；並且其中所述雜環基視需要在一個氮原子上被-(C=O)-C_{1-4}烷基取代；

Het^4表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環，或含有一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在

一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；

Het^{6a}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：-C(=O)-C_{1-4}烷基和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

Het^{6b}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的二環N連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被-C(=O)-C_{1-4}烷基取代；

Cy^1表示視需要被一個、兩個或三個-OH取代的C_{3-6}環烷基；

Cy^2表示C_{3-7}環烷基或5至12員飽和碳二環系統；

其中所述C_{3-7}環烷基或所述碳二環系統視需要被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：R^6、-C(=O)-Het^{6a}、Het^{6a}、Het^{6b}、-$NR^{9a}R^{9b}$、-OH和C_{1-4}烷基；

R^{9a}和R^{9b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-4}烷基；-C(=O)-C_{1-4}烷基；-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；和-C(=O)-R^{14}；

R^{10a}、R^{10b}和R^{10c}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-4}烷基；

R^{10d}和R^{10e}各自獨立地選自由以下組成之群組：C_{1-4}烷基和-O-C_{1-4}烷基；

R^{14}表示-O-C_{1-4}烷基；

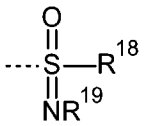
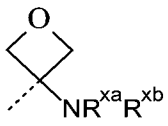
及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0111】 本發明特別關於如本文所定義的具有式 (I) 之化合物及其互變異

構物和立體異構形式，其中

Q表示-CHR^{y}-、-O-、-C(=O)-、-NR^{q}-或-CR^{y}=；虛線係在Q表示-CR^{y}=的情況下用於形成雙鍵的視需要的另外鍵；

R^{1a}表示氫；氰基；鹵代；Het；-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}；-S(=O)$_2$-R^{18}；


；或

；

R^{18}表示C$_{1-6}$烷基或C$_{3-6}$環烷基；

R^{19}表示氫或C$_{1-6}$烷基；

Het表示含有一個、兩個或三個氮原子和視需要的羰基部分的單環5或6員芳香族環；其中所述單環5或6員芳香族環視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C$_{1-4}$烷基、C$_{3-6}$環烷基或氰基；

R^{xa}和R^{xb}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；

Het^{3}；C$_{3-6}$環烷基；和C$_{1-6}$烷基；其中視需要所述C$_{3-6}$環烷基和C$_{1-6}$烷基被1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、-OC$_{1-4}$烷基和NR^{11c}R^{11d}；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C$_{1-4}$烷基、鹵代、-OH、-O-C$_{1-4}$烷基、-C$_{1-4}$烷基-O-C$_{1-4}$烷基和氰基；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：

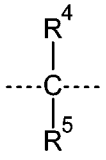
C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷基-O-C_{1-4}烷基和氰基；

R^{1b}表示氫、F或Cl；

R^2表示鹵代、C_{3-6}環烷基、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、氰基或被一個、兩個或三個鹵代取代基取代的C_{1-4}烷基；

R^{21}表示氫或-Y^a-R^{3a}；前提係當R^{21}表示-Y^a-R^{3a}時，-Y^a-R^{3a}和-Y-R^3之一附接至該環的氮原子；

Y和Y^a各自獨立地表示共價鍵或



；

n1和n2各自獨立地選自1和2；

R^y表示氫、-OH、C_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷基-OH或-C_{1-4}烷基-O-C_{1-4}烷基；

R^q表示氫或C_{1-4}烷基；

R^5表示氫、C_{1-4}烷基或C_{3-6}環烷基；

R^3、R^{3a}和R^4各自獨立地選自由以下組成之群組：Het^1；Het^2；Cy^2；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-$NR^{xc}R^{xd}$、-$NR^{8a}R^{8b}$、-CF_3、氰基、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、Het^1、Het^2和Cy^2；

R^{xc}表示Cy^1；Het^5；-C_{1-6}烷基-Cy^1；-C_{1-6}烷基-Het^3；-C_{1-6}烷基-Het^4；

或-C_{1-6}烷基-苯基；

R^{xd}表示氫；C_{1-4}烷基；或被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基和氰基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和

雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-(C=O)-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和氰基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-(C=O)-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和氰基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個或三個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、氰基、鹵代、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基；

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：R^6、-C(=O)-Cy^1和-C(=O)-R^8；並且其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、Het^{6a}、Het^{6b}、C_{1-4}烷基、側氧基、-$NR^{9a}R^{9b}$和-OH；

Het^2表示C連接的吡唑基或三唑基；該等基團可以視需要在一個氮原子上被R^{6a}取代；

R^6和R^{6a}各自獨立地選自由以下組成之群組：

Het^3；Het^4；-C(=O)-NH-Cy^1；-C(=O)-NH-R^8；-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

視需要被一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：Het^3、Het^4、Het^{6a}、Het^{6b}、Cy^1、-CN、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基-C_{3-6}環烷基、-C(=O)-OH、-$NR^{11a}R^{11b}$和-NH-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基；以及

視需要被一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：-CN、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基、-NH-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基和視需要被一個選自由OH、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基和-NH-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基；

R^8表示-O-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、-O-C_{1-4}烷基、鹵代、氰基、-$NR^{11a}R^{11b}$、Het^{3a}和Het^{6a}；

Het^3、Het^{3a}、Het^5和Het^{5a}各自獨立地表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；

其中所述雜環基視需要在一個碳原子上被C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、-$NR^{11a}R^{11b}$或側氧基取代；並且其中所述雜環基視需要在一個氮原子上被C_{1-4}烷基取代；

Het^4和Het^7各自獨立地表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環，或含有一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個氮原子上被C_{1-4}烷基或-(C=O)-O-C_{1-4}烷基取代；並且其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、鹵代、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{11a}R^{11b}$、

C_{1-4}烷基-$NR^{11a}R^{11b}$、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、氰基、-COOH、-NH-C(=O)-O-C_{1-4}烷基、-NH-C(=O)-Cy^3、-NH-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-(C=O)-O-C_{1-4}烷基、-NH-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、Het^{8a}、-C_{1-4}烷基-Het^{8a}、Het^{8b}、Het^9和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；

Het^{6a}、Het^8和Het^{8a}各自獨立地表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、側氧基、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、-NH-C(=O)-Cy^3、-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-O-C_{3-6}環烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、氰基、C_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷基-OH、-O-C_{1-4}烷基、-O-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-O-(C=O)-C_{1-4}烷基；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：-C(=O)-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；

Het^{6b}和Het^{8b}各自獨立地表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的二環N連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、-OH、側氧基、-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、-NH-C(=O)-Cy^3和-O-C_{1-4}烷基；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：-C(=O)-C_{1-4}烷基、-C(=O)-Cy^3、-(C=O)-C_{1-4}烷基-OH、-C(=O)-C_{1-4}烷基-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-C_{1-4}烷基-$NR^{11a}R^{11b}$和C_{1-4}烷基；

Het^9表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環，或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個氮原子上被C_{1-4}烷基取代；並且其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上

被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、鹵代和C_{1-4}烷基；

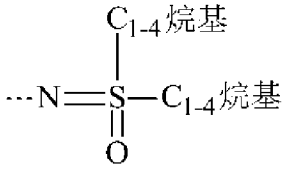
Cy^1表示視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：-OH、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基、-NH-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基和-O-C_{1-4}烷基；

Cy^2表示C_{3-7}環烷基或5至12員飽和碳二環系統；

其中所述C_{3-7}環烷基或所述碳二環系統視需要被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、-C(=O)-Het^{6a}、Het^{6a}、Het^{6b}、-$NR^{9a}R^{9b}$、-OH、C_{1-4}烷基、



、



以及

被一個或兩個各自獨立地選自由Het^{3a}、Het^{6a}、Het^{6b}和-$NR^{9a}R^{9b}$組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基；

Cy^3表示C_{3-7}環烷基；其中所述C_{3-7}環烷基視需要被一個、兩個或三個鹵代取代基取代；

R^{9a}和R^{9b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-4}烷基；C_{3-6}環烷基；-C(=O)-C_{1-4}烷基；-C(=O)-C_{3-6}環烷基；-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基；Het^5；Het^7；-C_{1-4}烷基-R^{16}；-C(=O)-C_{1-4}烷基-Het^{3a}；-C(=O)-R^{14}；

被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{11a}R^{11b}$和氰基；以及

被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{11a}R^{11b}$和氰基；

R^{11a}、R^{11b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{15a}、R^{15b}、R^{17a}、R^{17b}、R^{20a}和R^{20b}各自獨立地選自

由以下組成之群組：氫和C_{1-4}烷基；

R^{11c}和R^{11d}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-6}烷基和-C(=O)-C_{1-4}烷基；

R^{10a}和R^{10b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-4}烷基和C_{3-6}環烷基；

R^{14}表示Het^{5a}；Het^{7}；Het^{8a}；-O-C_{1-4}烷基；-C(=O)$NR^{15a}R^{15b}$；被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：-O-C_{1-4}烷基和鹵代；或被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基：-O-C_{1-4}烷基、$-NR^{13a}R^{13b}$、鹵代、氰基、-OH、Het^{8a}和Cy^{1}；

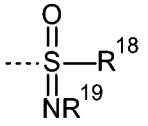
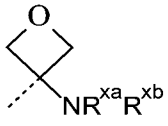
R^{16}表示-C(=O)-$NR^{17a}R^{17b}$、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、Het^{5}、Het^{7}或Het^{8}；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0112】 本發明特別關於如本文所定義的具有式 (I) 之化合物及其互變異構物和立體異構形式，其中

Q表示-CHR^{y}-、-O-、-C(=O)-、-NR^{q}-或-CR^{y}=；虛線係在Q表示-CR^{y}=的情況下用於形成雙鍵的視需要的另外鍵；

R^{1a}表示氫；氰基；鹵代；Het；-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；-$S(=O)_2$-R^{18}；


；或

；

R^{18}表示C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基；

R^{19}表示氫或C_{1-6}烷基；

Het表示含有一個、兩個或三個氮原子和視需要的羰基部分的單環5或6員芳香族環；其中所述單環5或6員芳香族環視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基或氰基；

R^{xa}和R^{xb}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；

Het^{3}；C_{3-6}環烷基；和C_{1-6}烷基；其中視需要所述C_{3-6}環烷基和C_{1-6}烷基被1個、

2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、-OC_{1-4}烷基和$NR^{11c}R^{11d}$；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷基-O-C_{1-4}烷基和氰基；

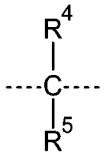
或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷基-O-C_{1-4}烷基和氰基；

R^{1b}表示氫、F或Cl；

R^2表示鹵代、C_{3-6}環烷基、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、氰基或被一個、兩個或三個鹵代取代基取代的C_{1-4}烷基；

R^{21}表示氫或-Y^a-R^{3a}；前提係當R^{21}表示-Y^a-R^{3a}時，-Y^a-R^{3a}和-Y-R^3之一附接至該環的氮原子；

Y和Y^a各自獨立地表示共價鍵或



；

n1和n2各自獨立地選自1和2；

R^y表示氫、-OH、C_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷基-OH或-C_{1-4}烷基-O-C_{1-4}烷基；

R^q表示氫或C_{1-4}烷基；

R^5表示氫、C_{1-4}烷基或C_{3-6}環烷基；

R^3、R^{3a}和R^4各自獨立地選自由以下組成之群組：Het^1；Het^2；Cy^2；

C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-$NR^{xc}R^{xd}$、-$NR^{8a}R^{8b}$、-CF_3、氰基、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、Het^1、Het^2和Cy^2；

R^{xc}表示Cy^1；Het^5；-C_{1-6}烷基-Cy^1；-C_{1-6}烷基-Het^3；-C_{1-6}烷基-Het^4；

或-C_{1-6}烷基-苯基；

R^{xd}表示氫；C_{1-4}烷基；或被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基和氰基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-(C=O)-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和氰基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-(C=O)-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和氰基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個或三個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、氰基、鹵代、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)

或$S(=O)_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：R^6、-C(=O)-Cy^1和-C(=O)-R^8；並且其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、Het^{6a}、Het^{6b}、C_{1-4}烷基、側氧基、-$NR^{9a}R^{9b}$和-OH；

Het^2表示C連接的吡唑基或三唑基；該等基團可以視需要在一個氮原子上被R^{6a}取代；

R^6和R^{6a}各自獨立地選自由以下組成之群組：

Het^3；Het^4；-C(=O)-NH-Cy^1；-C(=O)-NH-R^8；-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

視需要被一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：Het^3、Het^4、Het^{6a}、Het^{6b}、Cy^1、-CN、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基-C_{3-6}環烷基、-C(=O)-OH、-$NR^{11a}R^{11b}$和-NH-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；以及

視需要被一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：-CN、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基、-NH-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和視需要被一個選自由OH、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基和-NH-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基；

R^8表示-O-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、-O-C_{1-4}烷基、鹵代、氰基、-$NR^{11a}R^{11b}$、Het^{3a}和Het^{6a}；

Het^3、Het^{3a}、Het^5和Het^{5a}各自獨立地表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選

自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；

其中所述雜環基視需要在一個碳原子上被C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、$-NR^{11a}R^{11b}$或側氧基取代；並且其中所述雜環基視需要在一個氮原子上被C_{1-4}烷基取代；

Het^4和Het^7各自獨立地表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環，或含有一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個氮原子上被C_{1-4}烷基或$-(C=O)-O-C_{1-4}$烷基取代；並且其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、鹵代、C_{1-4}烷基、$-O-C_{1-4}$烷基、$-NR^{11a}R^{11b}$、C_{1-4}烷基$-NR^{11a}R^{11b}$、$-NH-C(=O)-C_{1-4}$烷基、氰基、-COOH、$-NH-C(=O)-O-C_{1-4}$烷基、$-NH-C(=O)-Cy^3$、$-NH-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$、$-(C=O)-O-C_{1-4}$烷基、$-NH-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基、$Het^{8a}$、$-C_{1-4}$烷基$-Het^{8a}$、$Het^{8b}$、$Het^9$和$-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$；

Het^{6a}、Het^8和Het^{8a}各自獨立地表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、側氧基、$-NH-C(=O)-C_{1-4}$烷基、$-NH-C(=O)-Cy^3$、$-(C=O)-NR^{10a}R^{10b}$、$-O-C_{3-6}$環烷基、$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基、氰基、C_{1-4}烷基、$-C_{1-4}$烷基-OH、$-O-C_{1-4}$烷基、$-O-(C=O)-NR^{10a}R^{10b}$和$-O-(C=O)-C_{1-4}$烷基；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：$-C(=O)-C_{1-4}$烷基、$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基和$-(C=O)-NR^{10a}R^{10b}$；

Het^{6b}和Het^{8b}各自獨立地表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的二環N連接的6至11員完全或部分飽和雜環

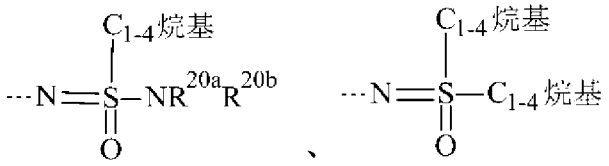
基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、-OH、側氧基、$-(C=O)-NR^{10a}R^{10b}$、$-NH-C(=O)-C_{1-4}$烷基、$-NH-C(=O)-Cy^3$和$-O-C_{1-4}$烷基；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：$-C(=O)-C_{1-4}$烷基、$-C(=O)-Cy^3$、$-(C=O)-C_{1-4}$烷基-OH、$-C(=O)-C_{1-4}$烷基-O-C_{1-4}烷基、$-C(=O)-C_{1-4}$烷基-$NR^{11a}R^{11b}$和C_{1-4}烷基；

Het^9表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環，或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個氮原子上被C_{1-4}烷基取代；並且其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、鹵代和C_{1-4}烷基；

Cy^1表示視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：-OH、$-NH-C(=O)-C_{1-4}$烷基、C_{1-4}烷基、$-NH-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基、$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基和$-O-C_{1-4}$烷基；

Cy^2表示C_{3-7}環烷基或5至12員飽和碳二環系統；

其中所述C_{3-7}環烷基或所述碳二環系統視需要被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、$-C(=O)-Het^{6a}$、Het^{6a}、Het^{6b}、$-NR^{9a}R^{9b}$、-OH、C_{1-4}烷基、



、

以及

被一個或兩個各自獨立地選自由Het^{3a}、Het^{6a}、Het^{6b}和$-NR^{9a}R^{9b}$組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基；

Cy^3表示C_{3-7}環烷基；其中所述C_{3-7}環烷基視需要被一個、兩個或三個鹵代取代基取代；

R^{9a}和R^{9b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-4}烷基；C_{3-6}環烷基；-C(=O)-C_{1-4}烷基；-C(=O)-C_{3-6}環烷基；-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；Het^5；Het^7；-C_{1-4}烷基-R^{16}；-C(=O)-C_{1-4}烷基-Het^{3a}；-C(=O)-R^{14}；

被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{11a}R^{11b}$和氰基；以及

被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{11a}R^{11b}$和氰基；

R^{11a}、R^{11b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{15a}、R^{15b}、R^{17a}、R^{17b}、R^{20a}和R^{20b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-4}烷基；

R^{11c}和R^{11d}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-6}烷基和-C(=O)-C_{1-4}烷基；

R^{10a}和R^{10b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-4}烷基和C_{3-6}環烷基；

R^{14}表示Het^{5a}；Het^7；Het^{8a}；-O-C_{1-4}烷基；-C(=O)$NR^{15a}R^{15b}$；被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：-O-C_{1-4}烷基和鹵代；或被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基：-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{13a}R^{13b}$、鹵代、氰基、-OH、Het^{8a}和Cy^1；

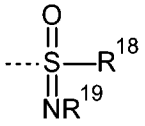
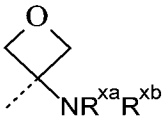
R^{16}表示-C(=O)-$NR^{17a}R^{17b}$、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、Het^5、Het^7或Het^8；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0113】本發明特別關於如本文所定義的具有式 (I) 之化合物及其互變異構物和立體異構形式，其中

Q表示-CHR^y-、-O-、-C(=O)-、-NR^q-或-CR^y=；虛線係在Q表示-CR^y=的情況下用於形成雙鍵的視需要的另外鍵；

R^{1a}表示氫；氰基；鹵代；Het；$-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$；$-S(=O)_2-R^{18}$；


；或

；

R^{18}表示C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基；

R^{19}表示氫或C_{1-6}烷基；

Het表示含有一個、兩個或三個氮原子和視需要的羰基部分的單環5或6員芳香族環；其中所述單環5或6員芳香族環視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基或氰基；

R^{xa}和R^{xb}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；

Het^3；C_{3-6}環烷基；和C_{1-6}烷基；其中視需要所述C_{3-6}環烷基和C_{1-6}烷基被1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、$-OC_{1-4}$烷基和$NR^{11c}R^{11d}$；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、$-O-C_{1-4}$烷基、$-C_{1-4}$烷基$-O-C_{1-4}$烷基和氰基；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、$-O-C_{1-4}$烷基、$-C_{1-4}$烷基$-O-C_{1-4}$烷基和氰基；

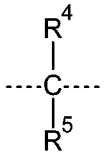
R^{1b}表示氫、F或Cl；

R^2表示鹵代、C_{3-6}環烷基、C_{1-4}烷基、$-O-C_{1-4}$烷基、氰基或被一個、兩個或

三個鹵代取代基取代的C_{1-4}烷基；

R^{21}表示氫或$-Y^a-R^{3a}$；前提係當R^{21}表示$-Y^a-R^{3a}$時，$-Y^a-R^{3a}$和$-Y-R^3$之一附接至該環的氮原子；

Y和Y^a各自獨立地表示共價鍵或



；

n1和n2各自獨立地選自1和2；

R^y表示氫、-OH、C_{1-4}烷基、$-C_{1-4}$烷基-OH或$-C_{1-4}$烷基-O-C_{1-4}烷基；

R^q表示氫或C_{1-4}烷基；

R^5表示氫、C_{1-4}烷基或C_{3-6}環烷基；

R^3、R^{3a}和R^4各自獨立地選自由以下組成之群組：Het^1；Het^2；Cy^2；

C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：$-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$、$-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$烷基、$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基、$-NR^{xc}R^{xd}$、$-NR^{8a}R^{8b}$、$-CF_3$、氰基、鹵代、-OH、$-O-C_{1-4}$烷基、Het^1、Het^2和Cy^2；

R^{xc}表示Cy^1；Het^5；$-C_{1-6}$烷基-Cy^1；$-C_{1-6}$烷基-Het^3；$-C_{1-6}$烷基-Het^4；

或$-C_{1-6}$烷基-苯基；

R^{xd}表示氫；C_{1-4}烷基；或被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基：鹵代、-OH、$-O-C_{1-4}$烷基和氰基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、$-O-C_{1-4}$

烷基、-(C=O)-C_{1-4}烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基和氰基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-(C=O)-C_{1-4}烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基和氰基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；

C_{1-6}烷基；和被一個、兩個或三個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、氰基、鹵代、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基；

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：R^6、-C(=O)-Cy^1和-C(=O)-R^8；並且其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、Het^{6a}、Het^{6b}、C_{1-4}烷基、側氧基、-$NR^{9a}R^{9b}$和-OH；

Het^2表示C連接的吡唑基或三唑基；該等基團可以視需要在一個氮原子上被R^{6a}取代；

R^6和R^{6a}各自獨立地選自由以下組成之群組：

Het^3；Het^4；-C(=O)-NH-Cy^1；-C(=O)-NH-R^8；-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基；

視需要被一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：Het^3、Het^4、Het^{6a}、Het^{6b}、Cy^1、-CN、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基-C_{3-6}環烷基、-C(=O)-OH、-$NR^{11a}R^{11b}$和-NH-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基；以及

視需要被一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：-CN、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基、-NH-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基和視需要被一個選自由OH、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基和-NH-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基；

R^8表示-O-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、-O-C_{1-4}烷基、鹵代、氰基、-$NR^{11a}R^{11b}$、Het^{3a}和Het^{6a}；

Het^3、Het^{3a}、Het^5和Het^{5a}各自獨立地表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；

其中所述雜環基視需要在一個碳原子上被C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、-$NR^{11a}R^{11b}$或側氧基取代；並且其中所述雜環基視需要在一個氮原子上被C_{1-4}烷基取代；

Het^4和Het^7各自獨立地表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環，或含有一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個氮原子上被C_{1-4}烷基或-(C=O)-O-C_{1-4}烷基取代；並且其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、鹵代、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{11a}R^{11b}$、C_{1-4}烷基-$NR^{11a}R^{11b}$、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、氰基、-COOH、-NH-C(=O)-O-C_{1-4}烷基、-NH-C(=O)-Cy^3、-NH-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-(C=O)-O-C_{1-4}烷基、-NH-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、Het^{8a}、-C_{1-4}烷基-Het^{8a}、Het^{8b}、Het^9和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；

Het^{6a}、Het^8和Het^{8a}各自獨立地表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各

自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、側氧基、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、-NH-C(=O)-Cy^3、-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-O-C_{3-6}環烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、氰基、C_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷基-OH、-O-C_{1-4}烷基、-O-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-O-(C=O)-C_{1-4}烷基；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：-C(=O)-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；

Het^{6b}和Het^{8b}各自獨立地表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的二環N連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、-OH、側氧基、-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、-NH-C(=O)-Cy^3和-O-C_{1-4}烷基；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：-C(=O)-C_{1-4}烷基、-C(=O)-Cy^3、-(C=O)-C_{1-4}烷基-OH、-C(=O)-C_{1-4}烷基-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-C_{1-4}烷基-$NR^{11a}R^{11b}$和C_{1-4}烷基；

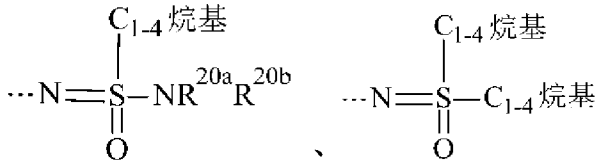
Het^9表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環，或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個氮原子上被C_{1-4}烷基取代；並且其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、鹵代和C_{1-4}烷基；

Cy^1表示視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：-OH、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基、-NH-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、

-S(=O)$_2$-C$_{1-4}$烷基和-O-C$_{1-4}$烷基；

Cy^{2}表示C$_{3-7}$環烷基或5至12員飽和碳二環系統；

其中所述C$_{3-7}$環烷基或所述碳二環系統視需要被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、-C(=O)-Het^{6a}、Het^{6a}、Het^{6b}、-NR^{9a}R^{9b}、-OH、C$_{1-4}$烷基、



以及

被一個或兩個各自獨立地選自由Het^{3a}、Het^{6a}、Het^{6b}和-NR^{9a}R^{9b}組成之群組的取代基取代的C$_{1-4}$烷基；

Cy^{3}表示C$_{3-7}$環烷基；其中所述C$_{3-7}$環烷基視需要被一個、兩個或三個鹵代取代基取代；

R^{9a}和R^{9b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C$_{1-4}$烷基；C$_{3-6}$環烷基；-C(=O)-C$_{1-4}$烷基；-C(=O)-C$_{3-6}$環烷基；-S(=O)$_2$-C$_{1-4}$烷基；Het^5；Het^7；-C$_{1-4}$烷基-R^{16}；-C(=O)-C$_{1-4}$烷基-Het^{3a}；-C(=O)-R^{14}；

被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C$_{3-6}$環烷基：鹵代、-OH、-O-C$_{1-4}$烷基、-NR^{11a}R^{11b}和氰基；以及

被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C$_{1-4}$烷基：鹵代、-OH、-O-C$_{1-4}$烷基、-NR^{11a}R^{11b}和氰基；

R^{11a}、R^{11b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{15a}、R^{15b}、R^{17a}、R^{17b}、R^{20a}和R^{20b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C$_{1-4}$烷基；

R^{11c}和R^{11d}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C$_{1-6}$烷基和-C(=O)-C$_{1-4}$烷基；

R^{10a}和R^{10b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C$_{1-4}$烷基和C$_{3-6}$環烷基；

R^{14}表示Het^{5a}；Het^{7}；Het^{8a}；-O-C_{1-4}烷基；-C(=O)$NR^{15a}R^{15b}$；被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：-O-C_{1-4}烷基和鹵代；或被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基：-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{13a}R^{13b}$、鹵代、氰基、-OH、Het^{8a}和Cy^{1}；

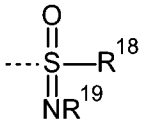
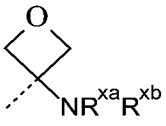
R^{16}表示-C(=O)-$NR^{17a}R^{17b}$、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、Het^{5}、Het^{7}或Het^{8}；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0114】本發明特別關於如本文所定義的具有式 (I) 之化合物及其互變異構物和立體異構形式，其中

Q表示-CHR^{y}-、-O-、-C(=O)-、-NR^{q}-或-CR^{y}=；虛線係在Q表示-CR^{y}=的情況下用於形成雙鍵的視需要的另外鍵；

R^{1a}表示氫；氰基；鹵代；Het；-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；-$S(=O)_2$-R^{18}；


；或

；

R^{18}表示C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基；

R^{19}表示氫或C_{1-6}烷基；

Het表示含有一個、兩個或三個氮原子和視需要的羰基部分的單環5或6員芳香族環；其中所述單環5或6員芳香族環視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基或氰基；

R^{xa}和R^{xb}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；

Het^{3}；C_{3-6}環烷基；和C_{1-6}烷基；其中視需要所述C_{3-6}環烷基和C_{1-6}烷基被1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、-OC_{1-4}烷基和$NR^{11c}R^{11d}$；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和

雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷基-O-C_{1-4}烷基和氰基；

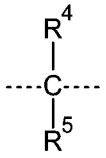
或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷基-O-C_{1-4}烷基和氰基；

R^{1b}表示氫、F或Cl；

R^{2}表示C_{1-4}烷基；特別地R^{2}表示甲基；

R^{21}表示氫或-Y^{a}-R^{3a}；前提係當R^{21}表示-Y^{a}-R^{3a}時，-Y^{a}-R^{3a}和-Y-R^{3}之一附接至該環的氮原子；

Y和Y^{a}各自獨立地表示共價鍵或



；

n1和n2各自獨立地選自1和2；

R^{y}表示氫、-OH、C_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷基-OH或-C_{1-4}烷基-O-C_{1-4}烷基；

R^{q}表示氫或C_{1-4}烷基；

R^{5}表示氫、C_{1-4}烷基或C_{3-6}環烷基；

R^{3}、R^{3a}和R^{4}各自獨立地選自由以下組成之群組：Het^{1}；Het^{2}；Cy^{2}；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-$NR^{xc}R^{xd}$、-$NR^{8a}R^{8b}$、-CF_3、氰基、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、Het^{1}、Het^{2}和Cy^{2}；

R^{xc}表示Cy^1；Het^5；-C_{1-6}烷基-Cy^1；-C_{1-6}烷基-Het^3；-C_{1-6}烷基-Het^4；

或-C_{1-6}烷基-苯基；

R^{xd}表示氫；C_{1-4}烷基；或被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基和氰基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-(C=O)-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和氰基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-(C=O)-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和氰基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個或三個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、氰基、鹵代、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基；

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：R^6、-C(=O)-Cy^1和-C(=O)-R^8；並且其中所述雜環基視需要在一個或兩個

碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、Het^{6a}、Het^{6b}、C_{1-4}烷基、側氧基、$-NR^{9a}R^{9b}$和-OH；

Het^2表示C連接的吡唑基或三唑基；該等基團可以視需要在一個氮原子上被R^{6a}取代；

R^6和R^{6a}各自獨立地選自由以下組成之群組：

Het^3；Het^4；$-C(=O)-NH-Cy^1$；$-C(=O)-NH-R^8$；$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基；

視需要被一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：Het^3、Het^4、Het^{6a}、Het^{6b}、Cy^1、-CN、-OH、$-O-C_{1-4}$烷基、$-C(=O)-NH-C_{1-4}$烷基、$-C(=O)-NH-C_{1-4}$烷基-C_{3-6}環烷基、-C(=O)-OH、$-NR^{11a}R^{11b}$和$-NH-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基；以及

視需要被一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：-CN、-OH、$-O-C_{1-4}$烷基、$-C(=O)-NH-C_{1-4}$烷基、$-NH-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基和視需要被一個選自由OH、$-O-C_{1-4}$烷基、$-C(=O)-NH-C_{1-4}$烷基和$-NH-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基；

R^8表示$-O-C_{1-6}$烷基、C_{1-6}烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、$-O-C_{1-4}$烷基、鹵代、氰基、$-NR^{11a}R^{11b}$、Het^{3a}和Het^{6a}；

Het^3、Het^{3a}、Het^5和Het^{5a}各自獨立地表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；

其中所述雜環基視需要在一個碳原子上被C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、$-NR^{11a}R^{11b}$或側氧基取代；並且其中所述雜環基視需要在一個氮原子上被C_{1-4}烷基取代；

Het^4和Het^7各自獨立地表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環，或含有一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個氮原子上被C_{1-4}烷基或-(C=O)-O-C_{1-4}烷基取代；並且其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、鹵代、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{11a}R^{11b}$、C_{1-4}烷基-$NR^{11a}R^{11b}$、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、氰基、-COOH、-NH-C(=O)-O-C_{1-4}烷基、-NH-C(=O)-Cy^3、-NH-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-(C=O)-O-C_{1-4}烷基、-NH-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、Het^{8a}、-C_{1-4}烷基-Het^{8a}、Het^{8b}、Het^9和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；

Het^{6a}、Het^8和Het^{8a}各自獨立地表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、側氧基、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、-NH-C(=O)-Cy^3、-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-O-C_{3-6}環烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、氰基、C_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷基-OH、-O-C_{1-4}烷基、-O-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-O-(C=O)-C_{1-4}烷基；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：-C(=O)-C_{1-4}烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基和-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；

Het^{6b}和Het^{8b}各自獨立地表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的二環N連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、-OH、側氧基、-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、-NH-C(=O)-Cy^3和-O-C_{1-4}烷基；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由

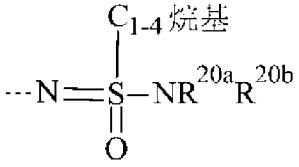
以下組成之群組的取代基取代：-C(=O)-C_{1-4}烷基、-C(=O)-Cy^3、-(C=O)-C_{1-4}烷基-OH、-C(=O)-C_{1-4}烷基-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-C_{1-4}烷基-$NR^{11a}R^{11b}$和C_{1-4}烷基；

Het^9表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環，或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個氮原子上被C_{1-4}烷基取代；並且其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、鹵代和C_{1-4}烷基；

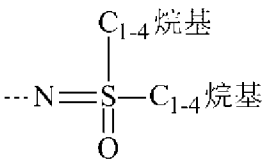
Cy^1表示視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：-OH、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基、-NH-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和-O-C_{1-4}烷基；

Cy^2表示C_{3-7}環烷基或5至12員飽和碳二環系統；

其中所述C_{3-7}環烷基或所述碳二環系統視需要被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、-C(=O)-Het^{6a}、Het^{6a}、Het^{6b}、-$NR^{9a}R^{9b}$、-OH、C_{1-4}烷基、



、



以及

被一個或兩個各自獨立地選自由Het^{3a}、Het^{6a}、Het^{6b}和-$NR^{9a}R^{9b}$組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基；

Cy^3表示C_{3-7}環烷基；其中所述C_{3-7}環烷基視需要被一個、兩個或三個鹵代取代基取代；

R^{9a}和R^{9b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-4}烷基；C_{3-6}環烷基；-C(=O)-C_{1-4}烷基；-C(=O)-C_{3-6}環烷基；-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；Het^5；Het^7；-C_{1-4}烷基-R^{16}；

-C(=O)-C_{1-4}烷基-Het^{3a}；-C(=O)-R^{14}；

被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{11a}R^{11b}$和氰基；以及

被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{11a}R^{11b}$和氰基；

R^{11a}、R^{11b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{15a}、R^{15b}、R^{17a}、R^{17b}、R^{20a}和R^{20b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-4}烷基；

R^{11c}和R^{11d}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-6}烷基和-C(=O)-C_{1-4}烷基；

R^{10a}和R^{10b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-4}烷基和C_{3-6}環烷基；

R^{14}表示Het^{5a}；Het^{7}；Het^{8a}；-O-C_{1-4}烷基；-C(=O)$NR^{15a}R^{15b}$；被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：-O-C_{1-4}烷基和鹵代；或被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基：-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{13a}R^{13b}$、鹵代、氰基、-OH、Het^{8a}和Cy^{1}；

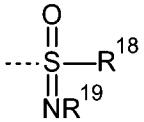
R^{16}表示-C(=O)-$NR^{17a}R^{17b}$、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、Het^{5}、Het^{7}或Het^{8}；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0115】 本發明特別關於如本文所定義的具有式 (I) 之化合物及其互變異構物和立體異構形式，其中

Q表示-CHR^{y}-或-CR^{y}=；虛線係在Q表示-CR^{y}=的情況下用於形成雙鍵的視需要的另外鍵；

R^{1a}表示氫；鹵代；-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；或



；

R^{18}表示C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基；

R^{19}表示氫或C_{1-6}烷基；

R^{xa}和R^{xb}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；

Het^3；和C_{1-6}烷基；其中視需要所述C_{1-6}烷基被1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH和-OC_{1-4}烷基；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、-OH和-O-C_{1-4}烷基；

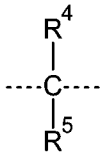
或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、-OH和-O-C_{1-4}烷基；

R^{1b}表示F；

R^2表示鹵代、C_{1-4}烷基或被一個、兩個或三個鹵代取代基取代的C_{1-4}烷基；

R^{21}表示氫；

Y表示共價鍵或



；

n1和n2各自獨立地選自1和2；

R^y表示氫；

R^5表示氫；

R^3和R^4各自獨立地選自由以下組成之群組：Het^1；Cy^2；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：$-NR^{xc}R^{xd}$、$-NR^{8a}R^{8b}$、$-CF_3$、-OH、Het^1和Cy^2；

R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：$-(C=O)-C_{1-4}$烷基和$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：$-(C=O)-C_{1-4}$烷基和$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：C_{1-6}烷基；和

被一個$-O-C_{1-4}$烷基取代的C_{1-6}烷基；

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：R^6和$-C(=O)-R^8$；並且其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：側氧基和$-NR^{9a}R^{9b}$；

R^6表示Het^4；$-C(=O)-NH-R^8$；$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基；或C_{1-6}烷基；

R^8表示-O-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：-O-C_{1-4}烷基和氰基；

Het^3表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基；

Het^4表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環，或含有一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$取代；

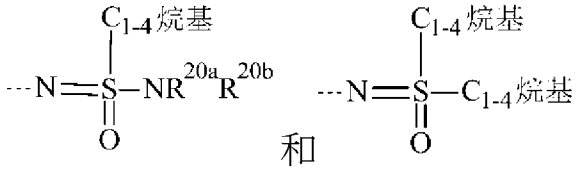
Het^{6a}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基取代；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：

-C(=O)-C_{1-4}烷基和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

Het^{6b}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的二環N連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被-C(=O)-C_{1-4}烷基取代；

Cy^2表示C_{3-7}環烷基或5至12員飽和碳二環系統；

其中所述C_{3-7}環烷基或所述碳二環系統視需要被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：R^6、-C(=O)-Het^{6a}、Het^{6a}、Het^{6b}、-$NR^{9a}R^{9b}$、



；

R^{9a}和R^{9b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-4}烷基；-C(=O)-C_{1-4}烷基；和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

R^{10a}和R^{10b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-4}烷基和C_{3-6}環烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0116】本發明特別關於如本文所定義的具有式 (I) 之化合物及其互變異構物和立體異構形式，其中

Q表示-CHR^y-或-CR^y= ；虛線係在Q表示-CR^y=的情況下用於形成雙鍵的視需要的另外鍵；

R^{1a}表示氫；鹵代；或-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；

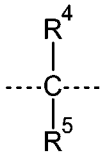
R^{xa}和R^{xb}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-6}烷基；

R^{1b}表示F；

R^2表示鹵代、C_{1-4}烷基或被一個、兩個或三個鹵代取代基取代的C_{1-4}烷基；

R^{21}表示氫；

Y表示共價鍵或



；

n1和n2各自獨立地選自1和2；

R^y表示氫；

R^5表示氫；

R^3和R^4各自獨立地選自由以下組成之群組：Het^1；Cy^2；

C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組

的取代基取代的C_{1-6}烷基：-$NR^{xc}R^{xd}$、-$NR^{8a}R^{8b}$、Het^1和Cy^2；

R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：-(C=O)-C_{1-4}烷基和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：-(C=O)-C_{1-4}烷基和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：C_{1-6}烷基；和被一個-O-C_{1-4}烷基取代的C_{1-6}烷基；

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基；其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：R^6和-C(=O)-R^8；

R^6表示Het^4；-C(=O)-NH-R^8；或-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

R^8表示-O-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：-O-C_{1-4}烷基和氰基；

Het^4表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環，或含有一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$取代；

Het^{6a}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N

的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基取代；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：-C(=O)-C_{1-4}烷基和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

Het^{6b}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的二環N連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被-C(=O)-C_{1-4}烷基取代；

Cy^2表示視需要被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-7}環烷基：R^6、Het^{6a}、Het^{6b}和-$NR^{9a}R^{9b}$；

R^{9a}和R^{9b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-4}烷基；-C(=O)-C_{1-4}烷基；和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

R^{10a}和R^{10b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-4}烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0117】本發明特別關於如本文所定義的具有式 (I) 之化合物及其互變異構物和立體異構形式，其中

Q表示-CHR^y-；

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；

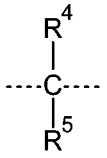
R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-6}烷基；

R^{1b}表示F；

R^2表示鹵代或C_{1-4}烷基；

R^{21}表示氫；

Y表示共價鍵或



；

n1和n2各自獨立地選自1和2；

R^y表示氫；

R^5表示氫；

R^3選自由以下組成之群組：Het^1；Cy^2；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：$-NR^{xc}R^{xd}$、Het^1和Cy^2；

R^4表示C_{1-6}烷基；特別是異丙基；

R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個$-(C=O)-C_{1-4}$烷基取代；

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基；其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：R^6和$-C(=O)-R^8$；

R^6表示Het^4或$-C(=O)-NH-R^8$；

R^8表示C_{1-6}烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：$-O-C_{1-4}$烷基和氰基；

Het^4表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環，或含有一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個$-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$取代；

Het^{6a}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被-C(=O)-C_{1-4}烷基取代；

Het^{6b}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的二環N連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被-C(=O)-C_{1-4}烷基取代；

Cy^2表示視需要被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-7}環烷基：R^6、Het^{6a}、Het^{6b}和-$NR^{9a}R^{9b}$；

R^{9a}和R^{9b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

R^{10a}和R^{10b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-4}烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0118】本發明特別關於如本文所定義的具有式 (I) 之化合物及其互變異構物和立體異構形式，其中

Q表示-CHR^y-；

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；

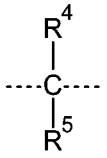
R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-6}烷基；

R^{1b}表示F；

R^2表示C_{1-4}烷基；

R^{21}表示氫；

Y表示共價鍵或



；

n1和n2各自獨立地選自1和2；

R^y表示氫；

R^5表示氫；

R^3選自由以下組成之群組：Cy^2；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：$-NR^{xc}R^{xd}$、Het^1和Cy^2；

R^4表示C_{1-6}烷基；特別是異丙基；

R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個-(C=O)-C_{1-4}烷基取代；

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基；其中所述雜環基視需要在一個氮上被-C(=O)-R^8取代；

R^6表示-C(=O)-NH-R^8；

R^8表示C_{1-6}烷基；

Het^{6a}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被-C(=O)-C_{1-4}烷基取代；

Cy^2表示視需要被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-7}環烷基：R^6和Het^{6a}；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0119】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

Q表示-CHR^{y}-；

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；

R^{xa}和R^{xb}係視需要被1個、2個或3個-OH取代的C_{1-6}烷基；

R^{1b}表示F；

R^{2}表示甲基；

R^{21}表示氫或甲基；

Y表示共價鍵；

n1係1；

n2選自1和2；

R^{y}表示氫；

R^{3}選自被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-8}烷基：-$NR^{xc}R^{xd}$、Het^{1}和Cy^{2}；

R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個-(C=O)-C_{1-4}烷基取代；

Het^{1}表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被-C(=O)-R^{8}取代；並且其中所述

雜環基視需要在一個碳原子上被側氧基取代；

R^8表示C_{1-6}烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、-O-C_{1-4}烷基和氰基；

Het^{6a}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被-C(=O)-C_{1-4}烷基取代；

Cy^2表示視需要被一個Het^{6a}取代的C_{3-7}環烷基；

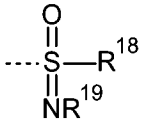
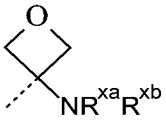
及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0120】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中Q表示-CHR^y-或-CR^y=；虛線係在Q表示-CR^y=的情況下用於形成雙鍵的視需要的另外鍵。

【0121】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中Q表示-CHR^y-。

【0122】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

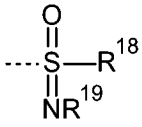
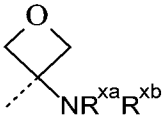
R^{1a}表示氫；Het；-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；-$S(=O)_2$-R^{18}；


；或

。

【0123】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，

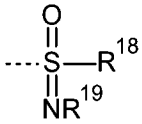
其中

R^{1a}表示Het；-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；-$S(=O)_2$-R^{18}；


；或

。

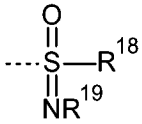
【0124】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；-$S(=O)_2$-R^{18}；或


。

【0125】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；或


。

【0126】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$。

【0127】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^{18}表示$C_{1\text{-}6}$烷基。

【0128】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及

的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^{xa}和R^{xb}表示氫或C_{1-6}烷基。

【0129】 在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^{xa}和R^{xb}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；Het^3；和C_{1-6}烷基；其中視需要所述C_{1-6}烷基被1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH和-OC_{1-4}烷基；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、-OH和-O-C_{1-4}烷基；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、-OH和-O-C_{1-4}烷基。

【0130】 在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^{xa}和R^{xb}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；Het^3；和C_{1-6}烷基；其中視需要所述C_{1-6}烷基被1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH和-OC_{1-4}烷基。

【0131】 在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，

其中R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-6}烷基。

【0132】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^{xa}和R^{xb}結合在一起。

【0133】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^{xa}和R^{xb}不結合在一起。

【0134】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^{1b}表示F或Cl。

【0135】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^{1b}表示F。

【0136】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^2表示鹵代、C_{1-4}烷基或被一個、兩個或三個鹵代取代基取代的C_{1-4}烷基。

【0137】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^2表示鹵代或C_{1-4}烷基。

【0138】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^2表示C_{1-4}烷基。

【0139】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，

其中R^2表示甲基。

【0140】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

R^2表示甲基；並且R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$。

【0141】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中Y和Y^a表示共價鍵。

【0142】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^{21}表示氫。

【0143】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^{21}表示氫或甲基。

【0144】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

R^{21}表示氫；並且

Y表示共價鍵。

【0145】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

R^{21}表示氫或甲基；並且

Y表示共價鍵。

【0146】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^{21}表示-Y^a-R^{3a}。

【0147】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^{21}表示氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基或被1個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基。

【0148】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^{21}表示C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基或被1個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基。

【0149】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^{10c}選自由以下組成之群組：氫、C_{1-4}烷基和C_{3-6}環烷基。

【0150】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

R^3、R^{3a}和R^4各自獨立地選自由以下組成之群組：Het^1；Het^2；Cy^2；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-$NR^{xc}R^{xd}$、-$NR^{8a}R^{8b}$、-CF_3、氰基、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、Het^1、Het^2和Cy^2；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；和被一個、兩

個或三個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、氰基、鹵代、$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基、$-O-C_{1-4}$烷基和$-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$。

【0151】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

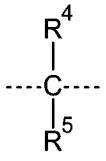
R^3、R^{3a}和R^4不是被$-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$烷基取代的C_{1-6}烷基；

R^{8a}和R^{8b}不是被$-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$烷基取代的C_{1-6}烷基。

【0152】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中Y表示共價鍵。

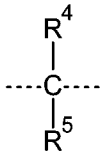
【0153】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中Y^a表示共價鍵。

【0154】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中Y表示



。

【0155】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中Y^a表示

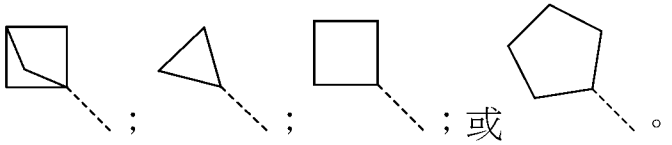


。

【0156】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中n1表示1，並且n2表示2。

【0157】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

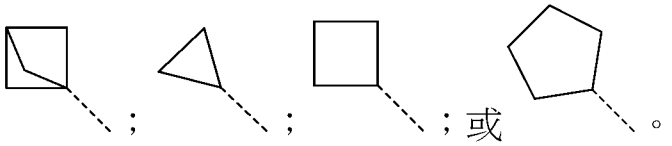
R^4表示C_{1-6}烷基；氧雜環丁烷基；四氫哌喃基；

；或。

【0158】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^y表示氫。

【0159】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

R^4表示C_{1-6}烷基；氧雜環丁烷基；四氫哌喃基；

；或。

【0160】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^4表示C_{1-6}烷基。

【0161】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^4表示異丙基。

【0162】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^4表示C_{1-8}烷基。

【0163】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^4表示C_{1-4}烷基。

【0164】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^5表示氫。

【0165】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

R^3和R^4各自獨立地選自由以下組成之群組：Het^1；Cy^2；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：$-NR^{xc}R^{xd}$、$-NR^{8a}R^{8b}$、Het^1和Cy^2。

【0166】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

R^3選自由以下組成之群組：Het^1；Cy^2；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：$-NR^{xc}R^{xd}$、Het^1和Cy^2；並且

R^4表示C_{1-6}烷基；特別是異丙基。

【0167】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，

其中

R^3選自由以下組成之群組：Cy^2；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：$-NR^{xc}R^{xd}$、Het^1和Cy^2；並且

R^4表示C_{1-6}烷基；特別是異丙基。

【0168】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

R^3選自由以下組成之群組：Het^1；Cy^2；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：$-NR^{xc}R^{xd}$、Het^1和Cy^2。

【0169】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

R^3選自由以下組成之群組：Cy^2；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：$-NR^{xc}R^{xd}$、Het^1和Cy^2。

【0170】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中Cy^2表示C_{3-7}環烷基或5至12員飽和碳二環系統；其中所述C_{3-7}環烷基或所述碳二環系統視需要被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、$-NR^{9a}R^{9b}$和-OH。

【0171】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和

視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：-(C=O)-C_{1-4}烷基和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：-(C=O)-C_{1-4}烷基和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基。

【0172】 在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：-(C=O)-C_{1-4}烷基和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基。

【0173】 在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^{xc}和R^{xd}結合在一起。

【0174】 在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^{xc}和R^{xd}不結合在一起。

【0175】 在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及

的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中完全或部分飽和雜環基基團限於完全飽和雜環基基團。

【0176】 在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

Q表示-CHR^{y}-；

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；

R^{1b}表示F；

R^{2}表示甲基。

【0177】 在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：C_{1-6}烷基；和

被一個-O-C_{1-4}烷基取代的C_{1-6}烷基。

【0178】 在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

Het^{1}表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：R^{6}和-C(=O)-R^{8}；並且其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：側氧基和

$-NR^{9a}R^{9b}$。

【0179】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^6表示Het^4或$-C(=O)-NH-R^8$。

【0180】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^8表示C_{1-6}烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：$-O-C_{1-4}$烷基和氰基。

【0181】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^8表示C_{1-6}烷基。

【0182】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^8表示甲基。

【0183】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

Het^4表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環，或含有一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個$-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$取代。

【0184】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

Het^{6a}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被-C(=O)-C_{1-4}烷基取代。

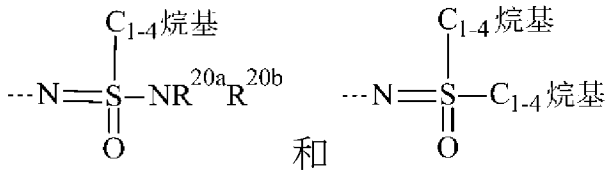
【0185】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

【0186】Het^{6b}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的二環N連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被-C(=O)-C_{1-4}烷基取代。

【0187】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

Cy^2表示C_{3-7}環烷基或5至12員飽和碳二環系統；

其中所述C_{3-7}環烷基或所述碳二環系統視需要被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：R^6、-C(=O)-Het^{6a}、Het^{6a}、Het^{6b}、-$NR^{9a}R^{9b}$、



。

【0188】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

Cy^2表示視需要被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-7}環烷基：R^6、Het^{6a}、Het^{6b}、$-NR^{9a}R^{9b}$、



和



。

【0189】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

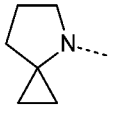
Cy^2表示視需要被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-7}環烷基：R^6、Het^{6a}、Het^{6b}和$-NR^{9a}R^{9b}$。

【0190】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^{9a}和R^{9b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；和$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基。

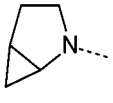
【0191】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中R^{10a}和R^{10b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-4}烷基。

【0192】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中當R^{xa}和R^{xb}結合在一起以形成單環雜環基時，它們表示1-吡咯啶基或1-哌啶基，該等基團各自視需要如在任何其他實施方式中所定義那樣取代。

【0193】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中當R^{xa}和R^{xb}結合在一起以形成二環雜環基時，它們表示



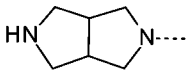
或



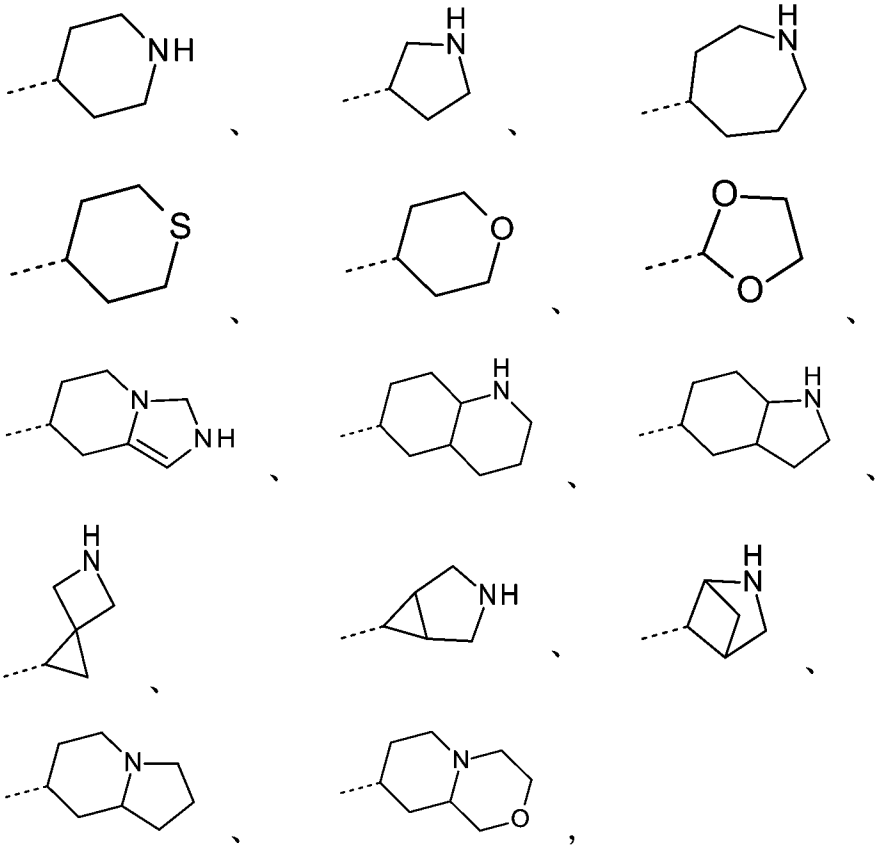
，

該等基團各自視需要如任何其他實施方式中所定義那樣取代。

【0194】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中當R^{xc}和R^{xd}結合在一起以形成單環雜環基時，它們表示1-吡咯啶基、1-哌啶基或1-哌啡基，該等基團各自視需要如在任何其他實施方式中所定義那樣取代。

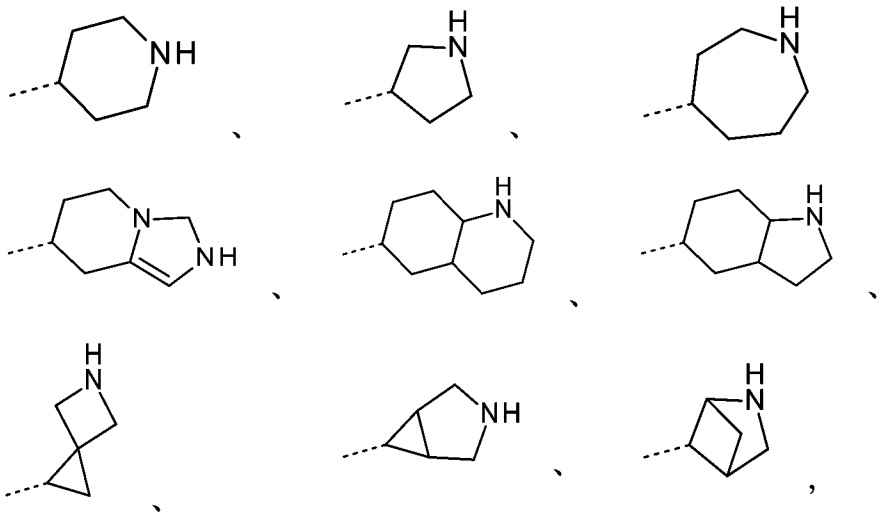
【0195】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中當R^{xc}和R^{xd}結合在一起以形成二環雜環基時，它們表示，該基團視需要如任何其他實施方式中所定義那樣取代。

【0196】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中Het^1表示



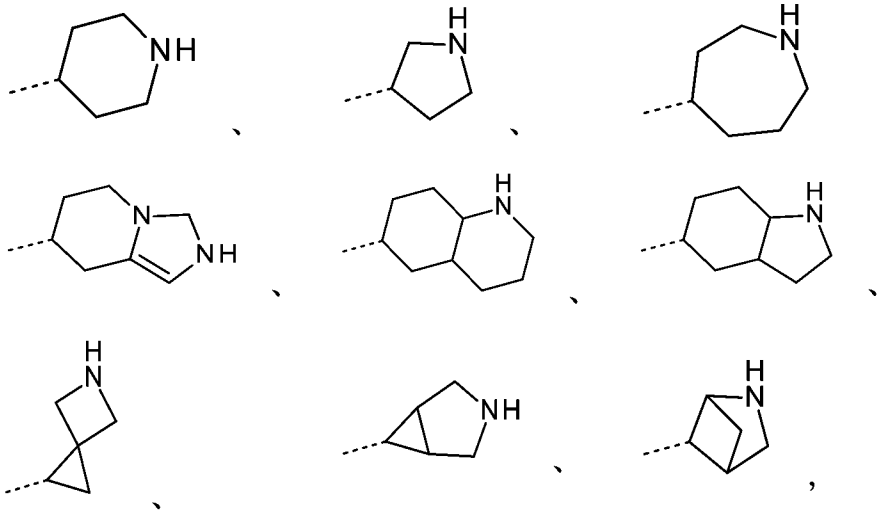
該等基團視需要如任何其他實施方式中所定義那樣取代。

【0197】 在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中Het^1表示



該等基團視需要在氮原子上被-C(=O)-C_{1-4}烷基取代。

【0198】 在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中Het^1表示



該等基團在氮原子上被-C(=O)-C_{1-4}烷基取代。

【0199】 在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及

的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

【0200】 Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合或螺二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：R^6、-C(=O)-Cy^1和-C(=O)-R^8；並且其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、Het^{6a}、Het^{6b}、C_{1-4}烷基、側氧基、-$NR^{9a}R^{9b}$和-OH。

【0201】 在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合或螺二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：R^6和-C(=O)-R^8；並且其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：側氧基和-$NR^{9a}R^{9b}$。

【0202】 在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，

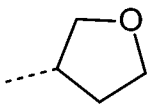
其中

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：R^6、-C(=O)-Cy^1和-C(=O)-R^8；並且其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、Het^{6a}、Het^{6b}、C_{1-4}烷基、側氧基、-$NR^{9a}R^{9b}$和-OH。

【0203】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：R^6和-C(=O)-R^8；並且其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：側氧基和-$NR^{9a}R^{9b}$。

【0204】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中Het^3表示

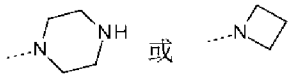


該基團視需要如任何其他實施方式中所定義那樣取代。

【0205】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，

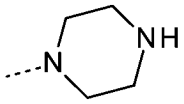
其中Het^4表示視需要如在任何其他實施方式中所定義那樣取代的C連接的吡咑基。

【0206】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中Het^{6a}表示



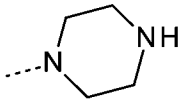
該等基團視需要如任何其他實施方式中所定義那樣取代。

【0207】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中Het^{6a}表示



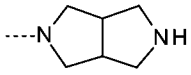
該基團視需要如任何其他實施方式中所定義那樣取代。

【0208】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中Het^{6a}表示



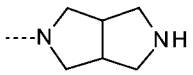
該基團在氮原子上被-C(=O)-C_{1-4}烷基取代。

【0209】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中Het^{6b}表示



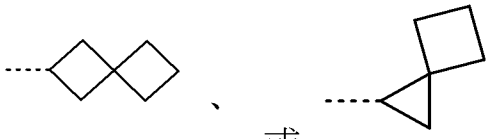
該基團視需要如任何其他實施方式中所定義那樣取代。

【0210】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中Het^{6b}表示



該基團在氮原子上被-C(=O)-C_{1-4}烷基取代。

【0211】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中Cy^2表示C_{3-7}環烷基、



或

，

該等基團視需要如任何其他實施方式中所定義那樣取代。

【0212】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中C_{1-8}烷基限於C_{1-6}烷基，特別地其中C_{1-8}烷基限於C_{1-4}烷基。

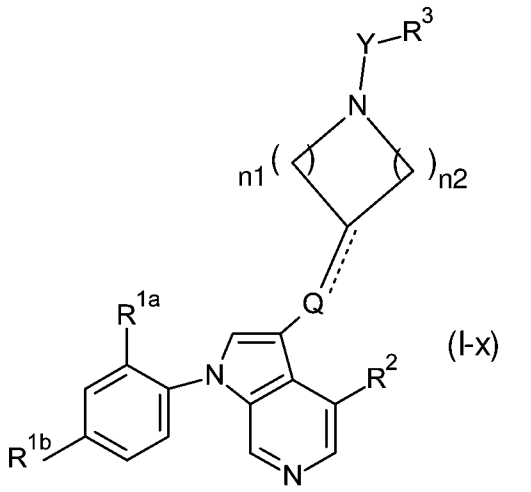
【0213】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中-Y-R^3附接至該環的氮原子。

【0214】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中

R^{21}係氫，並且其中-Y-R^3附接至該環的氮原子。

【0215】在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，

其中具有式 (I) 之化合物限於具有式 (I-x) 之化合物：

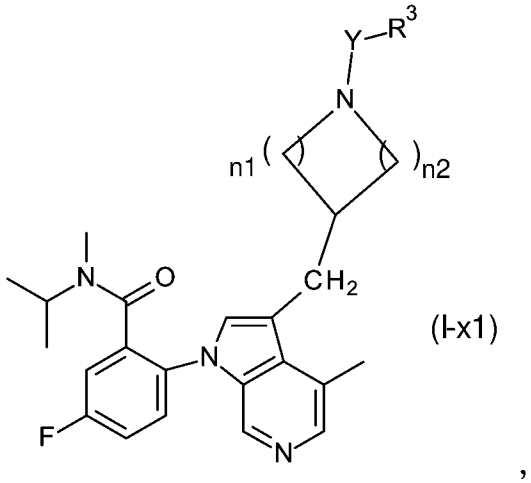


(I-x)

，

其中變數均如針對如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之化合物或其任何子組所定義的。

【0216】 在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中具有式 (I) 之化合物限於具有式 (I-x1) 之化合物：

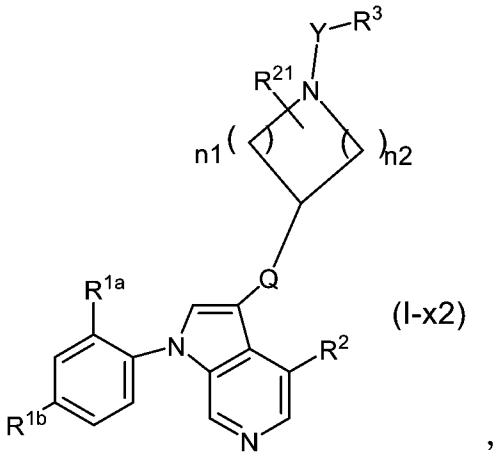


(I-x1)

，

其中變數均如針對如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之化合物或其任何子組所定義的。

【0217】 在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中具有式 (I) 之化合物限於具有式 (I-x2) 之化合物：



(I-x2)

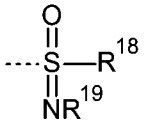
，

其中Q表示-CHR^{y}-、-O-、-C(=O)-或-NR^{q}-；並且其中其他變數均如針對如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之化合物或其任何子組所定義的。

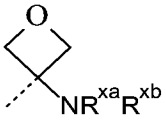
【0218】 本發明特別關於如本文所定義的具有式 (I-x2) 之化合物及其互變異構物和立體異構形式，其中

Q表示-CHR^{y}-、-O-、-C(=O)-或-NR^{q}-；

R^{1a}表示氫；氰基；鹵代；Het；-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}；-S(=O)$_2$-R^{18}；-C(=O)-O-C$_{1-4}$烷基-NR^{22a}R^{22b}；-C(=O)-O-C$_{1-4}$烷基；



；或



；

R^{18}表示C$_{1-6}$烷基或C$_{3-6}$環烷基；

R^{19}表示氫或C$_{1-6}$烷基；

或者R^{18}和R^{19}結合在一起以形成-(CH$_2$)$_3$-、-(CH$_2$)$_4$-或-(CH$_2$)$_5$-；

Het表示含有一個、兩個或三個O、S或N原子和視需要的羰基部分的單環5或6員芳香族環；其中所述單環5或6員芳香族環視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C$_{1-4}$烷基、C$_{3-6}$環烷基或氰基；

R^{xa}和R^{xb}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；

Het^{3}；C$_{3-6}$環烷基；和C$_{1-6}$烷基；其中視需要所述C$_{3-6}$環烷基和C$_{1-6}$烷基被1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、-OC$_{1-4}$烷基、

-C_{1-4}烷基-OH、鹵代、CF_3、C_{3-6}環烷基、Het^3和$NR^{11c}R^{11d}$；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、氰基和被一個、兩個或三個選自由鹵代和OR^{23}組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、氰基和被一個、兩個或三個各自獨立地選自由鹵代和OR^{23}組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基；

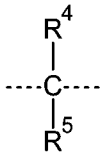
R^{23}表示氫或視需要被一個、兩個或三個鹵代取代的C_{1-4}烷基；

R^{1b}表示氫、F、Cl或-O-C_{1-4}烷基；

R^2表示鹵代、C_{3-6}環烷基、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、氰基或被一個、兩個或三個鹵代取代基取代的C_{1-4}烷基；

R^{21}表示氫或-Y^a-R^{3a}；

Y和Y^a各自獨立地表示共價鍵或



；

n1選自1和2；

n2選自1、2、3和4；

R^y表示氫、-OH、C_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷基-OH或-C_{1-4}烷基-O-C_{1-4}烷基；

R^q表示氫或C_{1-4}烷基；

R^5表示氫、C_{1-4}烷基或C_{3-6}環烷基；

R^3、R^{3a}和R^4各自獨立地選自由以下組成之群組：Het^1；Het^2；Cy^2；C_{1-8}烷基；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-8}烷基：-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-C(=O)-Het^{6a}、-C(=O)-Het^{6b}、-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-$NR^{xc}R^{xd}$、-$NR^{8a}R^{8b}$、-CF_3、氰基、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、Het^1、Het^2、Ar^1和Cy^2；

R^{xc}表示Cy^1；Het^5；-C_{1-6}烷基-Cy^1；-C_{1-6}烷基-Het^3；-C_{1-6}烷基-Het^4；

或-C_{1-6}烷基-苯基；

R^{xd}表示氫；C_{1-4}烷基；或被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基和氰基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-(C=O)-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和氰基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-(C=O)-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和氰基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；-(C=O)-C_{1-4}烷基；和被一個、兩個或三個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的

C_{1-6}烷基：-OH、氰基、鹵代、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基；

Ar^1表示視需要被一個、兩個或三個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的苯基：C_{1-4}烷基、鹵代、-O-C_{1-4}烷基、-CF_3、-OH、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：R^6、-C(=O)-Cy^1和-C(=O)-R^8；並且其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、Het^{6a}、Het^{6b}、C_{1-4}烷基、側氧基、-$NR^{9a}R^{9b}$和-OH；

Het^2表示C連接的吡唑基、1,2,4-噁二唑基、嗒吡基或三唑基；該等基團可以視需要在一個氮原子上被R^{6a}取代；

R^6和R^{6a}各自獨立地選自由以下組成之群組：

Het^3；Het^4；-C(=O)-NH-Cy^1；-C(=O)-NH-R^8；-C(=O)-Het^{6a}；-C(=O)-$NR^{10d}R^{10e}$；-C(=O)-O-C_{1-4}烷基；-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基；

視需要被一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：Het^3、Het^4、Het^{6a}、Het^{6b}、Cy^1、-CN、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基、-C(=O)-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基-C_{3-6}環烷基、-C(=O)-OH、-$NR^{11a}R^{11b}$和-NH-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基；以及

視需要被一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：-CN、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基、-C(=O)-N(C_{1-4}烷基)$_2$、

-NH-S(=O)$_2$-C$_{1-4}$烷基和視需要被一個選自由OH、-O-C$_{1-4}$烷基、-C(=O)-NH-C$_{1-4}$烷基和-NH-S(=O)$_2$-C$_{1-4}$烷基組成之群組的取代基取代的C$_{1-4}$烷基；

R^{8}表示氫、-O-C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C$_{1-6}$烷基：-OH、-O-C$_{1-4}$烷基、鹵代、氰基、-NR^{11a}R^{11b}、-S(=O)$_2$-C$_{1-4}$烷基、Het^{3a}和Het^{6a}；

Het^3、Het^{3a}、Het^{5}和Het^{5a}各自獨立地表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；

其中所述雜環基視需要在一個碳原子上被C$_{1-4}$烷基、鹵代、-OH、-NR^{11a}R^{11b}或側氧基取代；並且其中所述雜環基視需要在一個氮原子上被C$_{1-4}$烷基或-(C=O)-C$_{1-4}$烷基取代；

Het^{4}和Het^{7}各自獨立地表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環，或含有一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個氮原子上被C$_{1-4}$烷基或-(C=O)-O-C$_{1-4}$烷基取代；並且其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、鹵代、C$_{1-4}$烷基、-O-C$_{1-4}$烷基、-NR^{11a}R^{11b}、C$_{1-4}$烷基-NR^{11a}R^{11b}、-NH-C(=O)-C$_{1-4}$烷基、氰基、-COOH、-NH-C(=O)-O-C$_{1-4}$烷基、-NH-C(=O)-Cy^3、-NH-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}、-(C=O)-O-C$_{1-4}$烷基、-NH-S(=O)$_2$-C$_{1-4}$烷基、Het^{8a}、-C$_{1-4}$烷基-Het^{8a}、Het^{8b}、Het^{9}和-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}；

Het^{6a}、Het^{8}和Het^{8a}各自獨立地表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜

環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、側氧基、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、-NH-C(=O)-Cy^3、-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-O-C_{3-6}環烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、氰基、C_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷基-OH、-O-C_{1-4}烷基、-O-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-O-(C=O)-C_{1-4}烷基；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：-C(=O)-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；

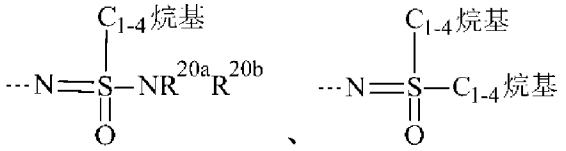
Het^{6b}和Het^{8b}各自獨立地表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的二環N連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、-OH、側氧基、-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、-NH-C(=O)-Cy^3和-O-C_{1-4}烷基；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：-C(=O)-C_{1-4}烷基、-C(=O)-Cy^3、-(C=O)-C_{1-4}烷基-OH、-C(=O)-C_{1-4}烷基-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-C_{1-4}烷基-$NR^{11a}R^{11b}$和C_{1-4}烷基；

Het^9表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環，或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個氮原子上被C_{1-4}烷基取代；並且其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、鹵代和C_{1-4}烷基；

Cy^1表示視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：-OH、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基、-NH-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和-O-C_{1-4}烷基；

Cy^2表示C_{3-7}環烷基或5至12員飽和碳二環系統；

其中所述C_{3-7}環烷基或所述碳二環系統視需要被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、-C(=O)-Het^{6a}、Het^{6a}、Het^{6b}、-$NR^{9a}R^{9b}$、-OH、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、氰基、



以及

被一個或兩個各自獨立地選自由Het^{3a}、Het^{6a}、Het^{6b}和-$NR^{9a}R^{9b}$組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基；

Cy^3表示C_{3-7}環烷基；其中所述C_{3-7}環烷基視需要被一個、兩個或三個鹵代取代基取代；

R^{9a}和R^{9b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-4}烷基；C_{3-6}環烷基；-C(=O)-C_{1-4}烷基；-C(=O)-C_{3-6}環烷基；-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；Het^5；Het^7；-C_{1-4}烷基-R^{16}；-C(=O)-C_{1-4}烷基-Het^{3a}；-C(=O)-R^{14}；

被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{11a}R^{11b}$和氰基；以及

被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{11a}R^{11b}$和氰基；

R^{11a}、R^{11b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{15a}、R^{15b}、R^{17a}、R^{17b}、R^{20a}、R^{20b}、R^{22a}和R^{22b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-4}烷基；

R^{11c}和R^{11d}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-6}烷基和-C(=O)-C_{1-4}烷基；

R^{10a}、R^{10b}和R^{10c}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-4}烷基和C_{3-6}環烷基；

R^{10d}和R^{10e}各自獨立地選自由以下組成之群組：C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基和C_{3-6}環烷基；

R^{14}表示Het^{5a}；Het^{7}；Het^{8a}；-O-C_{1-4}烷基；-C(=O)$NR^{15a}R^{15b}$；被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：-O-C_{1-4}烷基和鹵代；或被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基：-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{13a}R^{13b}$、鹵代、氰基、-OH、Het^{8a}和Cy^{1}；

R^{16}表示-C(=O)-$NR^{17a}R^{17b}$、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、Het^{5}、Het^{7}或Het^{8}；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0219】 本發明特別關於如本文所定義的具有式 (I-x2) 之化合物及其互變異構物和立體異構形式，其中

Q表示-CHR^{y}-；

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；

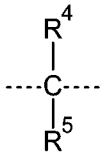
R^{xa}和R^{xb}係視需要被1個、2個或3個-OH取代的C_{1-6}烷基；

R^{1b}表示F；

R^{2}表示甲基；

R^{21}表示氫或甲基；

Y表示共價鍵或



；

R^{5}表示氫；

n1係1；

n2選自1和2；

R^{y}表示氫；

R^3和R^4各自獨立地選自Het^1、Cy^2和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-8}烷基：$-NR^{xc}R^{xd}$、Het^1和Cy^2；

R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個$-(C=O)-C_{1-4}$烷基取代；

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被$-C(=O)-R^8$取代；並且其中所述雜環基視需要在一個碳原子上被側氧基取代；

R^8表示C_{1-6}烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、$-O-C_{1-4}$烷基和氰基；

Het^{6a}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被$-C(=O)-C_{1-4}$烷基取代；

Cy^2表示視需要被一個Het^{6a}取代的C_{3-7}環烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0220】 本發明特別關於如本文所定義的具有式 (I-x2) 之化合物及其互變異構物和立體異構形式，其中

Q表示$-CHR^y-$；

R^{1a}表示$-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$；

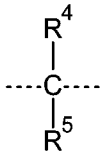
R^{xa}和R^{xb}係視需要被1個、2個或3個-OH取代的C_{1-6}烷基；

R^{1b}表示F；

R^{2}表示甲基；

R^{21}表示氫或甲基；

Y表示共價鍵或



；

R^{5}表示氫；

n1係1；

n2選自1和2；

R^{y}表示氫；

R^{3}和R^{4}各自獨立地選自Het^{1}、Cy^{2}和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：$-NR^{xc}R^{xd}$、Het^{1}和Cy^{2}；

R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個-(C=O)-C_{1-4}烷基取代；

Het^{1}表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被$-C(=O)-R^{8}$取代；並且其中所述雜環基視需要在一個碳原子上被側氧基取代；

R^8表示C_{1-6}烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、-O-C_{1-4}烷基和氰基；

Het^{6a}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被-C(=O)-C_{1-4}烷基取代；

Cy^2表示視需要被一個Het^{6a}取代的C_{3-7}環烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0221】本發明特別關於如本文所定義的具有式 (I-x2) 之化合物及其互變異構物和立體異構形式，其中

Q表示-CHR^y-；

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；

R^{xa}和R^{xb}係視需要被1個、2個或3個-OH取代的C_{1-6}烷基；

R^{1b}表示F；

R^2表示甲基；

R^{21}表示氫或甲基；

Y表示共價鍵；

n1係1；

n2選自1和2；

R^y表示氫；

R^3選自被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-8}烷基：-$NR^{xc}R^{xd}$、Het^1和Cy^2；

R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環

基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個-(C=O)-C_{1-4}烷基取代；

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被-C(=O)-R^8取代；並且其中所述雜環基視需要在一個碳原子上被側氧基取代；

R^8表示C_{1-6}烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、-O-C_{1-4}烷基和氰基；

Het^{6a}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被-C(=O)-C_{1-4}烷基；

Cy^2表示視需要被一個Het^{6a}取代的C_{3-7}環烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0222】 本發明特別關於如本文所定義的具有式 (I-x2) 之化合物及其互變異構物和立體異構形式，其中

Q表示-CHR^y-；

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；

R^{xa}和R^{xb}係C_{1-6}烷基；

R^{1b}表示F；

R^2表示甲基；

R^{21}表示氫；

Y表示共價鍵；

n1係1；

n2選自1和2；

R^y表示氫；

R^3選自被一個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-8}烷基：$-NR^{xc}R^{xd}$、Het^1和Cy^2；

R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個$-(C=O)-C_{1-4}$烷基取代；

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被$-C(=O)-R^8$取代；

R^8表示C_{1-6}烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、$-O-C_{1-4}$烷基和氰基；

Het^{6a}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被$-C(=O)-C_{1-4}$烷基取代；

Cy^2表示視需要被一個Het^{6a}取代的C_{3-7}環烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0223】 本發明特別關於如本文所定義的具有式 (I-x2) 之化合物及其互變

異構物和立體異構形式，其中

Q表示-CHR^{y}-；

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；

R^{xa}和R^{xb}係C_{1-6}烷基；

R^{1b}表示F；

R^{2}表示甲基；

R^{21}表示氫；

Y表示共價鍵；

n1係1；

n2選自1和2；

R^{y}表示氫；

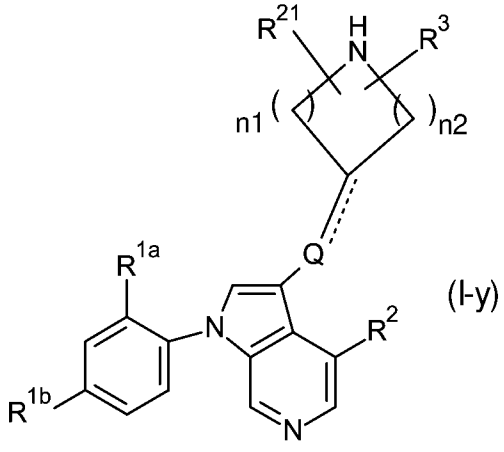
R^{3}選自被一個Het^{1}取代的C_{1-4}烷基；

Het^{1}表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被-C(=O)-R^{8}取代；

R^{8}表示C_{1-6}烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、-O-C_{1-4}烷基和氰基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0224】 在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中具有式 (I) 之化合物限於具有式 (I-y) 之化合物：

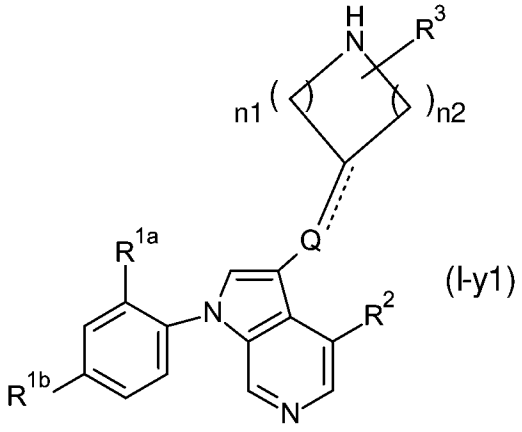


(I-y)

，

其中變數均如針對如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之化合物或其任何子組所定義的。

【0225】 在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中具有式 (I) 之化合物限於具有式 (I-y1) 之化合物：

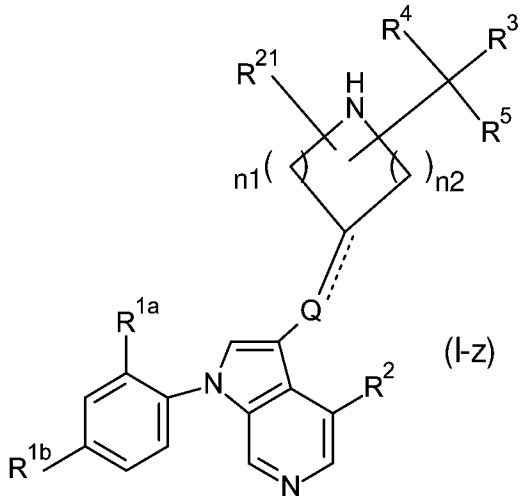


(I-y1)

，

其中變數均如針對如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之化合物或其任何子組所定義的。

【0226】 在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中具有式 (I) 之化合物限於具有式 (I-z) 之化合物：

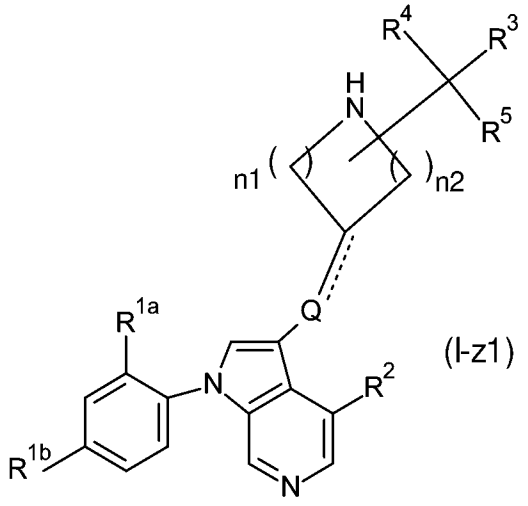


(I-z)

，

其中變數均如針對如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之化合物或其任何子組所定義的。

【0227】 在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中具有式 (I) 之化合物限於具有式 (I-z1) 之化合物：

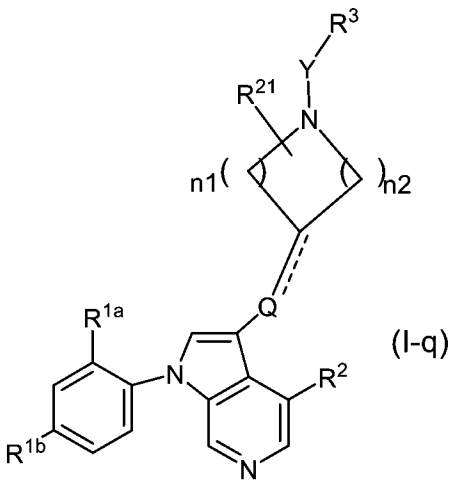


(I-z1)

，

其中變數均如針對如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之化合物或其任何子組所定義的。

【0228】 在一個實施方式中，本發明關於如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物、或其任何子組，其中具有式 (I) 之化合物限於具有式 (I-q) 之化合物：



(I-q)

，

其中變數均如針對如在任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之化合物或其任何子組所定義的。

【0229】 在一個實施方式中，本發明關於如在一般反應方案中所定義的具有式 (I) 之子組。

【0230】 在一個實施方式中，具有式 (I) 之化合物選自由以下組成之群組：任何示例性化合物，

其互變異構物和立體異構形式，

及其游離鹼、任何藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0231】 本發明還關於藥物組成物，該藥物組成物包含治療有效量的具有式 (I) 之化合物和藥學上可接受的載體或賦形劑，其中具有式 (I) 之化合物選自由以下組成之群組：任何示例性化合物。

【0232】 本發明還關於藥物組成物，該藥物組成物包含治療有效量的具有式 (I) 之化合物和藥學上可接受的載體或賦形劑，其中具有式 (I) 之化合物選自由以下組成之群組：任何示例性化合物，

其互變異構物和立體異構形式，

及其游離鹼、任何藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0233】 本發明還關於藥物組成物，該藥物組成物包含治療有效量的具有

式 (I) 之化合物和藥學上可接受的載體或賦形劑，其中具有式 (I) 之化合物選自由以下組成之群組：化合物4、8、8a、9a、10、12、18a、18b、20、27a、27d、32a、34a、38b、43、51、51a、59、60、115、117a、125、140、157、159、169a、207、228、258、262和365b。

【0234】 本發明還關於藥物組成物，該藥物組成物包含治療有效量的具有式 (I) 之化合物和藥學上可接受的載體或賦形劑，其中具有式 (I) 之化合物選自由以下組成之群組：化合物4、8、8a、9a、10、12、18a、18b、20、27a、27d、32a、34a、38b、43、51、51a、59、60、115、117a、125、140、157、159、169a、207、228、258、262和365b；

其互變異構物和立體異構形式，

及其游離鹼、任何藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0235】 在特定實施方式中，溶劑化物係水合物。在特定實施方式中，藥學上可接受的鹽係HCl鹽。

【0236】 以上指示的實施方式的所有可能組合都視為涵蓋在本發明之範圍內。

【0237】 針對如本文列出的具有式 (I) 之化合物的本發明之任何方面和本文所述之實施方式也適用於具有式 (A) 之化合物。

用於製備具有式 (I) 之化合物之方法

【0238】 在這一部分中，如在所有其他部分中，除非上下文另外指明，否則對式 (I) 之提及還包括如本文所定義的其所有其他的子組和實例。

【0239】 具有式 (I) 之化合物的一些典型實例的一般製備在下文以及在具體實例中進行了描述，並且通常製備自可商購的或藉由有機化學領域的技術人員常用的標準合成製程製備的起始材料。以下方案僅意在代表本發明之實例並且決不意在限制本發明。

【0240】替代性地，還可以藉由將如在以下一般方案中所述之類似反應方案與熟悉該項技術者常用的標準合成製程組合來製備本發明之化合物。

【0241】技術人員將認識到，在方案中所述之反應中，儘管並不總是明確地顯示，但是保護在終產物中所希望的反應性官能基（例如羥基、胺基或羧基基團）可能是必要的，以避免它們參與所不希望的反應。一般來講，可以根據標準實踐使用常規保護基團（PG）。可以使用本領域已知之方法在方便的後續階段去除保護基團。

【0242】技術人員將認識到，在方案中所述之反應中，在惰性氣氛（例如像在N_2氣氛）下進行反應或許係可取的或必要的。

【0243】技術人員將清楚的是，在反應處理（係指分離和純化化學反應的一種或多種產物所需的一系列操作，例如像淬滅、柱層析法、萃取）之前，冷卻反應混合物可能是必要的。

【0244】技術人員將認識到，在攪拌下加熱反應混合物可以增加反應產出。在一些反應中，可以使用微波加熱代替常規的加熱以縮短總反應時間。

【0245】技術人員將認識到，在以下方案中示出的化學反應的另一種順序也可以產生所希望的具有式 (I) 之化合物。

【0246】技術人員將認識到，在以下方案中示出的中間體和最終化合物可以根據熟悉該項技術者熟知之方法進一步官能化。本文所述之中間體和化合物可以以游離形式或以其鹽或溶劑化物形式進行分離。本文所述之中間體和化合物可以合成為互變異構物和立體異構形式的混合物的形式，該等互變異構物和立體異構形式可以遵循本領域中已知的拆分程序相互分離。

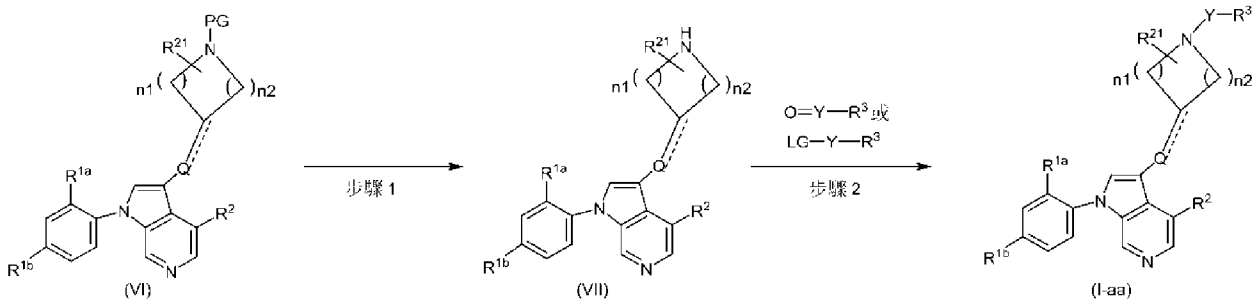
一般合成方案

【0247】一般方案中使用的所有縮寫詞如以下或如實例部分中的表中所定義的。變數如範圍內所定義的或如一般方案中具體定義的。在以下方案中的

化合物/中間體含有雙鍵的情況下，取代基可以呈 *E* 或 *Z* 組態或可以是其混合物。

方案1

【0248】 一般來講，具有式 (I-aa) 之化合物可以根據以下反應方案1來製備。在方案1中，PG表示合適的保護基團，例如像三級丁氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基或苄基，並且LG係脫離基例如像氯、溴、碘或甲苯磺酸根或甲磺酸根或三氟甲磺酸根；所有其他變數均是根據本發明之範圍定義的。



【0249】 在方案1中，以下反應條件適用：

【0250】 步驟1：當PG = Boc時，在合適的溫度（範圍在0°C與40°C之間，諸如室溫）下，在合適的酸（例如質子酸諸如三氟乙酸（TFA）或鹽酸）的存在下，在合適的溶劑（諸如二氯甲烷（DCM）或1,4-二噁烷）中；

【0251】 替代性地，當PG = 9-芴基甲氧基羰基時，在合適的溫度（範圍在0°C與40°C之間，諸如室溫）下，在合適的鹼（諸如哌啶）的存在下，在合適的溶劑（諸如二氯甲烷（DCM））中；

【0252】 替代性地，當PG = 苄基時，在合適的溫度（諸如室溫）下，在合適的非均相催化劑（諸如鈀炭（Pd/C））的存在下，在常見溶劑（諸如甲醇、乙醇、THF等）中，在氫壓力（例如像從1至3巴）下，視需要在鹼（諸如三乙胺）的存在下；

【0253】 步驟2：

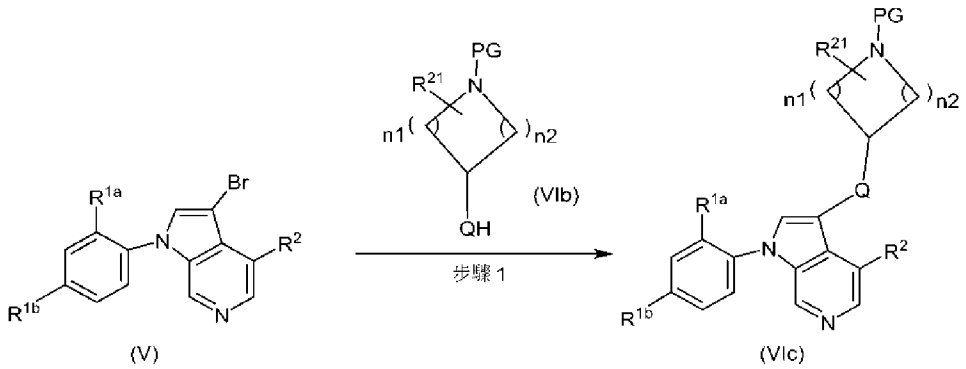
【0254】 在採用醛或酮的還原胺化反應的情況下：在合適的溫度（範圍在

室溫與70°C之間）下，在合適的還原劑（例如像三乙醯氧基硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉）的存在下，在合適的溶劑（例如像甲醇、二氯甲烷或1,2-二氯乙烷）中，視需要在氯化鋅或乙酸鈉或乙酸的存在下；

【0255】 在採用LG-Y-R^3的烷基化反應的情況下：在合適的溫度（例如像室溫）下，在合適的去質子化劑（例如像氫化鈉或碳酸鉀、或胺鹼諸如三乙胺）的存在下，在合適的非質子溶劑（例如像二甲基甲醯胺或二甲基亞碸或乙腈）中。

方案2

【0256】 一般來講，具有式 (I) 之化合物（其中Q限於-O-、-NR^q-）可以經由具有式 (VIc) 之中間體來製備。具有式 (VIc) 之中間體可以根據以下反應方案2來製備。在方案2中，PG表示合適的保護基團（例如像三級丁氧羰基）；所有其他變數均是根據本發明之範圍定義的。

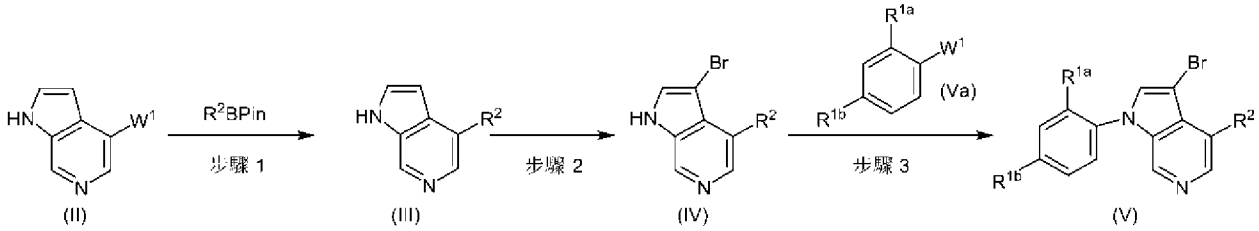


【0257】 在方案2中，以下反應條件適用：

【0258】 步驟1：在合適的溫度（範圍在100°C與140°C之間）下，在合適的鹼（例如像三級丁醇鉀或磷酸鉀）的存在下，在合適的催化劑（諸如乙酸鈀（$Pd(OAc)_2$或三(二亞苄基丙酮)二鈀(0)（Pd_2dba_3）或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀 (II)（$Pd(dppf)Cl_2$））的存在下，在合適的配位基（諸如9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)氧雜蒽（Xantphos））的存在下，在合適的溶劑（例如像二噁𠮿或二甲基甲醯胺）中。

方案2B

【0259】 一般來講，具有式 (V) 之中間體可以根據以下反應方案2B來製備。在方案2B中，W^1表示氟、氯、溴或碘，BPin表示4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷，並且所有其他變數均是根據本發明之範圍定義的。



【0260】 在方案2B中，以下反應條件適用：

【0261】 步驟1：在合適的溫度（範圍在室溫與100°C之間）下，在合適的鹼（例如像碳酸鉀）的存在下，在合適的催化劑（諸如[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀 (II)（$Pd(dppf)Cl_2$））的存在下，在合適的溶劑（例如像二噁烷或二甲基甲醯胺和水）中；替代性地，當R^2 = Me時，可以在以下條件下使用含硼試劑（諸如三甲基硼氧六環）：在合適的催化劑（諸如($Pd(dppf)Cl_2$)）的存在下，在合適的溶劑（例如像二噁烷或二甲基甲醯胺和水）中，在無機鹼（諸如碳酸鉀）的存在下，在80°C與120°C之間的反應溫度下；

【0262】 用於在以下條件實現雙鍵還原以獲得R^2係C_{3-6}環烷基、C_{1-4}烷基或被一個、兩個或三個鹵代取代基取代的C_{1-4}烷基的附加步驟：在合適的溫度（諸如室溫）下，在合適的催化劑（諸如鈀炭（Pd/C））的存在下，在合適的溶劑（諸如甲醇）中，在H_2壓力（例如像從1至3巴）下，視需要在鹼（諸如三乙胺）的存在下；

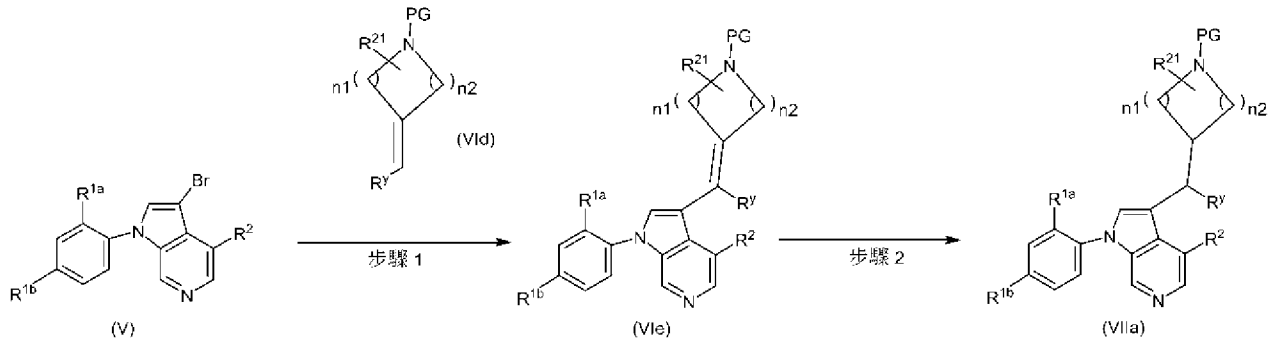
【0263】 步驟2：在合適的溫度（例如像在0°C與室溫之間）下，在合適的溴化試劑（例如像N-溴代琥珀醯亞胺或$CuBr_2$）的存在下，在合適的溶劑（例如像二甲基甲醯胺或乙腈）中；

【0264】 步驟3：在合適的溫度（例如像80ºC和130ºC）下，在合適的催化劑（諸如銅（Cu））的存在下，在鹼（諸如碳酸鉀）的存在下，在合適的溶劑（諸如二甲基甲醯胺）中；替代性地，可以在以下條件下使用銅 (I) 源（諸如CuI）：在合適的二胺配位基（諸如反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺）的存在下，在無機鹼（諸如碳酸鉀）的存在下，在非質子溶劑（諸如二甲基甲醯胺）中，在80°C與150°C之間的溫度下。在某些情況下，所述轉化也可以藉由以下條件下的親核芳香族取代來實現：使用無機鹼（諸如三級丁醇鉀或氫化鈉等），在非質子溶劑（諸如二甲基甲醯胺）中，在0°C與80°C之間的溫度下；

【0265】 熟悉該項技術者將理解，方案2B中的步驟2和3也可以顛倒，即首先使中間體 (III) 與試劑 (Va) 交聯，之後進行氮雜吲哚部分的溴化以提供中間體 (V)。

方案3

【0266】 一般來講，具有式 (VIIa) 之中間體可以經由具有式 (VIe) 之中間體來製備。具有式 (VIe) 之中間體也可以根據以下反應方案3來製備。在方案3中，PG表示合適的保護基團（例如像三級丁氧羰基）；所有其他變數均是根據本發明之範圍定義的。



【0267】 在方案3中，以下反應條件適用：

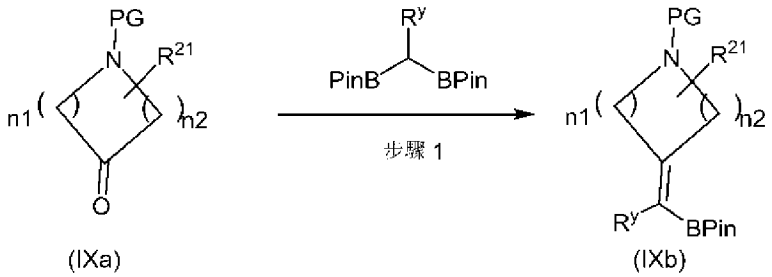
【0268】 步驟1：在合適的溫度（範圍在70°C與100°C之間）下，在合適的鹼（例如像磷酸鉀）的存在下，在合適的催化劑（諸如乙酸鈀（$Pd(OAc)_2$）的

存在下，在合適的膦配位基（諸如2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)二苯基（Davephos））的存在下，在合適的溶劑（例如像二噁烷或二甲基甲醯胺）中；

【0269】步驟2：在合適的溫度（諸如室溫）下，在合適的非均相催化劑（諸如鈀炭（Pd/C））的存在下，在常見溶劑（諸如甲醇、乙醇、THF等）中，在氫壓力（例如像從1至3巴）下，視需要在鹼（諸如三乙胺）的存在下；

方案4

【0270】一般來講，具有式 (IXb) 之中間體可以根據以下反應方案4來製備。在方案4中，PG表示合適的保護基團（例如像三級丁氧羰基）；所有其他變數均是根據本發明之範圍定義的。

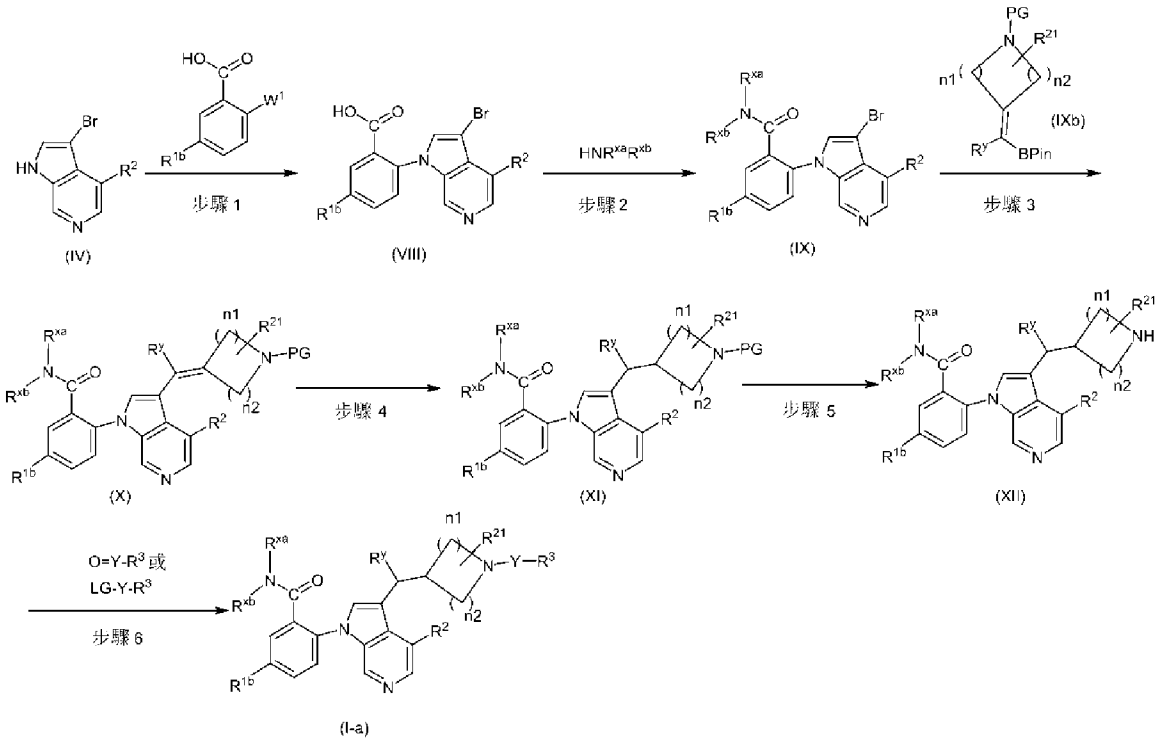


(IXa) (IXb)

【0271】步驟1：在合適的溫度（例如像-78°C）下，在合適的去質子化劑（例如像正丁基鋰）的存在下，在合適的試劑（諸如2,2,6,6-四甲基哌啶（HTMP））的存在下，在合適的溶劑（諸如四氫呋喃）中；

方案5

【0272】一般來講，具有式 (I-a) 之化合物可以根據以下反應方案5來製備。在方案5中，PG表示合適的保護基團，例如像三級丁氧基羰基，並且LG係脫離基例如像氯、溴、碘或甲苯磺酸根或甲磺酸根或三氟甲磺酸根；所有其他變數均是根據本發明之範圍定義的。



【0273】 在方案5中，以下反應條件適用：

【0274】 步驟1：在合適的溫度（例如像100°C）下，在合適的催化劑（諸如銅（Cu））的存在下，在鹼（諸如碳酸鉀）的存在下，在合適的溶劑（諸如二甲基甲醯胺）中；替代性地，可以在以下條件下使用銅 (I) 源（諸如CuI）：在合適的二胺配位基（諸如反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺）的存在下，在無機鹼（諸如碳酸鉀）的存在下，在非質子溶劑（諸如二甲基甲醯胺）中，在80°C與150°C之間的溫度下；

【0275】 步驟2：在合適的溫度（例如像室溫）下，在合適的縮合試劑（諸如2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽（HATU））的存在下，在鹼（諸如N,N-二異丙基乙胺（DIPEA））的存在下，在合適的溶劑（諸如二甲基甲醯胺）中；替代性地，醯氯可以藉由使中間體VIII與亞硫醯氯視需要在鹵化溶劑（諸如二氯甲烷）中，在範圍在0°C與室溫之間的溫度下反應來製備。然後可以使中間體醯氯與胺$HNR^{xa}R^{xb}$視需要在非質子溶劑（諸如二甲基甲醯胺）中和視需要在三級胺（諸如N,N-二異丙基乙胺）的存在下反應；

【0276】 步驟3：在合適的溫度（範圍在60°C與120°C之間，例如像100°C）下，在合適的鹼（例如像碳酸鉀）的存在下，在合適的催化劑（諸如[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀 (II)（$Pd(dppf)Cl_2$））的存在下，在合適的溶劑（例如像二噁烷或二甲基甲醯胺和水）中；

【0277】 步驟4：在合適的溫度（諸如室溫）下，在合適的非均相催化劑（諸如鈀炭（Pd/C））的存在下，在常見溶劑（諸如甲醇、乙醇、THF等）中，在氫壓力（例如像從1至3巴）下，視需要在鹼（諸如三乙胺）的存在下；

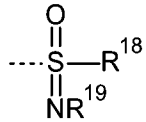
【0278】 步驟5：在合適的溫度（範圍在0°C與40°C之間，諸如室溫）下，在合適的酸（例如質子酸諸如三氟乙酸（TFA）或鹽酸）的存在下，在合適的溶劑（諸如二氯甲烷（DCM）或1,4-二噁烷）中；

【0279】 步驟6：

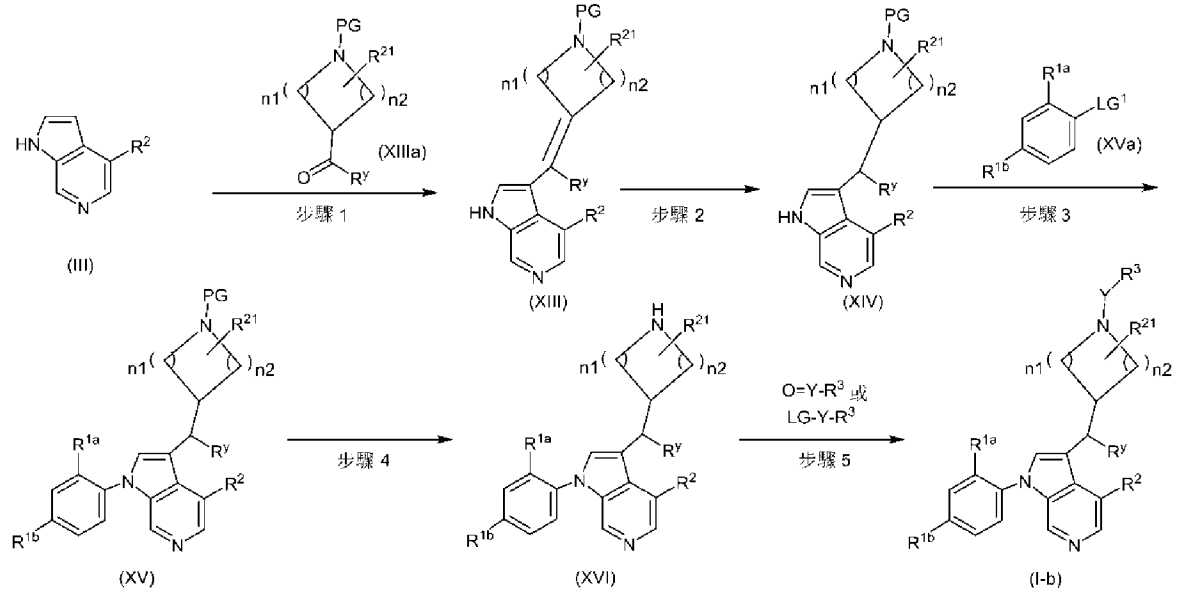
【0280】 在採用醛或酮的還原胺化反應的情況下：在合適的溫度（範圍在室溫與70°C之間）下，在合適的還原劑（例如像三乙醯氧基硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉）的存在下，在合適的溶劑（例如像甲醇、二氯甲烷或1,2-二氯乙烷）中，視需要在氯化鋅或乙酸鈉或乙酸的存在下；

【0281】 在採用$LG\text{-}Y\text{-}R^3$的烷基化反應的情況下：在合適的溫度（例如像室溫）下，在合適的去質子化劑（例如像氫化鈉或碳酸鉀、或胺鹼諸如三乙胺）的存在下，在合適的非質子溶劑（例如像二甲基甲醯胺或二甲基亞碸或乙腈）中。

方案6

【0282】 一般來講，具有式 (I-b) 之化合物（其中R^{1a}限於$-S(=O)_2-R^{18}$、，並且Q表示$-CHR^y-$）可以根據以下方案6來製備。在方案6中，PG表示合適的保護基團，例如像三級丁氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基或苄基；LG係

脫離基例如像氯、溴、碘或甲苯磺酸根或甲磺酸根；LG1係脫離基例如像氟、氯、溴、碘或甲苯磺酸根或甲磺酸根；所有其他變數均是根據本發明之範圍定義的。



【0283】 在方案6中，以下反應條件適用：

【0284】 步驟1：在合適的溫度（範圍在50°C與90°C之間）下，在合適的鹼（例如像氫氧化鉀或氫氧化鈉）的存在下，在合適的溶劑、較佳的是質子溶劑（諸如甲醇、乙醇或異丙醇）中。

【0285】 步驟2：在合適的溫度（諸如室溫）下，在合適的非均相催化劑（諸如鈀炭（Pd/C））的存在下，在常見溶劑（諸如甲醇、乙醇、THF等）中，在氫壓力（例如像從1至3巴）下，視需要在鹼（諸如三乙胺）的存在下；

【0286】 步驟3：在合適的溫度（範圍在50°C與100°C之間）下，在合適的無機鹼（例如像碳酸鉀或三級丁醇鉀）的存在下，在合適的非質子溶劑（例如像二噁𠮿、二甲基甲醯胺或乙腈或二甲基亞碸）中；

【0287】 步驟4：當PG = Boc時，在合適的溫度（範圍在0°C與40°C之間，諸如室溫）下，在合適的酸（例如質子酸諸如三氟乙酸或鹽酸）的存在下，在合適的溶劑（諸如二氯甲烷或1,4-二噁𠮿）中；

【0288】 替代性地，當PG = 9-芴基甲氧基羰基時，在合適的溫度（範圍在0°C與40°C之間，諸如室溫）下，在合適的鹼（諸如哌啶）的存在下，在合適的溶劑（諸如二氯甲烷（DCM））中；

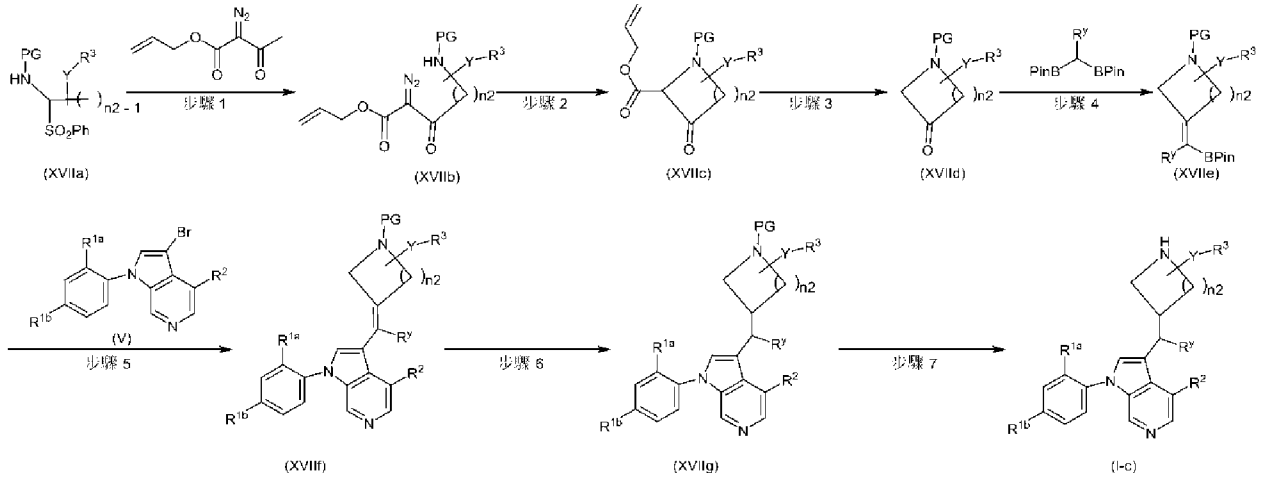
【0289】 替代性地，當PG = 苄基時，在合適的溫度（諸如室溫）下，在合適的非均相催化劑（諸如鈀炭（Pd/C））的存在下，在常見溶劑（諸如甲醇、乙醇、THF等）中，在氫壓力（例如像從1至3巴）下，視需要在鹼（諸如三乙胺）的存在下；

【0290】 步驟5：在採用醛或酮的還原胺化反應的情況下：在合適的溫度（範圍在室溫與70°C之間）下，在合適的還原劑（例如像三乙醯氧基硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉）的存在下，在合適的溶劑（例如像甲醇、二氯甲烷或1,2-二氯乙烷）中，視需要在氯化鋅或乙酸鈉或乙酸的存在下；

【0291】 在採用LG-Y-R^3的烷基化反應的情況下：在合適的溫度（例如像室溫）下，在合適的去質子化劑（例如像氫化鈉或碳酸鉀、或胺鹼諸如三乙胺）的存在下，在合適的非質子溶劑（例如像二甲基甲醯胺或二甲基亞碸或乙腈）中；

方案7

【0292】 一般來講，具有式 (I-c) 之化合物可以根據以下反應方案7來製備。在方案7中，PG表示合適的保護基團，例如像三級丁氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基或苄基，所有其他變數均是根據本發明之範圍定義的。



【0293】 在方案7中，以下反應條件適用：

【0294】 步驟1：在合適的溫度（例如像-78°C）下，在合適的去質子化劑（例如像雙(三甲基矽基)胺基鋰（LiHMDS）和氫化鈉）的存在下，在合適的溶劑（例如像四氫呋喃）中；

【0295】 步驟2：在合適的溫度（範圍在室溫與100°C之間）下，在合適的催化劑（例如像乙酸銠二聚體（$Rh_2(OAc)_4$））的存在下，在合適的溶劑（例如像二氯甲烷）中；

【0296】 步驟3：在合適的溫度（範圍在室溫與100°C之間）下，在合適的催化劑（例如像四(三苯基膦)鈀（$Pd(PPh_3)_4$））的存在下，在合適的鹼（例如像味啉）的存在下，在合適的溶劑（例如像四氫呋喃）中；

【0297】 步驟4：在合適的溫度（例如像-78°C）下，在合適的去質子化劑（例如像正丁基鋰)的存在下，在合適的試劑(諸如2,2,6,6-四甲基哌啶(HTMP))的存在下，在合適的溶劑（諸如四氫呋喃）中；

【0298】 步驟5：在合適的溫度（例如像100°C）下，在合適的鹼（例如像碳酸鉀）的存在下，在合適的催化劑（諸如[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀 (II)（$Pd(dppf)Cl_2$））的存在下，在合適的溶劑（例如像二噁烷或二甲基甲醯胺和水）中；

【0299】 步驟6：在合適的溫度（諸如室溫）下，在合適的非均相催化劑（諸如鈀炭（Pd/C））的存在下，在常見溶劑（諸如甲醇、乙醇、THF等）中，在氫壓力（例如像從1至3巴）下，視需要在鹼（諸如三乙胺）的存在下；

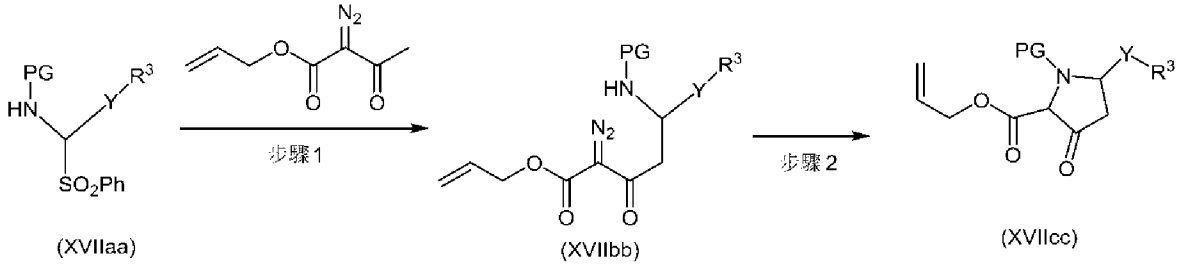
【0300】 步驟7：當PG = Boc時，在合適的溫度（範圍在0°C與40°C之間，諸如室溫）下，在合適的酸（例如質子酸諸如三氟乙酸或鹽酸）的存在下，在合適的溶劑（諸如二氯甲烷或1,4-二噁烷）中；

【0301】 替代性地，當PG = 9-芴基甲氧基羰基時，在合適的溫度（範圍在0°C與40°C之間，諸如室溫）下，在合適的鹼（諸如哌啶）的存在下，在合適的溶劑（諸如二氯甲烷（DCM））中；

【0302】 替代性地，當PG = 苄基時，在合適的溫度（諸如室溫）下，在合適的非均相催化劑（諸如鈀炭（Pd/C））的存在下，在常見溶劑（諸如甲醇、乙醇、THF等）中，在氫壓力（例如像從1至3巴）下，視需要在鹼（諸如三乙胺）的存在下。

【0303】 方案7中步驟1和2的實例係如方案7a中所示的5員中間體（XVIIcc）的製備，該5員中間體可以根據方案7中的步驟1和2中概述的一般程序來製備。

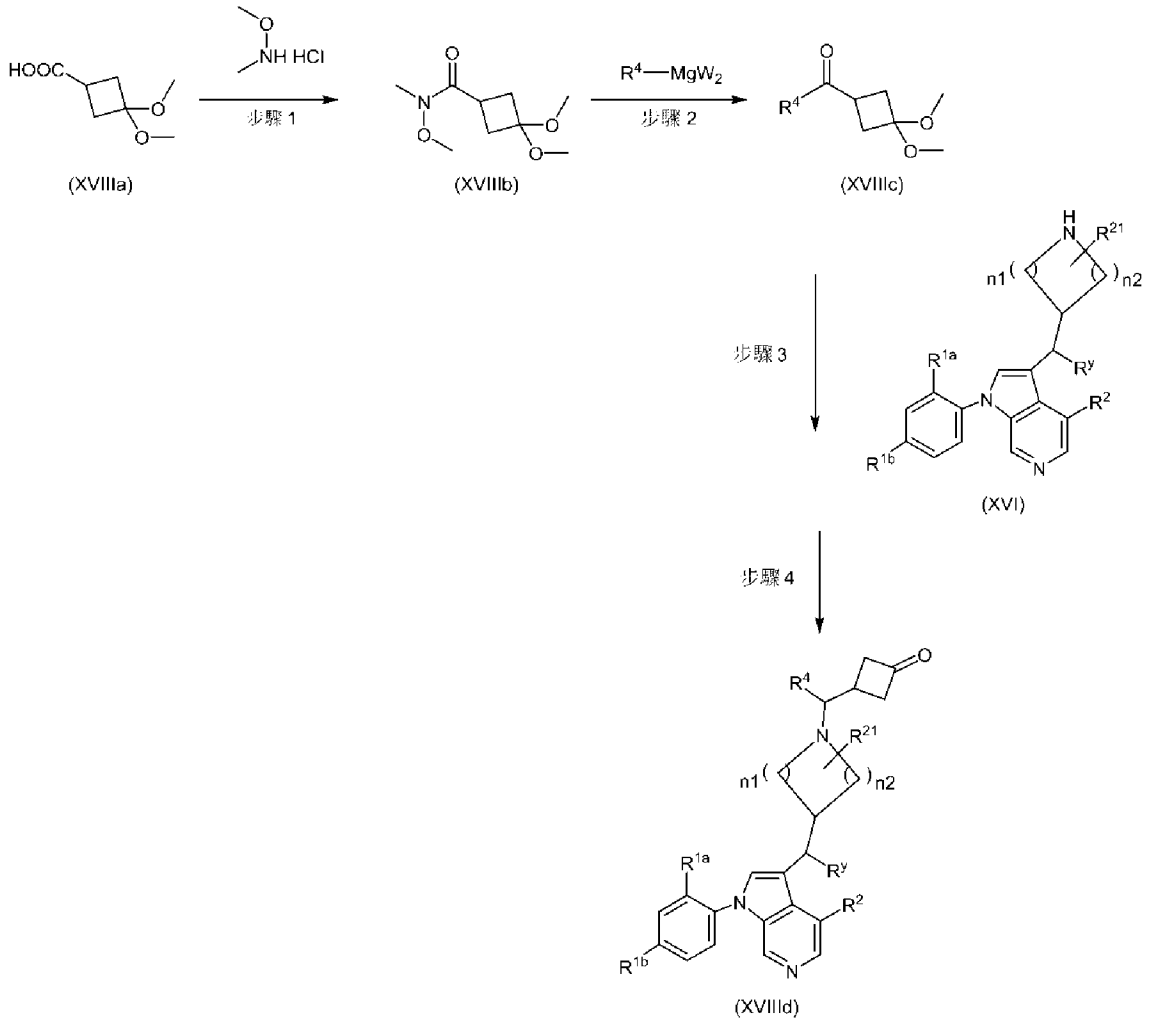
方案7a



方案8

【0304】 一般來講，具有式 (XVIIId) 之中間體可以根據以下反應方案8來製備。在方案8中，W_2表示氯、溴或碘，所有其他變數均是根據本發明之範圍定

義的。技術人員將認識到，方案8中環丁基一般來講可以是C_{3-6}環烷基，並且具有式 (XVIIId) 之中間體可以結合有機化學領域中的技術人員通常使用的標準合成製程，藉由如本文的一般方案中所述之類似反應方案進一步官能化為具有式 (I) 之化合物。



【0305】 在方案8中，以下反應條件適用：

【0306】 步驟1：在合適的溫度（例如像0°C）下，在合適的縮合試劑（諸如 丙基膦酸酐（T_3P））的存在下，在鹼（諸如N,N-二異丙基乙胺（DIPEA））的存在下，在合適的溶劑（諸如二甲基甲醯胺或二氯甲烷）中；

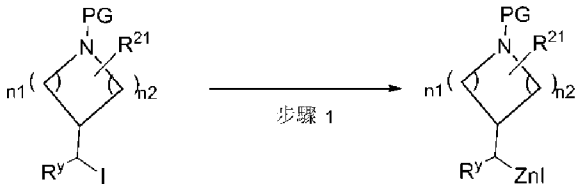
【0307】 步驟2：在合適的溫度（例如像0°C）下，在合適的溶劑（諸如四氫呋喃）中；

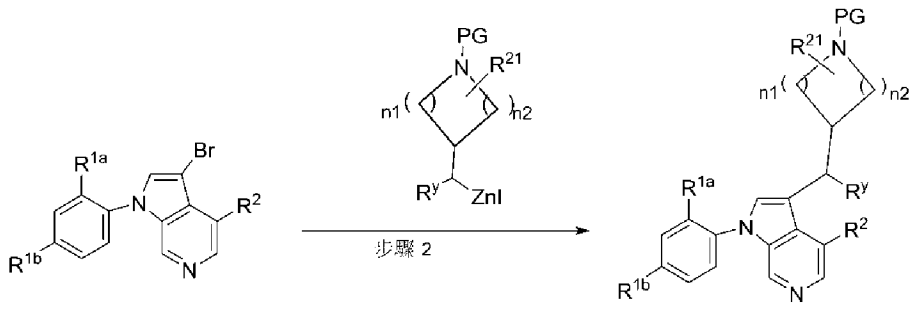
【0308】 步驟3：在合適的溫度（範圍在室溫與70°C之間）下，在合適的還原劑（例如像三乙醯氧基硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉）的存在下，在合適的溶劑（例如像甲醇、二氯甲烷或1,2-二氯乙烷）中，視需要在氯化鋅或乙酸鈉或乙酸的存在下；

【0309】 步驟4：在合適的溫度（範圍在0°C與40°C之間，諸如室溫）下，在合適的酸（諸如鹽酸（HCl，1 N））的存在下，在合適的溶劑（諸如乙腈）中。

方案9

【0310】 一般來講，如方案9中所述之中間體（其中Q表示-CHR^{y}-）可以根據以下反應方案來製備。在方案9中，PG表示合適的保護基團，例如像三級丁氧基羰基，所有其他變數均是根據本發明之範圍定義的。





【0311】 在方案9中，以下反應條件適用：

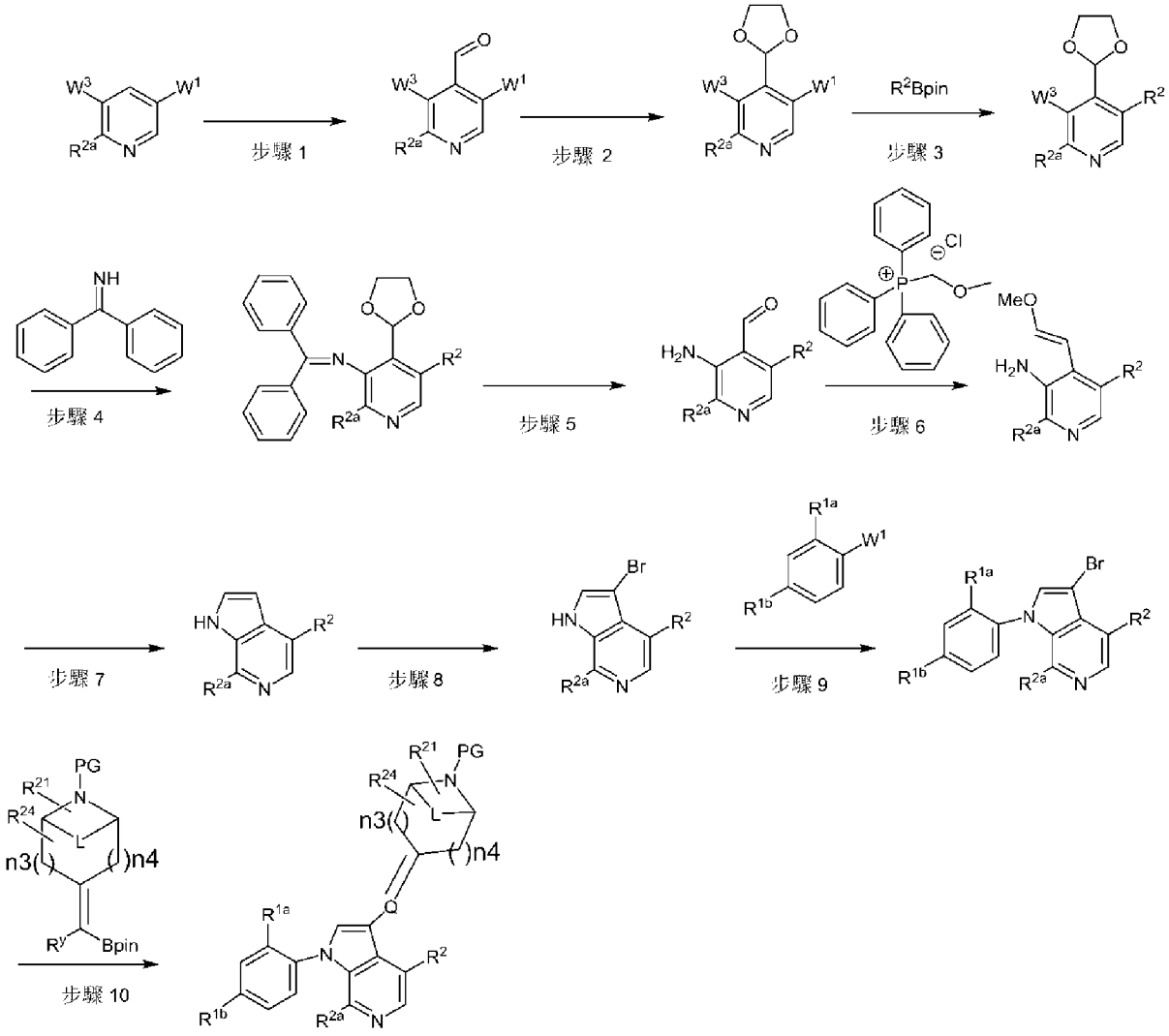
【0312】 步驟1：在合適的溫度（範圍在室溫與70°C之間，諸如60°C）下，在鋅的存在下，在合適的活化劑（諸如三甲基矽基氯化物或1-溴, 2-氯乙烷）的存在下，在合適的溶劑（諸如四氫呋喃）中。視需要，該程序也可以在使用流

動裝置的情況下進行；

【0313】步驟2：在合適的溫度（範圍在室溫與70°C之間，諸如50°C）下，在合適的催化劑（諸如第4代RuPhos Pd預催化劑（RuPhos Pd G4））的存在下，在合適的溶劑（諸如四氫呋喃）中。

方案10

【0314】一般來講，如方案10中所述之中間體（其中Q表示-CHR^{y}-）可以根據以下反應方案來製備。在方案10中，PG表示合適的保護基團，例如像三級丁氧基羰基，所有其他變數均是根據本發明之範圍定義的。BPin表示4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷。W^{1}和W^{3}表示氟、氯、溴或碘。



【0315】步驟1：在合適的溫度（諸如-78°C）下，在合適的去質子化劑（諸

如正丁基鋰）的存在下，在合適的溶劑（諸如四氫呋喃）中，在合適的親電體（諸如DMF）的存在下；

【0316】 步驟2：在合適的溫度（範圍在80°C與120°C之間）下，在二醇保護試劑（例如像乙二醇）的存在下，在布朗斯台德酸（例如像對甲苯磺酸）的存在下，在合適的溶劑（例如像甲苯）中；

【0317】 步驟3：在合適的溫度（範圍在室溫與100°C之間）下，在合適的鹼（例如像碳酸鉀）的存在下，在合適的催化劑（諸如[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀 (II)（$Pd(dppf)Cl_2$））的存在下，在合適的溶劑（例如像二噁𠯿或二甲基甲醯胺和水）中；替代性地，當R2 = Me時，可以在以下條件下使用含硼試劑（諸如三甲基硼氧六環）：在合適的催化劑（諸如(Pd(dppf)Cl2)）的存在下，在合適的溶劑（例如像二噁𠯿或二甲基甲醯胺和水）中，在無機鹼（諸如碳酸鉀）的存在下，在80°C與120°C之間的反應溫度下；

【0318】 步驟4：在合適的鹼（例如像三級丁醇鈉）的存在下，在合適的鈀源（諸如乙酸鈀 (II)（$Pd(OAc)_2$））的存在下，在合適的配位基（諸如1,1′-(9,9-二甲基-9H-氧雜蒽-4,5-二基)雙[1,1-二苯基膦]，Xantphos）的存在下，在合適的溶劑（諸如1,4-二噁𠯿）的存在下，在合適的溫度（範圍在50°C與120°C之間）下；

【0319】 步驟5：在合適的布朗斯台德酸（諸如鹽酸）的存在下，在合適的溶劑（諸如1,4-二噁𠯿或四氫呋喃和水）的存在下，在合適的溫度範圍（諸如室溫和60°C）下；

【0320】 步驟6：在合適的去質子化劑（諸如正丁基鋰）的存在下，在合適的溶劑（諸如四氫呋喃）中，在合適的溫度範圍（諸如-78°C和室溫）下。

【0321】 步驟7：在合適的布朗斯台德酸（諸如鹽酸）的存在下，在合適的溶劑（諸如1,4-二噁𠯿或四氫呋喃和水）的存在下，在合適的溫度範圍（諸如

室溫和100°C）下；

【0322】步驟8：在合適的溫度（例如像在0°C與室溫之間）下，在合適的溴化試劑（例如像N-溴代琥珀醯亞胺或$CuBr_2$）的存在下，在合適的溶劑（例如像二甲基甲醯胺或乙腈）中；

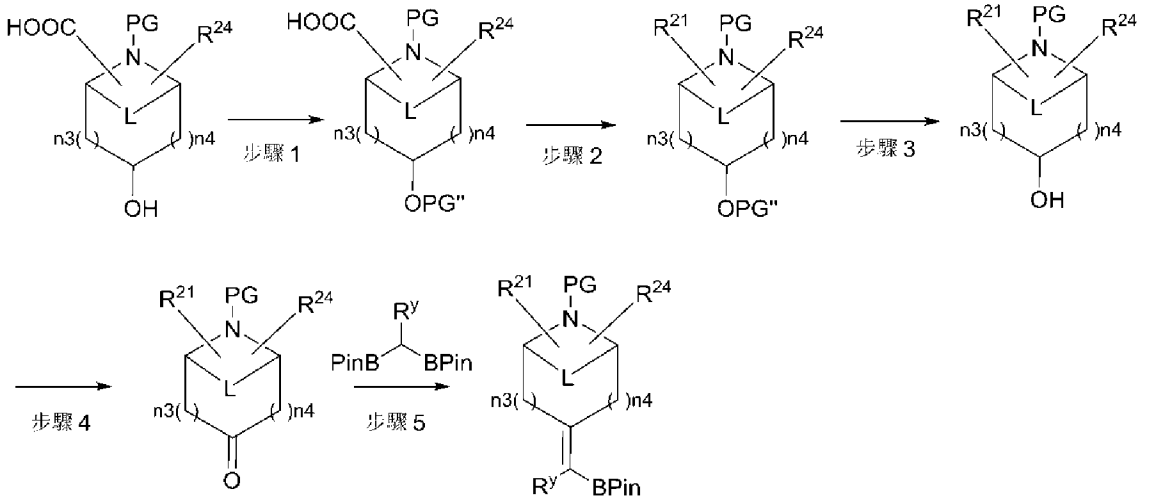
【0323】步驟9：在合適的溫度（例如像80°C和130°C）下，在合適的催化劑（諸如銅（Cu））的存在下，在鹼（諸如碳酸鉀）的存在下，在合適的溶劑（諸如二甲基甲醯胺）中。替代性地，可以在以下條件下使用銅 (I) 源（諸如CuI）：在合適的二胺配位基（諸如反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺）的存在下，在無機鹼（諸如碳酸鉀）的存在下，在非質子溶劑（諸如二甲基甲醯胺）中，在80°C與150°C之間的溫度下。在某些情況下，所述轉化也可以藉由以下條件下的親核芳香族取代來實現：使用無機鹼（諸如三級丁醇鉀或氫化鈉）等，在非質子溶劑（諸如二甲基甲醯胺）中，在0°C與80°C之間的溫度下；

【0324】步驟10：在合適的溫度（例如像100°C）下，在合適的鹼（例如像碳酸鉀）的存在下，在合適的催化劑（諸如[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀 (II)（$Pd(dppf)Cl_2$））的存在下，在合適的溶劑（例如像二噁烷或二甲基甲醯胺和水）中。

【0325】如熟悉該項技術者可理解的，方案10中獲得的中間體可以進一步策劃以藉由使用以上所提及的一般方案中、特別是方案1和方案3中概述的程序獲得具有式 (A) 之化合物。

方案11

【0326】一般來講，如方案11中所述之中間體可以根據以下反應方案來製備。在方案11中，PG表示合適的保護基團，例如像三級丁氧基羰基，所有其他變數均是根據本發明之範圍定義的。BPin表示4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷。



【0327】步驟1：當PG'' = 含有保護基團的矽基（諸如三級丁基二甲基矽基）時，在合適的溫度（範圍在室溫與80°C之間，諸如室溫）下，在鹼（諸如咪唑）的存在下，在合適的試劑（諸如三級丁基二甲基矽基氯化物）的存在下，在合適的溶劑（諸如DMF）中。當PG''係如本文所定義的不同保護基團時，可以使用熟悉該項技術者已知的一般保護條件。

【0328】步驟2：在合適的溫度（在室溫與60°C之間，諸如室溫）下，例如在合適的鹵代烷的存在下，在合適的鹼（諸如K_2CO_3）的存在下，在合適的光催化劑（諸如[4,4′-雙(1,1-二甲基乙基)-2,2′-聯吡啶-N^1,$N^{1'}$]雙[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基-N]苯基-C]銥 (III) 六氟磷酸鹽，[Ir{dF(CF_3)ppy}$_2$(dtbpy)]PF_6）的存在下，在合適的鎳鹽（諸如$NiCl_2$乙二醇二甲醚）的存在下，在合適的配位基（諸如4-4′-二甲氧基-2-2′-聯吡啶）的存在下，在合適的溶劑（諸如乙腈）中並且在水作為添加劑的存在下，採用藍光LED照射（Johnston, C., Smith, R., Allmendinger, S. 等人 Metallaphotoredox-catalysed sp^3-sp^3 cross-coupling of carboxylic acids with alkyl halides [金屬光氧化還原催化的羧酸與烷基鹵的sp^3-sp^3偶合]. *Nature* [自然] **536,** 322-325 (2016)）。

【0329】步驟3：在合適的溫度（諸如室溫）下，在合適的氟化物源（諸如四丁基氟化銨）的存在下，在合適的溶劑（諸如四氫呋喃）中。當PG係如本

文所定義的不同保護基團時，可以使用熟悉該項技術者已知的一般保護條件。

【0330】步驟4：在合適的溫度（諸如在-78°C與40°C之間）下，在戴斯-馬丁高碘烷的存在下，在合適的溶劑（諸如二氯甲烷）中。也可以採用熟悉該項技術者已知的其他氧化方法。

【0331】步驟5：在合適的溫度（例如像-78°C）下，在合適的去質子化劑（例如像正丁基鋰)的存在下，在合適的試劑(諸如2,2,6,6-四甲基哌啶(HTMP))的存在下，在合適的溶劑（諸如四氫呋喃）中。

【0332】將理解的是，在存在適當官能基的情況下，具有不同式的化合物或用於其製備的任何中間體可以藉由一種或多種標準合成方法採用縮合、取代、氧化、還原或裂解反應來進一步衍生。具體取代方法包括常規烷基化、芳基化、雜芳基化、醯化、磺醯化、鹵化、硝化、甲醯化以及偶合程序。

【0333】具有式 (I) 之化合物可以合成為鏡像異構物的外消旋混合物的形式，該等鏡像異構物可以遵循本領域已知的拆分程序相互分離。具有式 (I) 之外消旋化合物（含有基礎氮原子）可以藉由與合適的手性酸反應而轉化成相應的非鏡像異構鹽形式。所述非鏡像異構鹽形式隨後例如藉由選擇性或分步結晶而分離，並且鏡像異構物藉由鹼由其釋放。分離具有式 (I) 之化合物的鏡像異構形式的替代性方式涉及使用手性固定相的液相層析法。所述純立體化學異構形式還可以衍生自適當起始材料的相應的純立體化學異構形式，前提係反應立體定向地發生。

【0334】在製備本發明化合物的過程中，對中間體的遠端官能基（例如，一級胺或二級胺）的保護可能是必要的。對這種保護的需要將根據遠端官能基的性質和製備方法的條件而有所不同。合適的胺基保護基團（NH-Pg）包括乙醯基、三氟乙醯基、三級丁氧基羰基（Boc）、苄氧基羰基（CBz）和9-芴基亞甲基氧基羰基（Fmoc）。對這種保護的需要易於由熟悉該項技術者確定。關於保

護基團及其用途的一般說明，參見T. W. Greene和P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis [有機合成中的保護基團], 第4版, Wiley [威利出版社], Hoboken [霍博肯], New Jersey [新澤西州], 2007。

藥理學

【0335】 已經發現，本發明之化合物本身阻斷了menin與MLL蛋白和致癌MLL融合蛋白的相互作用，或者可以在體內代謝成（更）有活性的形式（前驅藥）。因此，根據本發明之化合物和包含此類化合物的藥物組成物可用於治療或預防、特別是治療疾病諸如癌症，包括但不限於白血病、骨髓增生異常綜合症（MDS）和骨髓增生性腫瘤（MPN）以及糖尿病。

【0336】 特別地，根據本發明之化合物及其藥物組成物可用於治療或預防癌症。根據一個實施方式，可以受益於用本發明之menin/MLL抑制劑治療的癌症包含白血病、淋巴瘤、骨髓瘤或實性瘤癌症（例如，前列腺癌、肺癌、乳癌、胰臟癌、大腸癌、肝癌、黑色素瘤和膠質母細胞瘤等）。在一些實施方式中，白血病包括急性白血病、慢性白血病、髓性白血病、骨髓性白血病、淋巴母細胞性白血病、淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病（AML）、慢性骨髓性白血病（CML）、急性淋巴母細胞白血病（ALL）、慢性淋巴球性白血病（CLL）、T細胞前淋巴球白血病（T-PLL）、大顆粒淋巴細胞性白血病、毛細胞白血病（HCL）、MLL重排白血病、MLL-PTD白血病、MLL擴增白血病、MLL陽性白血病、表現出*HOX/MEIS1*基因表現標記的白血病等。

【0337】 特別地，根據本發明之化合物及其藥物組成物可用於治療或預防骨髓增生異常綜合症（MDS）或骨髓增生性腫瘤（MPN）。

【0338】 特別地，根據本發明之化合物及其藥物組成物可用於治療或預防白血病、特別是核磷蛋白（NPM1）突變白血病（例如NPM1c）。

【0339】 特別地，根據本發明之化合物及其藥物組成物可用於治療或預防

AML、特別是核磷蛋白（NPM1）突變AML（即，$NPM1^{mut}$ AML）、更特別是理論的NPM1突變AML。

【0340】 特別地，根據本發明之化合物及其藥物組成物可用於治療或預防MLL重排白血病、特別是MLL重排AML或ALL。

【0341】 特別地，根據本發明之化合物及其藥物組成物可用於治療或預防具有MLL基因改變的白血病、特別是具有MLL基因改變的AML或ALL。

【0342】 特別地，根據本發明之化合物及其藥物組成物可適於Q.D.給藥（每日一次）。

【0343】 特別地，根據本發明之化合物及其藥物組成物可用於治療或預防表現出以下的受試者的血液癌症：NPM1基因突變和/或混合譜系白血病基因（*MLL*；*MLL1*；*KMT2A*）改變，混合譜系白血病（MLL），MLL相關白血病，MLL相關聯白血病，MLL陽性白血病，MLL誘導白血病，重排混合譜系白血病，與MLL重排/改變或MLL基因的重排/改變相關聯的白血病，急性白血病，慢性白血病，骨髓增生異常綜合症（MDS），骨髓增生性腫瘤（MPN），胰島素抗性，前期糖尿病，糖尿病，或者糖尿病、高血糖、染色體11q23上的染色體重排、1型糖尿病、2型糖尿病的風險；促進胰腺細胞的增殖，其中胰腺細胞係胰島細胞、β細胞，β細胞增殖藉由β細胞產生或胰島素產生的增加來證明；以及可用於抑制menin-MLL相互作用，其中MLL融合蛋白靶基因係人中的HOX或MEIS1。

【0344】 因此，本發明關於具有式 (I) 之化合物、其互變異構物和立體異構形式及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，用於作為藥物使用。

【0345】 本發明還關於具有式 (I) 之化合物、其互變異構物或立體異構形式、或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，或根據本發明之藥物組成物用於製造藥物之用途。

【0346】 本發明還關於根據本發明之具有式 (I) 之化合物、其互變異構物

或立體異構形式、或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，或藥物組成物，用於在治療、預防、改善、控制哺乳動物（包括人）的與menin和MLL蛋白以及致癌MLL融合蛋白的相互作用相關聯的障礙或降低該等障礙的風險中使用，該等障礙的治療或預防藉由阻斷menin和MLL蛋白以及致癌MLL融合蛋白的相互作用來影響或促進。

【0347】 另外，本發明關於根據本發明之具有式 (I) 之化合物、其互變異構物或立體異構形式、或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，或藥物組成物用於製造用於治療、預防、改善、控制哺乳動物（包括人）的與 menin 和 MLL 蛋白以及致癌 MLL 融合蛋白的相互作用相關聯的障礙或降低該等障礙的風險的藥物之用途，該等障礙的治療或預防藉由阻斷 menin 和 MLL 蛋白以及致癌 MLL 融合蛋白的相互作用來影響或促進。

【0348】 本發明還關於具有式 (I) 之化合物、其互變異構物或立體異構形式、或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，用於在治療或預防上文中所提及的疾病中的任一種中使用。

【0349】 本發明還關於具有式 (I) 之化合物、其互變異構物或立體異構形式、或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，用於在治療或預防上文中所提及的疾病中的任一種中使用。

【0350】 本發明還關於具有式 (I) 之化合物、其互變異構物或立體異構形式、或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物用於製造用於治療或預防上文中所提及的疾病病症中的任一種的藥物之用途。

【0351】 可以將本發明之化合物施用至哺乳動物（較佳的是人）以便治療或預防上文中所提及的疾病中的任一種。

【0352】 鑒於具有式 (I) 之化合物、其互變異構物或立體異構形式及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物的效用，提供了治療罹患上文中所提及的疾病中的

任一種的溫血動物（包括人）之方法。

【0353】 所述方法包括向溫血動物（包括人）施用（即全身性或局部施用）治療有效量的具有式 (I) 之化合物、其互變異構物或立體異構形式、或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0354】 因此，本發明還關於用於治療或預防上文中所提及的疾病中的任一種之方法，該方法包括向有需要的患者施用治療有效量的根據本發明之化合物。

【0355】 熟悉該項技術者將認識到，本發明之化合物的治療有效量係足以具有治療活性的量，並且此量尤其根據疾病類型、治療性配製物中化合物的濃度以及患者的病症而不同。有效治療日用量係從約 0.005 mg/kg 至 100 mg/kg。根據本發明之化合物（本文也稱為活性成分）的實現治療作用所需的量可以根據情況隨例如特定化合物、施用途徑、接受者的年齡和病症以及所治療的特定障礙或疾病而不同。治療方法還可以包括以每天一次與四次攝入之間的方案施用活性成分。在該等治療方法中，根據本發明之化合物較佳的是在施用之前進行配製。

【0356】 本發明還提供了用於預防或治療本文所提及的障礙的組成物。所述組成物包含治療有效量的具有式 (I) 之化合物、其互變異構物或立體異構形式、或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，以及藥學上可接受的載體或稀釋劑。

【0357】 雖然活性成分可以單獨施用，但較佳的是其作為藥物組成物呈現。因此，本發明進一步提供了藥物組成物，該藥物組成物包含根據本發明之化合物以及藥學上可接受的載體或稀釋劑。載體或稀釋劑必須在與組成物的其他成分相容的意義上係「可接受的」並且對其接受者係無害的。

【0358】 藥物組成物可以藉由藥學領域中熟知的任何方法來製備，例如使用諸如Gennaro等人 Remington's Pharmaceutical Sciences [雷明頓藥物科學]（第18

版，Mack Publishing Company [馬克出版公司], 1990，尤其參見Part 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture [部分8：藥物製劑及其製造]）中所述之方法的那些方法。

【0359】本發明之化合物可以單獨或與一種或多種另外的治療劑組合施用。組合療法包括施用含有根據本發明之化合物和一種或多種另外的治療劑的單一藥物劑量配製物，以及施用呈其自身單獨藥物劑量配製物形式的根據本發明之化合物和每種另外的治療劑。

【0360】因此，本發明之實施方式關於產品，該產品含有作為第一活性成分的根據本發明之化合物和作為另一種活性成分的一種或多種抗癌劑，作為組合製劑用於同時、單獨或依序在治療罹患癌症的患者中使用。

【0361】一種或多種其他醫藥劑與根據本發明之化合物可以同時施用（例如以單獨組成物或整體組成物的形式）或以任一順序依序施用。在後一種情況下，兩種或更多種化合物將在一個時間段內並且以足以確保實現有利或協同作用的量和方式施用。將理解的是，組合的每種組分的較佳的施用方法和順序以及對應的劑量和方案將取決於所施用的特定其他醫藥劑和本發明之化合物、其施用途徑、所治療的特定病症（特別是腫瘤）以及所治療的特定宿主。

【0362】以下實例進一步說明了本發明。

實例

【0363】在以下實例中說明了若干種用於製備本發明之化合物之方法。除非另外指明，否則所有起始材料都從商業供應商獲得並且不經進一步純化而使用，或替代性地可以由技術人員藉由使用熟知之方法合成。

縮寫	含義
CH_3COONH_4	乙酸銨

縮寫	含義
1,2-DCE	1,2-二氯乙烷
sat.或Sat.	飽和的
°C	攝氏度
AcOH或CH_3COOH	乙酸
Ac_2O	乙酸酐
aq.	水溶液
atm	大氣壓
BH3·THF	硼烷四氫呋喃錯合物
Boc或boc	三級丁氧基羰基
BOC-酸酐	二碳酸二三級丁酯
BPin或PinB	4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷
Celite	矽藻土
CO_2	二氧化碳
Cs_2CO_3	碳酸銫
CPME	環戊基甲醚
DCM或CH2Cl2	二氯甲烷
DEA	二乙醇胺
DEE	二乙醚
DIEA或DIPEA	*N*-乙基-*N*-(丙-2-基)丙-2-胺
DMA	*N*,*N*-二甲基乙醯胺
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	*N*,*N*-二甲基甲醯胺

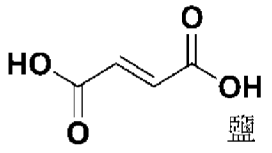
縮寫	含義
DMSO	(甲烷亞磺醯基)甲烷
DSC	差示掃描量熱法
EDCI或EDCI·HCl	3-{[(乙基亞胺基)亞甲基]胺基}-*N*,*N*-二甲基丙-1-胺
ee	鏡像異構物過量
ESI	電灑電離
EtOAc或EA	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
FA	甲酸
FCC	快速柱層析法
h或hr	小時
HATU	1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽
HCl	鹽酸
Hex	己烷
HOBt	1-羥基苯并三唑
IBX	2-碘醯基苯甲酸
Insolute® SCX-3	乙基苯磺酸陽離子交換樹脂
Ir[*d*F(CF_3)ppy]$_2$(dtbpy))PF6	[4,4′-雙(1,1-二甲基乙基)-2,2′-聯吡啶-N1,N1′]雙[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基-N]苯基-C]銥 (III) 六氟磷酸鹽
i-PrNH_2或iPrNH	異丙基胺

縮寫	含義
i-PrOH、iPrOH或IPA	異丙醇
IPAC	乙酸異丙酯
K_2CO_3	碳酸鉀
KOAc	乙酸鉀
LCMS	液相層析-質譜法
$LiAlH_4$	氫化鋁鋰
Li-HMDS或LiHMDS	雙(三甲基矽基)胺基鋰
M或N	mol/L
MeCN或CH_3CN	乙腈
MeI	碘甲烷
MeOH	甲醇
mg	毫克
min	分鐘
mL	毫升
mmol	毫莫耳
m-CPBA	間氯過氧苯甲酸
MS	質譜法
N_2	氮氣
Na_2CO_3	碳酸鈉
Na_2SO_4	硫酸鈉
$NaBH(OAc)_3$	三乙醯氧基硼氫化鈉
$NaBH_3CN$	氰基硼氫化鈉

縮寫	含義
Na_4EDTA	乙二胺四乙酸四鈉鹽
$NaHCO_3$	碳酸氫鈉
NaOAc	乙酸鈉
NaOH	氫氧化鈉
NH_3	氨
$NH_3.H_2O$或NH_4OH	氫氧化銨
NH_4HCO_3	碳酸氫銨
n-BuLi	正丁基鋰
NBS	N-溴代琥珀醯亞胺
NH_4Cl	氯化銨
NMP	1-甲基-2-吡咯啶酮
NMR	核磁共振
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀 (II)
$Pd(PPh_3)_4$	四(三苯基膦)鈀 (0)
Pd/C	鈀碳
PE	石油醚
PIDA	二乙醯氧基碘苯或碘苯二乙酸酯
Prep. HPLC	製備型高效液相層析法
Prep. SFC	製備型超臨界流體層析法
Prep. TLC	製備型薄層層析法
Rf	保留因子
$Rh_2(OAc)_4$	乙酸銠

縮寫	含義
RP	反相
rt、r.t.或RT	室溫
RuPhos Pd G4 / 第4代RuPhos Pd預催化劑	鈀，[[2′,6′-雙(1-甲基乙氧基)[1,1′-二苯基]-2-基]二環已基膦-κP](甲烷磺酸基-κO)[2′-(甲基胺基-κN)[1,1′-二苯基]-2-基-κC]-，(SP-4-3)- (ACI) CAS 1599466-85-9
sat.	飽和的
SFC	超臨界流體層析法
SiliaBond®丙基磺酸樹脂	與二氧化矽固定相支持物結合的丙基磺酸
SiliaMetS®二胺	與二氧化矽固定相支持物結合的N1-丙基乙烷-1,2-二胺
t-butyl	三級丁基
t-BuOK	三級丁醇鉀
T_3P	丙基膦酸酐
TEA或Et_3N	三乙胺
Temp	溫度
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析法
$T_{開始}$	開始發生熔融的溫度（根據DSC的測量值）
Ts	甲苯磺醯基

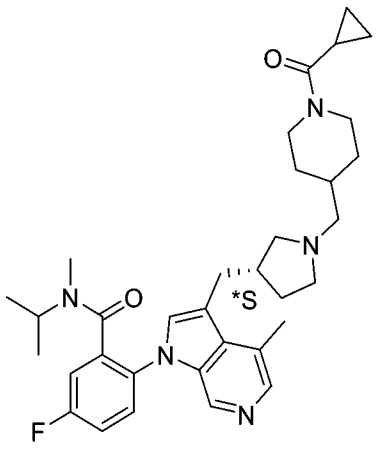
縮寫	含義
UV	紫外線
v/v	體積比
w/v	重量體積比
w/w	重量比
$ZnCl_2$	氯化鋅
Xantphos	4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧雜蒽

【0364】 如熟悉該項技術者所理解的，使用所指示方案合成的化合物可以作為溶劑化物（例如水合物）存在和/或含有殘留溶劑或微量雜質。以鹽形式分離的化合物或中間體可以是整數化學計量的，即單鹽或二鹽，或具有中間化學計量。當在以下實驗部分中的中間體或化合物被指示為「HCl鹽」而沒有指示HCl的當量數時，這意指沒有確定HCl的當量數。同樣的規則也將適用於實驗部分提及的所有其他鹽形式，例如像「草酸鹽」、「HCOOH鹽」（「甲酸鹽」）或「

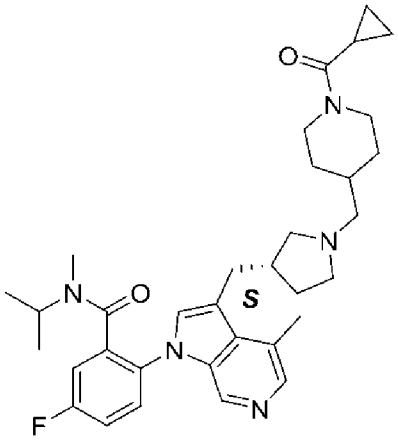
鹽」。

【0365】 當一種或多種混合物被分離並且絕對立體化學係已知的時，或當僅獲得一個鏡像異構物並且絕對立體化學係已知的時，將一些化合物中的中心立體化學組態指定為「*R*」或「*S*」；對於一些化合物，儘管化合物本身已經作為單一的立體異構物被分離並且是鏡像異構物純的，但是當絕對立體化學未確定時（即使鍵被立體定向地繪製出），已經將在所指示中心的立體化學組態指定「**R*」或「**S*」。在指定為「*R」的化合物轉換為另一種化合物的情況下，所得化合物的「*R」指示衍生自其起始材料。

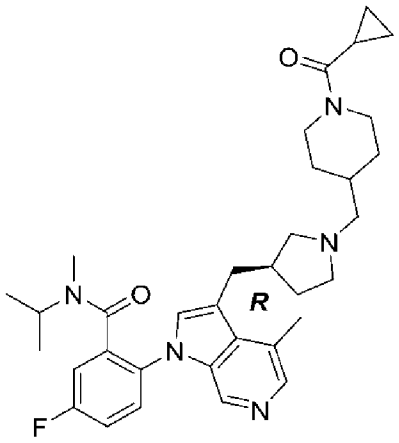
【0366】 例如，將清楚的是，化合物135



係



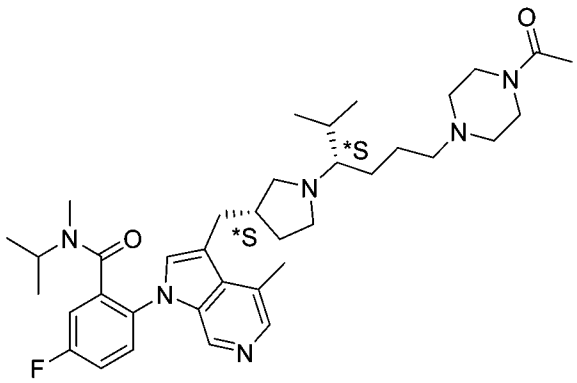
或



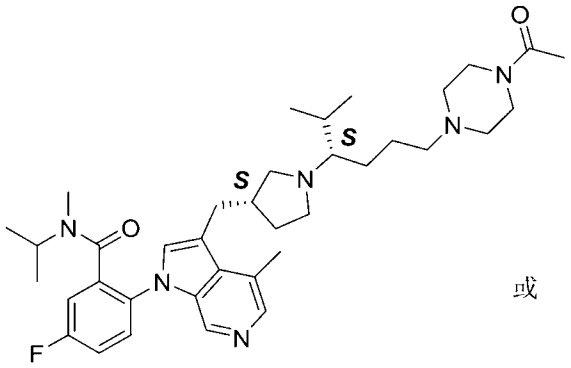
。

【0367】 對於其中兩個立體中心的立體化學組態由*（例如，*R或*S）指示的化合物，儘管化合物本身已被分離為單一的立體異構物並且是鏡像異構物純的，但該等立體中心的絕對立體化學係未確定的（即使鍵被立體定向性地繪製出）。在這種情況下，在相同的化合物中，由*指示的第一個立體中心的組態獨立於由*指示的第二個立體中心的組態。對於此類分子，「*R」或「*S」係隨機分配的。同樣對於其中三個立體中心的立體化學組態由*（例如，*R或*S）指示的化合物，儘管化合物本身已被分離為單一的立體異構物並且是鏡像異構物純的，但該等立體中心的絕對立體化學係未確定的（即使鍵被立體定向性地繪製出）。在這種情況下，在相同的化合物中，由*指示的立體中心的組態獨立於由*指示的其他立體中心的組態。對於此類分子，「*R」或「*S」係隨機分配的。

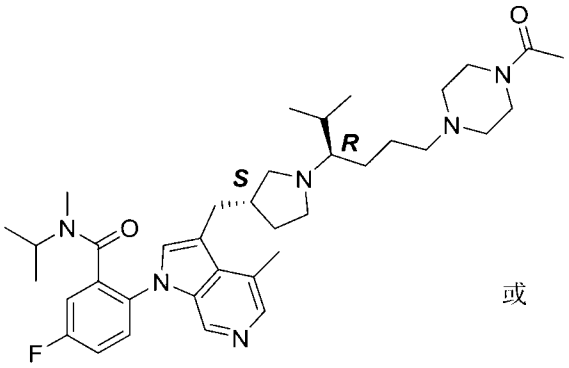
【0368】 例如，對於化合物9b



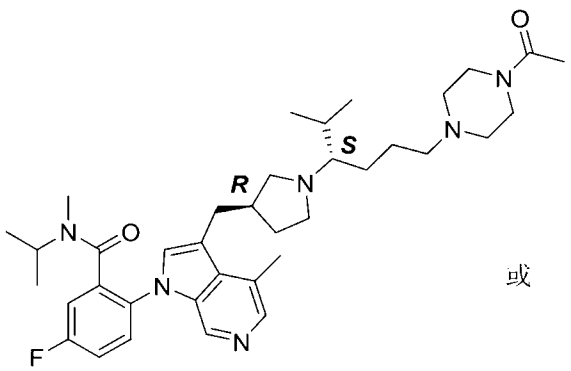
這意指該化合物係



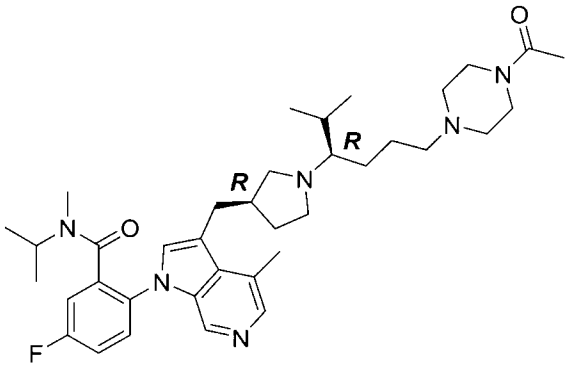
或



或



或



【0369】技術人員將意識到，以上關於立體化學組態的段落還適用於中間體。

【0370】技術人員將意識到，即使在下面的實驗方案中沒有明確提及的情況下，典型地在柱層析法純化之後，收集所希望的級分並蒸發溶劑。

【0371】在沒有指示立體化學的情況下，這意指它係立體異構物或未確定的離體化學的混合物，除非另外指明或從上下文係清楚的。

【0372】當用「RS」指示立體中心時，這意指在所指示中心獲得了外消旋

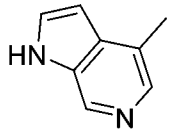
混合物，除非另外指明。

【0373】 用EZ指示的雙鍵意指化合物/中間體作為E和Z異構物的混合物獲得。

中間體和化合物的製備

【0374】 對於在下一反應步驟中用作粗製物或用作部分純化中間體的中間體，在一些情況下，在下一反應步驟中未提及此類中間體的莫耳量，或者在以下描述的反應方案中指示在下一反應步驟中的此中間體的替代性估計莫耳量或理論莫耳量。

中間體1的製備：



【0375】 向4-溴-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶（2 g，95%純度，9.64 mmol）在1,4-二噁烷（30 mL）和水（4 mL）的溶液中添加2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼雜環己烷（7.26 g，50%，在THF中，28.9 mmol）和碳酸鉀（4.0 g，28.9 mmol）。將懸浮液脫氣並用N_2交換兩次。將[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)（706 mg，0.964 mmol）添加至反應混合物中。將反應混合物加熱至100°C並在此溫度下攪拌過夜。在冷卻至r.t.之後，將反應混合物過濾並將濾液濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠柱層析法（用從0%至80%的在石油醚中的乙酸乙酯洗脫）純化，產生中間體1（1.01 g，95%純度，75.3%產率）。

【0376】 替代性地，中間體1也可以用以下程序製備：

【0377】 在室溫下向20 L 4頸圓底燒瓶中添加4-溴-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶（1330 g，6750 mmol，1.00當量）、Pd(dppf)Cl_2（493.9 g，675 mmol，0.10當量）、K_2CO_3（2798.69 g，20250.21 mmol，3.00當量）、1,4-二噁烷（13 L）、H_2O（2 L）和**2,4,6-**三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼雜環己烷（2542.01 g，20250.21 mmol，

3.00當量）。將所得混合物在100°C下攪拌過夜。使混合物冷卻至室溫。將所得混合物減壓濃縮。將所得混合物用水（15 L）稀釋。將水層用EtOAc（3 x 10 L）萃取並且將有機層用水（2 x 5 L）洗滌。將所得液體用Na_2SO_4乾燥，過濾並真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用在二氯甲烷中的10%甲醇洗脫）純化，得到呈灰色固體的中間體1（640 g，產率：72%）。

中間體2的製備：

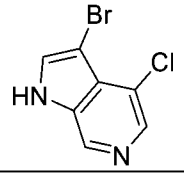
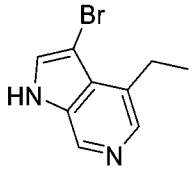


【0378】 在0°C下，向中間體1（918 mg，95%純度，6.6 mmol）在DMF（60 mL）中的溶液中逐滴添加*N*-溴代琥珀醯亞胺（1.17 g，6.6 mmol）在DMF（10 mL）中的溶液。將反應混合物在此溫度下攪拌30分鐘。將反應混合物用水淬滅，並用乙酸乙酯（50 mL）萃取兩次。將有機層用鹽水（25 mL）洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗製產物，將其藉由矽膠柱層析法（用從0%至60%的在石油中的乙酸乙酯洗脫）純化，產生呈白色固體的中間體2（1.14 g，97.1%純度，79.5%產率）。

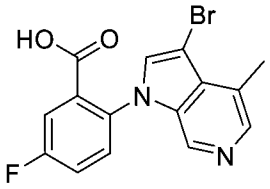
【0379】 替代性地，中間體2也可以用以下程序製備：

【0380】 在室溫下向10 L 4頸圓底燒瓶中添加中間體1（640 g，4842.39 mmol，1.00當量）和DMF（5.00 L）。在室溫下在1 h內向以上混合物中分批添加NBS（861.87 g，4842.40 mmol，1.00當量）。將所得混合物在室溫下再攪拌30 min。藉由在室溫下添加$Na_2S_2O_3$水溶液（10 L，10%（w/v））來淬滅反應。將水層用EtOAc（3 x 5 L）萃取並且將有機層用鹽水（1 x 5 L）洗滌。將所得液體用Na_2SO_4乾燥並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用在石油醚中的20%乙酸乙酯洗脫）純化，得到呈灰色固體的中間體2（800 g，產率：78%）。

藉由如針對中間體2所述之類似方法合成以下中間體

中間體編號	結構	起始材料
中間體3		4-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶
中間體350		4-乙基-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶

中間體4的製備：



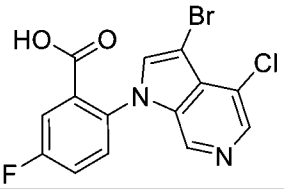
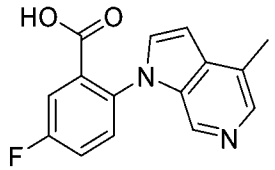
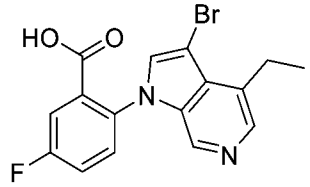
【0381】 向中間體2（1.14 g，97.1%純度，5.24 mmol）在DMF（80 mL）中的溶液中添加5-氟-2-碘苯甲酸（1.40 mg，5.24 mmol）、銅粉（333 mg，5.24 mmol）和碳酸鉀（2.18 g，15.7 mmol）。將反應混合物加熱至100°C並在此溫度下攪拌過夜。在將混合物冷卻至r.t.之後，將反應混合物濃縮並且將所得殘餘物用HCl（1 N）酸化至pH = 約3。將所得混合物過濾並且將濾餅用水洗滌兩次。將濾餅真空乾燥，產生呈黃色固體的粗製中間體4（1.8 g，91%純度，89.4%產率）。

【0382】 替代性地，中間體4也可以用以下程序製備：

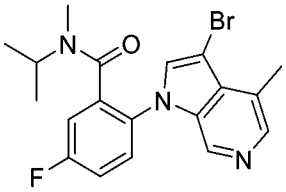
【0383】 在室溫下向10 L 4頸圓底燒瓶中添加在DMF（6.00 L）中的中間體2（560 g，2653.24 mmol，1.00當量）、Cu（252.91 g，3979.87 mmol，1.50當量）、K_2CO_3（1100.08 g，7959.74 mmol，3.00當量）和5-氟-2-碘苯甲酸（705.79 g，2653.24 mmol，1.00當量）。將所得混合物在氮氣氣氛下在100°C下再攪拌2 h。將所得混合物過濾，將濾餅用DMF（1 x 5 L）洗滌並且將濾液減壓濃縮。將所得混合物用水（8 L）稀釋。將混合物用HCl水溶液（濃的）酸化至pH 3。將沈澱的固體藉由過濾收集並用水（3 x 3 L）洗滌。將所得固體真空乾燥，得到呈灰色固體的

中間體4（1300 g，粗製物）。

藉由如針對中間體4所述之類似方法合成以下中間體

中間體編號	結構	起始材料
中間體5		中間體 3
中間體110		中間體 1
中間體351		中間體 350

中間體6的製備：



【0384】 在0°C下，向中間體4（1.8 g，91%純度，4.69 mmol）在DMF（50 mL）中的溶液中添加HATU（4.46 g，11.7 mmol）、*N*,*N*-二異丙基乙胺（3.03 g，23.5 mmol）和*N*-甲基丙-2-胺（858 mg，11.7 mmol）。在添加之後，將混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物濃縮並且將所得殘餘物藉由矽膠柱層析法（用從0%至5%的在二氯甲烷中的甲醇洗脫）純化，產生呈黃色油狀物的中間體6（2.0 g，93%純度，98.1%產率）。

【0385】 替代性地，中間體6也可以用以下程序製備：

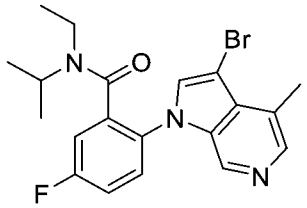
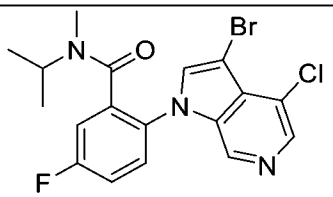
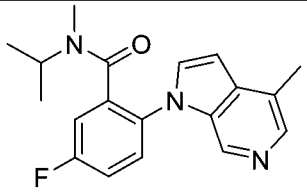
【0386】 在室溫下向20 L 4頸圓底燒瓶中添加中間體4（920 g，2634.90 mmol，1.00當量，等同於1300 g粗製物）、DMF（7.5 L）、HATU（1102.06 g，2898.39 mmol，1.10當量）和DIEA（1021.63 g，7904.70 mmol，3.00當量）。將

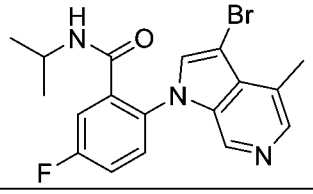
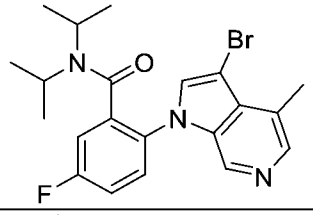
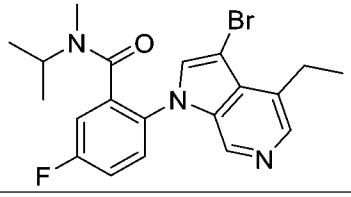
所得混合物在室溫下再攪拌30 min。在0°C下在10 min內向以上混合物中逐滴添加**N-**甲基丙-2-胺（211.99 g，2898.39 mmol，1.10當量）。將所得混合物在室溫下攪拌過夜。藉由在室溫下添加水（20 L）來淬滅反應。將水層用EtOAc（3x7 L）萃取並且將有機層用水（3x5 L）洗滌。將所得液體用Na_2SO_4乾燥，過濾並減壓濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用在石油醚（1 : 1）中的50%乙酸乙酯洗脫）純化，得到呈淡黃色固體的中間體6（700 g，產率：66%）。

中間體6的替代性製備方法

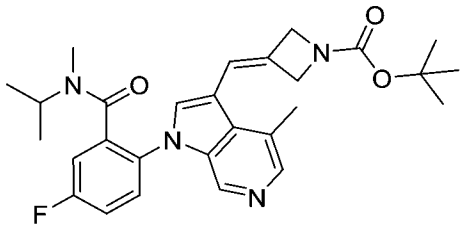
【0387】將中間體111（1.3 g，4.0 mmol）溶解在MeCN（40 mL）中。接下來，添加$CuBr_2$（2.7 g，12 mmol），並且將混合物在室溫下攪拌5 h。接下來，添加7 N NH_3/MeOH（20 mL）。將反應混合物劇烈攪拌約30 min。然後，添加水（40 mL）和乙酸異丙酯。分離各層，並且將水層用乙酸異丙酯萃取兩次。將有機層合併，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用從0%至3%的在二氯甲烷中的甲醇洗脫）純化，提供呈橙色油狀物的中間體6（1.2 g，產率72%）。

藉由如針對中間體6所述之類似方法合成以下中間體

中間體編號	結構	起始材料
中間體7		中間體 4 和 *N*-乙基丙-2-胺
中間體8		中間體 5 和 *N*-甲基丙-2-胺
中間體111		中間體 110 和 *N*-甲基丙-2-胺

中間體編號	結構	起始材料
中間體317		中間體 4 和丙-2-胺
中間體345		中間體 4 和二異丙基胺
中間體352		中間體 351 和 *N*-甲基丙-2-胺

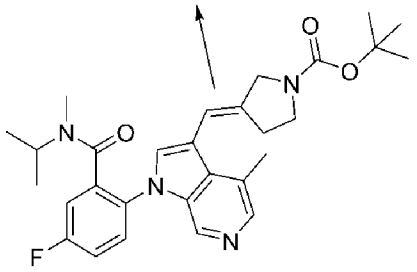
中間體9的製備：



【0388】向中間體6（4 g，4.312 mmol）、3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)亞甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯（2.92 g，9.9 mmol）和碳酸鉀（2.7 g，19.7 mmol）在1,4-二噁𠮿（70 mL）和水（23 mL）中的混合物中添加$Pd(dppf)Cl_2$（724 mg，0.99 mmol）。將混合物在氮氣氣氛下脫氣三次，並且將反應物在氮氣氣氛下在100°C下攪拌16 h。在將混合物冷卻至RT之後，將反應混合物用H_2O稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用在石油醚中的90%乙酸乙酯洗脫）純化，產生呈黃色固體的中間體9（1.8 g，45.7%純度，38.7%產率）。

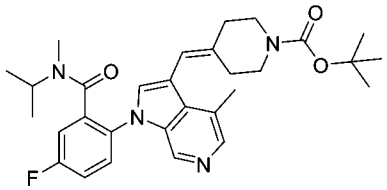
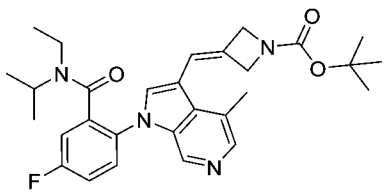
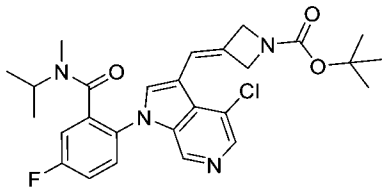
中間體10的製備：

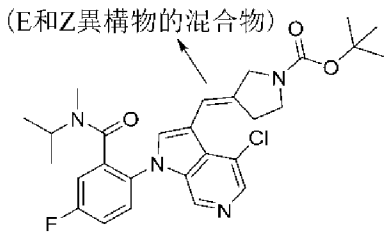
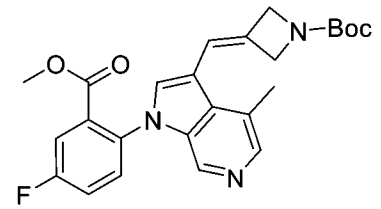
E和Z異構物的混合物



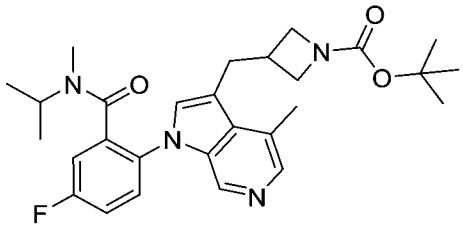
【0389】將中間體6（12.0 g，29.8 mmol）、3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)亞甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯（9.2 g，29.8 mmol）和碳酸鉀（12.3 g，89.1 mmol）在1,4-二噁烷（120 mL）和水（20 mL）中的混合物脫氣並且與N_2交換兩次。添加$Pd(dppf)Cl_2$（2.16 g，2.95 mmol），並且將反應混合物加熱至100°C並在此溫度下攪拌過夜。在將反應混合物冷卻至r.t.之後，將所得混合物濃縮並且將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用從0%至80%的在石油醚中的乙酸乙酯洗脫）純化，產生呈黃色油狀物的中間體10（12.0 g，79.4%產率）。

藉由如針對中間體10所述之類似方法合成以下中間體

中間體編號	結構	起始材料
中間體11		中間體 6 和 4-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)亞甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯
中間體12		中間體 7 和 3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)亞甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯
中間體13		中間體 8 和 3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)亞甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

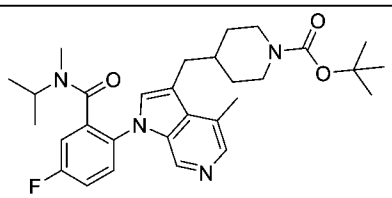
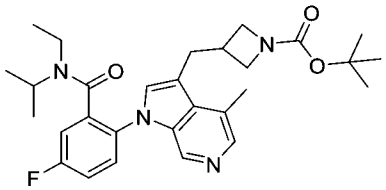
中間體編號	結構	起始材料
中間體14		中間體 8 和 3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)亞甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯（E 和 Z 異構物的混合物）
中間體362		中間體 361 和 3-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)亞甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

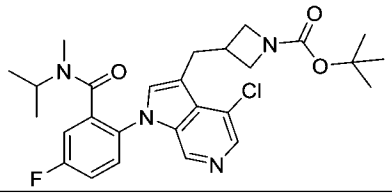
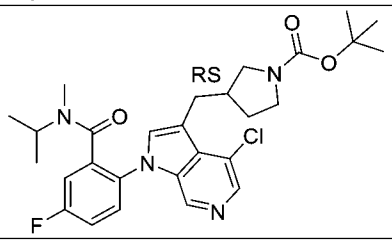
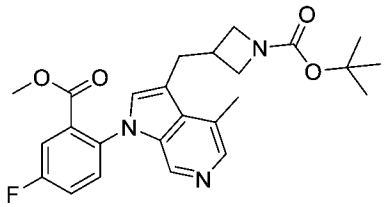
中間體15的製備：



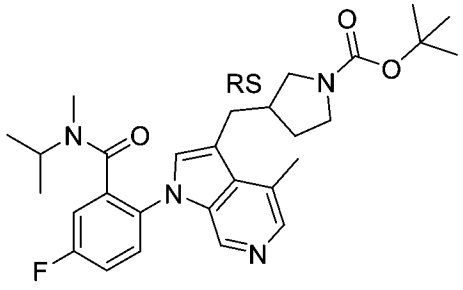
【0390】將中間體9（6.0 g，12.2 mmol）在甲醇（100 mL）中的混合物在氮氣氣氛下脫氣三次。添加10 w/w%鈀炭（3 g），並且將混合物在氫氣氣氛下脫氣三次。將混合物在氫氣氣氛（氣囊）下在r.t.下攪拌16 h。將混合物過濾，並且將濾液濃縮並藉由矽膠柱層析法（用在石油醚中的50%乙酸乙酯洗脫）純化，產生呈黃色固體的中間體15（5.2 g，97%純度，83.7%產率）。

藉由如針對中間體15所述之類似方法合成以下中間體

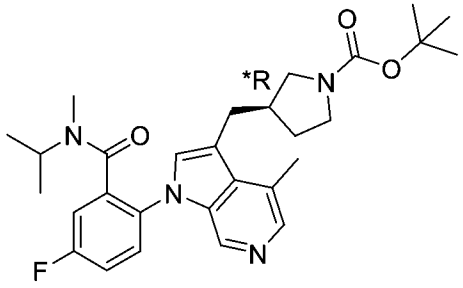
中間體編號	結構	起始材料
中間體19		中間體 11
中間體20		中間體 12

中間體編號	結構	起始材料
中間體21		中間體 13
中間體22		中間體 14
中間體363		中間體 362

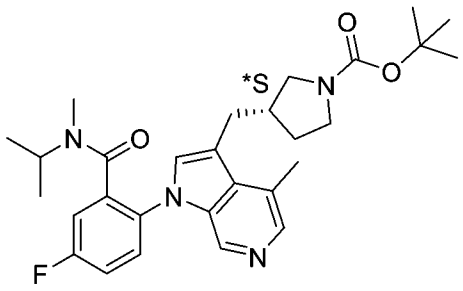
中間體16、17和18的製備：



中間體16



中間體17



中間體18

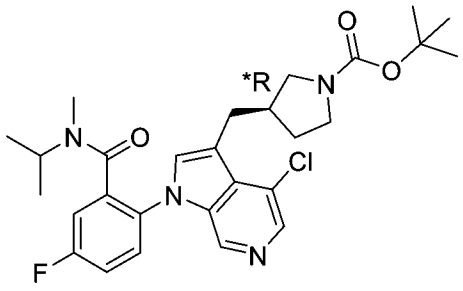
【0391】 在N_2下向中間體10（2.5 g，93%純度，4.59 mmol）在甲醇（40 mL）中的溶液中添加10 w/w%鈀炭（1 g）。將懸浮液真空脫氣並用H_2吹掃若干次。

將反應混合物加熱至30°C並在此溫度下攪拌過夜。在將反應物冷卻至r.t.之後，將反應混合物過濾，並且將濾液濃縮並藉由矽膠柱層析法（用從0%至5%的在二氯甲烷中的甲醇洗脫）純化，產生呈黃色油狀物的中間體16（2.5 g，93%純度，99.6%產率）。

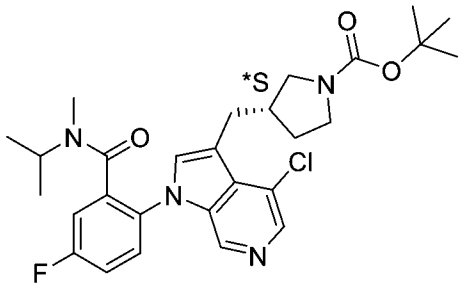
【0392】將中間體16（8 g，95%純度，14.9 mmol）藉由手性IG-SFC（分離條件：柱：IG；流動相：CO_2-IPA：65 : 35，以60 mL/min；Temp：40°C；波長：214 nm）分離，得到呈黃色油狀物的中間體17（第一級分，3.29 g，98%純度，42.4%產率）和呈黃色固體的中間體18（第二級分，3.36 g，98%純度，43.3%產率）。

【0393】採用手性SFC方法2來匹配中間體18和中間體201的立體化學，保留時間 = 5.97-6.10 min。

中間體23和24的製備：



中間體23

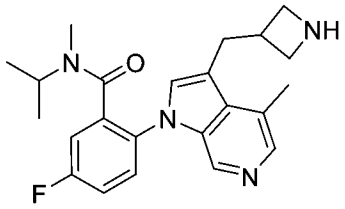


中間體24

【0394】將中間體22（1.40 g，2.65 mmol）藉由SFC（大賽璐（DAICEL）CHIRALPAK IG（250 mm*50 mm，10 um））；流動相：A：超臨界CO_2，B：0.1% NH_3H_2O IPA；等度：A : B = 55 : 45；流速：200 mL/min）分離，得到兩個級分。第一級分收集為呈黃色固體的中間體23（620 mg，98.6%純度，44%產率）。

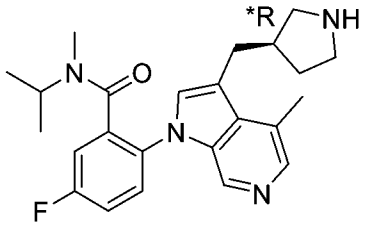
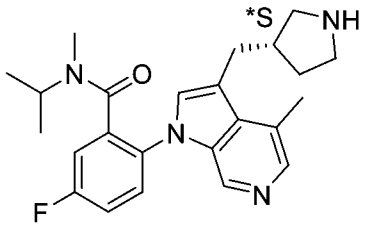
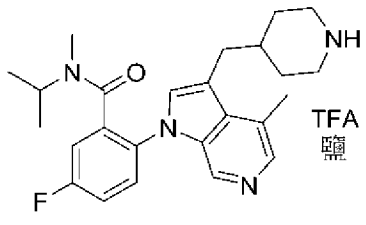
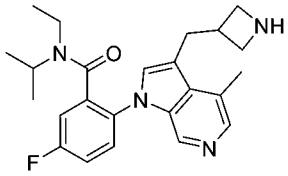
第二級分收集為呈黃色固體的中間體24（650 mg，99.9%純度，46%產率）。

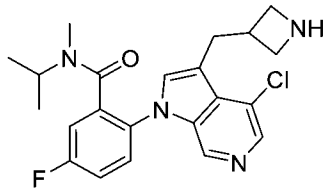
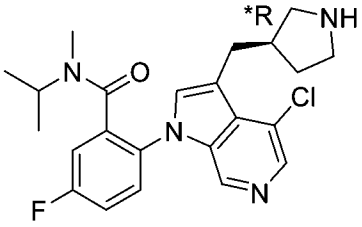
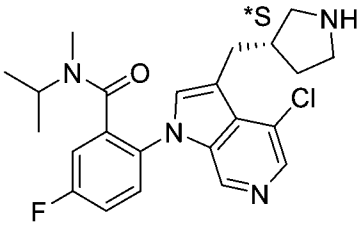
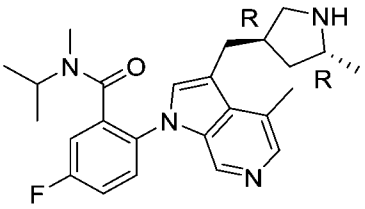
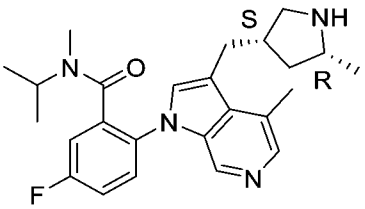
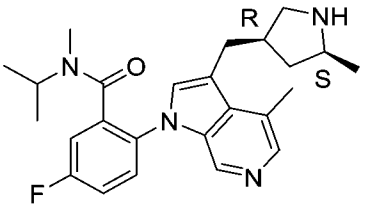
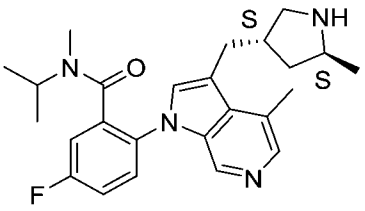
中間體25的製備：

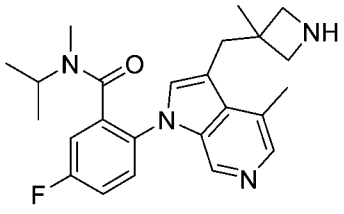
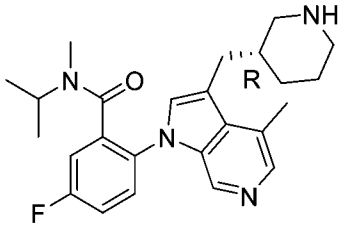
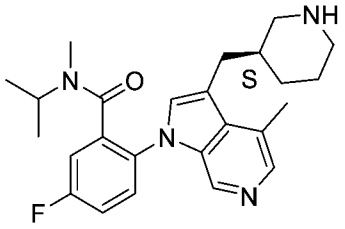
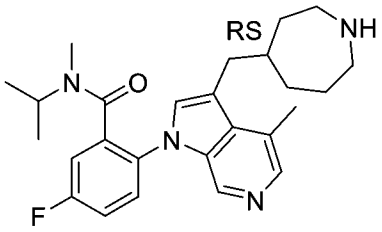
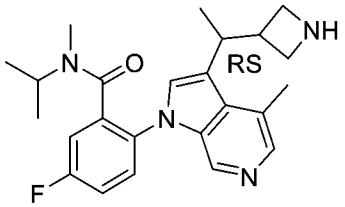
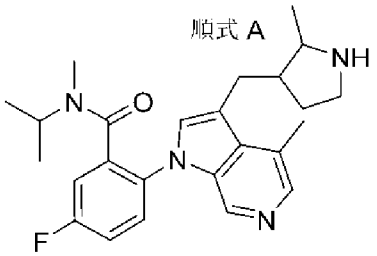
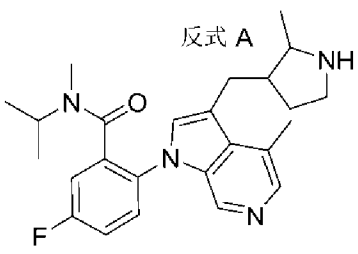


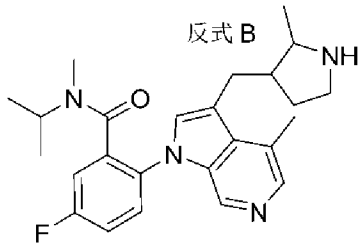
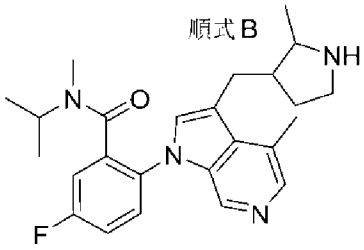
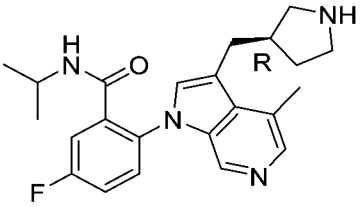
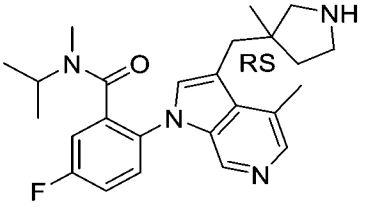
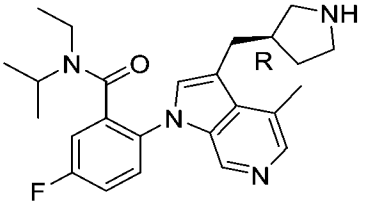
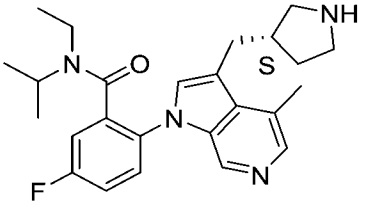
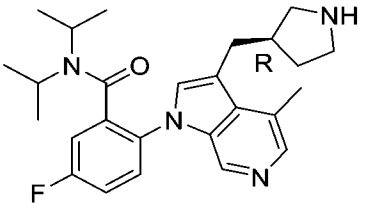
【0395】向中間體15（1.1 g，2.2 mmol）在二氯甲烷（14 mL）中的冷卻（冰浴）溶液中添加逐滴TFA（7 mL）。然後，將混合物在r.t.下攪拌2 h。將溶劑藉由蒸發去除，並且將殘餘物溶解在DCM中，用飽和碳酸鈉水溶液將pH調整至8~9，並用DCM萃取。將有機相經Na_2SO_4乾燥並真空濃縮，產生呈白色固體的中間體25（680 mg，72%產率）。

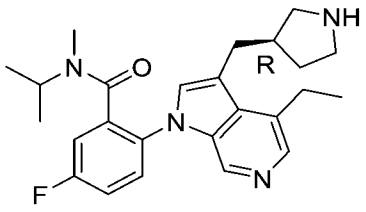
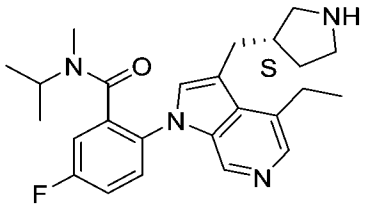
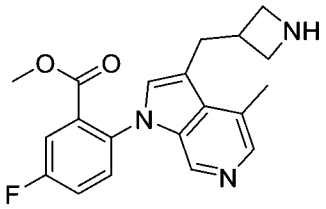
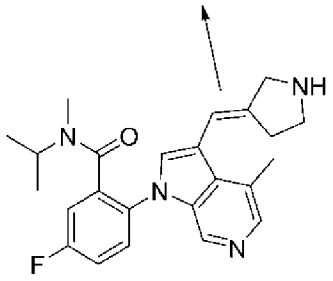
藉由如針對中間體25所述之類似方法合成以下中間體和化合物

中間體/Co No.	結構	起始材料和方法
中間體26		中間體 17
中間體27		中間體 18
中間體28		中間體 19 將反應混合物濃縮，得到 TFA 鹽
中間體29		中間體 20

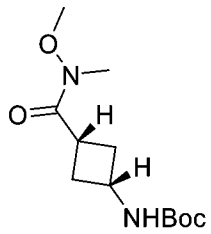
中間體/Co No.	結構	起始材料和方法
中間體30		中間體 21
中間體31		中間體 23
中間體32		中間體 24
化合物503		中間體 184
化合物504		中間體 185
化合物505		中間體 186
化合物522		中間體 187

中間體/Co No.	結構	起始材料和方法
化合物506		中間體 203
中間體213		中間體 212
中間體215		中間體 214
中間體231		中間體 230
中間體236		中間體 235
化合物507		中間體 303a
化合物508		中間體 303b

中間體/Co No.	結構	起始材料和方法
化合物509		中間體 304a
化合物510		中間體 304b
中間體319		中間體 318
化合物511		中間體 322
中間體338		中間體 337
中間體342		中間體 341
中間體347		中間體 346

中間體/Co No.	結構	起始材料和方法
中間體354		中間體 353
中間體358		中間體 357
中間體364		中間體 363
中間體399	E和Z異構物的混合物 	中間體 10

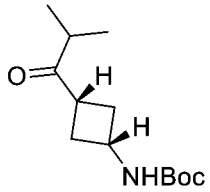
中間體33的製備：



【0396】 在0°C下向*順式*-3-[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]-環丁烷甲酸（10.0 g，46.5 mmol）在DMF（100 mL）中的溶液中添加HOBt（8.15 g，60.3 mmol）、EDCI（11.6 g，60.5 mmol）和DIEA（30.0 mL，182 mmol）。然後在0°C下添加*N,O*-二甲基羥基胺鹽酸鹽（5.90 g，60.5 mmol）。將混合物在室溫下攪拌16小時。將混合物用乙酸乙酯（500 mL）稀釋，用1 M HCl水溶液（150 mL）、飽和$NaHCO_3$水溶液（100 mL x 2）和鹽水（300 mL x 3）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並減壓

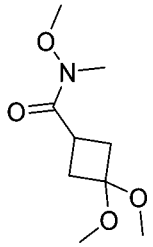
濃縮，產生呈白色固體的中間體33（11.0 g，粗製物），將其不經進一步純化而用於下一步驟。

中間體34的製備：



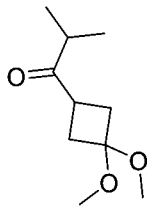
【0397】 在 N_2 氣氛下在 0°C 下向中間體 33（11.0 g，6.97 mmol）在 THF（100 mL）中的溶液中逐滴添加異丙基氯化鎂（64.0 mL，128 mmol，2 M，在 THF 中）。將混合物在 N_2 氣氛下在室溫下攪拌 12 小時。將混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液（100 mL）淬滅。將混合物通過 Celite®墊過濾，並且將濾液用乙酸乙酯（200 mL x 2）萃取。將合併的有機層用鹽水（200 mL x 2）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並減壓濃縮。將粗製產物藉由矽膠柱層析法（用從 0%至 15%的在石油醚中的乙酸乙酯洗脫）純化，產生呈白色固體的中間體 34（6.30 g）。

中間體35的製備：



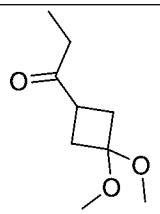
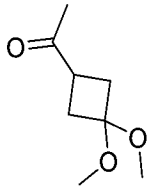
【0398】 在0°C下向3,3-二甲氧基環丁烷甲酸（12.0 g，75 mmol）在DCM（145 mL）中的溶液中添加T_3P（100 mL，168 mmol，50%，在EtOAc中）和DIEA（64 mL，372 mmol）。然後在0°C下添加*N*,*O*-二甲基羥基胺鹽酸鹽（8.8 g，89.5 mmol）。將混合物在室溫下攪拌16小時。將混合物傾倒於$NaHCO_3$的飽和溶液中，並且添加EtOAc。將有機層分離，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並減壓濃縮，產生中間體35（16.0 g，粗製物），將其不經進一步純化而用於下一步驟。

中間體36的製備：

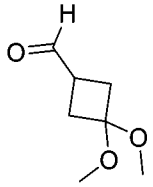


【0399】在 N_2 氣氛下在 0°C 下向中間體 35（15.7 g，77.7 mmol）在 THF（420 mL）中的溶液中逐滴添加異丙基氯化鎂（178.5 mL，232 mmol，2 M，在 THF 中）。將反應混合物在 N_2 氣氛下在室溫下攪拌 12 小時。將反應在 15.7 g 中間體 35 上進行兩次，並且將對應的反應介質混合用於後處理和純化。將合併的反應混合物傾倒於冰-水和 NH_4Cl 的 10%水溶液中，並用 EtOAc 萃取。將有機層用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並減壓濃縮。將粗製產物藉由矽膠柱層析法（用在庚烷中的 10%乙酸乙酯洗脫）純化。收集純級分並蒸發至乾燥，產生 22 g（76%產率）的呈無色油狀物的中間體 36。

藉由如針對中間體36所述之類似方法合成以下中間體

中間體編號	結構	起始材料
中間體37		3,3-二甲氧基環丁烷甲酸和乙基溴化鎂
中間體38		3,3-二甲氧基環丁烷甲酸和甲基溴化鎂

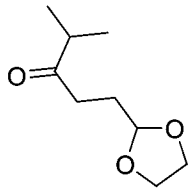
中間體39的製備：



【0400】在氮氣氣氛下在-78°C下向*N*,3,3-三甲氧基-*N*-甲基環丁烷甲醯胺（1.5 g）在THF（50 mL）中的溶液中逐滴添加在THF（14 mL，13.8 mmol）中

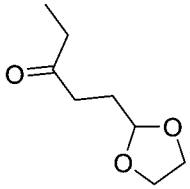
的1 M氫化鋁鋰。將所得混合物在-78°C下攪拌3小時。將混合物藉由硫酸鈉十水合物淬滅，並且然後過濾並濃縮，產生呈無色油狀物的中間體39（粗製物，1.2 g），將其直接用於下一步驟。

中間體40的製備：

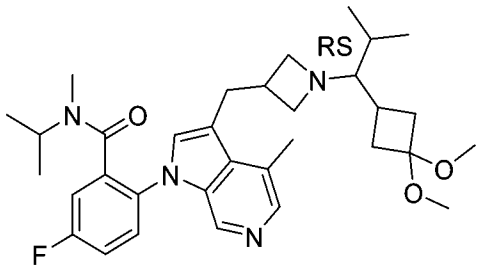


【0401】在 25°C 下攪拌鎂（6.0 g，247 mmol）和二碘（100 mg，0.394 mmol）在 THF（100 mL）中的混合物。然後，將在 THF（50 mL）中的 2-(2-溴乙基)-1,3-二氧戊環（20.0 g，110 mmol）緩慢添加至混合物中，同時將內部溫度維持在 20~30°C 之間。將混合物在 25°C 下攪拌 1 hr 並緩慢引入至 *N*-甲氧基-*N*,2-二甲基丙醯胺（10.0 g，76.24 mmol）在 THF（100 mL）中的溶液中。將所得混合物在 25°C 下攪拌 8 小時。將混合物用 300 mL 氯化銨飽和溶液淬滅並用乙酸乙酯（100 mL x 3）萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並減壓濃縮，得到粗製產物，將其藉由矽膠柱層析法（用從 0%至 15%的在石油醚中的乙酸乙酯洗脫）純化，得到呈無色油狀物的中間體 40（12.8 g，67%產率）。

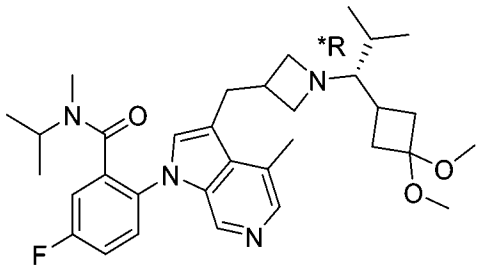
藉由如針對中間體40所述之類似方法合成以下中間體

中間體編號	結構	起始材料
中間體41		*N*-甲氧基-*N*-甲基丙醯胺和 2-(2-溴乙基)-1,3-二氧戊環

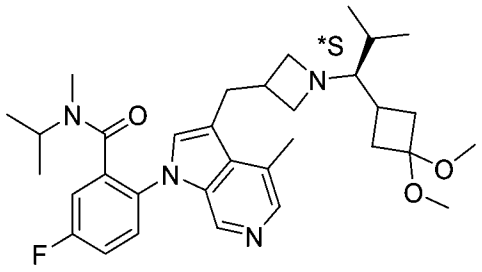
中間體42、42a和42b的製備：



中間體42



中間體42a

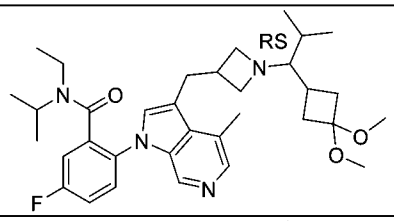
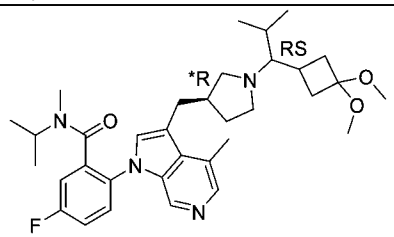
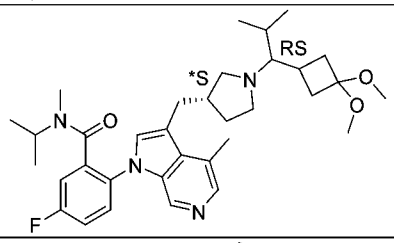
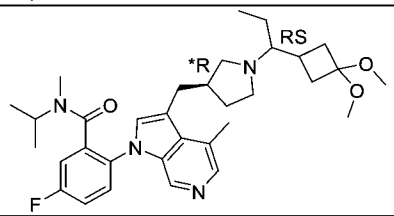
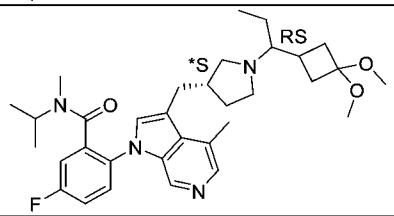
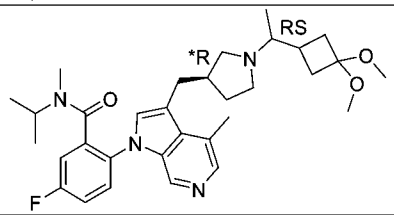
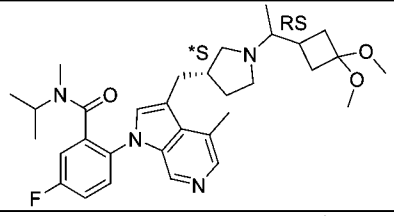
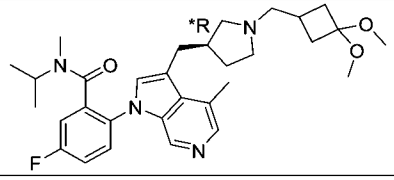


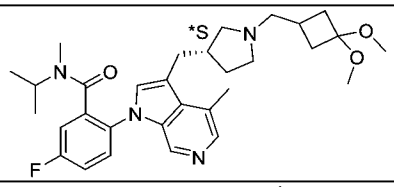
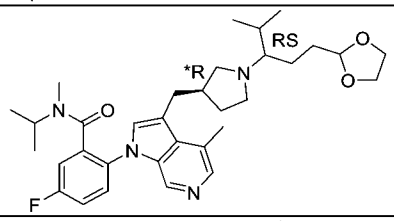
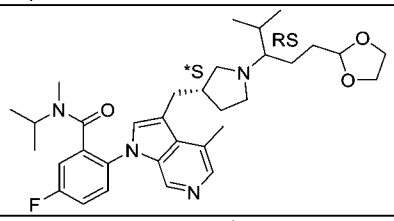
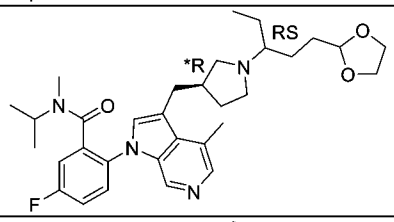
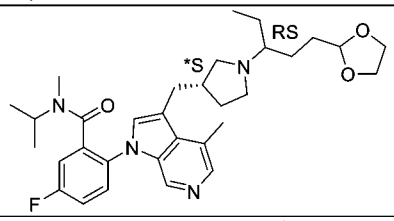
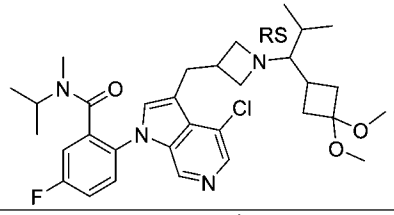
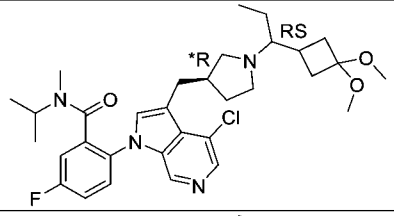
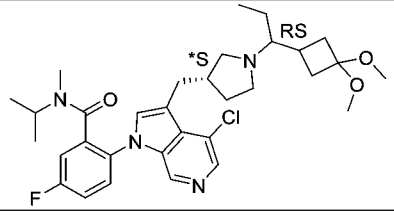
中間體42b

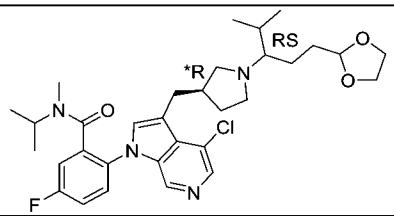
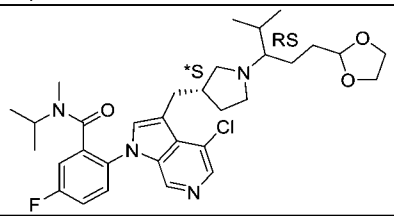
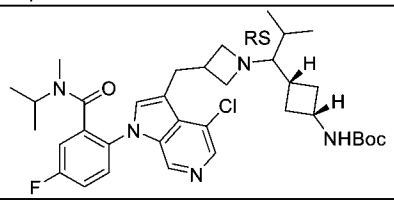
【0402】向中間體25（2.7 g，6.844 mmol）在甲醇（60 mL）中的溶液中添加中間體36（5.0 g，26.8 mmol）、氰基硼氫化鈉（2.149 g，34.197 mmol）和二氯化鋅（932 mg，6.837 mmol）。將混合物在60°C下在密封管中攪拌中16 h。在將反應混合物冷卻至r.t.之後，將反應混合物濃縮，並藉由矽膠柱層析法（用在二氯甲烷中的10%甲醇洗脫）純化，產生呈白色固體的中間體42（3.8 g），將其藉由手性Prep.HPLC分離為單獨鏡像異構物（分離條件：柱：Chiralpak IA 5 µm 20*250 mm；流動相：Hex : IPA : DEA = 85 : 15 : 0.3，以25 mL/min；Temp：30°C；波長：230 nm），產生作為呈白色固體的中間體42a（1.03 g，26.6%產率）的第一級分和作為呈白色固體的中間體42b（1.16 g，30.0%產率）的第二級分。

藉由如針對中間體42所述之類似方法合成以下中間體

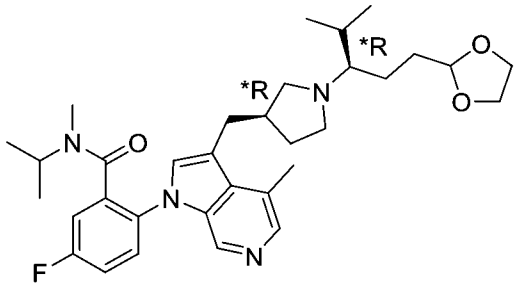
中間體編號	結構	起始材料

中間體編號	結構	起始材料
中間體43		中間體 29 和 36
中間體44		中間體 26 和 36
中間體45		中間體 27 和 36
中間體46		中間體 26 和 37
中間體47		中間體 27 和 37
中間體48		中間體 26 和 38
中間體49		中間體 27 和 38
中間體50		中間體 26 和 39

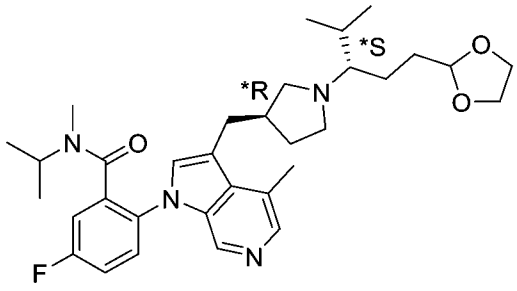
中間體編號	結構	起始材料
中間體51		中間體 27 和 39
化合物512		中間體 26 和 40
化合物513		中間體 27 和 40
化合物514		中間體 26 和 41
化合物515		中間體 27 和 41
中間體56		中間體 30 和 36
中間體57		中間體 31 和 37
中間體58		中間體 32 和 37

中間體編號	結構	起始材料
化合物370		中間體 31 和 40
化合物373		中間體 32 和 40
化合物525		中間體 30 和 34

化合物366和367的製備：



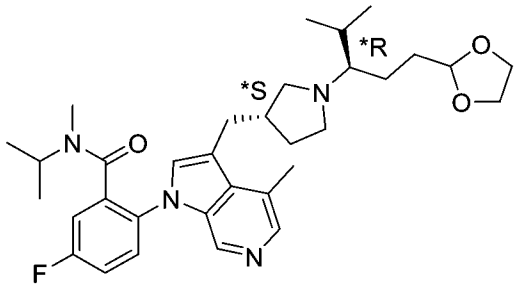
化合物366



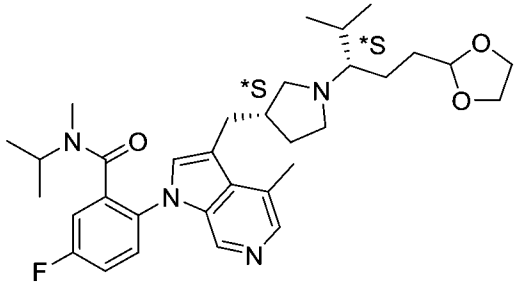
化合物367

【0403】將化合物 512（1.0 g，1.77 mmol）藉由 SFC（分離條件：柱大賽璐 CHIRALCEL OD（250 mm*50 mm，10 um）；流動相：A：0.1% NH_3H_2O，B：MeOH，A：B = 80：20，以 200 mL/min；柱 Temp：38°C；噴嘴壓力：100 巴；噴嘴 Temp：60°C；蒸發器 Temp：20°C；微調器 Temp：25°C；波長：220 nm）分離。收集純級分，並且真空去除揮發物。第一級分收集為化合物 366（220 mg）並且第二級分收集為呈白色固體的化合物 367（200 mg）。

化合物368和369的製備：



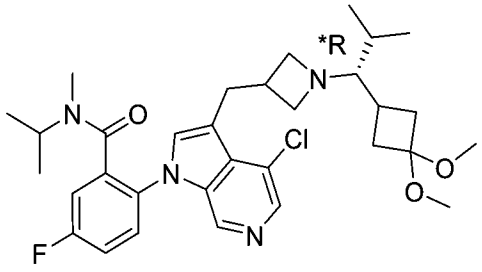
化合物368



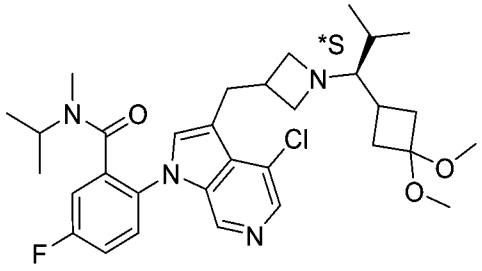
化合物369

【0404】將化合物 513（1.0 g，1.77 mmol）藉由 SFC（分離條件：大賽璐 CHIRALPAK AD（250 mm*50 mm，10 um）；流動相：A：0.1% NH_3H_2O，B：IPA，A : B = 75 : 25，以 200 mL/min；柱 Temp：38°C；噴嘴壓力：100 巴；噴嘴 Temp：60°C；蒸發器 Temp：20°C；微調器 Temp：25°C；波長：220 nm）分離。收集純級分，並且真空去除揮發物。第一級分收集為化合物 368（380 mg，94.8%純度，36%產率）並且第二級分收集為呈白色固體的化合物 369（280 mg，83.5%純度，23%產率）。

中間體56a和56b的製備：



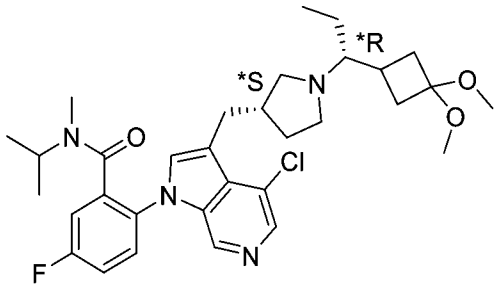
中間體56a



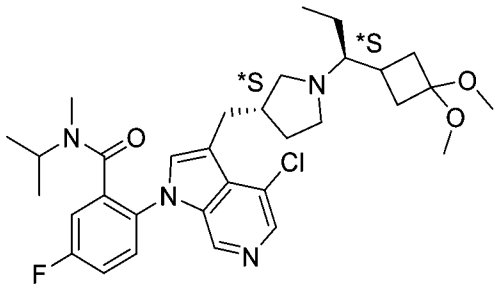
中間體56b

【0405】將中間體56（700 mg，1.20 mmol）藉由SFC（分離條件：大賽璐CHIRALPAK AD（250 mm*30 mm，10 um）；流動相：A：超臨界CO_2，B：0.1% NH_3H_2O IPA，A : B = 65 : 35，以70 mL/min）分離。收集純級分並且真空蒸發溶劑，產生產物。第一級分收集為呈無色油狀物的中間體56a（280 mg，100%純度，40.0%產率）並且第二級分收集為呈無色油狀物的中間體56b（300 mg，99.8%純度，42.8%產率）。

中間體58a和58b的製備：



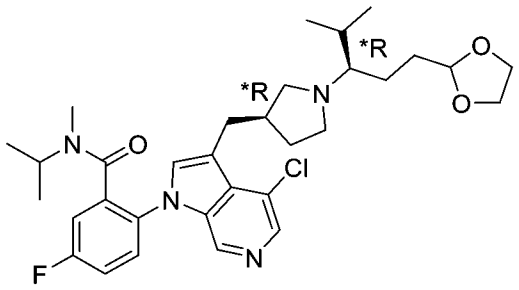
中間體58a



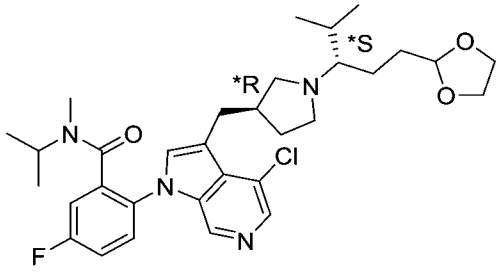
中間體58b

【0406】將中間體58（210 mg，0.36 mmol）藉由SFC（分離條件：大賽璐CHIRALPAK AD（250 mm*30 mm，10 um））；流動相：A：超臨界CO_2，B：0.1% NH_3H_2O IPA，A : B =75 : 25，以60 mL/min；柱Temp：38°C；噴嘴壓力：100巴；噴嘴Temp：60°C；蒸發器Temp：20°C；微調器Temp：25°C；波長：220 nm）分離。收集純級分，並且真空蒸發溶劑。第一級分收集為呈黃色油狀物的中間體58a（92.0 mg，98.8%純度，24.7%產率）並且第二級分收集為呈黃色油狀物的中間體58b（70.0 mg，98.7%純度，18.8%產率）。

化合物371和372的製備：



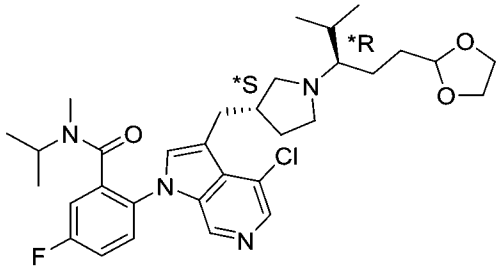
化合物371



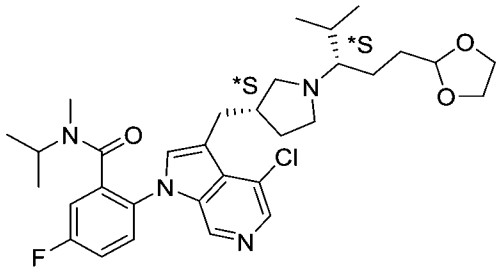
化合物372

【0407】將化合物370（250 mg，0.427 mmol）藉由SFC（大賽璐CHIRALCEL OD-H（250 mm*30 mm，5 um）；流動相：A：超臨界CO_2，B：0.1% NH_3H_2O MeOH；等度：A : B = 75 : 25；流速：70 mL/min）分離。收集純級分，並且真空蒸發溶劑。第一級分收集為呈黃色油狀物的化合物371（80 mg，92.1%純度，29%產率）並且第二級分收集為呈黃色油狀物的化合物372（90 mg，89.6%純度，32%產率）。

化合物374和375的製備：



化合物374

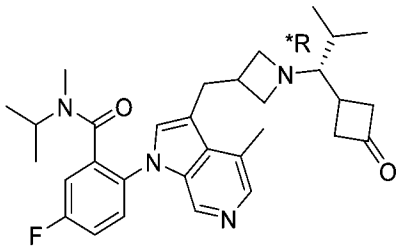


化合物375

【0408】將化合物373（250 mg，0.43 mmol）藉由SFC（大賽璐CHIRALPAK AD（250 mm*30 mm，10 um）；流動相：A：超臨界CO_2，B：0.1% NH_3H_2O IPA；等度：A : B = 70 : 30；流速：70 mL/min）分離。收集純級分，並且真空蒸發溶

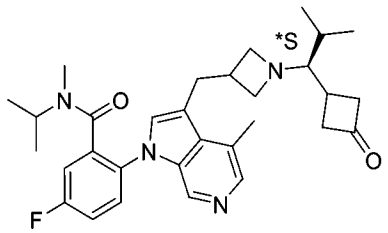
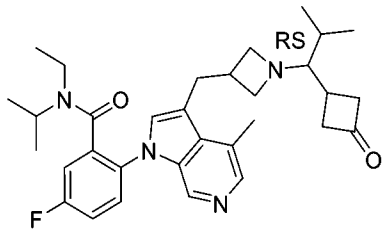
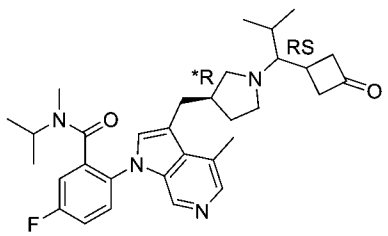
劑。第一級分收集為呈黃色油狀物的化合物374（90 mg，97.0%純度，35%產率）並且第二級分收集為呈黃色油狀物的化合物75（80 mg，97.7%純度，31%產率）。

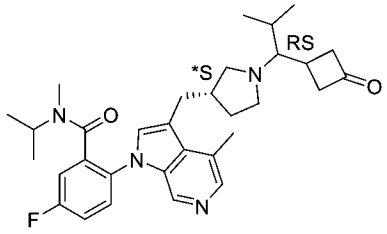
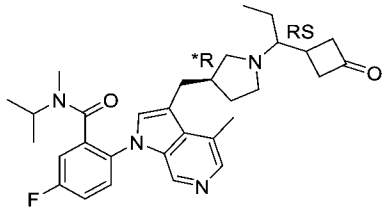
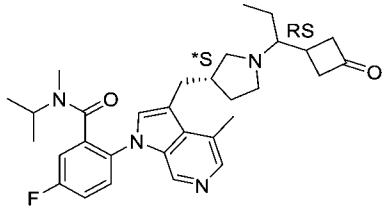
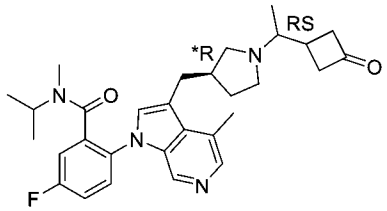
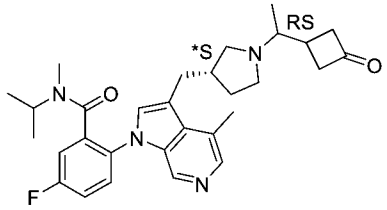
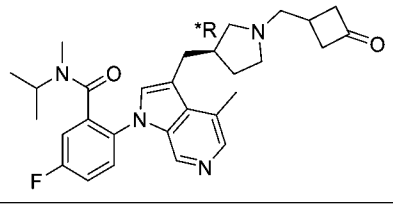
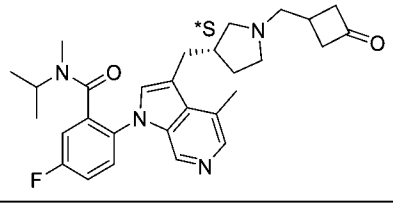
中間體62a的製備：

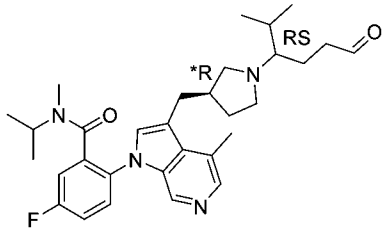
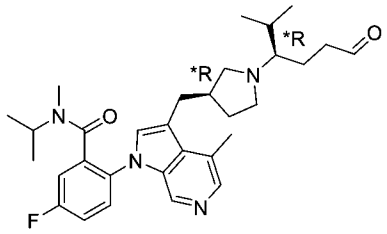
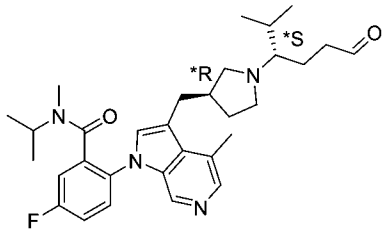
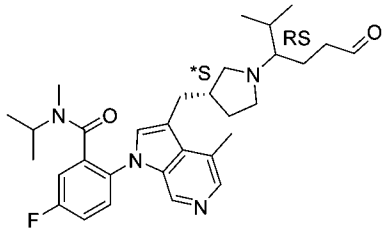
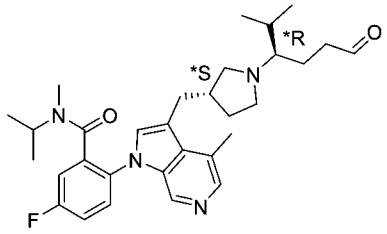
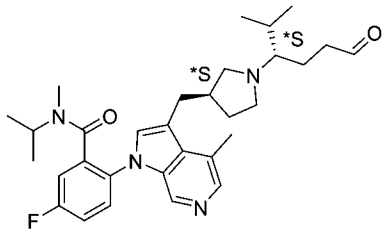
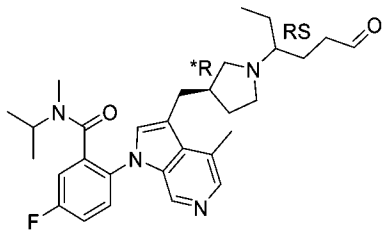


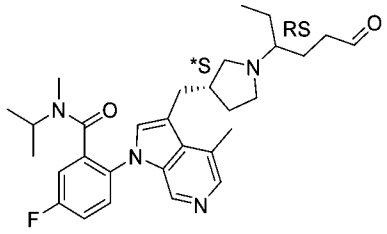
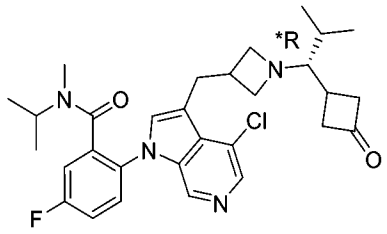
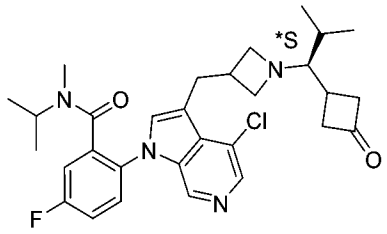
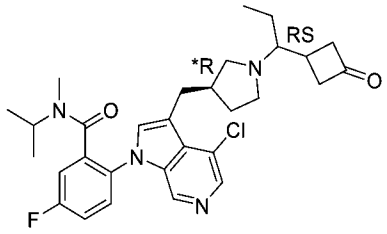
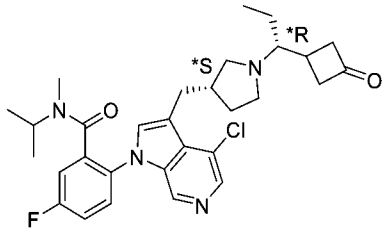
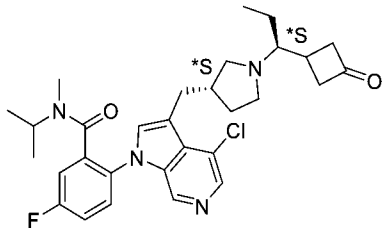
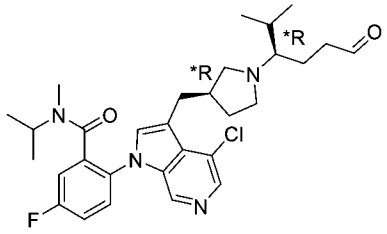
【0409】在室溫下向中間體42a（110 mg，來自LCMS的95%純度，0.185 mmol）在乙腈（2.5 mL）中的溶液中添加鹽酸水溶液（1 N，0.8 mL）。將反應混合物加熱至35°C並在此溫度下攪拌40分鐘。在將反應混合物冷卻至r.t.之後，將反應混合物用飽和$NaHCO_3$水溶液鹼化，直到pH = 約8，並用DCM（20 mL）萃取兩次。將合併的有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到中間體62，將其不經進一步純化而用於下一步驟。

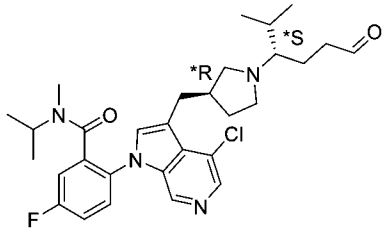
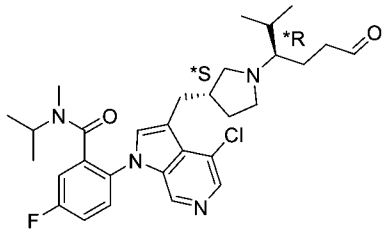
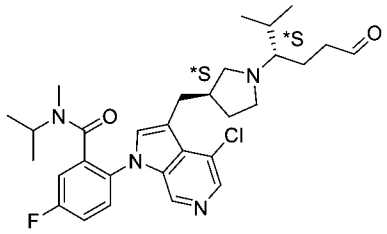
藉由如針對中間體62a所述之類似方法合成以下中間體

中間體編號	結構	起始材料
中間體62b		中間體 42b
中間體63		中間體 43
中間體64		中間體 44

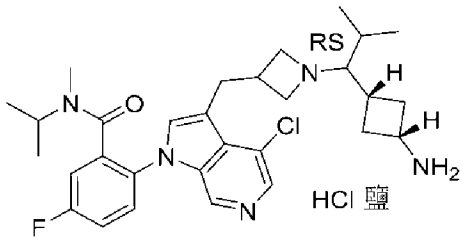
中間體編號	結構	起始材料
中間體65		中間體 45
中間體66		中間體 46
中間體67		中間體 47
中間體68		中間體 48
中間體69		中間體 49
中間體70		中間體 50
中間體71		中間體 51

中間體編號	結構	起始材料
中間體72		化合物 512
中間體72a		化合物 366
中間體72b		化合物 367
中間體73		化合物 513
中間體73a		化合物 368
中間體73b		化合物 369
中間體74		化合物 514

中間體編號	結構	起始材料
中間體75		化合物 515
中間體76a		中間體 56a
中間體76b		中間體 56b
中間體77		中間體 57
中間體78a		中間體 58a
中間體78b		中間體 58b
中間體79a		化合物 371

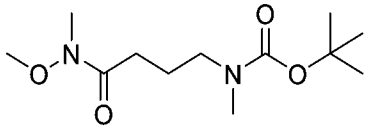
中間體編號	結構	起始材料
中間體79b		化合物 372
中間體80a		化合物 374
中間體80b		化合物 375

化合物376的製備：



【0410】在 0°C 下，將 HCl 在二噁烷（1.90 mL，7.60 mmol）中的 4 M 溶液添加至化合物 525（310 mg，0.48 mmol）在二噁烷（3 mL）中的溶液中。在 r.t.下攪拌 1 hr 之後，將反應混合物減壓濃縮，產生化合物 376（420 mg，粗製物），將其不經進一步純化而用於下一步驟。

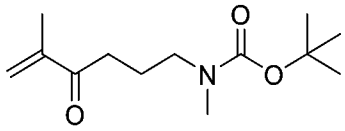
中間體82的製備：



【0411】將 EDCI·HCl（35.0 g，183 mmol）添加至 4-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)丁酸（28.0 g，129 mmol）、*N*,*O*-二甲基羥基胺鹽酸鹽（16.0 g，164 mmol）、

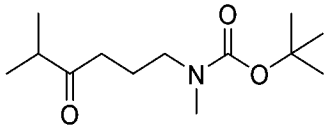
HOBt（17.5 g，130 mmol）和 4-甲基味啉（78.0 g，771 mmol）在 $CHCl_3$（500 mL）中的溶液中。在 r.t.下攪拌 16 小時之後，將反應混合物隨後用水（250 mL x 2）、0.1 N HCl 水溶液（250 mL x 2）、sat. $NaHCO_3$ 水溶液（250 mL x 2）和鹽水（250 mL x 2）洗滌。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空濃縮，產生粗製產物，將其藉由矽膠柱層析法（用從 0%至 50%的在石油醚中的乙酸乙酯洗脫）純化，得到呈無色油狀物的中間體 82（27 g，80%產率）。

中間體83的製備：



【0412】在 N_2 下，在 0°C 下，向中間體 82（27.0 g，104 mmol）在 THF（800 mL）中的溶液中添加丙-1-烯-2-基溴化鎂（260 mL，260 mmol，1 M）。將混合物在 N_2 下在 0°C 下攪拌 1 小時，緩慢溫熱至室溫並且在室溫下攪拌 16 小時。將混合物用 sat. NH_4Cl 水溶液（400 mL）淬滅，並用 EtOAc（500 mL x 3）萃取。將合併的有機層用 H_2O（300 mL x 2）和鹽水（300 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並減壓濃縮，產生呈淡黃色油狀物的中間體 83（25 g，粗製物），將其不經進一步純化而用於下一步驟。

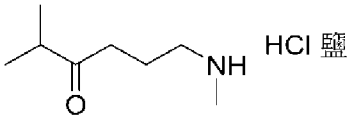
中間體84的製備：



【0413】在 N_2 氣氛下向中間體 83（11.0 g，粗製物）在 MeOH（100 mL）中的溶液中添加 10 w/w% Pd/C（1 g）。將混合物真空脫氣並用 H_2 吹掃三次。將混合物在 H_2（15 psi）氣氛下在 rt 下攪拌 2 小時。將反應混合物通過 Celite® 墊過濾，並且將濾餅用 MeOH（30 x 2 mL）洗滌。將濾液減壓濃縮，產生粗製產物，將其藉由矽膠柱層析法（用在石油醚中的 20%乙酸乙酯洗脫）純化，產

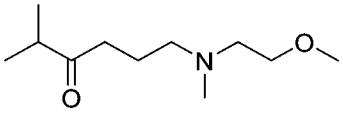
生呈無色油狀物的中間體 84（9.5 g，86%產率）。

中間體85的製備：



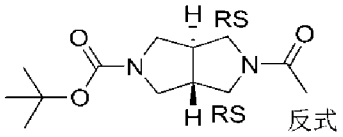
【0414】 向中間體84（20.0 g，82.2 mmol）在DCM（200 mL）中的溶液中添加在二噁烷溶液（120 mL，480 mmol）中的4 M HCl。在r.t下攪拌1小時之後，將反應混合物減壓濃縮，產生呈白色固體的中間體85（17.8 g，粗製物），將其不經進一步純化而用於下一步驟。

中間體86的製備：



【0415】 向中間體85（70 g，粗製物）、K_2CO_3（224 g，1621 mmol）和NaI（146 g，974 mmol）在DMF（700 ml）中的溶液中添加1-溴-2-甲氧基乙烷（54 g，389 mmol）。將混合物在50°C下攪拌5小時。將不溶性殘餘物經由過濾去除，並且將濾液減壓濃縮，產生粗製產物，將其傾倒於水（500 mL）中，並用乙酸乙酯（500 mL x 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（100 mL x 3）、5% LiCl水溶液（100 mL x 3）和水（100 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並減壓濃縮，產生呈棕色油狀物的中間體86（25 g，38%產率）。

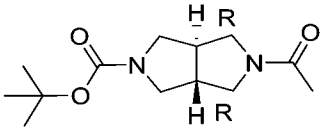
中間體87的製備：



【0416】 向(*反式*)-rel-八氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-甲酸三級丁酯半草酸鹽（1.00 g，3.89 mmol）在無水二氯甲烷（20.0 mL）中的溶液中添加三乙胺（2.00 g，19.8 mmol）。然後逐滴添加乙酸酐（600 mg，5.88 mmol），並且將反應混合物在25°C下攪拌70分鐘。將反應混合物用二氯甲烷（30 mL）稀釋，並用水（20

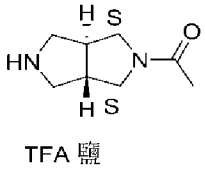
mL x 1）、鹽水（20 mL x 1）和飽和碳酸氫鈉水溶液（20 mL x 1）洗滌。將有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾並減壓濃縮，產生呈白色固體的中間體87（990 mg，95.0%純度，95.2%產率）。

中間體88的製備：



【0417】將中間體 87 藉由 SFC（分離條件：大賽璐 CHIRALPAK AS（250 mm*50 mm，10 um））；流動相：A：超臨界 CO_2，B：0.1% NH_3H_2O EtOH，A : B = 85 : 15，以 200 mL/min；柱 Temp：38°C；噴嘴壓力：100 巴；噴嘴 Temp：60°C；蒸發器 Temp：20°C；微調器 Temp：25°C；波長：220 nm）分離。第二級分收集為呈白色固體的中間體 88（3.36 g，97.0%純度，43.2%產率）。

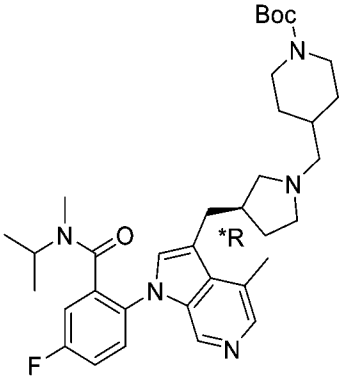
中間體89的製備：



TFA 鹽

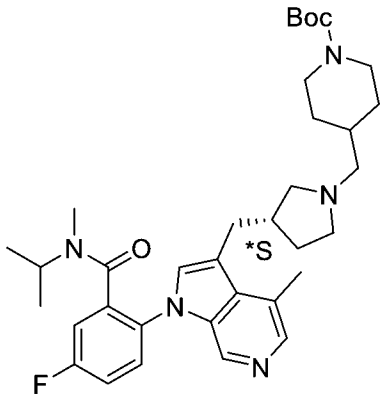
【0418】向中間體88（300 mg，1.18 mmol）在無水二氯甲烷（2 mL）中的溶液中添加三氟乙酸（2 mL）。在25°C下攪拌1 h之後，將反應混合物減壓濃縮，產生呈黃色油狀物的中間體89（300 mg，粗製物），將其不經進一步純化而用於下一步驟。

化合物377的製備：



【0419】 向中間體26（100 mg，95%純度，0.223 mmol）在甲醇（3 mL）中的溶液中添加4-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯（104 mg，0.465 mmol）和三乙醯氧基硼氫化鈉（98.1 mg，0.465 mmol）。在r.t.下攪拌6小時之後，將反應混合物濃縮，並且將殘餘物藉由製備型TLC（在DCM中的10% MeOH）純化，產生呈白色油狀物的化合物377（130 mg，95%純度，87.7%產率）。

化合物378的製備：

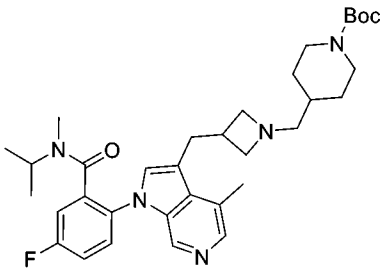
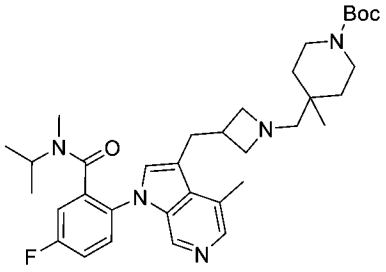
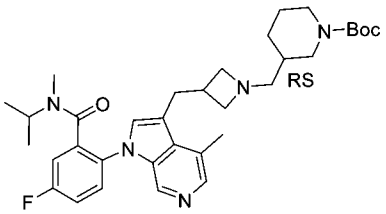
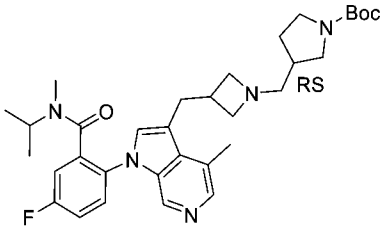
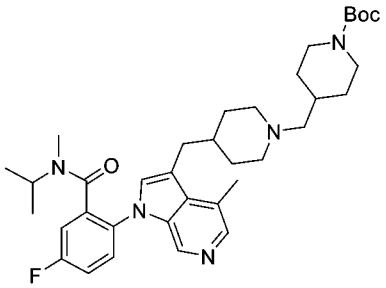
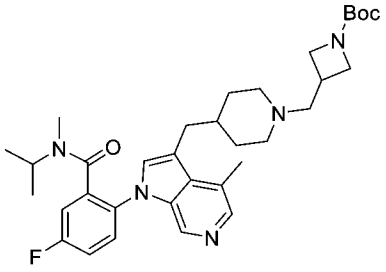


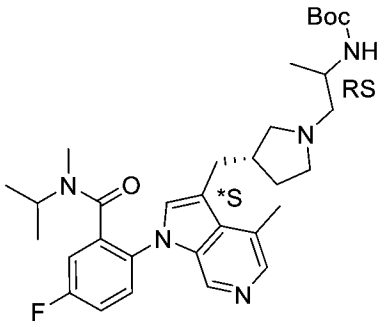
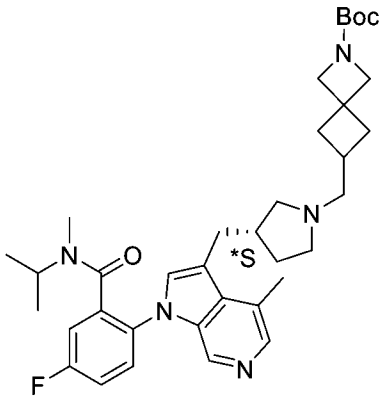
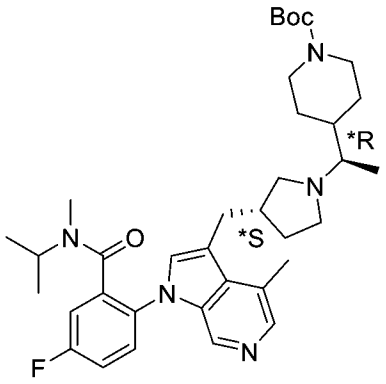
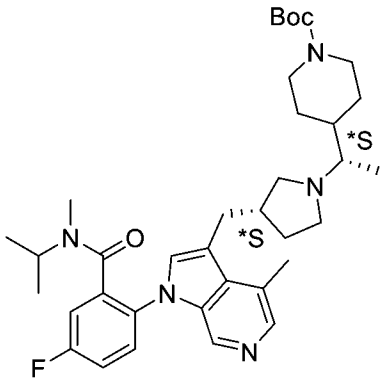
【0420】 向中間體27（3.5 g，95%，8.14 mmol）在DCM（80 mL）中的溶液中添加4-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯（3.66 g，16.3 mmol）和三乙醯氧基硼氫化鈉（2.58 g，12.2 mmol）。在室溫下攪拌6小時之後，將反應混合物傾倒於飽和碳酸氫鈉水溶液中，並用二氯甲烷（80 mL）萃取兩次。將合併的有機層用鹽水（80 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並減壓濃縮，得到粗製產物，將其藉由矽膠柱層析法（用從0%至6%的在二氯甲烷中的甲醇洗脫）純化，產生呈白色油狀物的化合物378（4.66 g，95%純度，89.8%產率）。

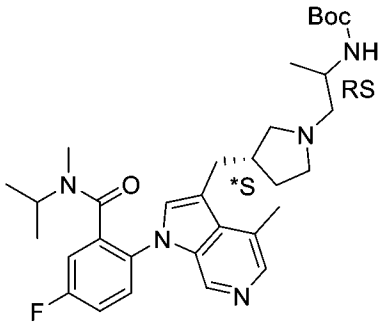
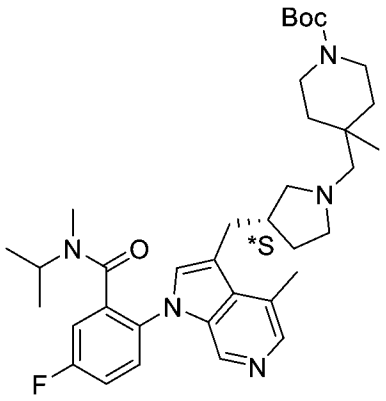
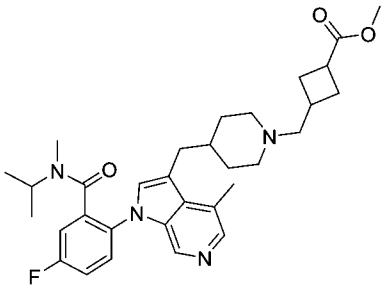
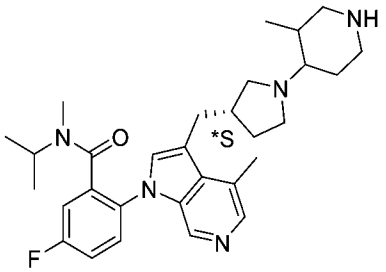
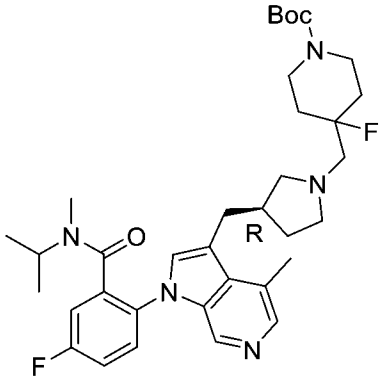
藉由如針對化合物378所述之類似方法合成以下中間體和化合物

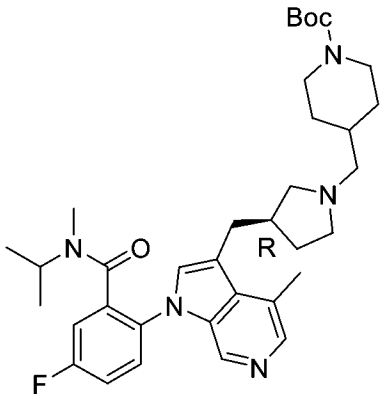
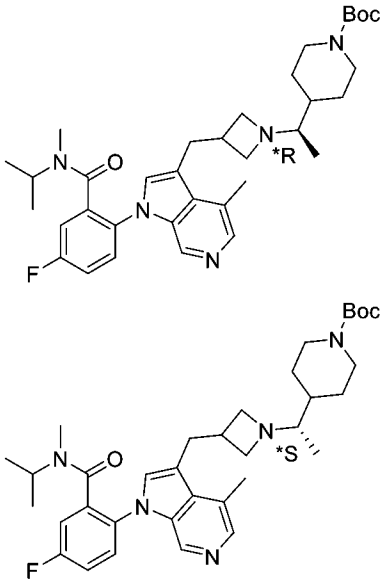
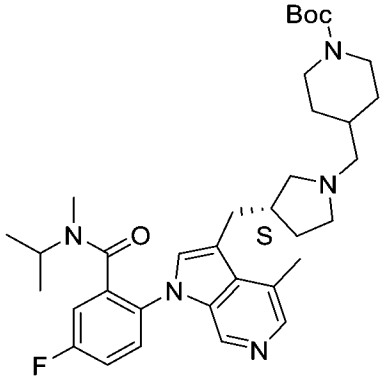
【0421】 在用酮起始材料進行反應的情況下，典型的程序在以下條件下利用2當量乙酸或2當量氯化鋅 (II)（$ZnCl_2$）：在2當量氰基硼氫化鈉（$NaCNBH_3$）的存在下，在甲醇中，在50°C或70°C下過夜。

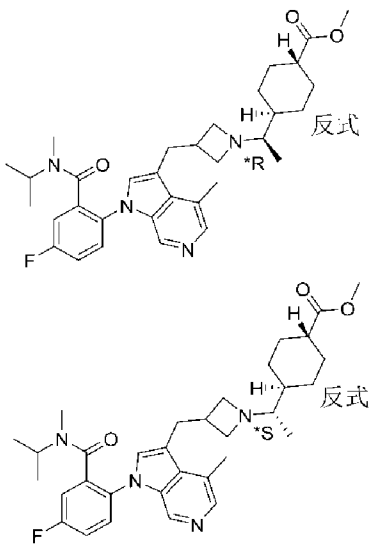
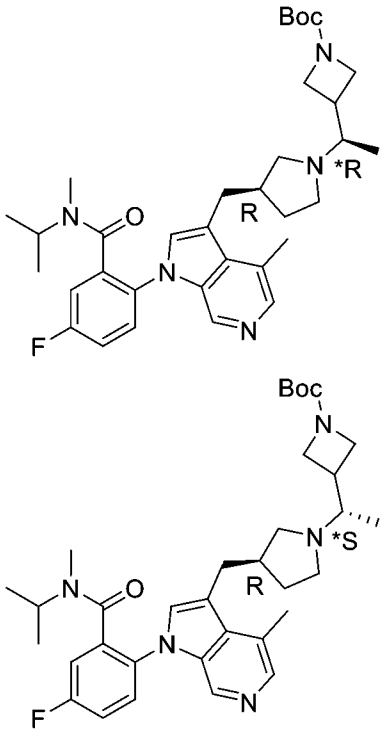
中間體/Co No.	結構	起始材料

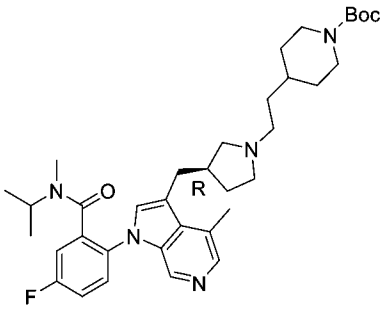
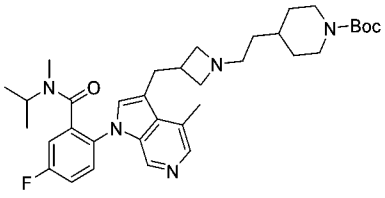
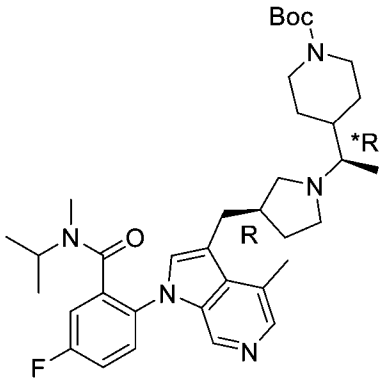
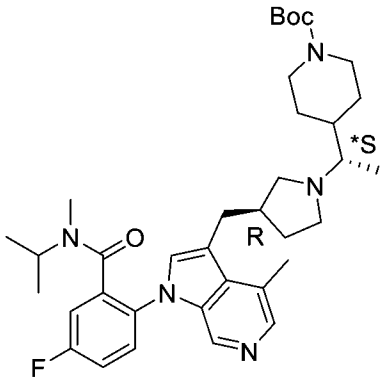
化合物62		中間體 25 和 4-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯
化合物382		中間體 25 和 4-甲醯基-4-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯
化合物383		中間體 25 和 3-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯
化合物384		中間體 25 和 3-甲醯基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯
化合物380		中間體 28 和 4-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯
化合物385		中間體 28 和 3-甲醯基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

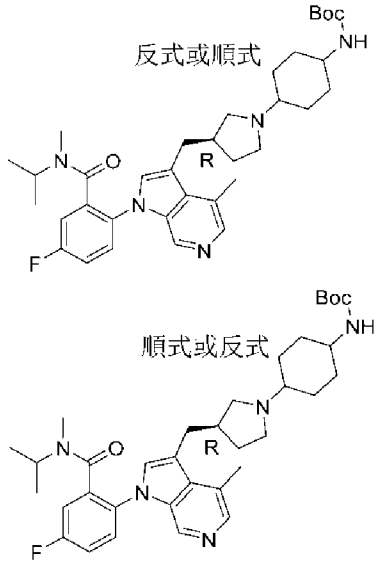
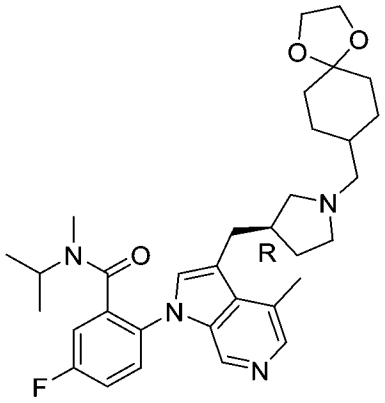
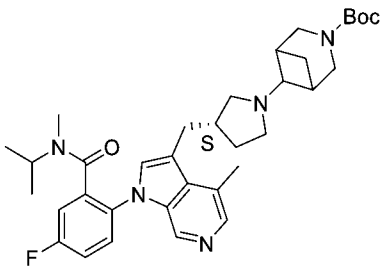
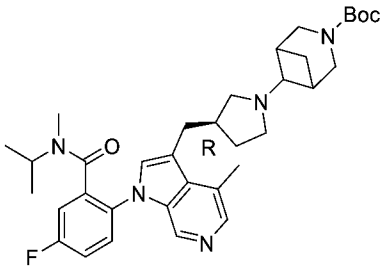
中間體157		中間體 27 和(1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸三級丁酯
化合物386		中間體 27 和 6-甲醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯
化合物387 和 化合物388	 	中間體 27 和 4-乙醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯 將產物藉由超臨界流體層析法（分離條件：大賽璐 CHIRALPAK AD（250 mm*30 mm，10 um））；流動相：A：超臨界 CO_2，B：0.1% NH_3H_2O IPA，A : B =75 : 25，以 70 mL/min；柱 Temp：38°C；噴嘴壓力：100 巴；噴嘴 Temp：60°C；蒸發器 Temp：20°C；微調器 Temp：25°C；波長：220 nm）分離。第一級分收集為化合物 387 並且第二級分收集為化合物 388

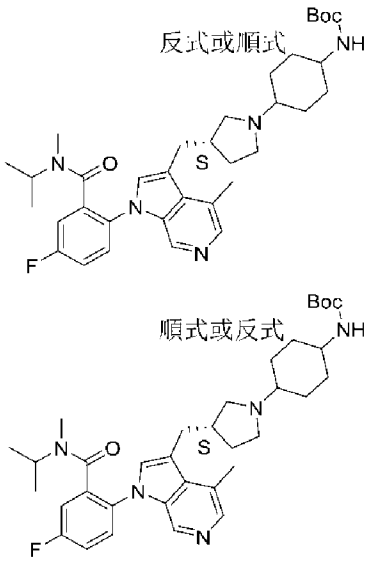
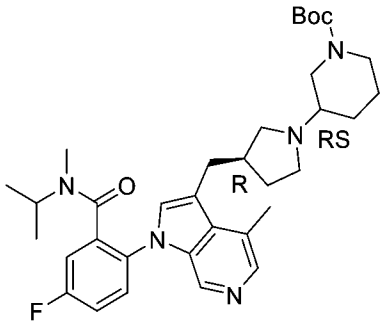
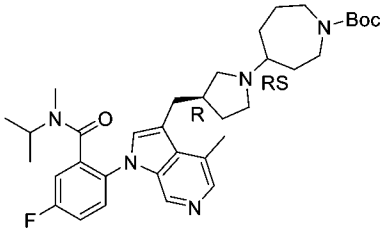
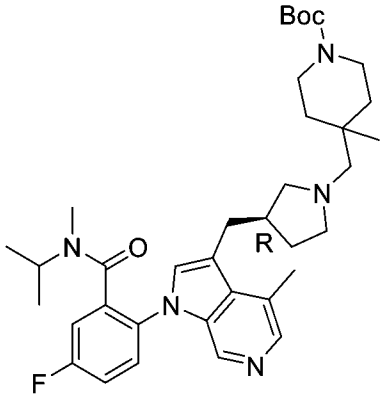
中間體171		中間體 27 和(1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸三級丁酯
化合物389		中間體 27 和 4-甲醯基-4-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯
化合物501		中間體 28 和 177
化合物391		中間體 27 和 3-甲基哌啶-4-酮
化合物392		中間體 202 和 4-氟-4-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯

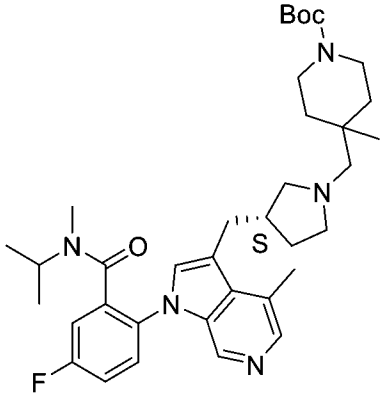
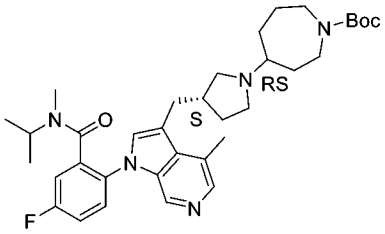
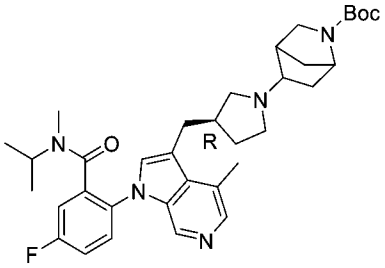
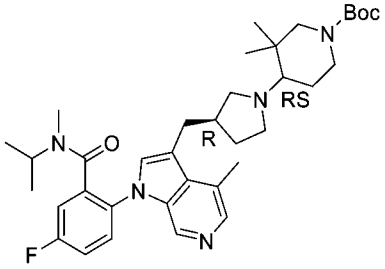
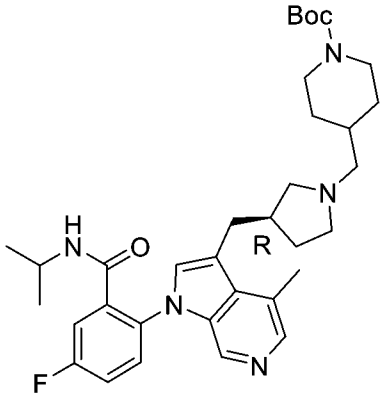
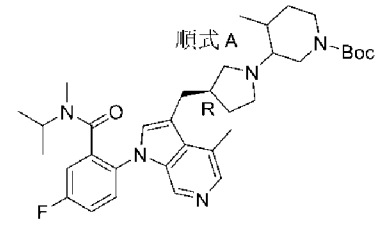
化合物394		中間體 202 和 4-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯
化合物395 和 化合物396		中間體 25 和 4-乙醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯 將產物藉由 SFC（分離條件：大賽璐 CHIRALPAK AD（250 mm*30 mm，10 um）；流動相：A：0.1% NH_3H_2O，B：EtOH，A：B = 75：25，以 70 mL/min；柱 Temp：38；噴嘴壓力：100 巴；噴嘴 Temp：60；蒸發器 Temp：20；微調器 Temp：25；波長：220 nm）分離。第一級分收集為化合物 395 並且第二級分收集為化合物 396。
化合物397		中間體 225 和 4-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯

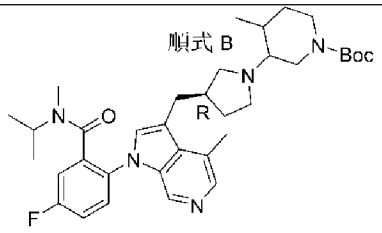
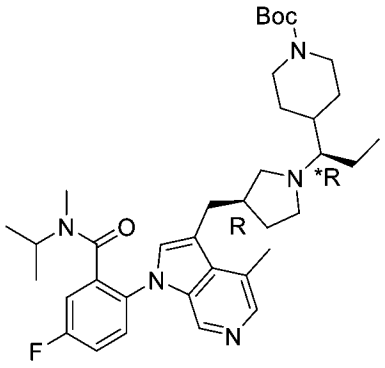
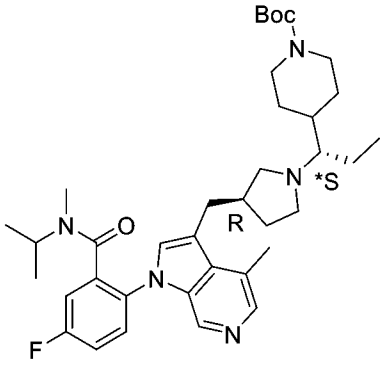
化合物526a 和 化合物526b		中間體 25 和(反式)-4-乙醯基環己烷甲酸甲酯。 將產物藉由 SFC（分離條件：大賽璐 CHIRALPAK IC（250 mm*30 mm，10 um））；流動相：A：超臨界 CO2，B：0.1% NH_3H_2O MeOH，A : B =50 : 50，以 80 mL/min；柱 Temp：38°C；噴嘴壓力：100 巴；噴嘴 Temp：60°C；蒸發器 Temp：20°C；微調器 Temp：25°C；波長：220 nm）分離。第一級分收集為化合物 526a 並且第二級分收集為化合物 526b。
化合物398 和 化合物399		中間體 202 和 3-乙醯基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯 將產物藉由 SFC（分離條件：大賽璐 CHIRALPAK IC（250 mm*30 mm，10 um））；流動相：A：超臨界 CO_2，B：0.1% NH_3H_2O MeOH，A : B =50 : 50，以 80 mL/min；柱 Temp：38°C；噴嘴壓力：100 巴；噴嘴 Temp：60°C；

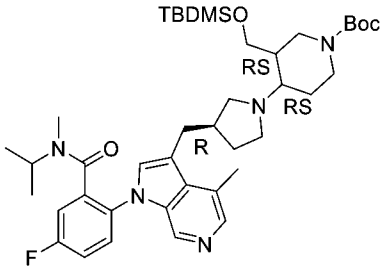
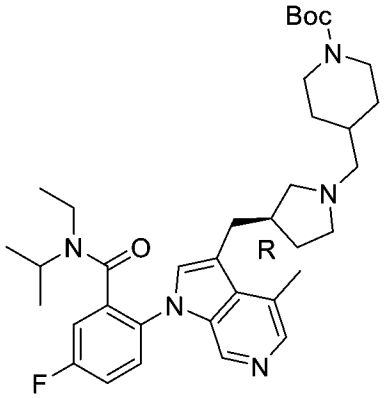
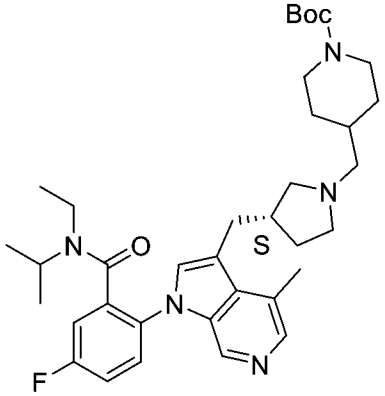
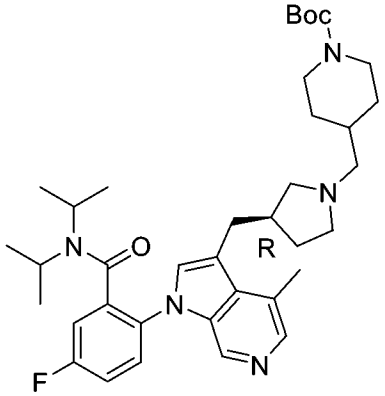
		蒸發器 Temp：20°C；微調器 Temp：25°C；波長：220 nm）分離。第一級分收集為化合物 398 並且第二級分收集為化合物 399。
化合物400		中間體 202 和 4-(2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯
化合物401		中間體 25 和 4-(2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯
化合物402 和 化合物403	 	中間體 202 和 4-乙醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯 將產物藉由 SFC（分離條件：大賽璐 CHIRALPAK AD（250 mm*50 mm，10 um）；流動相：A：超臨界 CO_2，B：0.1% NH_3H_2O IPA，A : B = 65 : 35，以 200 mL/min；柱 Temp：38；噴嘴壓力：100 巴；噴嘴 Temp：60；蒸發器 Temp：20；微調器 Temp：25；波長：220 nm）分離。第一

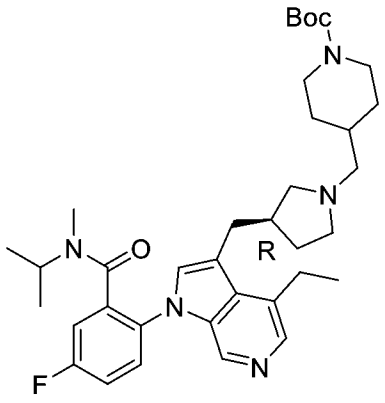
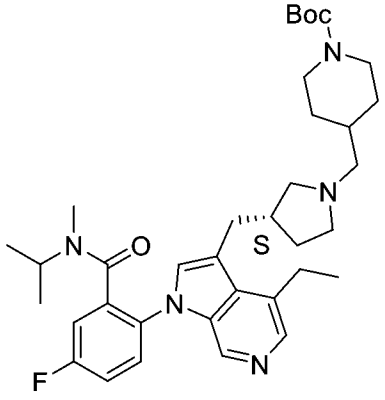
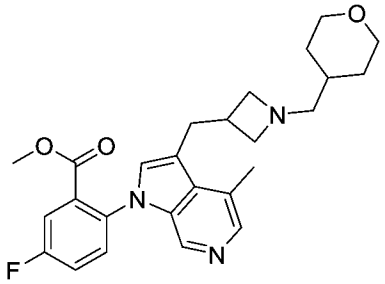
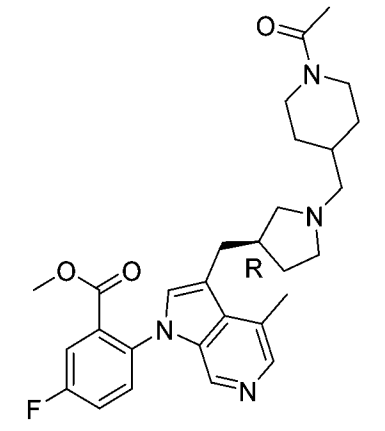
		級分收集為化合物 402 並且第二級分收集為化合物 403。
化合物404 和 化合物405		中間體 202 和(4-側氧基環己基)胺基甲酸三級丁酯
化合物407		中間體 202 和 1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲醛
化合物408		中間體 225 和 3-Boc-6-側氧基-3-氮雜-二環[3.1.1]庚烷
化合物409		中間體 202 和 3-Boc-6-側氧基-3-氮雜-二環[3.1.1]庚烷

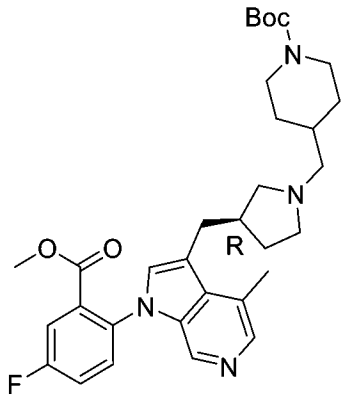
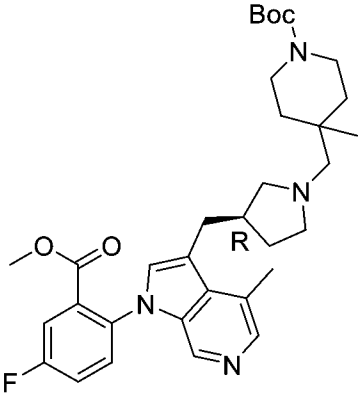
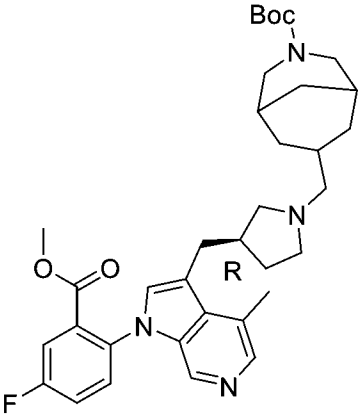
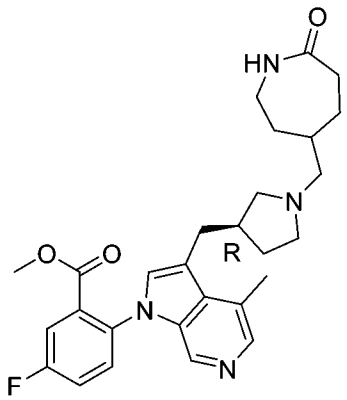
化合物410 和 化合物411		中間體 225 和(4-側氧基環己基)胺基甲酸三級丁酯
化合物412		中間體 202 和 3-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯
化合物413		中間體 202 和 4-側氧基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯
化合物414		中間體 202 和 4-甲醯基-4-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯

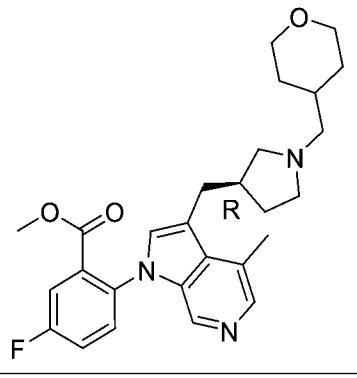
化合物415		中間體225和4-甲醯基-4-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯
化合物416		中間體225和4-側氧基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯
化合物417		中間體202和5-側氧基-2-氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯
化合物418		中間體202和3,3-二甲基-4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯
化合物419		中間體319和4-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯
化合物420 和		中間體202和4-甲基-3-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯

化合物421		將產物藉由 SFC（分離條件：大賽璐 CHIRALPAK AD（250 mm*30 mm，10 um）；流動相：A :超臨界 CO_2 ,B :0.1% NH_3H_2O EtOH，A : B =75 : 25，以 70 mL/min；柱 Temp：38°C；噴嘴壓力 :100 巴 ;噴嘴 Temp :60°C；蒸發器 Temp：20°C；微調器 Temp：25°C；波長：220 nm）分離。 第一級分收集為化合物 420 並且第二級分收集為化合物 421。
化合物422 和 化合物423	 	中間體 202 和 327 將產物藉由 SFC（分離條件：大賽璐 CHIRALPAK IG（250 mm*30 mm，10 um）；流動相：A :超臨界 CO_2 ,B :0.1% NH_3H_2O IPA，A : B =70 : 30，以 75 mL/min；柱 Temp：38°C；噴嘴壓力 :100 巴 ;噴嘴 Temp :60°C；蒸發器 Temp：20°C；微調器 Temp：25°C；波長：220 nm）分離。

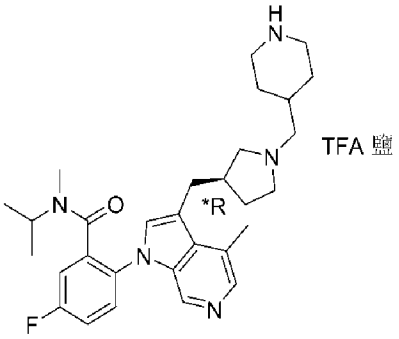
		第一級分收集為化合物 422 並且第二級分收集為化合物 423。
中間體330		中間體 202 和 3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯
化合物424		中間體 338 和 4-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯
化合物425		中間體 342 和 4-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯
化合物426		中間體 347 和 4-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯

化合物427		中間體 354 和 4-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯
化合物428		中間體 358 和 4-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯
化合物527		中間體 364 和四氫-2*H*-哌喃-4-甲醛
化合物528		中間體 368 和 1-乙醯基哌啶-4-甲醛

化合物529		中間體 368 和 4-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯
化合物531		中間體 368 和 4-甲醯基-4-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯
化合物532		中間體 368 和中間體 398
化合物533		中間體 368 和 7-側氧基氮雜環庚烷-4-甲醛

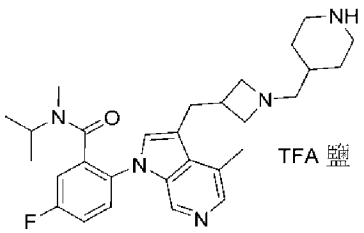
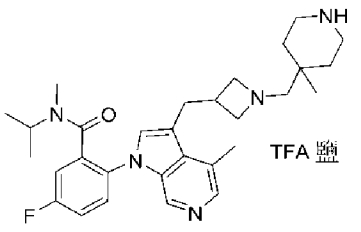
化合物534		中間體 368 和四氫-2*H*-哌喃-4-甲醛

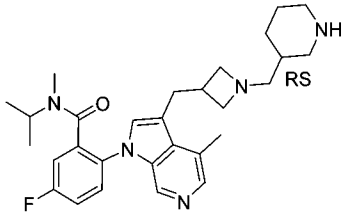
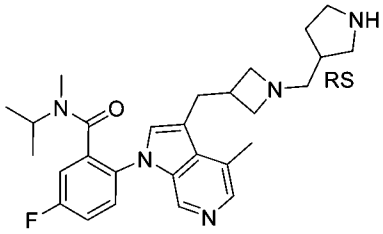
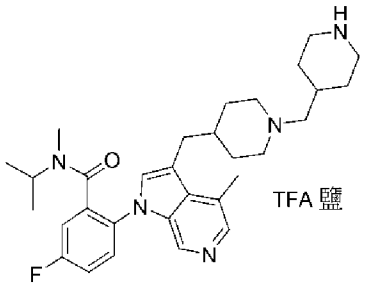
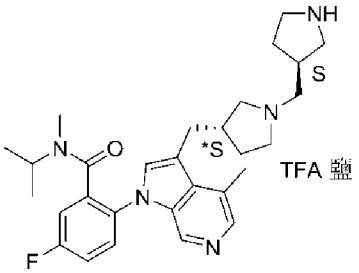
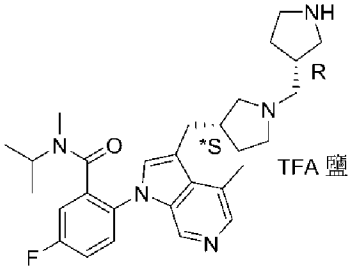
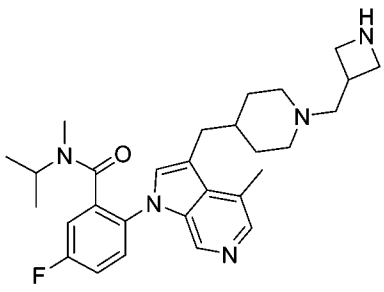
化合物381的製備：

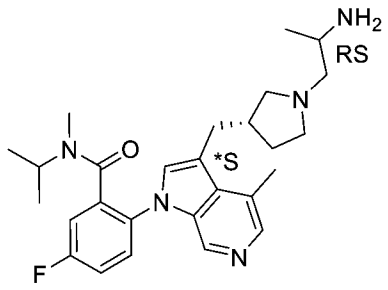
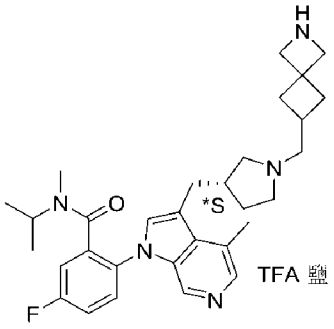
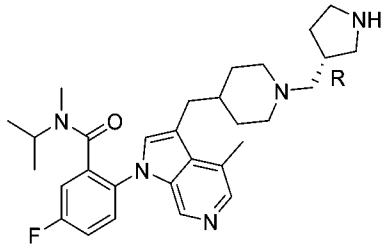
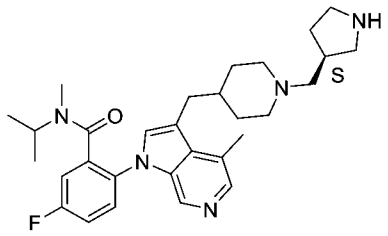
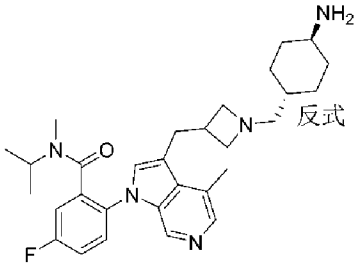


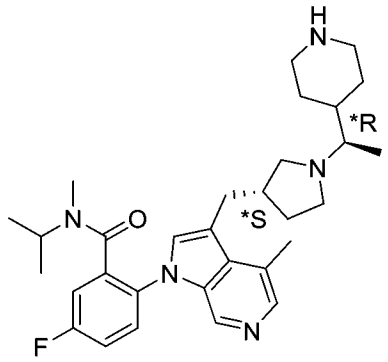
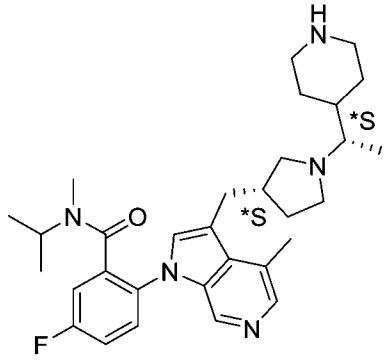
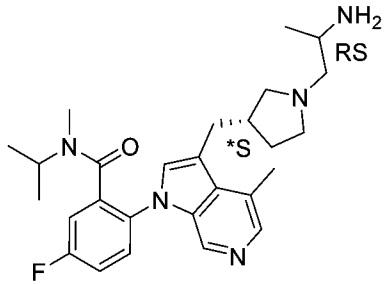
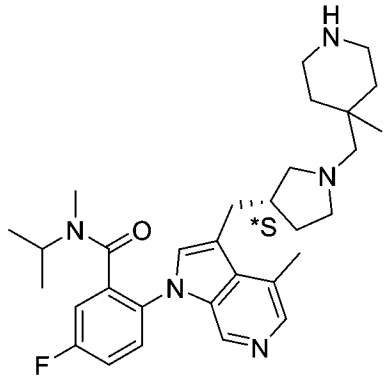
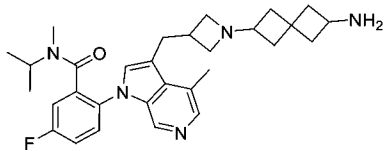
【0422】將化合物 531（70 mg，0.104 mmol）溶解在 DCM（3 mL，46.837 mmol）中。添加 TFA（1 mL，13.067 mmol）。將混合物在 RT 下攪拌 2 小時。去除溶劑，產生化合物 381，將其不經進一步純化而用於下一步驟。

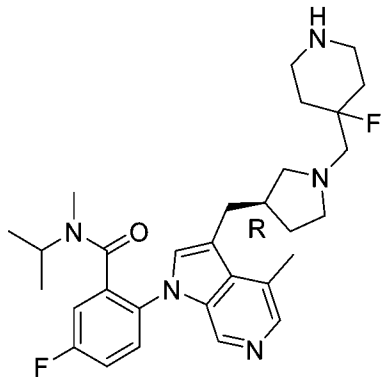
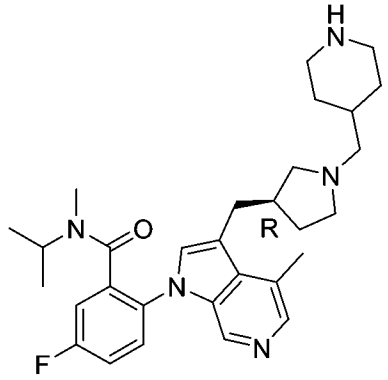
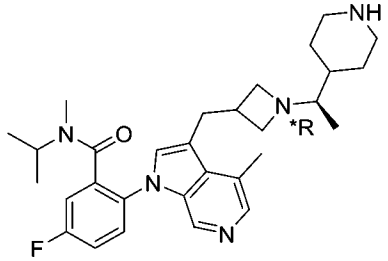
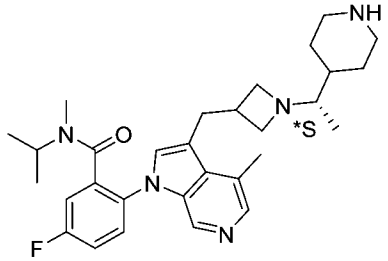
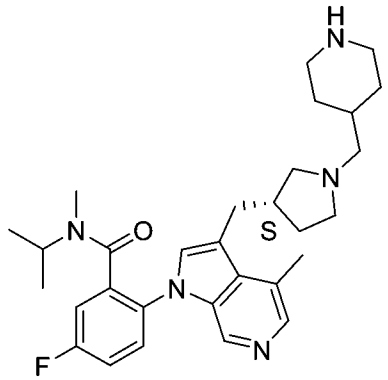
藉由如針對化合物381所述之類似方法合成以下中間體和化合物

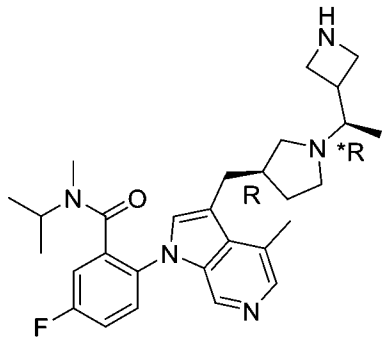
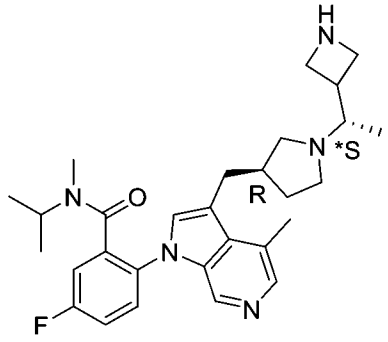
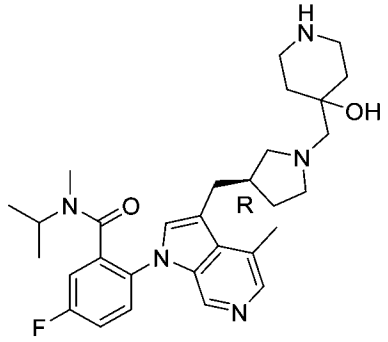
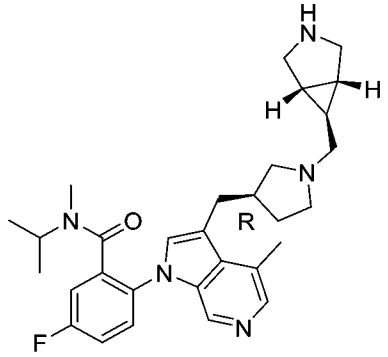
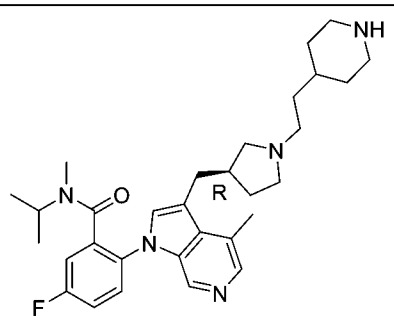
中間體/Co No.	結構	起始材料
化合物429		化合物 62
化合物430		化合物 382

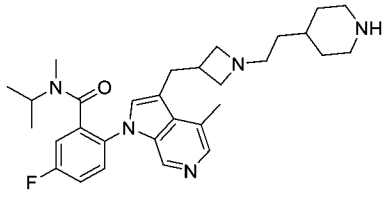
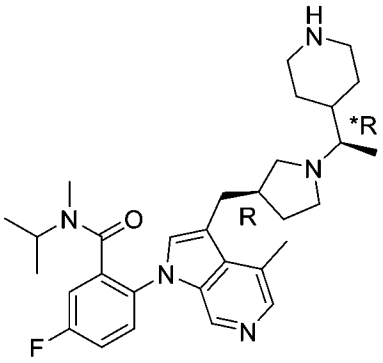
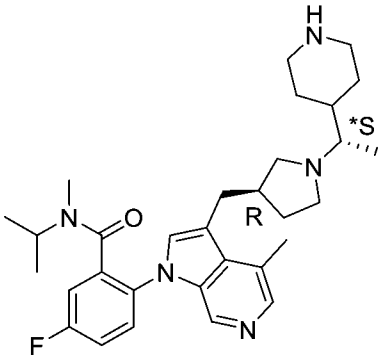
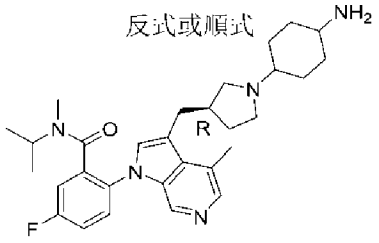
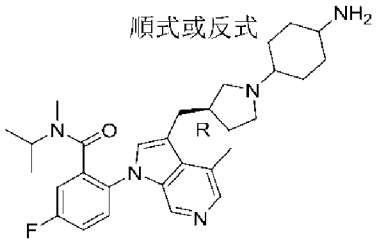
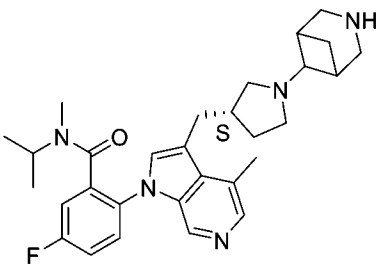
中間體/Co No.	結構	起始材料
化合物431		化合物 383
化合物432		化合物 384
化合物433		化合物 380
化合物434		化合物 491
化合物435		化合物 492
化合物436		化合物 385

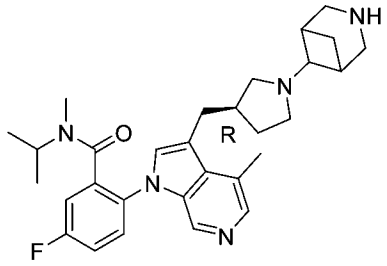
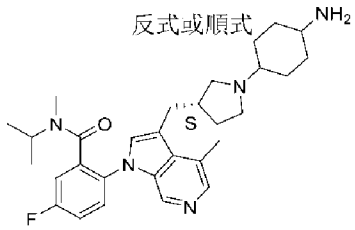
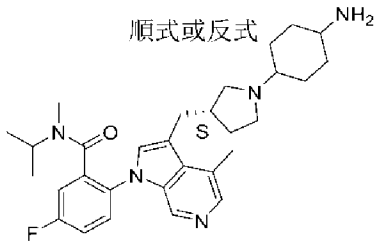
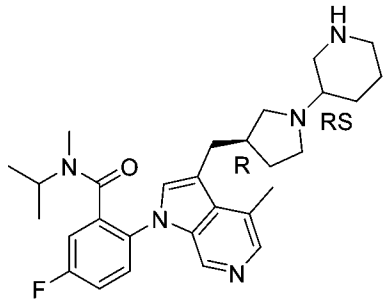
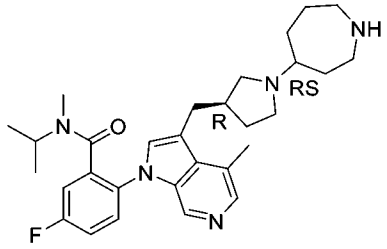
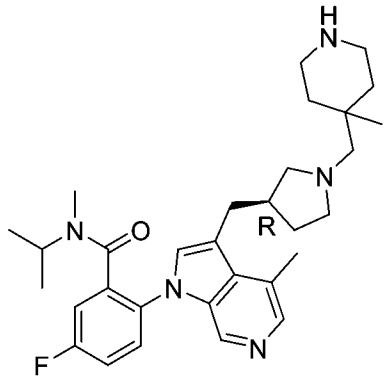
中間體/Co No.	結構	起始材料
化合物437		中間體 157
化合物438		化合物 386
化合物439		化合物 493
化合物502		化合物 440
化合物441		化合物 487

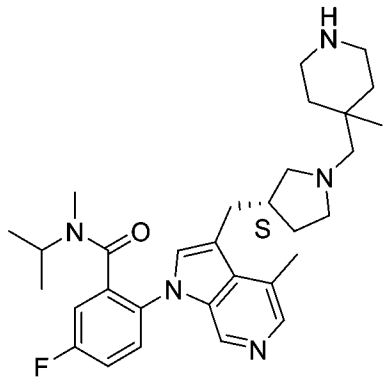
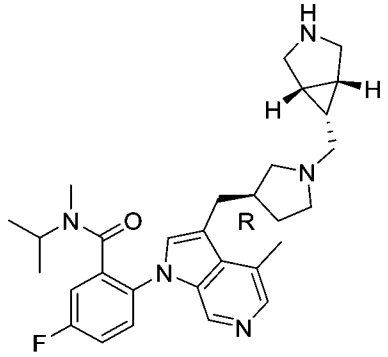
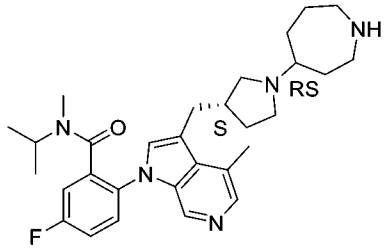
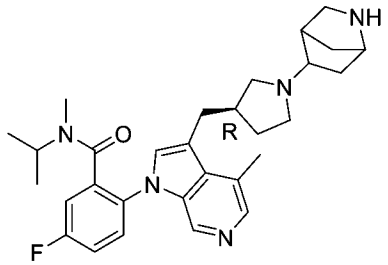
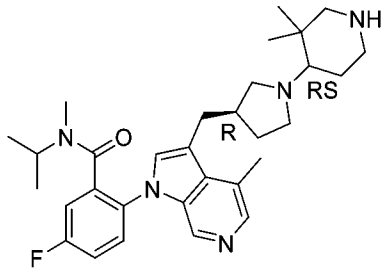
中間體/Co No.	結構	起始材料
化合物442		化合物 387
化合物443		化合物 388
化合物444		中間體 171
化合物445		化合物 389
化合物446		化合物 91

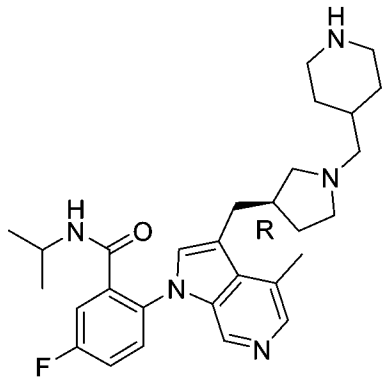
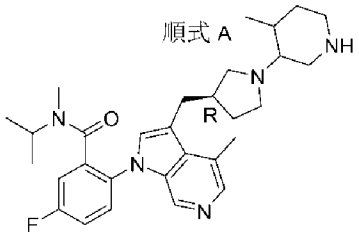
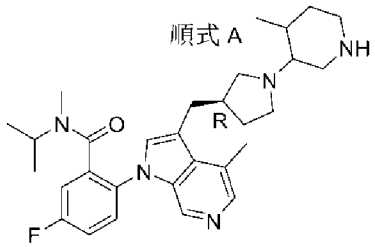
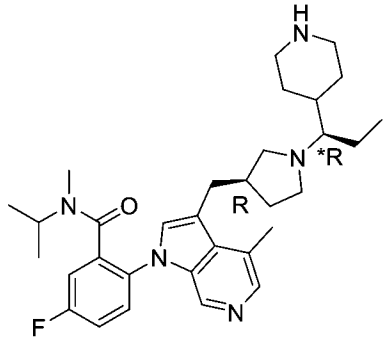
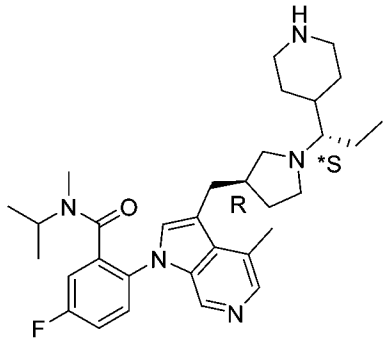
中間體/Co No.	結構	起始材料
化合物447		化合物 392
化合物448		化合物 394
化合物449		化合物 395
化合物450		化合物 396
化合物451		化合物 397

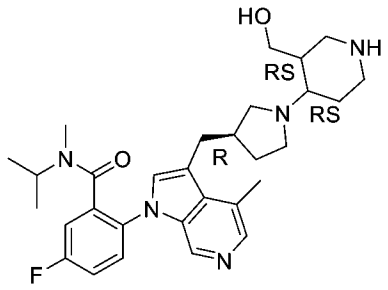
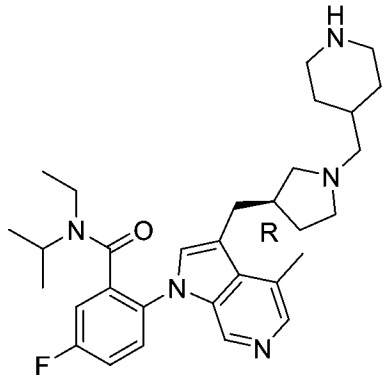
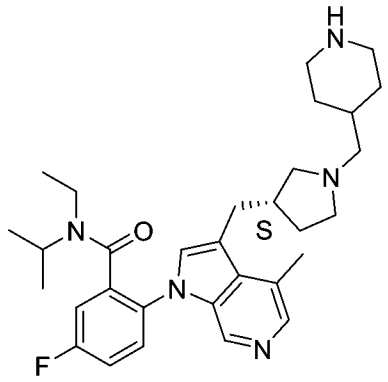
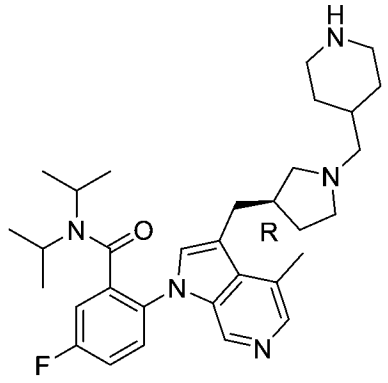
中間體/Co No.	結構	起始材料
化合物452		化合物 398
化合物453		化合物 399
化合物454		化合物 500
化合物455		化合物 495
化合物456		化合物 400

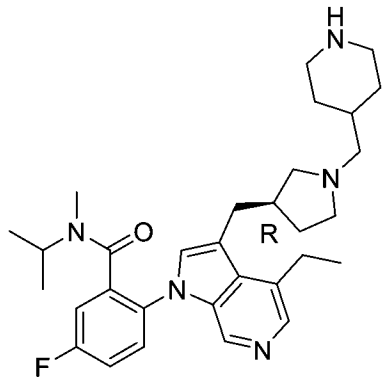
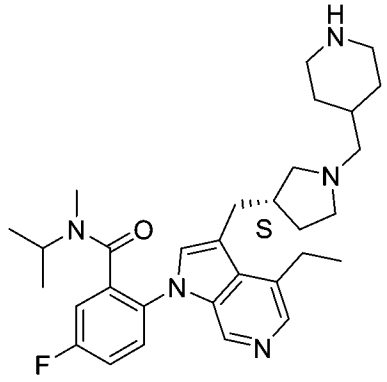
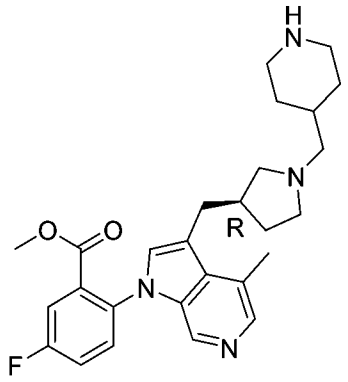
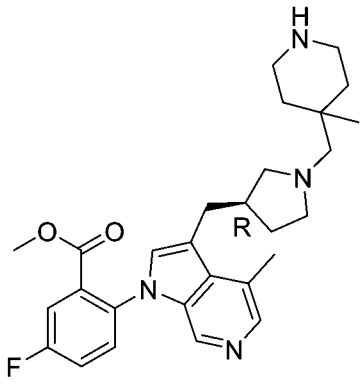
中間體/Co No.	結構	起始材料
化合物457		化合物 401
化合物458		化合物 402
化合物459		化合物 403
化合物406a		化合物 404
化合物406b		化合物 405
化合物462		化合物 408

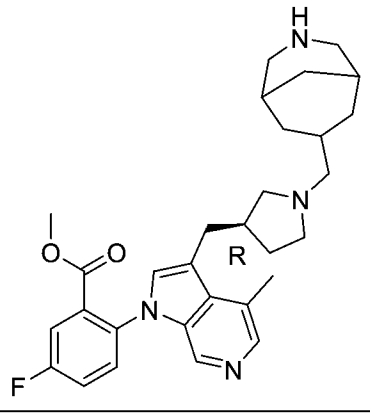
中間體/Co No.	結構	起始材料
化合物463		化合物 409
化合物464		化合物 410
化合物465		化合物 411
化合物466		化合物 412
化合物467		化合物 413
化合物468		化合物 414

中間體/Co No.	結構	起始材料
化合物469		化合物 415
化合物470		化合物 496
化合物471		化合物 416
化合物472		化合物 417
化合物473		化合物 418

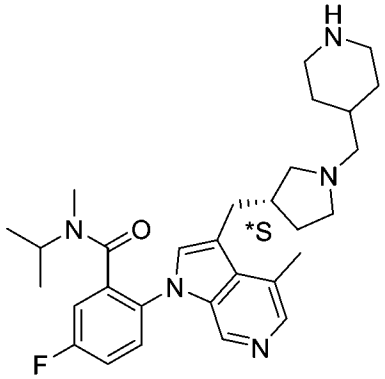
中間體/Co No.	結構	起始材料
化合物474		化合物 419
化合物475		化合物 420
化合物476		化合物 421
化合物477		化合物 422
化合物478		化合物 423

中間體/Co No.	結構	起始材料
化合物479		中間體 330
化合物480		化合物 424
化合物481		化合物 425
化合物482		化合物 426

中間體/Co No.	結構	起始材料
化合物483		化合物 427
化合物484		化合物 428
化合物530		化合物 529
中間體378		化合物 531

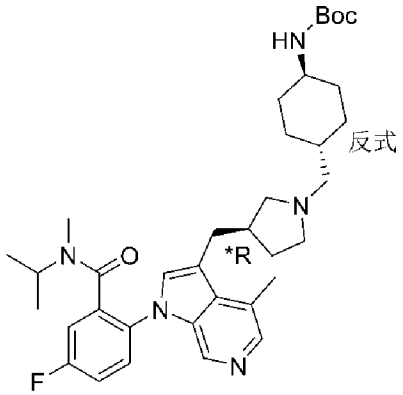
中間體/Co No.	結構	起始材料
中間體386		化合物 532

化合物485的製備：



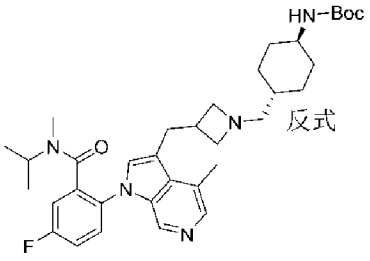
【0423】 在0°C下，向化合物378（650 mg，95%純度，1.02 mmol）在DCM（8 mL）中的溶液中添加在乙酸乙酯中的氯化氫（2.2 mL，7 M）。在室溫下攪拌2小時之後，將反應混合物濃縮，並且將殘餘物用氫氧化鈉水溶液（1 M）鹼化，並用DCM（20 mL）萃取兩次。將合併的有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，得到化合物485，將其不經純化而用於下一步驟。

化合物486的製備：

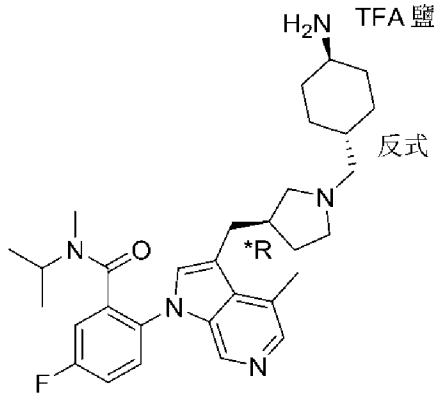


【0424】向中間體26（300 mg，0.734 mmol）和((*反式*)-4-甲醯基環己基)胺基甲酸三級丁酯（334 mg，1.47 mmol）在無水甲醇（8 mL）中的溶液中添加乙酸（88.2 mg，1.47 mmol）。將反應混合物加熱並且在45°C下攪拌30分鐘，然後添加氰基三氫硼酸鈉（92.3 mg，1.47 mmol）。在45°C下再攪拌12 h之後，將反應混合物冷卻至室溫，用二氯甲烷（50 mL）稀釋，用飽和碳酸氫鈉水溶液（40 mL）鹼化至pH = 8，並用二氯甲烷（30 mL x 3）萃取。將合併的有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並減壓濃縮，產生殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱：波士頓（Boston）Green ODS 150*30 mm*5 um，流動相A：水（0.225% FA），流動相B：乙腈，流速：35 mL/min，梯度條件從1% B至30% B）純化。收集純級分並且真空蒸發溶劑。將殘餘物在乙腈（2 mL）與水（10 mL）之間分配。將混合物凍乾至乾燥，產生呈白色粉末的化合物486（400 mg，92.5%純度，81.3%產率）。

藉由如針對化合物486所述之類似方法合成以下化合物

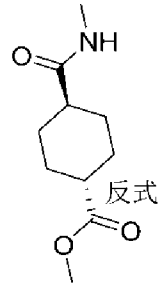
Co No.	結構	起始材料
化合物487		中間體 25 和((*反式*)-4-甲醯基環己基)胺基甲酸三級丁酯

化合物488的製備：



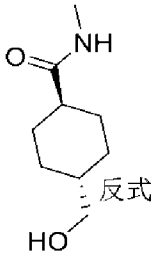
【0425】 向化合物486（380 mg，0.613 mmol）在無水二氯甲烷（4 mL）中的溶液中添加三氟乙酸（4 mL）。在25°C下攪拌1小時之後，將反應混合物減壓濃縮，產生呈黃色油狀物的化合物488（380 mg，粗製物，TFA鹽）。

中間體114的製備：



【0426】 向(*反式*)-4-(甲氧基羰基)環己烷甲酸（5 g，26.8 mmol）、甲胺鹽酸鹽（2.72 g，40.3 mmol）、EDCI（6.2 g，32.3 mmol）、HOBt（6.0 g，32.5 mmol）在DCM（80 mL）中的混合物中添加DIPEA（22.5 mL，136 mmol）。在室溫下攪拌過夜之後，將反應混合物用DCM（50 mL）稀釋，用1 mol/L HCl水溶液（100 mL）、$NaHCO_3$水溶液（100 mL）和鹽水（100 mL）洗滌並經硫酸鈉乾燥。將溶液過濾並真空濃縮，產生呈白色固體的中間體114（4.4 g，90%純度，74.0%產率）。

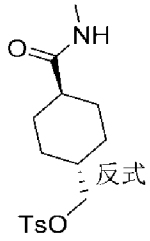
中間體115的製備：



【0427】 在0°C下，在N_2下在10 min內向$LiAlH_4$（570 mg，15.0 mmol）在乾THF（10 mL）中的溶液中逐滴添加中間體114（2.5 g，12.5 mmol）在乾THF（20 mL）中的溶液。在添加之後，將反應混合物在0°C下攪拌2 h。將反應用H_2O（0.5 mL）、10% NaOH水溶液（0.5 mL）、THF（10 mL）、H_2O（1.5 mL）淬滅，攪拌10 min，並經Na_2SO_4乾燥。將懸浮液通過Celite過濾，並且將濾液濃縮，

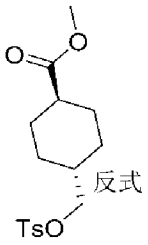
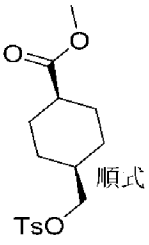
產生呈白色固體的粗製中間體115（1 g，90%純度，41.9%產率）。

中間體116的製備：

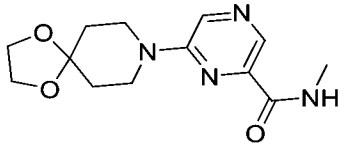


【0428】 在0°C下，向中間體115（500 mg，粗製物）和三乙胺（1 ml，7.20 mmol）在DCM（5 ml）中的溶液中添加4-甲基苯-1-磺醯氯（557 mg，2.92 mmol）在DCM（5 ml）和*N*,*N*-二甲基吡啶-4-胺（71.5 mg，0.585 mmol）中的溶液。在室溫下攪拌過夜之後，將反應混合物濃縮，並且將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用從0%至9%的在二氯甲烷中的甲醇洗脫）純化，得到呈白色固體的中間體116（300 mg，99.1%純度，31.1%產率）。

藉由如針對中間體116所述之類似方法合成以下中間體

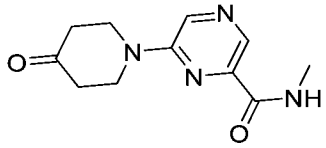
中間體編號	結構	起始材料
中間體207		(*反式*)-4-(羥甲基)環己烷甲酸甲酯
中間體290		(*順式*)-4-(羥甲基)環己烷甲酸甲酯

中間體117的製備：



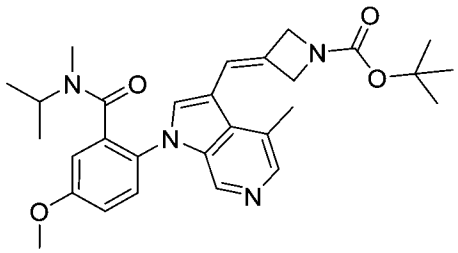
【0429】向6-氯-*N*-甲基吡啉-2-甲醯胺（0.55 g，3.2 mmol）在DMA（20 mL）中的溶液中添加1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷（0.46 g，3.2 mmol），之後添加DIPEA（1.7 mL，9.6 mmol）。將混合物加熱至130°C並在此溫度下攪拌過夜。在將反應混合物冷卻至環境溫度之後，添加水和EtOAc。分離各層，並且將水層再用EtOAc萃取3次。將有機層合併，經Na_2SO_4乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用從0%至5%的在二氯甲烷中的甲醇洗脫）純化，產生呈橙色油狀物的中間體117（0.83 g，3.0 mmol，產率：93%）。

中間體118的製備：



【0430】將中間體 117（830 mg，3.0 mmol）溶解在 THF（33 mL）中。向此溶液中添加 1 M HCl 水溶液（33 mL），並且將混合物在 50°C 下攪拌直到起始材料完全消耗（約 3 h）。將混合物冷卻至環境溫度，並且添加 sat. $NaHCO_3$ 水溶液和 EtOAc。在分離各層之後，將水層用 EtOAc 萃取兩次。將有機層合併，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發至乾燥。藉由矽膠柱層析法（用從 0%至 4%的在二氯甲烷中的甲醇洗脫）的純化產生呈黃色固體的中間體 118（0.40 g，1.7 mmol，產率：57%）。

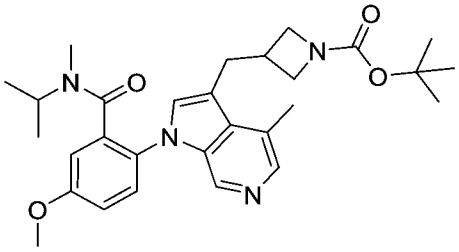
中間體119的製備：



【0431】將中間體 6（0.40 g，0.99 mmol）、Cs_2CO_3（1.09 g，3.4 mmol）、$Pd(dppf)Cl_2$（0.072 g，0.10 mmol）和 3-亞甲基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯（0.31 g，1.8 mmol）添加至配備有攪拌棒的火焰乾燥小瓶中。接下來，將小瓶抽空並

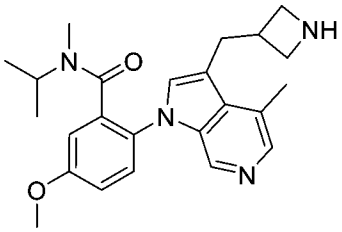
再充入 N_2，將其重複三次。然後，添加無水 DMF（8.0 mL），並且將混合物在 100°C 下攪拌過夜。添加 MeOH 以溶解混合物並蒸發至乾燥。將殘餘物在 DCM/水之間分配。分離各層，並且將水層再用 DCM 萃取兩次。將有機層合併，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發至乾燥。藉由矽膠柱層析法（用從 0%至 2.5%的在石油醚中的乙酸乙酯洗脫）的純化產生中間體 119（313 mg，86%純度，54%產率）。

中間體120的製備：



【0432】向中間體 119（0.31 g，0.55 mmol）在 MeOH（30 mL）中的混合物中添加催化量的 Pd/C（10% w/w），並且將溶液在用氣囊的 H_2 氣氛下攪拌 2.5 h。然後，將混合物過濾，用 MeOH 洗滌，並且蒸發至乾燥。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用從 40%至 80%的在庚烷中的乙酸乙酯洗脫）純化，產生中間體 120（0.14 g，0.29 mmol，52%產率）。

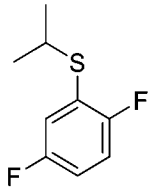
中間體121的製備：



【0433】將中間體 120（0.14 g，0.28 mmol）溶解在 DCM（3 mL）中。接下來，添加 TFA（3 mL）。隨後將混合物在環境溫度下攪拌約 3 h。然後，將混合物蒸發至乾燥，並且作為在 MeOH 中的溶液施加至 SiliaBond®丙基磺酸樹脂。將樹脂用 MeOH 洗脫（7 個級分），之後用在 MeOH 中的 3.5 N NH_3 洗脫（7 個級分）。將含有產物的級分合並且蒸發至乾燥，產生中間體 121（0.11 g，0.26

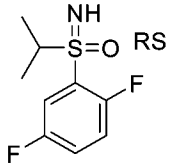
mmol），將其不經進一步純化而用於下一步驟。

中間體122的製備：



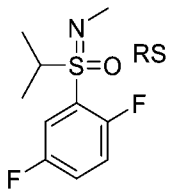
【0434】 在r.t.下將2-碘丙烷（1.64 mL，16.4 mmol）添加至2,5-二氟硫酚（2.00 g，13.7 mmol）和碳酸鉀（2.65 g，19.2 mmol）在丙酮（46 mL）中的溶液中，並且將反應混合物在75°C下攪拌2 h。將反應混合物冷卻回至r.t.，用水（20 mL）淬滅並減壓濃縮以去除丙酮。將水層用DCM（4 x 40 mL）萃取，並且將合併的有機層用鹽水（100 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並減壓濃縮，產生呈淺黃色油狀物的中間體122（2.35 g，91.2%產率），將其不經進一步純化而用於下一步驟。

中間體123的製備：



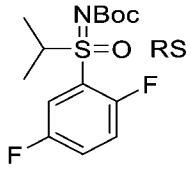
【0435】 在rt下將碘苯二乙酸酯（PIDA）（8.16 g，25.3 mmol）添加至中間體122（2.34 g，12.1 mmol）和胺基甲酸銨（1.41 g，18.1 mmol）在MeOH（24 mL）中的攪拌溶液中，並且將反應混合物在rt下攪拌過夜。將反應混合物減壓濃縮，得到黃色混合物。將粗製產物藉由矽膠柱層析法（用從10%至100%的在庚烷中的乙酸乙酯洗脫）純化，產生呈無色油狀物的中間體123（2.45 g，產率93%）。

中間體124的製備：



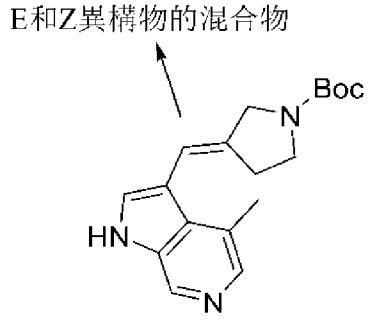
【0436】 在氮氣下將MeI（1.04 mL，16.8 mmol）添加至中間體123（2.45 g，11.2 mmol）和KOH（1.25 g，22.4 mmol）在DMSO（61 mL）中的混合物中，並且將反應混合物在r.t.下攪拌90 min。將混合物用水（600 mL）稀釋，用乙酸乙酯（x4）萃取，並且將合併的有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將粗製產物藉由矽膠柱層析法（用從30%至100%的在庚烷中的乙酸乙酯洗脫）純化，產生呈淺黃色油狀物的中間體124（2.41 g，92.4%產率）。

中間體125的製備：



【0437】 在氮氣下在0°C下將在THF（5.7 mL，5.70 mmol）中的*t*-BuOK 1.0 M添加至中間體123（1.00 g，4.56 mmol）在無水THF（15 mL）中的攪拌溶液中。在15 min之後，添加在無水THF（30 mL）中的BOC-酸酐（1.99 g，9.12 mmol），並且將反應物在rt下置於攪拌下60 h。將反應物蒸發至乾燥，並且將殘餘物溶解在EtOAc中，並且將有機相用水（x2）洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將粗製產物藉由矽膠柱層析法（用從10%至80%的在庚烷中的乙酸乙酯洗脫）純化，產生呈白色固體的中間體125（1.5 g，99.9%產率）。

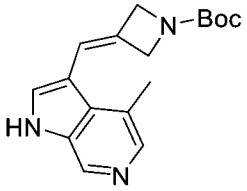
中間體126的製備：



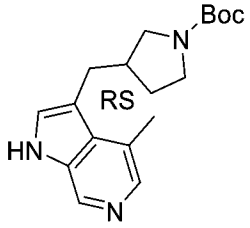
【0438】 將3-甲醯基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯（4.15 g，20.8 mmol）添加至中間體1（2.50 g，18.9 mmol）和NaOH（2.27 g，56.7 mmol）在MeOH（77 mL）

中的攪拌混合物中，並且將溶液回流26 h。將反應物蒸發至乾燥並藉由矽膠柱層析法（用從2%至20%的在二氯甲烷中的甲醇洗脫）純化，產生作為*E*和*Z*混合物的中間體126（6.11 g，產率62.9%，61%純度），將其不經進一步純化而用於下一步驟。

藉由如針對中間體126所述之類似方法合成以下中間體

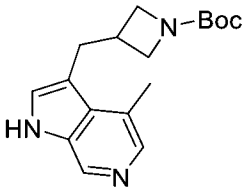
中間體編號	結構	起始材料
中間體237		中間體 1 和 3-甲醯基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

中間體127的製備：

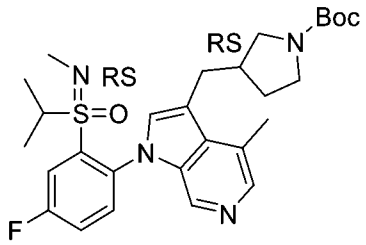


【0439】 在氮氣下向中間體126（6.10 g，19.5 mmol）在MeOH（79 mL）中的溶液中添加Pd/C（10% w/w）（1.90 g，1.78 mmol）。將懸浮液在rt下在1巴氫氣下氫化16 h。將反應物經Celite®過濾，並且將濾液蒸發至乾燥。將殘餘物藉由反相prep.HPLC純化（固定相：RP Xbridge Prep C18 OBD-5 µm，50 x 250 mm，流動相：在水中的0.5% NH_4HCO_3溶液，CH_3CN）進行純化，產生呈白色固體的中間體127（1.71 g，產率45.7%）。

藉由如針對中間體127所述之類似方法合成以下中間體

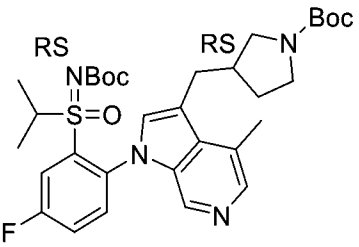
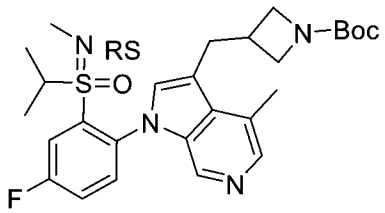
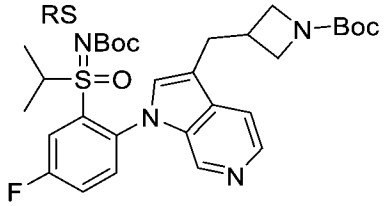
中間體編號	結構	起始材料
中間體238		中間體 237

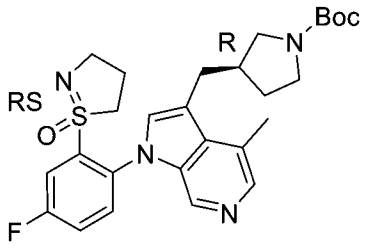
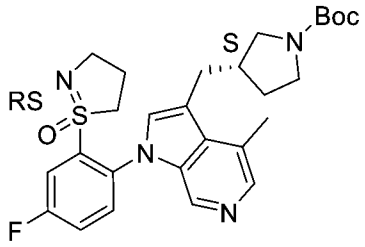
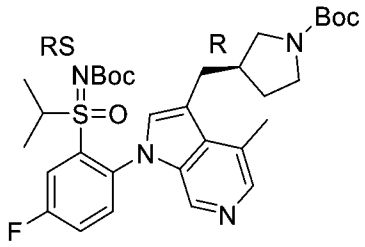
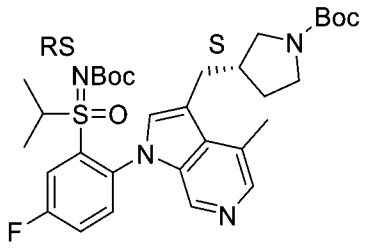
中間體128的製備：



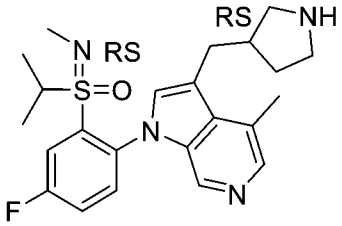
【0440】在氮氣下將三級丁醇鉀（0.42 mL，1 M，在THF中，0.418 mmol）添加至中間體127（110 mg，0.350 mmol）在無水二噁吅（1.7 mL）中的溶液中。在10 min之後，將此溶液添加至中間體124（203 mg，0.872 mmol）在無水二噁吅（1.5 mL）中的溶液中，並且將混合物在80°C下攪拌過夜。將反應物冷卻至rt、蒸發至乾燥，並且將粗製物藉由矽膠柱層析法（用從0%至15%的在二氯甲烷中的甲醇洗脫）純化，產生呈黃色玻璃態固體的中間體128（96 mg，產率35.4%）。

藉由如針對中間體128所述之類似方法合成以下中間體

中間體編號	結構	起始材料
中間體129		中間體 125 和 127
中間體239		中間體 238 和 124
中間體241		中間體 238 和 125

中間體編號	結構	起始材料
中間體277		中間體 140a 和 276
中間體297		中間體 140b 和 276
中間體309		中間體 125 和 140a
中間體310		中間體 125 和 140b

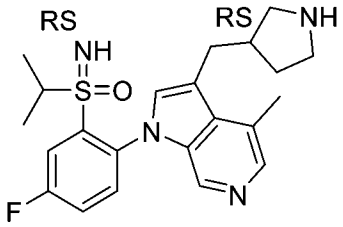
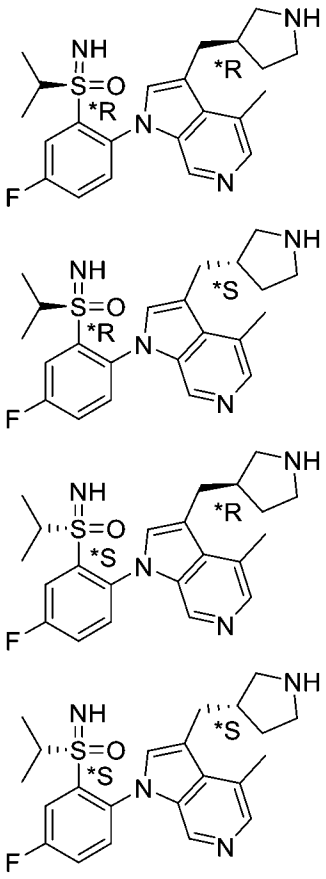
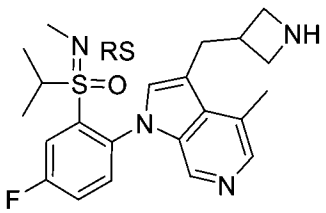
中間體130的製備：

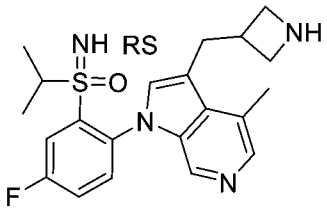
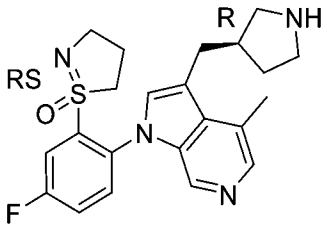
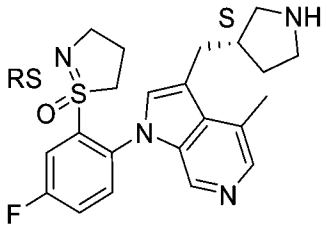
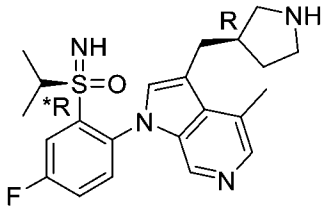
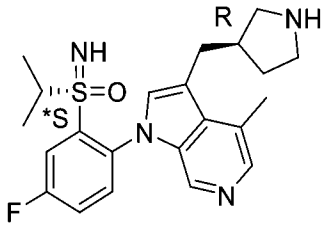


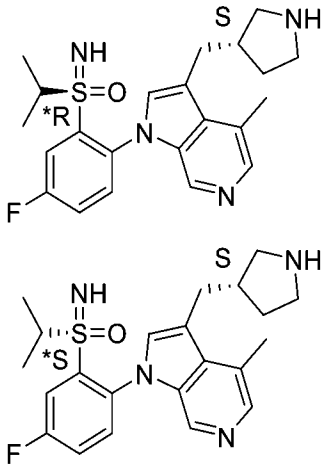
【0441】將TFA（1.01 mL，13.2 mmol）添加至中間體128（97.0 mg，0.183 mmol）在DCM（1.0 mL）中的攪拌溶液中。在30 min之後，將反應物蒸發至乾燥，並且將粗製產物溶解在MeOH中並轉移至負載有SiliaBond®丙基磺酸樹脂的柱。將柱首先用MeOH（20 mL）洗脫，之後用在甲醇（7 N，12 mL）中的NH_3洗脫。將含有產物的管減壓濃縮，產生呈淺黃色玻璃態固體的中間體130（78 mg，

產率66.5%）。

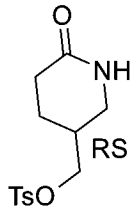
藉由如針對中間體130所述之類似方法合成以下中間體

中間體編號	結構	起始材料
中間體131		中間體 129
中間體131a 和 中間體131b 和 中間體131c 和 中間體131d		將中間體 131 經由 Prep SFC（固定相：Chiralpak 大賽璐 AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH-iPrOH（50-50）+ 0.4% *i*PrNH$_2$）分離。第一級分收集為中間體 131a，第二級分收集為中間體 131b，並且將作為中間體 131c 和 131d 的混合物的第三級分藉由 Prep SFC（固定相：Chiralcel 大賽璐 IH 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH + 0.4 *i*PrNH$_2$）進一步分離。第一級分收集為中間體 131c 並且第二級分收集為中間體 131d
中間體240		中間體 239

中間體編號	結構	起始材料
中間體242		中間體 241
中間體278		中間體 277
中間體298		中間體 297
中間體311a 和 中間體311b	 	中間體 309 將產物藉由 Prep SFC（固定相：Chiralpak 大賽璐 AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH + 0.4 *i*$PrNH_2$）分離。 第一級分收集為中間體 311a 並且第二級分收集為中間體 311b。

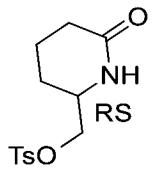
中間體編號	結構	起始材料
中間體312a 和 中間體312b		中間體 310 將產物藉由 Prep SFC（固定相：Chiralpak 大賽璐 AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH + 0.4 *i*$PrNH_2$）分離。 第一級分收集為中間體 312a 並且第二級分收集為中間體 312b。

中間體134的製備：



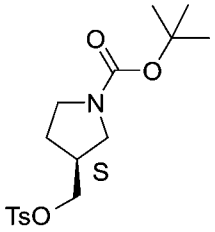
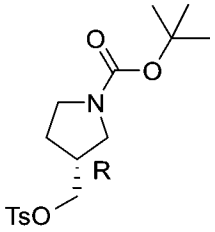
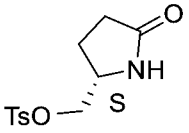
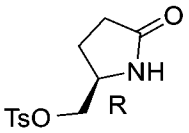
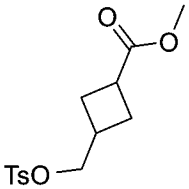
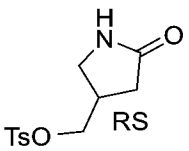
【0442】 在0°C下向5-(羥甲基)哌啶-2-酮（300 mg，2.32 mmol）在DMF（5 mL）中的溶液中添加氫化鈉（60%，在礦物油中）（140 mg，3.484 mmol）。在10 min之後，添加4-甲基苯-1-磺醯氯（532 mg，2.787 mmol），並且將混合物在0°C下攪拌3 hr。將混合物藉由水（30 mL）淬滅，並用EtOAc（20 mL X 3）萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，獲得粗製物，將其藉由矽膠柱層析法（用從0%至10%的在DCM中的MeOH洗脫）純化，產生呈白色固體的中間體134（217 mg，來自LCMS的89.15%純度，29.4%產率）。

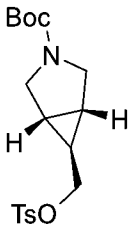
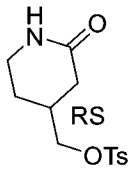
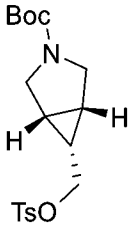
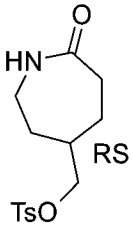
中間體135的製備：



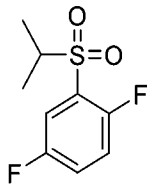
【0443】 在0°C下，向6-(羥甲基)哌啶-2-酮（180 mg，1.39 mmol）、DIEA（0.48 mL，2.8 mmol）和4-二甲基胺基吡啶（17.0 mg，0.14 mmol）在DCM（10.8 mL）中的溶液中添加4-甲基苯磺醯氯（433.2 mg，2.27 mmol）。在r.t.下攪拌16小時之後，將所得混合物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥。去除有機溶劑，並且將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用從50%至100%的在石油醚中的乙酸乙酯洗脫）純化，得到中間體135（300 mg，90%純度，68%產率）。

藉由如針對中間體135所述之類似方法合成以下中間體

中間體編號	結構	起始材料
中間體149		(*S*)-3-(羥甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯
中間體150		(R)-3-(羥甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯
中間體159		(*S*)-5-(羥甲基)吡咯啶-2-酮
中間體162		(*R*)-5-(羥甲基)吡咯啶-2-酮
中間體177		3-(羥甲基)環丁烷甲酸甲酯
中間體249		4-(羥甲基)-吡咯啶-2-酮

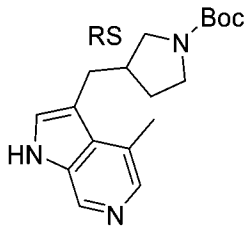
中間體編號	結構	起始材料
中間體250		(1*R*,5*S*,6*r*)-6-(羥甲基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯
中間體273		4-(羥甲基)哌啶-2-酮
中間體287		(1*R*,5*S*,6*s*)-6-(羥甲基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯
中間體336		5-(羥甲基)氮雜環庚烷-2-酮

中間體138的製備：

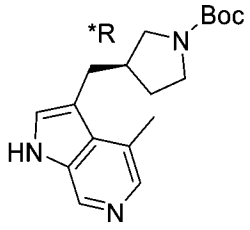


【0444】將在水中的HCl（0.376 mL，0.1 M，0.038 mmol）添加至中間體123（550 mg，2.51 mmol）和*m*-CPBA（1.237 g，5.02 mmol）在THF（9.8 mL）中的攪拌溶液中。將混合物在回流下加熱24 h。將混合物冷卻至rt，用EtOAc稀釋並用NaOH 1N（x3）、水（x1）、飽和$Na_2S_2O_3$（x3）洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將粗製物藉由矽膠柱層析法（用從10%至70%的在石油醚中的乙酸乙酯洗脫）純化，產生呈無色油狀物的中間體138（300 mg，產率54.3%）。

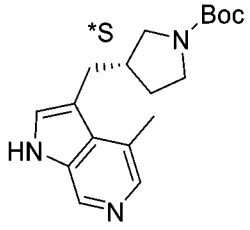
中間體127、140a和140b的製備：



中間體127



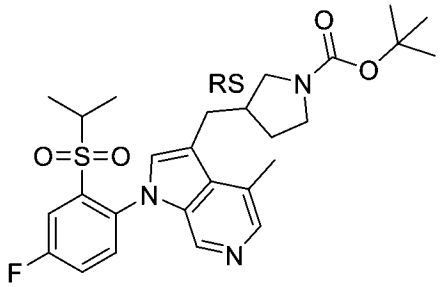
中間體140a



中間體140b

【0445】將中間體126（6.10 g，11.9 mmol）溶解在MeOH（48 mL）中並且在氮氣下添加至Pd/C（10% w/w）（1.90 g，1.78 mmol）中，並且將混合物在1巴氫氣下在r.t.下在16 h內氫化。將反應物經Celite®過濾，蒸發至乾燥，得到5.3 g粗製產物。將400 mg粗製產物藉由prep HPLC純化，並且將剩餘部分藉由反相prep HPLC純化（固定相：RP Xbridge Prep C18 OBD-5 µm，50 x 250 mm，流動相：在水中的0.5% NH_4HCO_3溶液，CH_3CN）進行純化，產生呈白色固體的中間體127（1.58 g，產率42.3%）。經由Prep SFC（固定相：Chiralpak大賽璐AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，*i*PrOH + 0.4 *i*PrNH$_2$）進行進一步純化。第一級分收集為中間體140a並且第二級分收集為中間體140b。

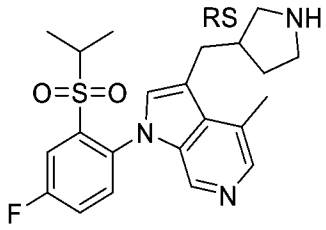
中間體141的製備：



【0446】在rt下在氮氣下將三級丁醇鉀（0.68 mL，1 M，在THF中，0.681

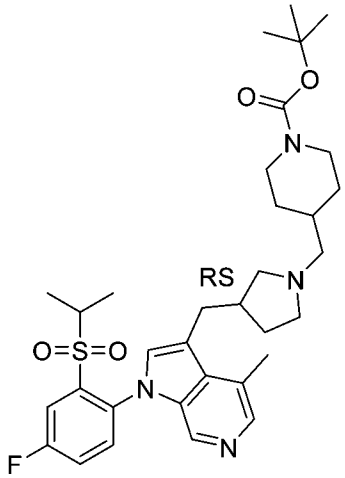
mmol）添加至中間體127（179 mg，0.568 mmol）在無水二噁烷（2.6 mL）中的溶液中。在10 min之後，將此溶液添加至中間體138（300 mg，1.36 mmol）在二噁烷（2.6 mL）中的溶液中。將混合物在80°C下攪拌過夜。將混合物蒸發至乾燥，並藉由矽膠柱層析法（用從2%至15%的在二氯甲烷中的甲醇洗脫）純化，產生呈淺黃色固體的中間體141（145 mg，產率49.5%）。

中間體142的製備：



【0447】將TFA（1.5 mL，20.3 mmol）添加至中間體142（145 mg，0.281 mmol）在DCM（1.5 mL）中的攪拌溶液中。在30 min之後，將反應物蒸發至乾燥，並且將粗製產物溶解在MeOH中並添加至負載有SiliaBond®丙基磺酸樹脂的柱。將柱首先用MeOH（10 mL）洗脫，之後用在MeOH（7 N，5 mL）中的NH_3洗脫。將含有產物的管減壓濃縮，產生呈黃色固體的中間體142（99 mg，產率84.7%）。

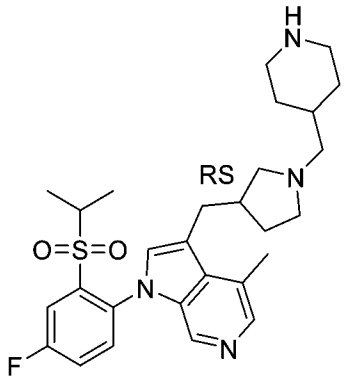
化合物489的製備：



【0448】將中間體142（50 mg，0.12 mmol）和4-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯（51.3 mg，0.241 mmol）在MeOH（1.20 mL）中的混合物攪拌30 min，之後

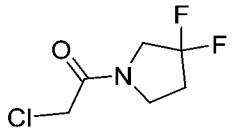
添加氰基硼氫化鈉（15.1 mg，0.241 mmol）。將反應混合物在rt下攪拌2 h，之後將其用水淬滅。將混合物在負載有SiliaBond®丙基磺酸樹脂的柱上純化。將柱首先用MeOH（10 mL）洗脫，之後用在MeOH（7 N，4 mL）中的NH3洗脫。將含有產物的管減壓濃縮，產生呈黃色固體的化合物489（64 mg，產率79%）。

化合物490的製備：



【0449】將TFA（0.57 mL，7.40 mmol）添加至化合物489（63 mg，0.10 mmol）在DCM（0.58 mL）中的攪拌溶液中。在30 min之後，將反應物蒸發至乾燥，並且將粗製產物溶解在MeOH（2 mL）中，攪拌30 min並且添加至負載有SiliaMetS®二胺樹脂的柱，過濾並蒸發至乾燥，產生呈黃色固體的化合物490（55 mg，定量產率）。

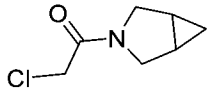
中間體147的製備：



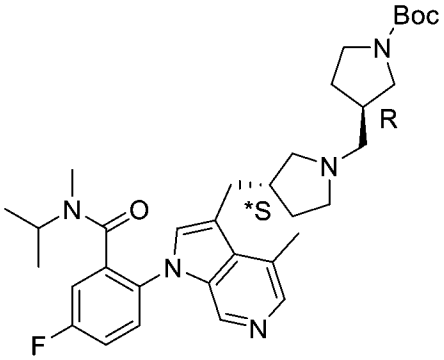
【0450】將3,3-二氟吡咯啶.HCl（0.30 g，2.1 mmol）懸浮於DCM（10 mL）中。接下來，將混合物在冰浴中冷卻至0°C。然後，添加三乙胺（0.73 mL，5.2 mmol）並且將混合物在0°C下攪拌約5 min。接下來，添加逐滴氯乙醯氯（0.18 mL，2.2 mmol）。將所得混合物在0°C下攪拌約1 h，之後添加水。然後，將混合物再攪拌5 min，之後將其轉移至分液漏斗。接下來，添加1 M HCl水溶液並且分離各層。將有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並蒸發至乾燥，產生呈深色油狀物的中間體147

（0.29 g，產率76%）。

藉由如針對中間體147所述之類似方法合成以下中間體

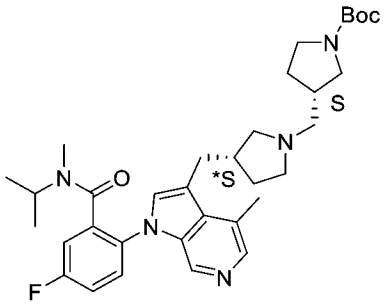
中間體編號	結構	起始材料
中間體148		3-氮雜二環[3.1.0]己烷.HCl

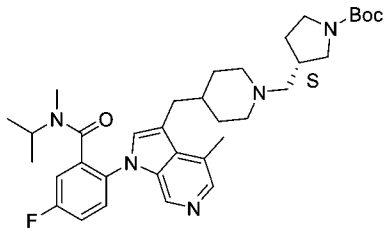
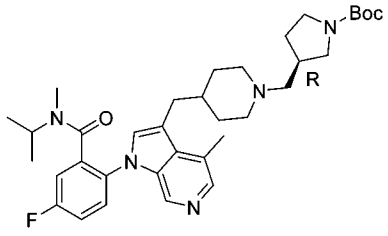
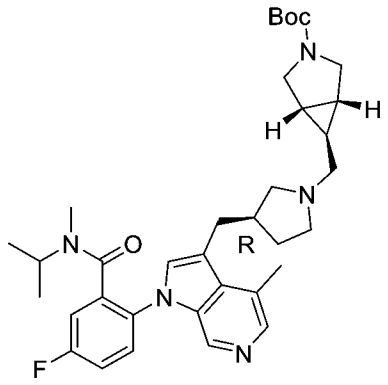
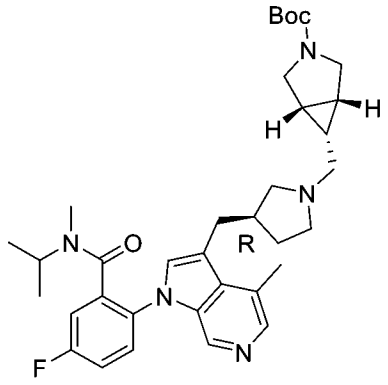
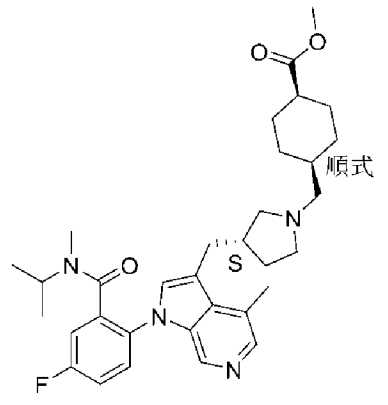
化合物491的製備：



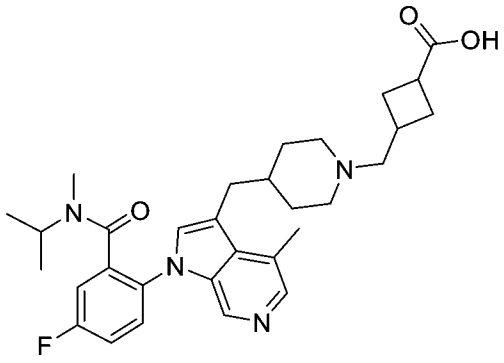
【0451】在rt下向中間體27（70 mg，0.171 mmol）在NMP（3 mL）中的混合物中添加中間體149（182.7 mg，0.51 mmol）、DIEA（0.088 mL，0.51 mmol）和碘化鉀（28.4 mg，0.17 mmol）。然後將混合物在80°C下繼續攪拌6 h。將混合物藉由水稀釋並用DCM萃取三次。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由RP矽膠柱層析法（用從5%至95%的在具有0.05%甲酸的水中的MeCN洗脫）純化，得到呈黃色油狀物的化合物491（50 mg，49%產率）。

藉由如針對化合物491所述之類似方法合成以下化合物

Co No.	結構	起始材料
化合物492		中間體 27 和 150

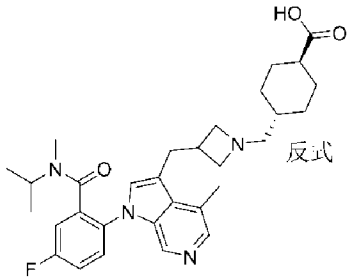
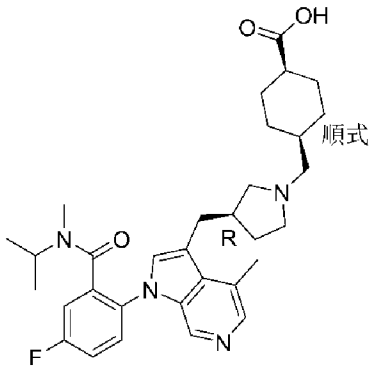
Co No.	結構	起始材料
化合物493		中間體 28 和 150
化合物440		中間體 28 和 149
化合物495		中間體 202 和 250
化合物496		中間體 202 和 287
化合物497		中間體 222 和 225

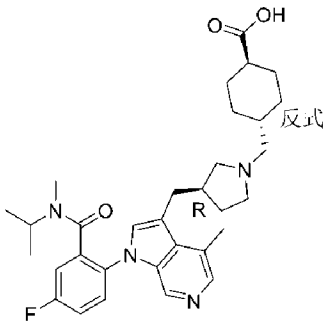
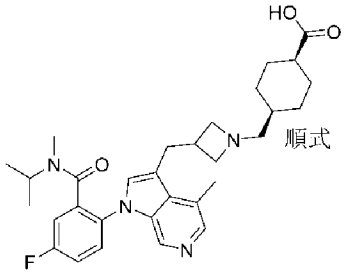
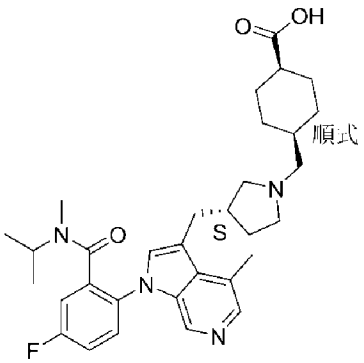
中間體179的製備：



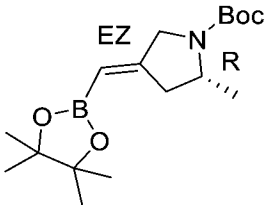
【0452】向化合物501（70 mg，0.055 mmol）在甲醇（3 mL）和四氫呋喃（3 mL）中的溶液中添加2 M氫氧化鋰水合物水溶液（0.14 mL，0.274 mmol）。將混合物在室溫下攪拌1小時。將混合物減壓濃縮。將殘餘物溶解在水（10 mL）中，並用乙酸乙酯（10 mL）洗滌三次。將合併的水相用1 M氯化氫水溶液酸化至pH = 1，並且將沈澱物過濾並真空乾燥，產生中間體179，將其直接用於下一步驟。

藉由如針對中間體179所述之類似方法合成以下中間體

中間體編號	結構	起始材料
中間體209		化合物 498
中間體247		化合物 153

中間體編號	結構	起始材料
中間體248		化合物 154
中間體292		化合物 499
中間體316		化合物 497

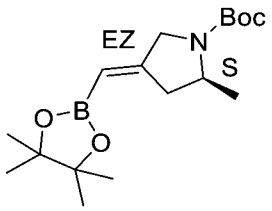
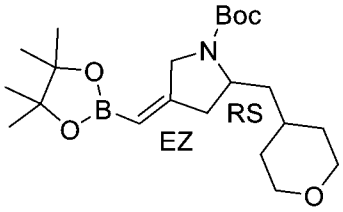
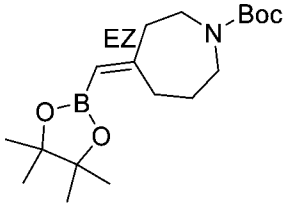
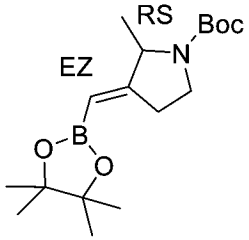
中間體180的製備：



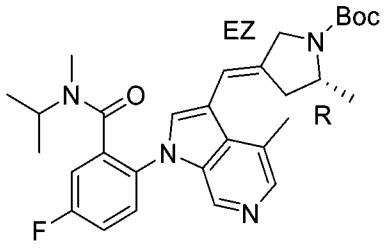
【0453】 在N_2下在-40°C下將正丁基鋰（2.5 M，在己烷中，2.41 mL，6.02 mmol）逐滴添加至2,2,6,6-四甲基哌啶（0.88 g，6.02 mmol）在四氫呋喃（11 mL）中的溶液中，之後將混合物在-40°C下額外攪拌30 min。接下來在-78°C下逐滴添加雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)甲烷（1.35 g，5.02 mmol）在四氫呋喃（11 mL）中的溶液。將所得混合物在-78°C下攪拌30 min，之後在-78°C下逐滴添加2-甲基-4-側氧基吡咯啶-1-甲酸I-三級丁酯（1.0 g，5.02 mmol）在四

氫呋喃（11 mL）中的溶液。使混合物溫熱至室溫，並且攪拌過夜。將混合物在0°C下用飽和氯化銨水溶液淬滅，並且在0°C下額外攪拌一小時。將沈澱物藉由過濾去除，並且將濾液用水和乙酸乙酯稀釋。分離各相，並且將水層用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將粗製產物藉由矽膠柱層析法（用從0%至10%的在庚烷中的乙酸乙酯洗脫）純化，產生中間體180（958 mg，產率59%）。

藉由如針對中間體180所述之類似方法合成以下中間體

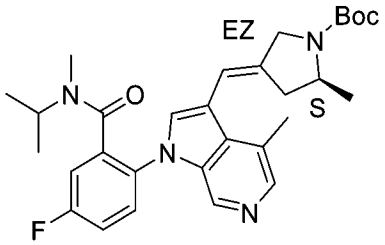
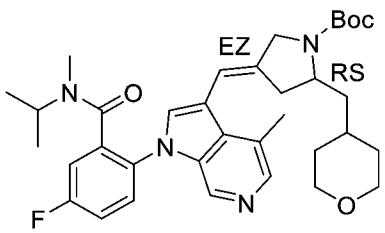
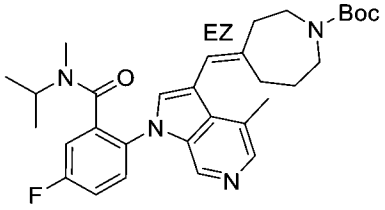
中間體編號	結構	起始材料
中間體181		(*S*)-2-甲基-4-側氧基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯
中間體197		中間體196
中間體228		4-側氧基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯
中間體301		2-甲基-3-側氧基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

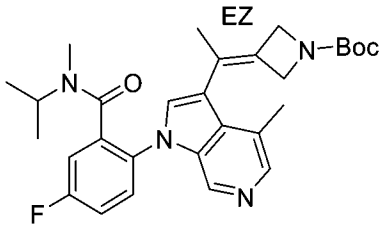
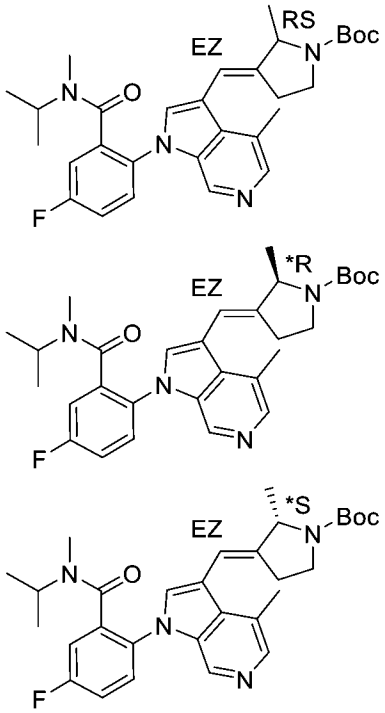
中間體182的製備：



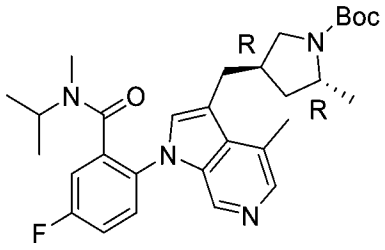
【0454】向反應燒瓶中連續裝入中間體6（921 mg，2.28 mmol）、二噁烷（7.1 mL）、水（0.9 mL）、中間體180（958 mg，2.96 mmol）、碳酸銫（1.49 g，4.56 mmol）和1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀 (II) 二氯甲烷錯合物（186 mg，0.23 mmol），脫氣並再充入氮氣。將所得混合物在100°C下攪拌5 h。將反應混合物用水和乙酸乙酯稀釋。分離各相，並且將水層用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。將粗製產物藉由矽膠柱層析法（用從0%至4%的在二氯甲烷中的甲醇洗脫）純化，產生呈泡沫的中間體182（1.08 g，產率87%）。

藉由如針對中間體182所述之類似方法合成以下中間體

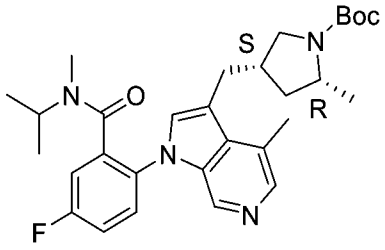
中間體編號	結構	起始材料
中間體183		中間體6和181
中間體198		中間體6和197
中間體229		中間體6和228

中間體編號	結構	起始材料
中間體234		中間體6和233
中間體302 中間體302a 和 中間體302b		中間體6和301 將中間體302藉由Prep SFC（固定相：Chiralpak大賽璐AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH + 0.4 *i*PrNH$_2$）分離。 第一級分收集為中間體302a並且第二級分收集為中間體302b。

中間體184和185的製備：



中間體184

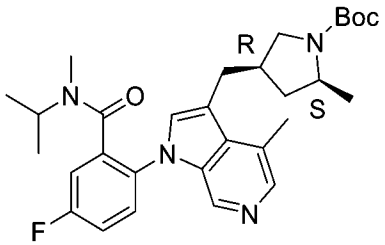
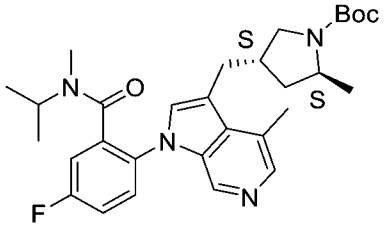
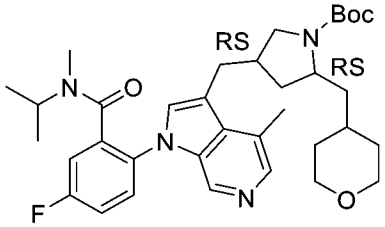
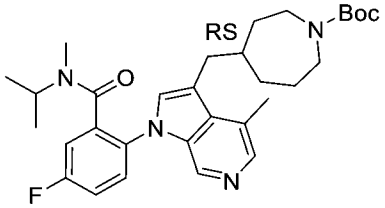
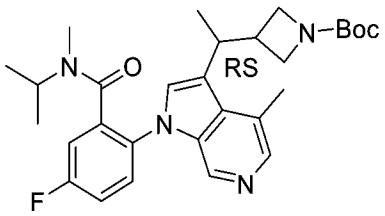


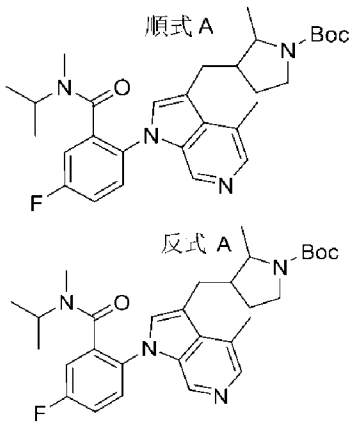
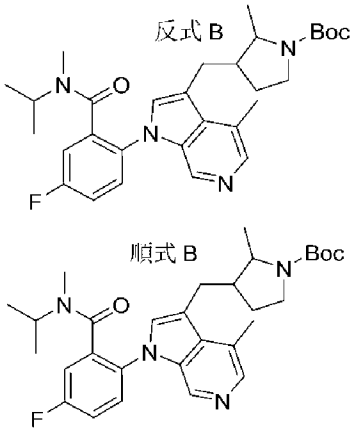
中間體185

【0455】向中間體182（1.08 g，2.07 mmol）在MeOH（100 mL）中的混合物中添加催化量的Pd/C（10% w：w）（221 mg，0.207 mmol），並且將溶液在H_2氣氛下攪拌過夜。然後，將混合物經Celite®過濾，將Celite®用MeOH洗滌。

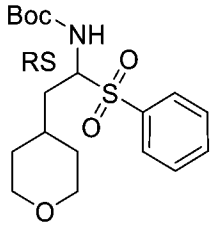
將濾液減壓濃縮，並且將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用從0%至5%的在二氯甲烷中的甲醇洗脫）純化，產生呈白色泡沫的非鏡像異構物的混合物（1030 mg，產率91%），將其藉由手性prep SFC（固定相：Chiralpak大賽璐AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，*i*PrOH + 0.4 *i*PrNH$_2$）分離，產生中間體184（192 mg，產率18%）和中間體185（551 mg，產率51%）。藉由NMR確定絕對組態。

藉由如針對中間體184和185所述之類似方法合成以下中間體

中間體編號	結構	起始材料
中間體186		中間體183
中間體187		中間體183
中間體199		中間體198
中間體230		中間體229
中間體235		中間體234

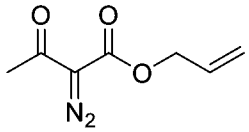
中間體編號	結構	起始材料
中間體303a 和 中間體303b		中間體302a 將產物藉由Prep SFC（固定相：Chiralpak大賽璐IC 20 x 250 mm，流動相：CO_2、EtOH + 0.4 $iPrNH_2$）分離。 第一級分收集為中間體303a並且第二級分收集為中間體303b。
中間體304a 和 中間體304b		中間體302b 將產物藉由Prep SFC（固定相：Chiralpak大賽璐IC 20 x 250 mm，流動相：CO_2、EtOH + 0.4 $iPrNH_2$）分離。 第一級分收集為中間體304a並且第二級分收集為中間體304b。

中間體192的製備：



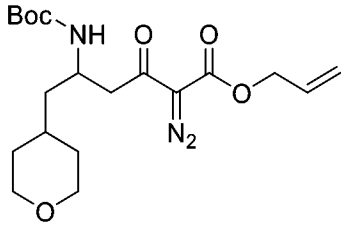
【0456】向反應燒瓶中連續裝入胺基甲酸三級丁酯（4.6 g，39.0 mmol）、苯亞磺酸鈉（9.6 g，58.5 mmol）、THF（16 mL）、水（39 mL）、2-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙醛（5.0 g，39.0 mmol）和甲酸（10.3 mL，273.1 mmol）。將反應混合物在r.t.下攪拌4天。將沈澱物藉由過濾分離，用水洗滌並在50°C下真空乾燥，產生呈白色蓬鬆固體的中間體192（10.9 g，產率76%）。

中間體193的製備：



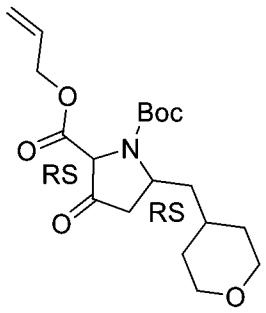
【0457】在0°C下向乙醯乙酸烯丙酯（5.0 g，35.2 mmol）、4-乙醯胺基苯磺醯基疊氮化物（9.3 g，38.7 mmol）在MeCN（176 mL）中的溶液中添加逐滴Et_3N（9.8 mmol，70.3 mmol）。使反應混合物溫熱至室溫並攪拌3 h。減壓去除溶劑。將殘餘物懸浮於乙醚中，並且藉由過濾去除固體（4-乙醯胺基苯磺醯胺）。將濾液減壓濃縮，並且將粗製產物藉由矽膠柱層析法（用從0%至20%的在庚烷中的乙酸乙酯洗脫）純化，產生呈黃色油狀物的中間體193（4.9 g，產率83%）。

中間體194的製備：



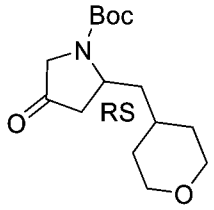
【0458】在r.t.下，將NaH（758 mg（在礦物油中的60%分散體），18.9 mmol）分批添加至中間體192（3185 mg，18.9 mmol）在THF（80 mL）中的溶液中，之後繼續攪拌20 min。同時，在-78°C下將Li-HMDS（18.9 mL，1 M，在THF中，18.9 mmol）添加至中間體193（3186 mg，18.9 mmol）在THF（80 mL）中的溶液中。將反應混合物在-78°C下攪拌10 min，之後添加以上反應溶液。將所得反應混合物再攪拌60 min，之後將其用在THF中的10 M乙酸淬滅。將混合物溫熱至室溫，並且分配在EtOAc與水之間。將有機層分離，用水和鹽水洗滌，乾燥（$MgSO_4$），過濾並真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用從0%至2%的在二氯甲烷中的甲醇洗脫）純化，產生中間體194（3.44 g，產率46%）。

中間體195的製備：



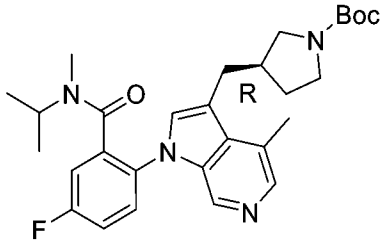
【0459】在氮氣氣氛下在rt下將中間體194（500 mg，1.26 mmol）和$Rh_2(OAc)_4$（14 mg，0.03 mmol）在DCM（30 mL）中的混合物攪拌2 hr。將反應混合物原樣轉移以藉由矽膠柱層析法（用從0%至2%的在二氯甲烷中的甲醇洗脫）純化，產生呈黃色油狀物的中間體195（262 mg，產率57%）。

中間體196的製備：



【0460】將$Pd(PPh_3)_4$（8 mg，0.007 mmol）和味啉（750 mg，8.61 mmol）添加至中間體195（2110 mg，5.74 mmol）在THF（136 mL）中的溶液中，並在室溫下攪拌過夜。將反應混合物濃縮，產生粗製產物，將其藉由矽膠柱層析法（用從0%至2%的在二氯甲烷中的甲醇洗脫）純化，產生中間體196（1.2 g，產率74%）。

中間體201的製備 - 方法A：



【0461】在氮氣氣氛下在30°C下向2 L 4頸圓底燒瓶中添加THF（345 mL）和Zn（120.87 g，1847.90 mmol，5.00當量）。在氮氣氣氛下用雷弗（Lead Fluid）-BT100F蠕動泵（速率：10 mL/min）將TMSCl（8.03 g，73.91 mmol，0.2當量）

和1-溴-2-氯乙烷（10.60 g，73.91 mmol，0.20當量）在THF（230 mL）中的溶液添加至以上圓底燒瓶中。將所得混合物在30°C下再攪拌40 min。接下來，使用雷弗-BT100F蠕動泵快速去除以上RBF中的溶劑，並且然後在氮氣氣氛下重新裝入新鮮的THF（575 mL）。將混合物加熱至60°C。接下來，在氮氣氣氛下（溫度升高至60°C-65°C）用雷弗-BT100F蠕動泵（速率：15.0 mL/min）將(3R)-3-(碘甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯（115 g，369.58 mmol，1.00當量）在THF（575 mL）中的溶液添加至以上RBF中。將溶液在60°C下再攪拌1 h。然後使混合物冷卻至30°C並使其靜置1 h。將{[(3R)-1-(三級丁氧基羰基)吡咯啶-3-基]甲基}(碘)鋅的溶液直接用於下一步驟。產物在THF中的濃度係約0.37 moL/L。

【0462】 在氮氣氣氛下在30°C下向2 L 4頸圓底燒瓶中添加中間體6（105 g，259.71 mmol，1.00當量）和THF（500 mL）。在氮氣氣氛下向攪拌溶液中添加第4代RuPhos Pd預催化劑（5.65 g，6.49 mmol，0.025當量）。接下來，在氮氣氣氛下用雷弗-BT100F蠕動泵將{[(3R)-1-(三級丁氧基羰基)吡咯啶-3-基]甲基}(碘)鋅的溶液快速添加至2 L 4頸RBF中（未轉移過量鋅粉）。將所得混合物在50°C下再攪拌16 h。將反應平行重複6次。將反應藉由添加sat. NH_4Cl水溶液（12 L）淬滅。將水層用EtOAc（3 x 6 L）萃取，將有機層用水（2 x 3 L）和鹽水（1 x 3 L）洗滌。將所得混合物用Na_2SO_4乾燥並減壓濃縮。將呈黑色油狀物的粗製產物（1100 g，粗製物）直接用於下一步驟（中間體202的製備）。

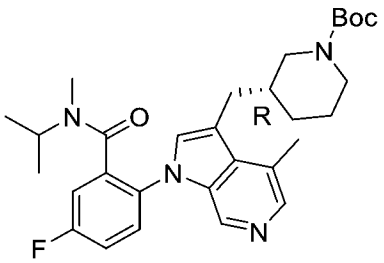
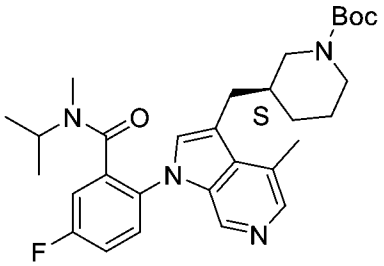
替代性地，以下所述之程序可以用於中間體201的製備 -方法B

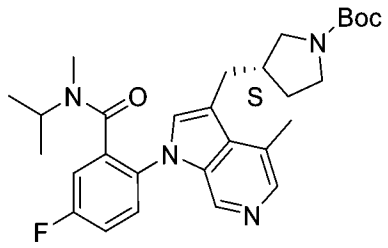
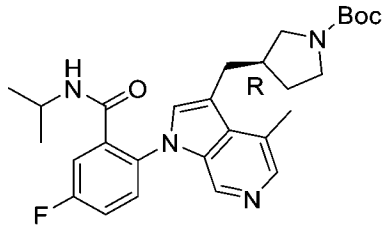
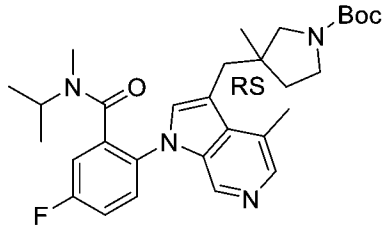
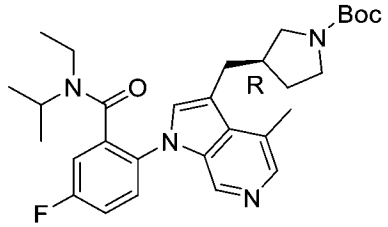
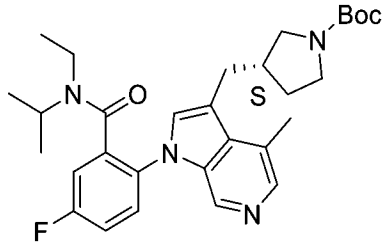
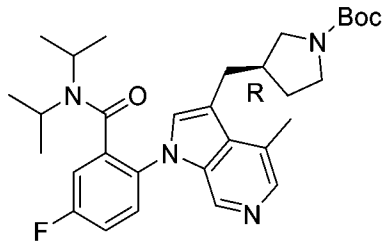
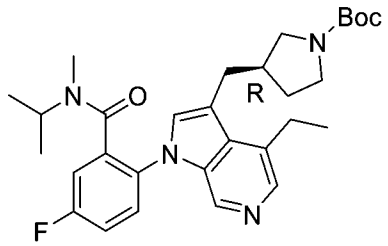
【0463】 將柱（1.5 cm x 15 cm）用棉絨塞住並用顆粒狀鋅（20-30目）（22 g）填充。藉由測量THF以1 mL/min流速填充柱的時間來確定填充柱的柱體積。柱體積 = 4.3 mL。藉由使強活化溶液以0.5 mL/min流動通過柱10 min來活化鋅。強活化溶液由在10 mL THF中的1 mL TMSCl（0.67 M）和0.75 mL氯溴乙烷（0.71 M）組成。在活化之後，將柱用乾THF（10 mL，1 mL/min）洗滌。將(*R*)-3-(碘

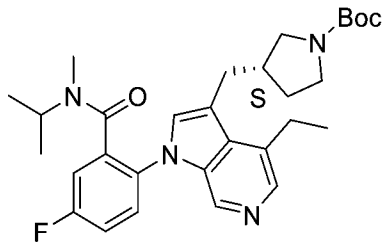
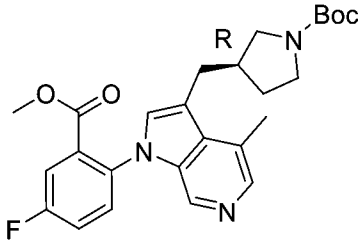
甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯（10 g，37 mmol）溶解在THF（60 mL）中。將碘化物溶液在50°C、流速0.45 mL/min下流動通過活化鋅柱。在反應之後：用碘滴定顯示出0.30 M的濃度。

【0464】 在手套箱將中間體6（1.2 g，2.4 mmol）與RuPhos Pd G4（0.051 g，0.06 mmol）一起添加在具有攪拌棒的密封小瓶中。然後，添加藉由以上程序製備的新鮮製得的*R*-((1-(三級丁氧基羰基)-3-基)甲基)鋅 (II) 碘化物（12 mL，0.3 M，3.6 mmol）的溶液。接下來，將溶液在氮氣氣氛下在16 h內加熱至50°C。將溶液真空濃縮並且將殘餘物重新溶解在DCM中。接下來，添加水，之後添加Na_4EDTA水溶液（pH > 10）。分離各層，並且將水層再用DCM萃取一次。將有機層合併，經Na_2SO_4乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用從0%至10%的在二氯甲烷中的甲醇洗脫）純化，產生中間體201（1.4 g，1.5 mmol（55%純度），63%產率）。

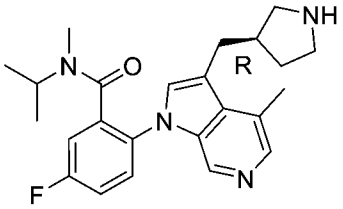
藉由如針對中間體201所述之類似方法（方法B）合成以下中間體

中間體編號	結構	起始材料
中間體212		中間體6和(*S*)-3-(碘甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯
中間體214		中間體6和(*R*)-3-(碘甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

中間體編號	結構	起始材料
中間體224		中間體6和(*S*)-3-(碘甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯
中間體318		中間體317和(*R*)-3-(溴甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯
中間體322		中間體6和3-(溴甲基)-3-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯
中間體337		中間體7和(*R*)-3-(溴甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯
中間體341		中間體7和(*S*)-3-(溴甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯
中間體346		中間體345和(*R*)-3-(溴甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯
中間體353		中間體352和(*R*)-3-(溴甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

中間體編號	結構	起始材料
中間體357		中間體352和(*S*)-3-(溴甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯
中間體367		中間體361和(*R*)-3-(碘甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

中間體202的製備：



【0465】 向中間體201（17 g，33.09 mmol）在二氯甲烷（50 mL）中的混合物中添加24 mL氯化氫溶液（7 M，在乙酸乙酯中）。在r.t.下攪拌5 h之後，將反應混合物濃縮，並且將殘餘物用DCM稀釋並用氫氧化鈉水溶液（1 M）鹼化至pH約10。分離各層，並且將水層用DCM萃取三次，並且將合併的有機層用鹽水（30 mL）洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到呈黃色固體的中間體202（13 g，31.1 mmol，94.2%產率），將其不經純化而用於下一步驟。

【0466】 替代性地，中間體202也可以藉由使用以下程序製備為.2TFA鹽：

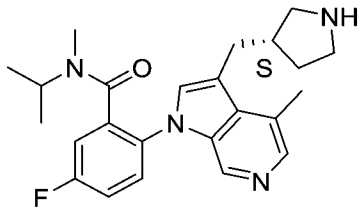
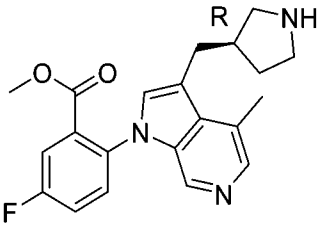
【0467】 將中間體201（5.2 g，6.95 mmol，68%純的）溶解在DCM（44.5 mL）中，並且添加TFA（5.3 mL）並在rt下攪拌4 h。將溶液真空濃縮並與甲苯共蒸發。接下來，將混合物用1 M NaOH洗滌並用10 DCM和EtOAc以及Me-THF萃取四次，獲得合併的有機物，然後將其用無水Na_2SO_4乾燥，過濾並真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用從0%至10%的在二氯甲烷中的甲醇（含有7 N NH_3）洗脫）

純化，產生呈.2TFA鹽的中間體202。

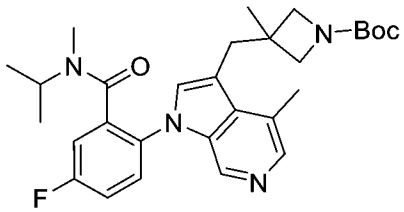
【0468】 替代性地，中間體202也可以用以下程序製備：

【0469】 向10 L 4頸圓底燒瓶中添加在1,4-二噁烷（1.8 L）中的4 N HCl。然後，在0°C下逐滴添加在THF（3 L）中的粗製中間體201（藉由735 g中間體201，1.82 mol，1.0當量計算）。將所得混合物在0°C下再攪拌2 h。將所得混合物用乙酸乙酯（3 L）和水（3 L）稀釋。將水層用DCM（10 x 1 L）洗滌。將水層的pH用飽和Na_2CO_3水溶液調整至pH 8，並用CH_2Cl_2（4 x 2 L）萃取。將有機層用Na_2SO_4乾燥並真空濃縮，得到呈淡黃色固體的中間體202（389 g，產率53%，經2步）。

藉由如針對中間體202所述之類似方法合成以下中間體

中間體編號	結構	起始材料
中間體225		中間體224
中間體368		中間體367

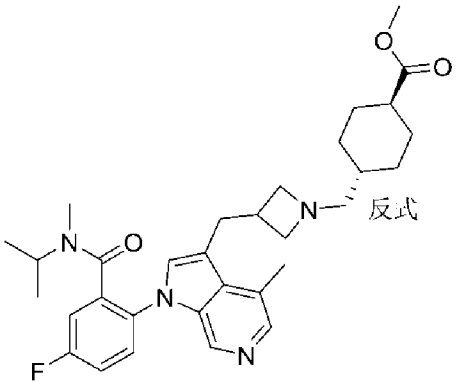
中間體203的製備：



【0470】 將攪拌棒、4,4'-二三級丁基-2,2'-聯吡啶（69.6 mg，0.259 mmol）、DME（40 mL）、氯化鎳 (II) 乙二醇二甲醚錯合物（65.2 mg，0.297 mmol）添加至40 mL玻璃瓶中，將混合物用氬氣吹掃15 min，然後將中間體6（1 g，2.474

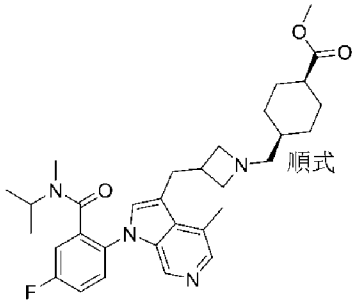
mmol）、3-(溴甲基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯（1.3 g，4.921 mmol）、Ir[*d*F(CF$_3$)ppy]$_2$(dtbpy))PF$_6$（282.6 mg，0.252 mmol）、碳酸鈉（782.6 mg，7.384 mmol）和三(三甲基矽基)矽烷（1.3 mL，4.214 mmol，0.806 g/mL）添加至混合物中，將混合物用氬氣吹掃15 min。將小瓶用石蠟膜密封並用藍光照射12小時。將反應混合物用二氯甲烷（50 mL）稀釋並且添加碳酸氫鈉飽和溶液（50 mL），將混合物用二氯甲烷（40 mL x 3）萃取。將合併的有機層經無水Na$_2$SO$_4$乾燥，過濾並減壓濃縮，產生殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱：波士頓Uni C18 40*150*5 um，流動相A：水，流動相B：乙腈，流速：60 mL/min，梯度條件從30% B至60% B）純化。收集純級分並且真空蒸發溶劑。將殘餘物在乙腈（2 mL）與水（10 mL）之間分配。將混合物凍乾至乾燥，產生中間體203（380 mg，92.2%純度，21.9%產率）。

化合物498的製備：

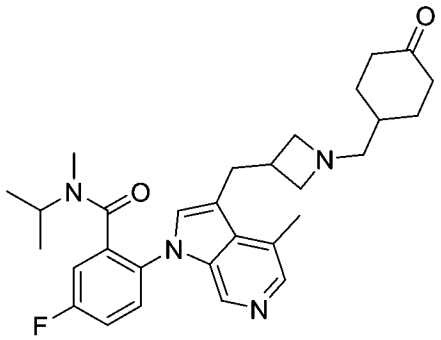


【0471】將攪拌棒、中間體25（300 mg，0.760 mmol）、MeCN（3 mL）、中間體207（230 mg，0.919 mmol）、碳酸鉀（318 mg，2.30 mmol）和碘化鉀（252 mg，1.52 mmol）添加至8 mL玻璃中。將反應混合物加熱並在微波照射下、在100°C下攪拌2 h。將反應混合物通過Celite®墊過濾，將濾餅用MeCN（5 mL x 5）洗滌。將合併的濾液減壓濃度，產生粗製產物，將其藉由矽膠柱層析法（用從0%至9%的在二氯甲烷中的甲醇洗脫）純化，產生呈黃色固體的化合物498（270 mg，43.5%純度，28.1%產率）。

藉由如針對化合物498所述之類似方法合成以下化合物

Co No.	結構	起始材料
化合物499		中間體25和290

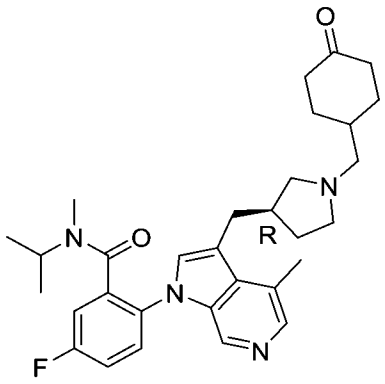
中間體211的製備：



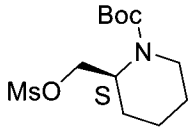
【0472】將化合物92（53 mg，0.097 mmol）和碘（2.5 mg，0.01 mmol）在丙酮（1.2 mL）中的混合物在回流溫度（56°C）下攪拌10 min。將混合物蒸發至乾燥，並且將粗製物藉由矽膠柱層析法（用從1%至10%的在二氯甲烷中的甲醇（在甲醇中 + 1% NH3（7 N））洗脫）純化，產生呈白色固體的中間體211（35 mg，產率：58.9%）。

藉由如針對中間體211所述之類似方法合成以下中間體

中間體編號	結構	起始材料

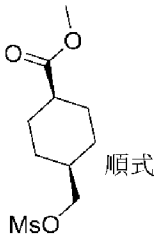
中間體編號	結構	起始材料
中間體264		化合物407

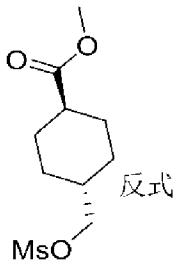
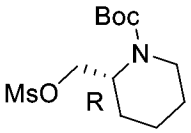
中間體216的製備：



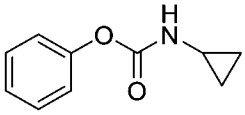
【0473】在0°C下向(*S*)-2-(羥甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（400 mg，1.86 mmol）在二氯甲烷（8 mL）中的溶液中添加三乙胺（376 mg，3.72 mmol）和甲烷磺醯氯（277 mg，2.42 mmol）。將混合物在0°C下攪拌60分鐘。將反應用水淬滅，並且將混合物用二氯甲烷稀釋，用0.5 M HCl（aq.）洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮，產生呈黃色油狀物的中間體216（385 mg，來自LCMS的17.5%純度，12.3%產率），將其不經進一步純化而直接用於下一步驟。

藉由如針對中間體216所述之類似方法合成以下中間體

中間體編號	結構	起始材料
中間體222		*順式*-4-(羥甲基)環己烷甲酸甲酯

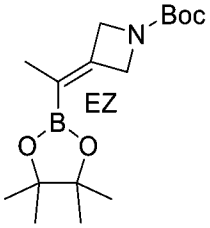
中間體編號	結構	起始材料
中間體223		反式-4-(羥甲基)環己烷甲酸甲酯
中間體260		(*R*)-2-(羥甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

中間體221的製備：



【0474】向在冰水浴中的環丙胺（2 g，33.3 mmol）在二氯甲烷（25 mL）中的溶液中分五批添加三乙胺（10.1 g，99.8 mmol）和氯甲酸苯酯（5.2 g，33.3 mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將其傾倒於水中並用二氯甲烷（30 mL）萃取兩次。將有機層用鹽水（30 mL）洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗製產物，將其藉由矽膠柱層析法（用從0%至20%的在石油醚中的乙酸乙酯洗脫）純化，產生呈白色固體的中間體221（4.22 g，98%純度，70.1%產率）。

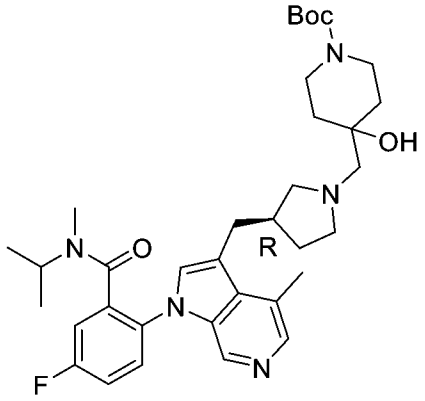
中間體233的製備：



【0475】將2,2,6,6-四甲基哌啶（3.90 g，27.6 mmol）溶解在THF（50 mL）中並在N_2氣氛下冷卻至-30°C。逐滴添加*n*-BuLi（12.0 mL，30.0 mmol，2.5 M，在正己烷中），並且將反應混合物在相同溫度下攪拌30分鐘。接下來，將反應混合物冷卻至-78°C，並且在-78°C下逐滴添加2,2'-(乙烷-1,1-二基)雙(4,4,5,5-四甲

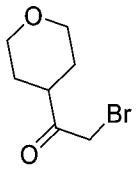
基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷)（6.00 g，21.3 mmol）在THF（30.0 mL）中的溶液。在攪拌30 min之後，在-78°C下逐滴添加1-boc-3-氮雜環丁酮（4.40 g，25.7 mmol）在THF（40 mL）中的溶液。將反應混合物緩慢溫熱至25°C並在25°C下攪拌12小時。將反應混合物冷卻至0°C並用NH_4Cl水溶液（30 mL）淬滅。再攪拌10分鐘之後，將所得混合物減壓濃縮以去除THF，將殘餘物用乙酸乙酯（40 mL x 2）萃取，並且將有機層用鹽水（50 mL x 1）洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並減壓濃縮。將粗製物藉由矽膠柱層析法（用從0%至6%的在石油醚中的乙酸乙酯洗脫）純化，產生呈無色液體的中間體233（4.00 g，70%純度，42.56%產率）。

化合物500的製備：



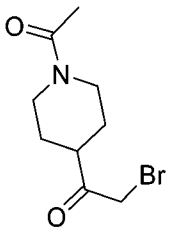
【0476】向中間體202（200 mg，0.49 mmol）在EtOH（4 mL）和H_2O（0.4 mL）中的混合物中添加1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸三級丁酯（114.9 mg，0.539 mmol）和TEA（49.6 mg，0.49 mmol）。將混合物在25°C下攪拌12小時。將混合物用Na_2CO_3水溶液（10 mL）中和、傾倒於H_2O（20 mL）中並用DCM（3 × 20 mL）萃取。將合併的有機層經無水Na_2SO_4乾燥，將其藉由製備型HPLC（柱：月旭（Welch）Xtimate C18 150*30 mm*5 um，流動相A：水（$NH_3H_2O + NH_4HCO_3$），流動相B：乙腈，流速：35 mL/min，梯度條件從47% B至77% B）純化。收集純級分並且真空蒸發溶劑。將殘餘物在乙腈（2 mL）與水（10 mL）之間分配。將混合物凍乾至乾燥，產生呈白色粉末的化合物500（100 mg，30.94%產率）。

中間體258的製備：

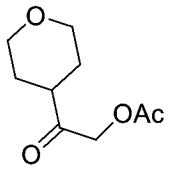


【0477】 將1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙-1-酮（2.5 g，19.5 mmol）溶解在MeOH（39.5 mL）中並且添加NBS（3471.6 mg，19.5 mmol），並且將溶液在50°C下攪拌3小時。將反應混合物真空濃縮並重新溶解在DCM中，並用水洗滌三次。將合併的有機物乾燥並藉由矽膠柱層析法(用在庚烷中的30%乙酸乙酯洗脫)純化，產生中間體258（2.4 g，59%產率）。

藉由如針對中間體258所述之類似方法合成以下中間體

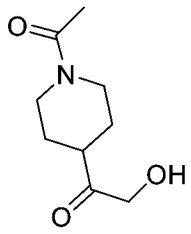
中間體編號	結構	起始材料
中間體265		1-(4-乙醯基哌啶基)乙-1-酮

中間體259的製備：



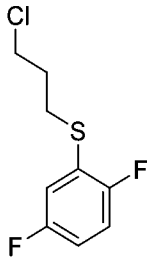
【0478】 將中間體258（100 mg，0.483 mmol）溶解在DMF（3.7 mL）中，並且添加KOAc（142.19 mg，1.449 mmol）並在rt下攪拌4 hr。將溶液用EtOAc萃取並用鹽水洗滌，並且將合併的有機層經無水Na_2SO_4乾燥、真空濃縮並藉由矽膠柱層析法（用從0%至100%的在庚烷中的乙酸乙酯洗脫）純化，產生呈油狀物的中間體259（65 mg，72%產率）。

中間體266的製備：



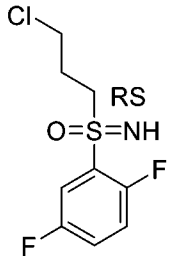
【0479】 將中間體265（0.50 g，1.0 mmol，50%純度）溶解在MeOH（12 mL）中，之後添加甲酸鈉（0.41 g，6.0 mmol）。將所得溶液在55°C下加熱過夜，之後將其蒸發至乾燥。將殘餘物懸浮於DCM中並藉由矽膠柱層析法（用從0%至9%的在二氯甲烷中的甲醇洗脫）純化，產生中間體266（0.16 g，0.78 mmol，77%產率）。

中間體274的製備：



【0480】 將1-溴-3-氯丙烷（0.37 mL，3.76 mmol）添加至2,5-二氟苯硫酚（0.50 g，3.42 mmol）和K_2CO_3（0.61 g，4.4 mmol）在無水DMF（6.6 mL）中的攪拌懸浮液中，並且將混合物在rt下置於攪拌下過夜。將混合物用水稀釋並用EtOAc（x3）萃取。將再合併的有機相用水（x2）、鹽水（x1）洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發至乾燥，產生呈無色油狀物的中間體274（951 mg，產率93.6%）。將期望產物不經進一步純化而用於下一步驟。

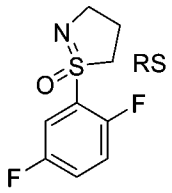
中間體275的製備：



【0481】 在r.t.下將碘苯二乙酸酯（1.14 g，3.54 mmol）添加至中間體274

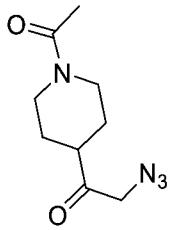
（0.5 g，1.684 mmol）和胺基甲酸銨（0.276 g，3.54 mmol）在MeOH（3.4 mL）中的溶液中，並且將反應混合物在r.t.下攪拌過夜。將反應混合物用水稀釋並用DCM（x3）萃取。將再合併的有機相經硫酸鈉乾燥、減壓濃縮並藉由矽膠柱層析法（用從10%至100%的在庚烷中的乙酸乙酯洗脫）純化，產生呈淺黃色油狀物的中間體275（281 mg，產率65.7%）。

中間體276的製備：



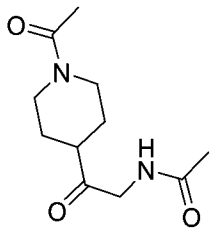
【0482】將NH_3（0.1%，在H_2O中，4.3 mL）添加至在微波小瓶中的在MeOH（0.5 mL）中的中間體275（288 mg，1.13 mmol）中，將其密封並在80°C下加熱5 h。將溶劑反應物在rt下冷卻、用NaOH 1 N淬滅並用EtOAc（x3）萃取。將再合併的有機相用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發至乾燥，得到呈無色油狀物的中間體276（213 mg，產率86.4%）。

中間體299的製備：



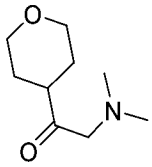
【0483】將中間體265（0.50 g，0.79 mmol）溶解在丙酮（15 mL）中，之後添加NaN_3（0.16 g，2.4 mmol）。將混合物在50°C下攪拌1 h，之後將混合物冷卻至環境溫度。然後，將混合物過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用從0%至10%的在二氯甲烷中的甲醇洗脫）純化，產生中間體299（510 mg，2.4 mmol）。

中間體300的製備：



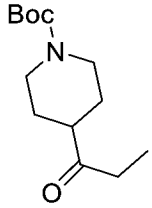
【0484】將中間體299（0.40 g，1.95 mmol）溶解在THF（20 mL）中，之後添加Ac_2O（0.18 mL，2.0 mmol）和在THF中的三甲基膦（1 M溶液，3.9 mL，3.9 mmol）。將混合物在環境溫度下攪拌3 h。然後，添加MeOH，並且將混合物在環境溫度下攪拌約5 min。接下來，將混合物蒸發至乾燥，並且將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用從0%至8%的在二氯甲烷中的甲醇洗脫）純化，產生中間體300（0.24 g，產率：54%）。

中間體324的製備：



【0485】將在MeCN（3.2 mL）中的中間體258（320 mg，1.54 mmol）依序用K_2CO_3（640.7 mg，4.6 mmol）和二甲胺（2.3 mL，2 M，4.6 mmol）處理。在室溫下攪拌過夜之後，向混合物中裝入1 N NaOH水溶液（2 mL），並且分離各層。將水層用EtOAc（2 x 5 mL）萃取。將合併的有機層經無水Na_2SO_4乾燥並減壓濃縮。將粗製油狀物藉由矽膠柱層析法（用從0%至100%的在庚烷中的乙酸乙酯（含有25% EtOH）洗脫）進一步純化，產生呈油狀物的中間體324（199 mg，75%產率）。

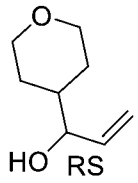
中間體327的製備：



【0486】在0°C下向4-(甲氧基(甲基)胺基甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（2.5

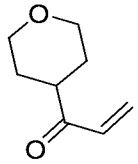
g，9.18 mmol）在四氫呋喃（30 ml）中的溶液中添加乙基氯化鎂（3.26 g，36.7 mmol），並且使所得懸浮液在室溫下攪拌4 hr。在室溫下攪拌12小時之後，將混合物用EtOAc稀釋，用sat. NH_4Cl洗滌並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用從20%至100%的在石油醚中的乙酸乙酯洗脫）純化，產生中間體327（3.1 g，產率：83%）。

中間體332的製備：



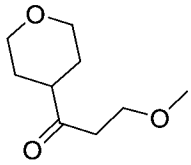
【0487】 在0°C下在30 min內向四氫-2*H*-哌喃-4-甲醛（4 g，33.29 mmol）在THF（20 mL）中的溶液中逐滴添加乙烯基溴化鎂（67 mL）。將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物在0°C下用20 mL NH_4Cl（aq）淬滅並用EtOAc（20 mL*3）萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並減壓濃縮，產生粗製產物，將其藉由矽膠柱層析法（用從0%至50%的在石油醚中的EtOAc洗脫）純化，產生呈無色油狀物的中間體332（3 g，57.0%產率）。

中間體333的製備：



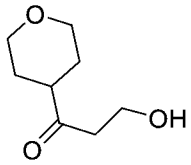
【0488】 在0°C下向中間體332（3 g，20.04 mmol）在二氯甲烷（50 mL）中的溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷（13.28 g，30.06 mmol）。在20°C下攪拌5 h之後，將混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化至pH 7 - 8，並用DCM（30 mL）萃取三次。將合併的有機層用鹽水（30 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥並過濾。將濾液減壓濃縮並藉由矽膠柱層析法（用在石油醚中的20%乙酸乙酯洗脫）純化，產生呈黃色油狀物的中間體333（1.5 g，48.05%產率）。

中間體334的製備：



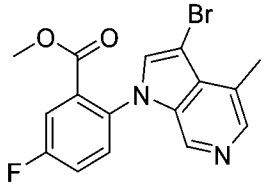
【0489】 在rt下向中間體333（500 mg，3.21 mmol）在甲醇（10 mL）中的溶液中添加碳酸鈉（水溶液）（6.4 mL，6.4 mmol）。在rt下攪拌18 h之後，將反應混合物用H_2O（10 mL）淬滅並用DCM萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，並且藉由矽膠柱層析法（用在石油醚中的10%乙酸乙酯洗脫）純化，產生呈黃色油狀物的中間體334（400 mg，57.8%產率）。

中間體335的製備：



【0490】 在rt下向中間體333（1 g，6.42 mmol）在H_2O/MeCN（20 mL/5 mL）中的溶液中添加氯化鉻 (II)（204 mg，1.28 mmol）。在80°C下攪拌18 h之後，將反應混合物用H_2O（10 mL）淬滅並用DCM萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，並且藉由矽膠柱層析法（用從50%至100%的在石油醚中的乙酸乙酯洗脫）純化，產生呈黃色油狀物的中間體335（800 mg，63%產率）。

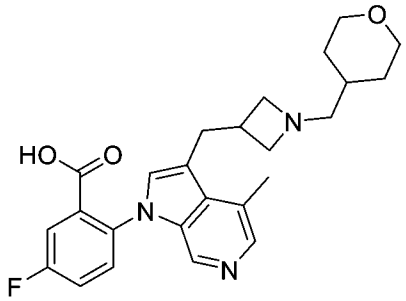
中間體361的製備：



【0491】 將中間體4（3.3 g，9.451 mmol）溶解在MeOH（38.2 mL）中並冷卻至0°C，之後添加逐滴亞硫醯氯（13.7 mL，189.0 mmol）。然後將溶液加熱至70°C持續2小時。在冷卻至環境溫度之後，將溶液真空濃縮並藉由矽膠柱層析

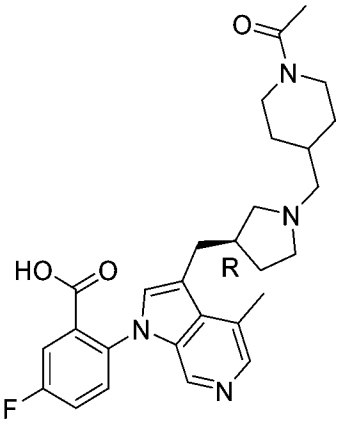
法（用從0%至10%的在二氯甲烷中的甲醇（含有7 N NH3）洗脫）直接純化，產生呈油狀物的中間體361（3.7 g，100%產率）。

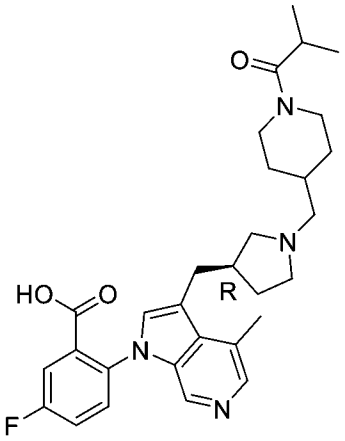
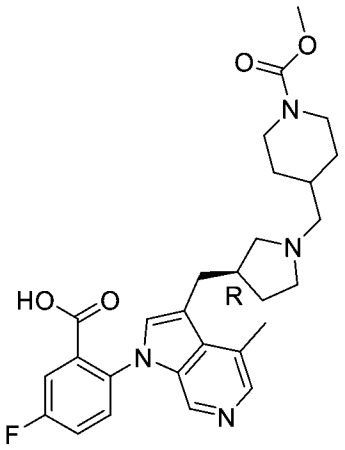
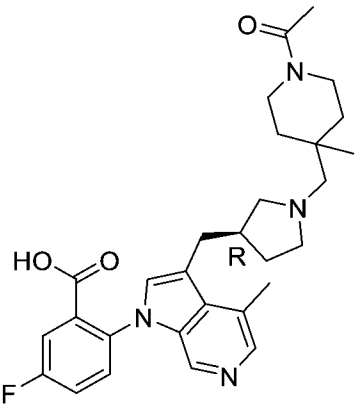
中間體366的製備：

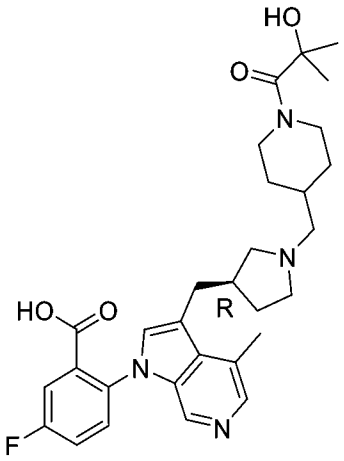
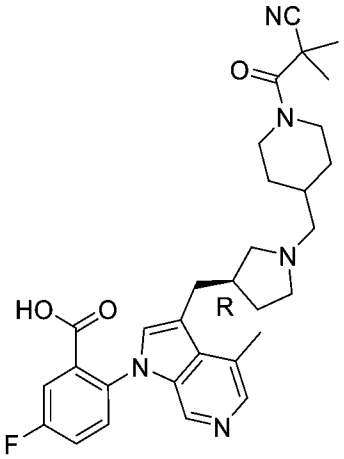
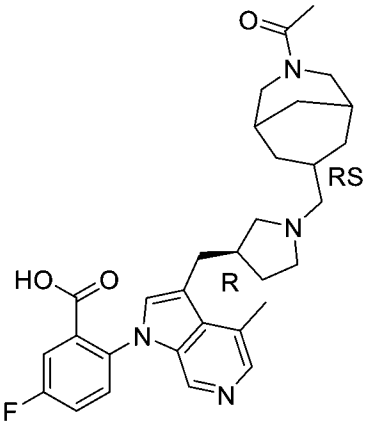


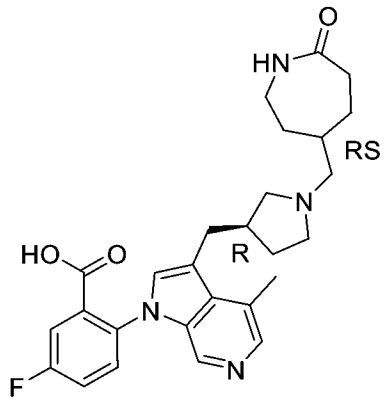
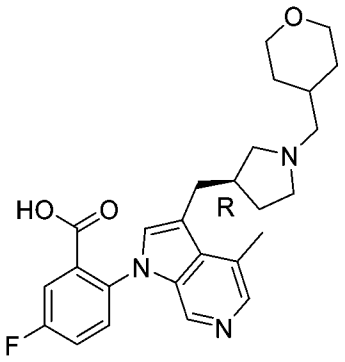
【0492】將化合物527（1.8 g，3.66 mmol，92%純的）溶解在THF（29.8 mL）中，並且添加水（6.62 mL）和LiOH（175.6 mg，7.3 mmol）。將溶液在r.t.下攪拌16小時，直到完全轉化。將溶液濃縮直至乾燥，然後與甲苯共蒸發直至乾燥，獲得呈固體的作為具有過量的1當量LiOH的鋰鹽的中間體366（1.7 g，90%產率）。

藉由如針對中間體366所述之類似方法合成以下中間體

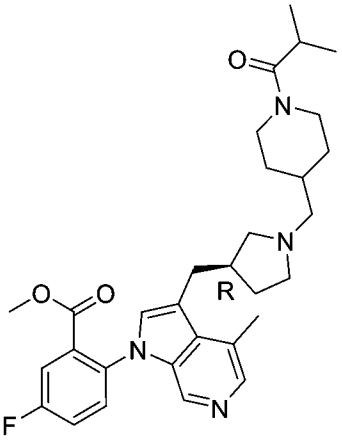
中間體編號	結構	起始材料
中間體370		化合物528

中間體編號	結構	起始材料
中間體374		化合物516
中間體376		化合物517
中間體380		化合物518

中間體編號	結構	起始材料
中間體382		中間體381
中間體384		化合物521
中間體388		化合物519

中間體編號	結構	起始材料
中間體390		化合物533
中間體392		化合物534

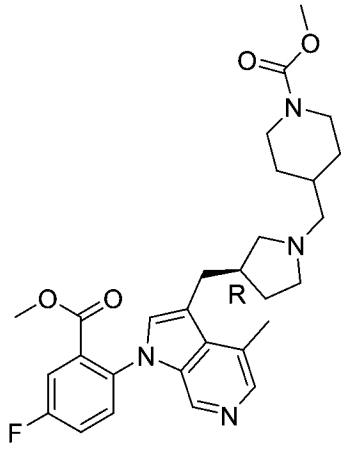
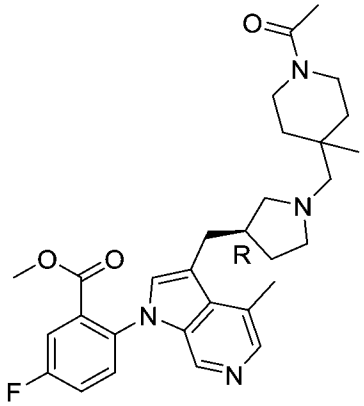
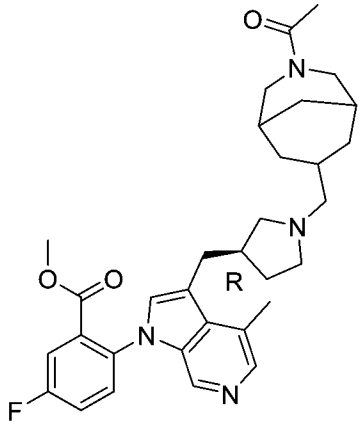
化合物516的製備：



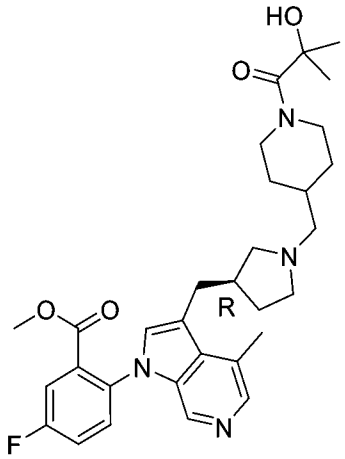
【0493】將化合物530（641 mg，1.2 mmol）溶解在MeCN（2.4 mL）中，並且添加DIPEA（3.3 mL，19.15 mmol）和異丁醯氯（1279 mg，12 mmol）。將所得混合物在rt下攪拌16 h。然後，將粗製混合物用DCM稀釋並用水洗滌。將有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾並減壓濃縮。將粗製混合物使用矽膠柱層析法（用

【0494】從0%至100%的在庚烷中的乙酸乙酯洗脫）純化，得到化合物516（454 mg，71%產率）。

藉由如針對化合物516所述之類似方法合成以下中間體

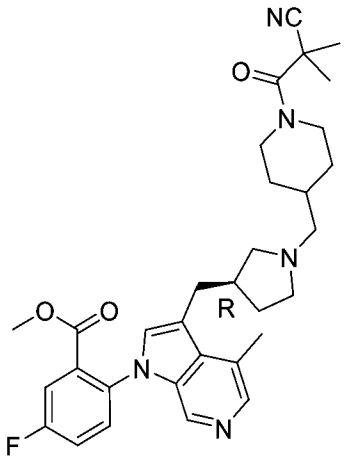
中間體編號	結構	起始材料
化合物517		化合物530和氯甲酸甲酯
化合物518		中間體378和乙醯基氯
化合物519		中間體386和乙醯基氯

化合物520的製備：

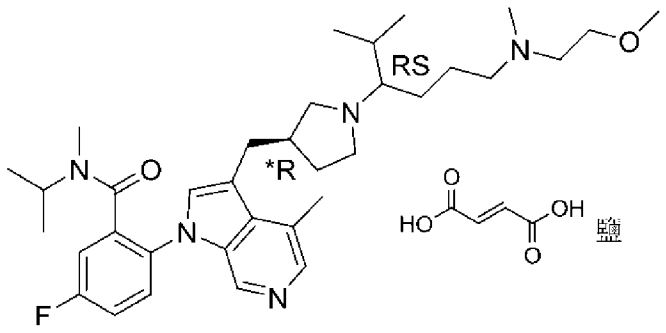


【0495】將化合物530（870 mg，0.945 mmol）溶解在DMF（7.3 mL）中，並且添加DIPEA（0.97 mL，5.67 mmol）和2-羥基-2-甲基-丙酸（118.0 mg，1.13 mmol）然後添加HATU（538.9 mg，1.4 mmol），並在rt下攪拌2小時。將溶液用EtOAc萃取並用水（50 mL）洗滌三次，並且將合併的有機物用無水$MgSO_4$乾燥，過濾並真空濃縮。將粗製物藉由矽膠柱層析法（用從0%至10%的在二氯甲烷中的甲醇洗脫）進一步純化，產生化合物520（450 mg，85%產率）。

藉由如針對化合物520所述之類似方法合成以下化合物

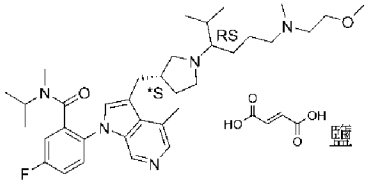
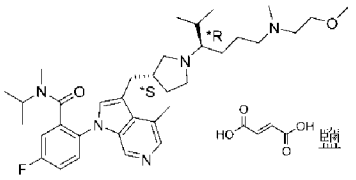
化合物編號	結構	起始材料
化合物521		化合物530和2-氰基-2-甲基丙酸

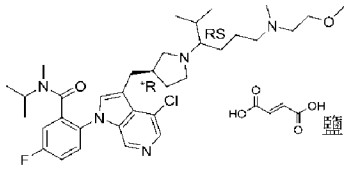
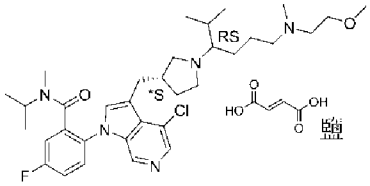
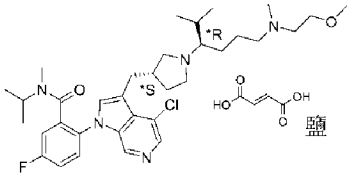
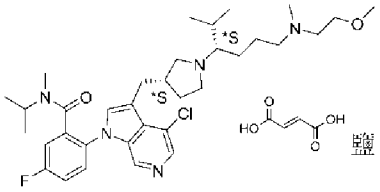
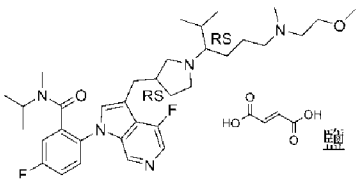
化合物1的製備：

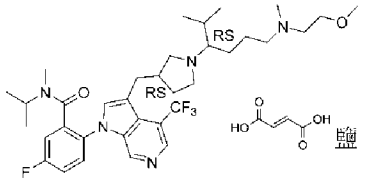


【0496】向中間體26（300 mg，98%純度，0.72 mmol）在甲醇（0.7 mL）中的溶液中添加中間體86（457 mg，95%純度，2.16 mmol）、氰基硼氫化鈉（136 mg，2.16 mmol）和氯化鋅（294 mg，2.16 mmol）。將反應混合物加熱至68°C並在此溫度下攪拌過夜。在冷卻至r.t.之後，將反應混合物濃縮，並且將殘餘物藉由prep.HPLC（柱：SunFire C18 150*19 mm*5 um，流動相A：水（0.1% TFA），流動相B：乙腈，流速：15 mL/min，梯度條件從13% B至20% B））純化。將收集的級分凍乾，並且將殘餘物用氫氧化鈉水溶液（1 M）鹼化，用二氯甲烷（20 mL）萃取兩次。將合併的有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，得到呈黃色固體的化合物1游離鹼（120 mg，99%純度，25%產率）。將游離鹼（38 mg）和富馬酸（12.6 mg）在水（5 mL）中的溶液冷凍乾燥，產生呈黃色固體的化合物1（50 mg，富馬酸鹽，99.4%純度）。

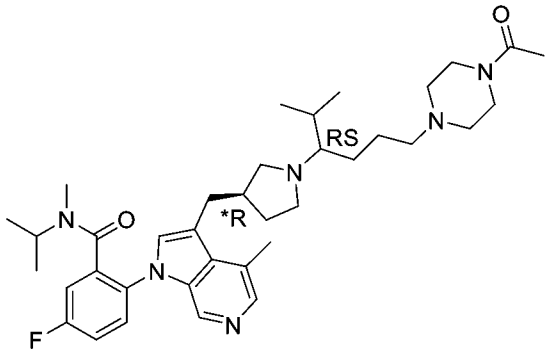
藉由如針對化合物1所述之類似方法合成以下化合物

化合物編號	結構	起始材料
化合物2		中間體 27 和 86
化合物2a		將化合物 2（游離鹼）藉由手性 Prep.HPLC（分離條件：柱：Chiralpak AD-H，柱尺寸：0.46 cm I.D. × 15 cm L；流動相：己烷：

化合物編號	結構	起始材料
		EtOH : DEA = 95 : 5 : 0.1，以 1 mL/min；Temp：35°C；波長：254 nm）分離，並且收集第一級分
化合物3		中間體 31 和 86
化合物4		中間體 32 和 86
化合物4a		將化合物 4（游離鹼）藉由 SFC（柱：大賽璐 CHIRALPAK AD（2.5 cm I.D.× 25 cm L，5 μm），洗脫液：在己烷/EtOH/DEA = 90/10/0.1（V/V/V）中的超臨界 CO_2））分離，並且收集第一級分
化合物4b		將化合物 4（游離鹼）藉由 SFC（柱：大賽璐 CHIRALPAK AD（2.5 cm I.D.× 25 cm L，5 μm），洗脫液：在己烷/EtOH/DEA = 90/10/0.1（V/V/V）中的超臨界 CO_2））分離，並且收集第二級分
化合物6		4-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶

化合物編號	結構	起始材料
化合物7		4-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶

化合物8的製備：

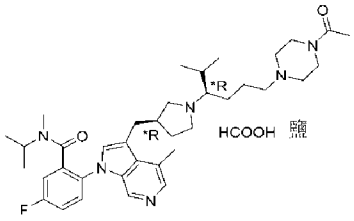
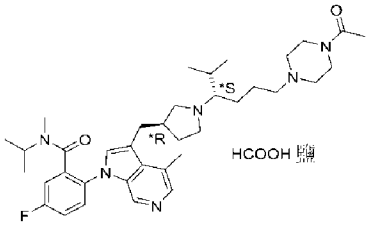
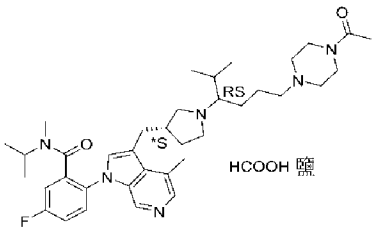
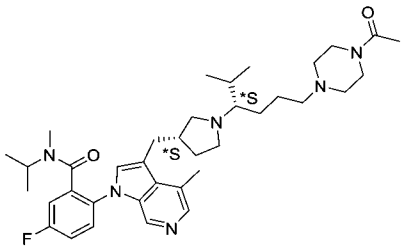
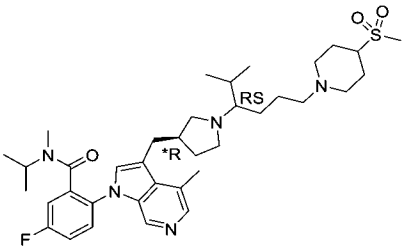
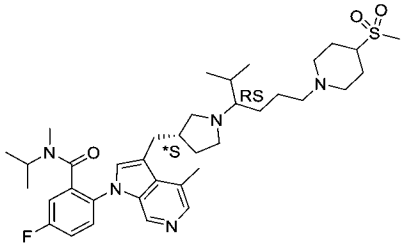
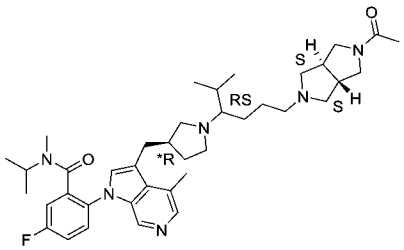


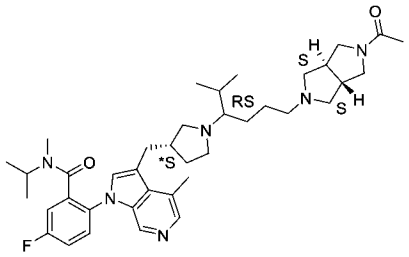
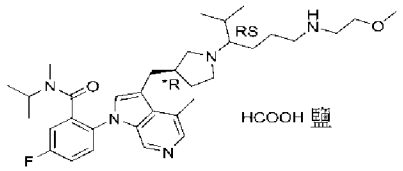
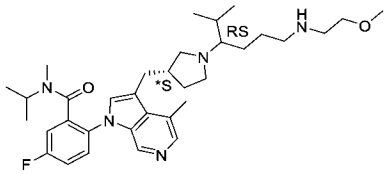
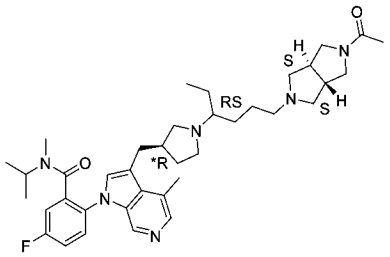
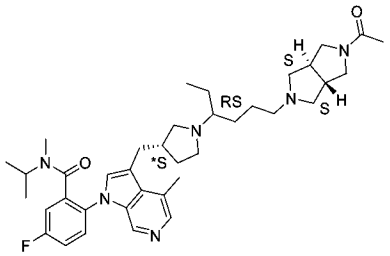
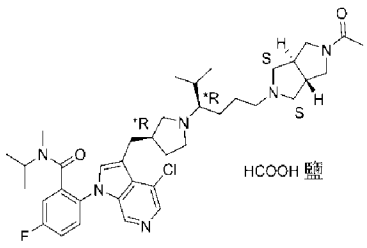
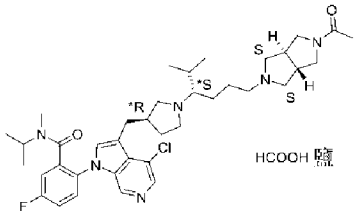
【0497】向中間體72（100 mg，98%純度，0.188 mmol）在甲醇（2 mL）中的溶液中添加1-(哌啉-1-基)乙酮（48.2 mg，0.376 mmol）和乙酸（0.05 mL）。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。然後將氰基硼氫化鈉（23.6 mg，0.376 mmol）添加至混合物中。在r.t.下攪拌2小時之後，將反應混合物用飽和$NaHCO_3$水溶液鹼化，並用二氯甲烷（20 mL）萃取兩次。將合併的有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗製產物，將其藉由Prep.HPLC（柱：SunFire C18 150*19 mm*5 um，流動相A：水（0.1% NH_4OAc），流動相B：乙腈，流速：15 mL/min，梯度條件從10% B至50% B）純化，產生呈黃色膠狀物的化合物8（100 mg，99%純度，83.1%產率）。

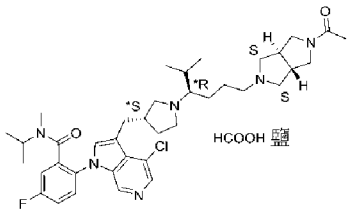
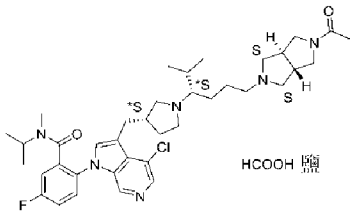
藉由如針對化合物8所述之類似方法合成以下化合物

【0498】替代性地，純化也可以使用以下方法進行：Prep.HPLC方法（柱月旭Xtimate C18 150*25 mm*5 um，流動相A：水（0.225%甲酸），流動相B：乙腈，流速25 mL/min，梯度條件從1% B至31% B）。

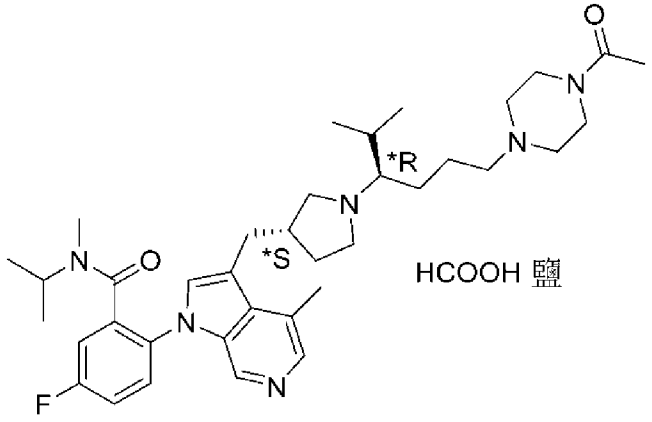
化合物編號	結構	起始材料

化合物編號	結構	起始材料
化合物8a		中間體 72a 和 1-(哌啡-1-基)乙酮
化合物8b		中間體 72b 和 1-(哌啡-1-基)乙酮
化合物9		中間體 73 和 1-(哌啡-1-基)乙酮
化合物9b		中間體 73b 和 1-(哌啡-1-基)乙酮
化合物10		中間體 72 和 4-(甲基磺醯基)哌啶
化合物11		中間體 73 和 4-(甲基磺醯基)哌啶
化合物12		中間體 72 和 89

化合物編號	結構	起始材料
化合物13		中間體 73 和 89
化合物14		中間體 72 和 2-甲氧基乙胺
化合物15		中間體 73 和 2-甲氧基乙胺
化合物16		中間體 74 和 89
化合物17		中間體 75 和 89
化合物18a		化合物 371 和中間體 89
化合物18b		化合物 372 和中間體 89

化合物編號	結構	起始材料
化合物19a		化合物 374 和中間體 89
化合物19b		化合物 75 和中間體 89

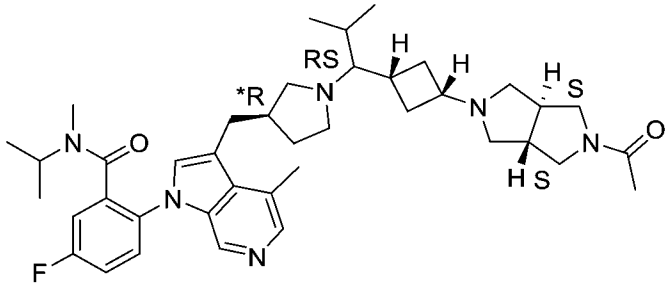
化合物9a的製備：



【0499】 向中間體 73a（300 mg，0.576 mmol）和 1-(哌啡-1-基)乙酮（148 mg，1.16 mmol）在無水甲醇（5 mL）中的溶液中添加乙酸（69.2 mg，1.15 mmol）。將反應混合物加熱至 45°C 並在此溫度下攪拌 30 分鐘，之後添加氰基三氫硼酸鈉（72.4 mg，1.15 mmol）。在 45°C 下再攪拌 12 顯示之後，將反應混合物冷卻至室溫，用二氯甲烷（40 mL）稀釋，用碳酸氫鈉飽和溶液（30 mL）鹼化至 pH = 8，並用二氯甲烷（20 mL x 3）萃取。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並減壓濃縮，產生殘餘物，將其藉由製備型 HPLC（柱：波士頓 Green ODS 150*30 mm*5 um，流動相 A：水（0.225% FA），流動相 B：乙腈，流速：35 mL/min，梯度條件從 1% B 至 30% B）純化。收集純級分，並且真空蒸發溶劑。將殘餘物在乙腈（2 mL）與水（10 mL）之間分配。將混合物凍乾至乾燥，產生呈黃色固

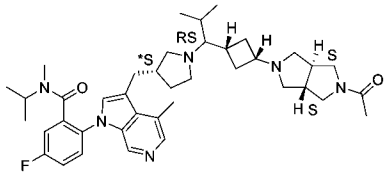
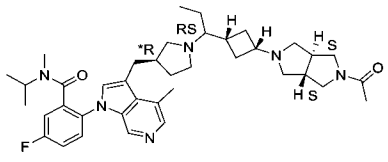
體的化合物 9a（200 mg，98.7%純度，47.3%產率）。

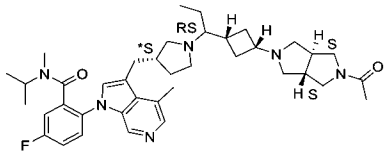
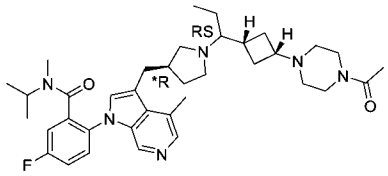
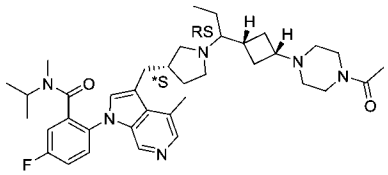
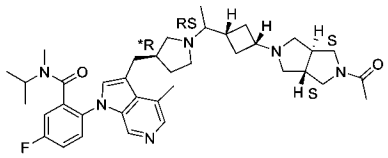
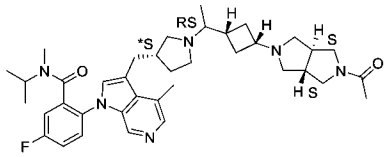
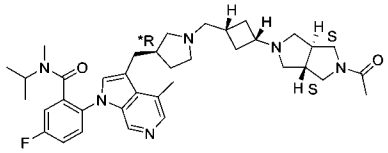
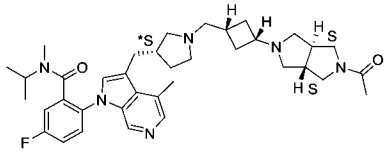
化合物20的製備：



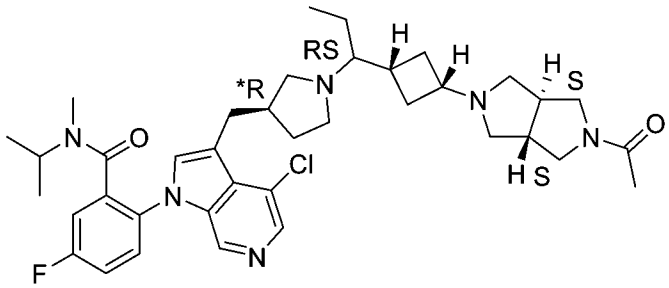
【0500】 在0°C下，向中間體89（56.2 mg，90%純度，0.19 mmol）在甲醇（2 mL）中的溶液至添加氫氧化鈉水溶液（0.07 mL，1M），直到pH至9。然後，將中間體64（67 mg，0.094 mmol）和氰基硼氫化鈉（11.8 mg，0.189 mmol）添加至混合物中。在r.t.下攪拌4小時之後，將反應混合物濃縮，並且將殘餘物用Prep.HPLC（柱：Xbrige C18 150*19 mm*5 um，流動相A：水（0.1% TFA），流動相B：乙腈，流速：15 mL/min，梯度條件從2% B至30% B）純化。將收集的級分凍乾，並且將殘餘物用氫氧化鈉水溶液（1 M）鹼化，並且用二氯甲烷（20 mL）萃取兩次。將合併的有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，得到產物，將其凍乾，產生呈白色固體的化合物20（22.1 mg，97.3%純度，34%產率）。

藉由如針對化合物20所述之類似方法合成以下化合物

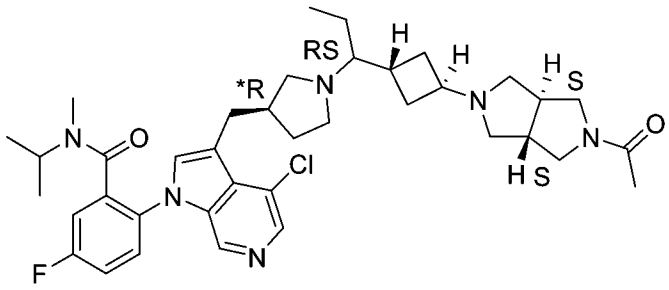
化合物編號	結構	起始材料
化合物21		中間體 65 和 89
化合物22		中間體 66 和 89

化合物編號	結構	起始材料
化合物23		中間體 67 和 89
化合物24		中間體 66 和 1-(哌啡-1-基)乙酮
化合物25		中間體 67 和 1-(哌啡-1-基)乙酮
化合物28		中間體 68 和 89
化合物29		中間體 69 和 89
化合物30		中間體 70 和 89
化合物31		中間體 71 和 89

化合物26a和26b的製備：



化合物26a

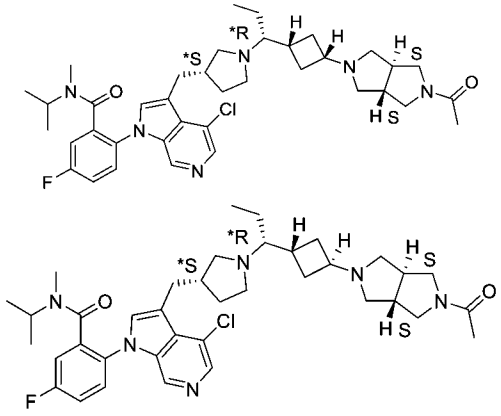
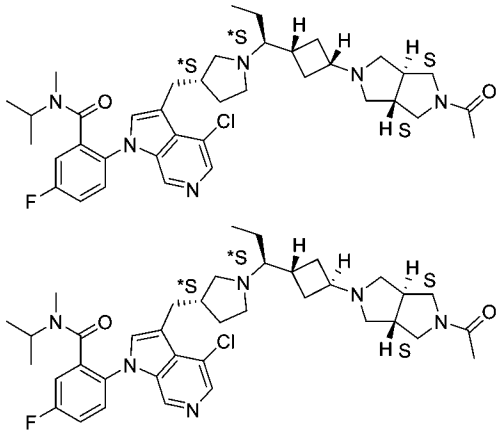


化合物26b

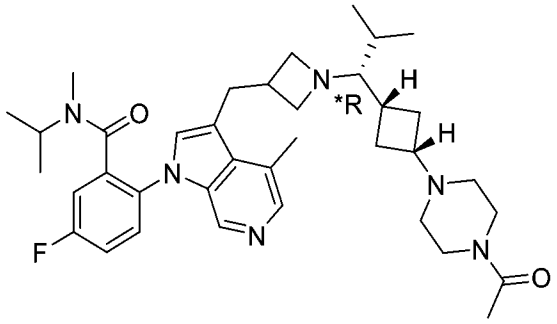
【0501】將三乙胺（113 mg，1.12 mmol）添加至中間體 89（90 mg，0.336 mmol）在乾二氯甲烷（5 mL）中的溶液中。然後添加中間體 77（120 mg，0.223 mmol）。將反應混合物在 25°C 下攪拌 30 分鐘，之後添加三乙醯氧基硼氫化鈉（95 mg，0.448 mmol）。在 25°C 下再攪拌 12 h 之後，將反應混合物用二氯甲烷（50 mL）和碳酸氫鈉飽和溶液（50 mL）稀釋。將混合物用二氯甲烷（40 mL x 3）萃取。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並減壓濃縮，產生殘餘物，將其藉由製備型 HPLC（柱：月旭 Xtimate C18 150*25 mm*5 um，流動相 A：水（0.225% FA），流動相 B：乙腈，流速：25 mL/min，梯度條件從 1% B 至 28% B）純化。收集純級分，並且真空蒸發溶劑蒸發，產生混合物化合物 26a 和 26b，將其藉由製備型 HPLC（柱：菲羅門（Phenomenex）Gemini-NX C18 75*30 mm*3 um，流動相 A：水（0.04% NH_3H_2O + 10 mM NH_4HCO_3），流動相 B：乙腈，流速：25 mL/min，梯度條件從 35% B 至 65% B）進一步純化。收集純級分，並且真空蒸發溶劑。將殘餘物在乙腈（2 mL）與水（10 mL）之間分配。將第一級分凍乾至乾燥，產生呈白色粉末的化合物 26a（25 mg，96.7%純度，16.0%產率），並且將第二級分凍乾至乾燥，產生呈白色粉末的化合物 26b（20.0 mg，95.3%純度，12.6%產率）。

藉由如針對化合物26a和26b所述之類似方法合成以下化合物

化合物編號	結構	起始材料

化合物編號	結構	起始材料
化合物27a 化合物27b		中間體 78a 和 89
化合物27c 化合物27d		中間體 78b 和 89

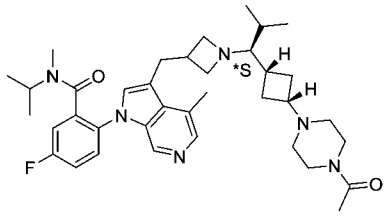
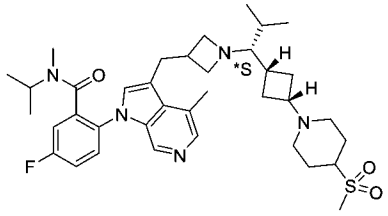
化合物32a的製備：



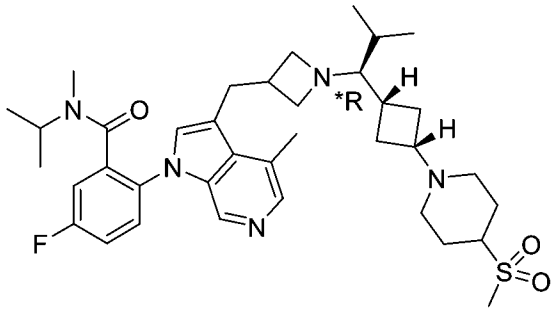
【0502】向中間體62a（240 mg，70%純度，0.324 mmol）在甲醇（5 mL）中的溶液中添加1-(哌啡-1-基)乙酮（83 mg，0.648 mmol）和乙酸（0.05 mL）。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。然後將氰基硼氫化鈉（40.7 mg，0.648 mmol）添加至混合物中。在r.t.下攪拌1 hr之後，將反應混合物用飽和$NaHCO_3$水溶液鹼化，並用二氯甲烷（20 mL）萃取兩次。將合併的有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗製產物，將其藉由prep.HPLC（柱：SunFire C18 150*19 mm*5 um，流動相A：水（0.1% TFA），流動相B：乙腈，流速：15

mL/min，梯度條件從2% B至40% B）純化。將收集的級分凍乾，並且將殘餘物用氫氧化鈉水溶液（1 M）鹼化，並且用二氯甲烷（20 mL）萃取兩次。將合併的有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並凍乾，得到呈白色固體的化合物32a（90 mg，97.8%純度，43%產率）。

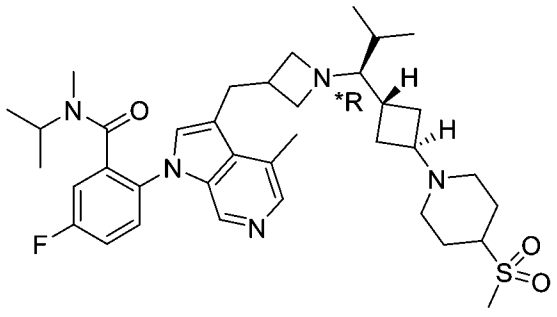
藉由如針對化合物32所述之類似方法合成以下化合物

化合物編號	結構	起始材料
化合物32b		中間體 62b 和 1-(哌啉-1-基)乙酮
化合物33c		中間體 62b 和 4-(甲基磺醯基)哌啶

化合物33a和33b的製備：



化合物33a



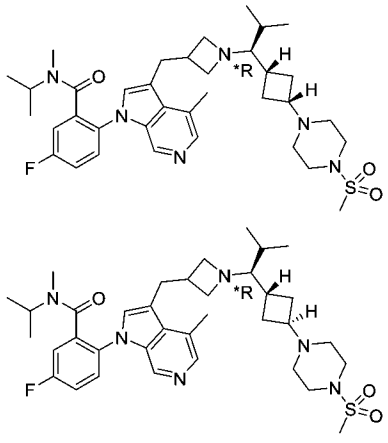
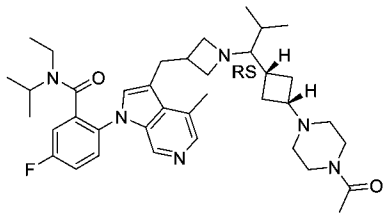
化合物33b

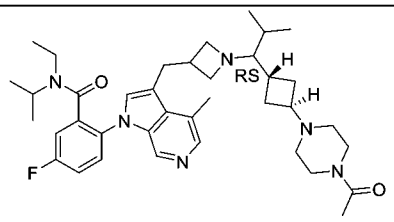
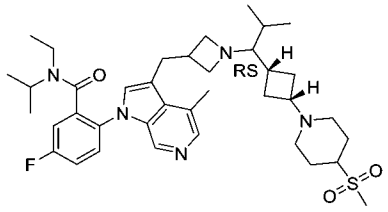
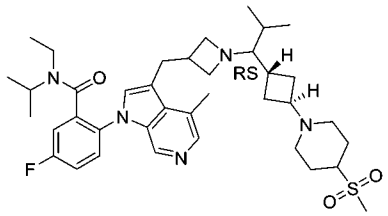
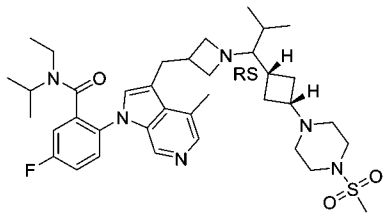
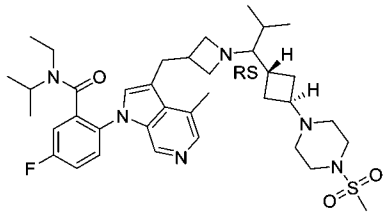
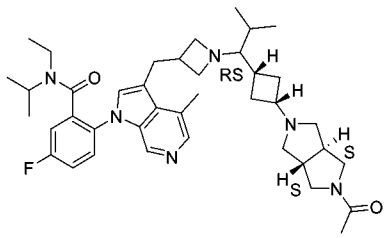
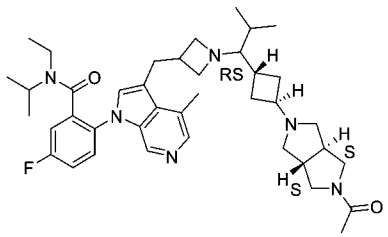
【0503】 向中間體62a（82 mg，80%純度，0.126 mmol）在甲醇（5 mL）中的溶液中添加4-(甲基磺醯基)哌啶（41.3 mg，0.25 mmol）和乙酸（0.05 mL）。

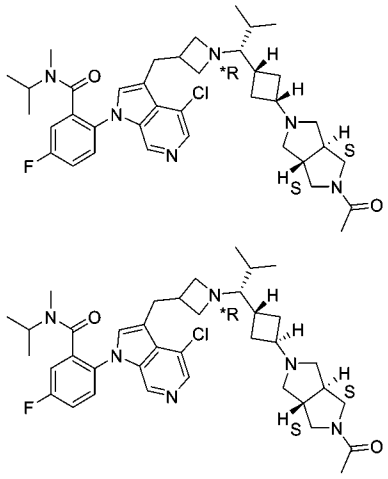
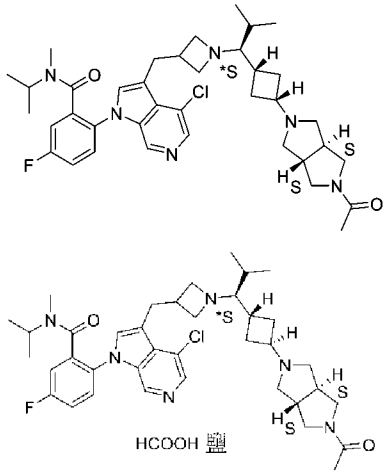
將反應混合物加熱至25°C並在此溫度下攪拌30分鐘。然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉（15.9 mg，0.25 mmol），並且將反應混合物在此溫度下攪拌過夜。將反應混合物濃縮，並且將殘餘物藉由Prep.HPLC（柱：SunFire C18 150*19 mm*5 um，流動相A：水（0.1% TFA），流動相B：乙腈，流速：15 mL/min，梯度條件從10% B至30% B）純化。將收集的級分凍乾，並且將殘餘物用氫氧化鈉水溶液（1 M）鹼化，並且用二氯甲烷（20 mL）萃取兩次。將合併的有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並凍乾，得到呈白色固體的化合物33a（40 mg，99.8%純度，47.4%產率）和化合物33b（9 mg，99.8%純度，10.7%產率）。

藉由如針對化合物33a和33b所述之類似方法合成以下化合物

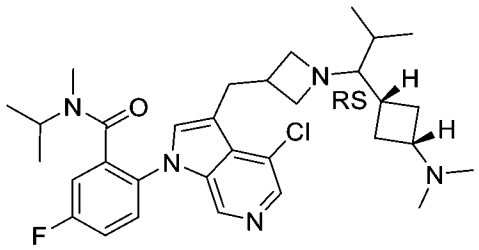
【0504】 替代性地，也可以使用以下方法進行（另外的）純化：Prep.HPLC方法（波士頓Green ODS 150*30 mm*5 um，流動相A：水（0.225%甲酸），流動相B：乙腈，流速：35 mL/min，梯度條件從5% B至35%）。

化合物編號	結構	起始材料
化合物34a 化合物34b		中間體 62a 和 1-(甲基磺醯基)哌啡
化合物35a 化合物35b		中間體 63 和 1-(哌啡-1-基)乙酮

化合物編號	結構	起始材料
		
化合物36a 化合物36b	 	中間體 63 和 4-(甲基磺醯基)哌啶
化合物37a 化合物37b	 	中間體 63 和 1-(甲基磺醯基)哌啉
化合物38a 化合物38b	 	中間體 63 和 89

化合物編號	結構	起始材料
化合物39a 化合物39b		中間體 76a 和 89
化合物40a 化合物40b		中間體 76b 和 89

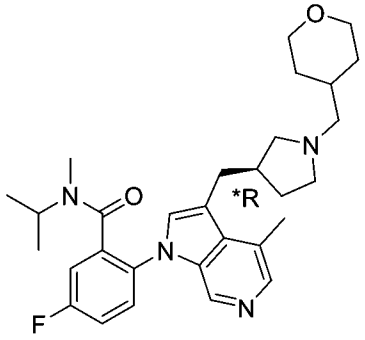
化合物41的製備：



【0505】向甲醛（194 mg，6.46 mmol，37%，在 H_2O 中）、化合物 376（420 mg，0.647 mmol）在 MeOH（4 mL）中的混合物中添加 NaOAc（265 mg，3.23 mmol）。將混合物在 25°C 下攪拌 1 h。然後將 $NaBH_3CN$（81.6 mg，1.30 mmol）添加至混合物中，並且將所得混合物在 25°C 下攪拌 18 小時。將混合物減壓濃縮以去除溶劑，並且將殘餘物用乙酸乙酯（10 mL）稀釋，用飽和 $NaHCO_3$（10 mL）、H_2O（10 mL）和鹽水（5 mL）洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並

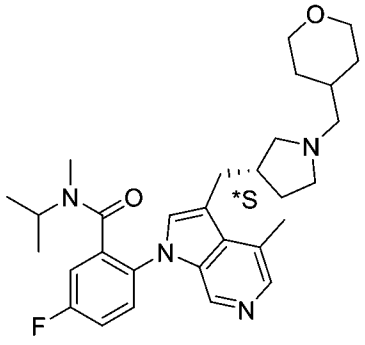
減壓濃縮，產生粗製產物，將其藉由製備型 HPLC（柱：波士頓 Green ODS 150*30 mm*5 um，流動相 A：水（0.225% FA），流動相 B：乙腈，流速：35 mL/min，梯度條件從 10% B 至 40% B）純化。收集純級分，並且將揮發性溶劑真空蒸發，產生殘餘物，將其藉由 NaOH（2 mol/L）調整至 pH = 12，然後將混合物用乙酸乙酯（20 mL）萃取。將有機相真空蒸發，產生殘餘物，將其凍乾，得到呈白色固體的產物（70 mg，純度 93.4%，產率 18%）。

化合物42的製備：



【0506】 向中間體26（80 mg，0.192 mmol）在甲醇（0.7 mL）中的溶液中添加四氫-2*H*-哌喃-4-甲醛（69.2 mg，0.576 mmol）、$NaBH_3CN$（36.2 mg，0.576 mmol）和乙酸（0.05 mL）。在r.t.下攪拌過夜之後，將反應混合物濃縮，並且將殘餘物藉由prep.HPLC（柱：Xbrige C18 150*19 mm*5 um，流動相A：水（0.1% NH_4HCO_3），流動相B：乙腈，流速：15 mL/min，梯度條件從30% B至70% B）純化。將收集的級分凍乾，產生呈白色固體的化合物42（40 mg，99.5%純度，40.9%產率）。

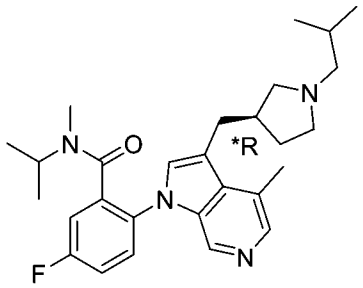
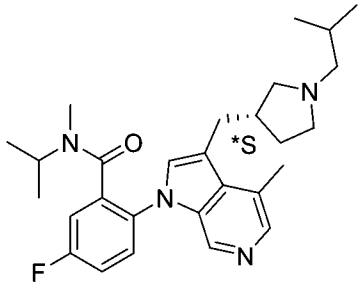
化合物43的製備：

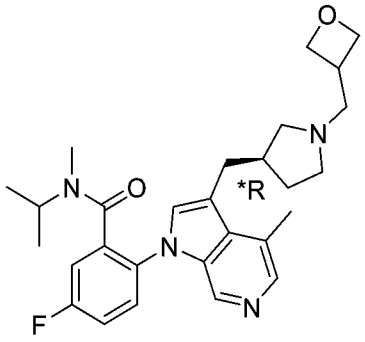
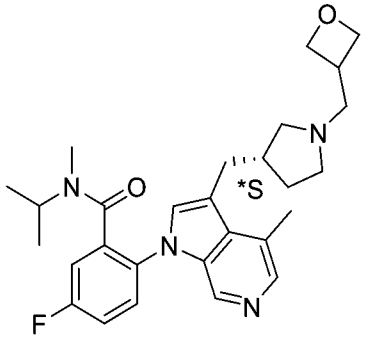
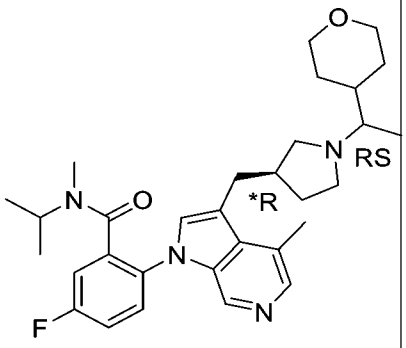
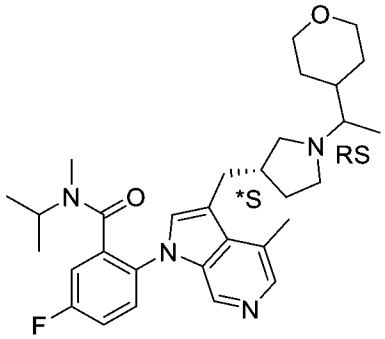
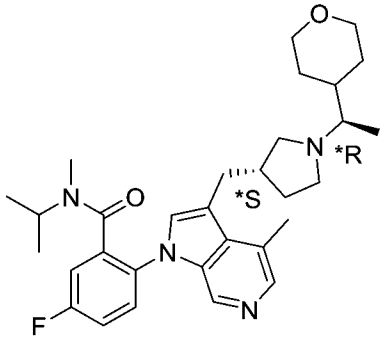


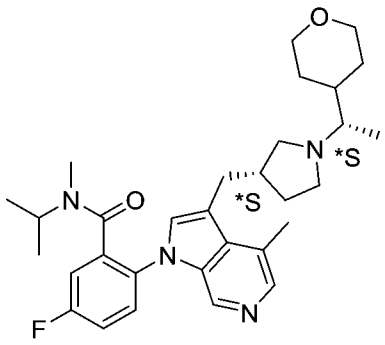
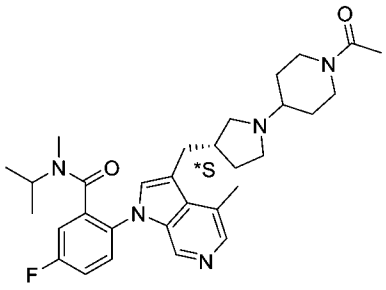
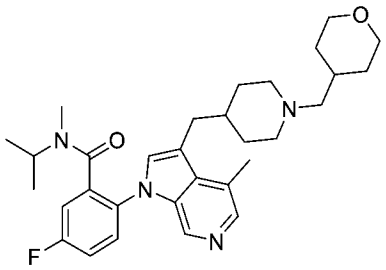
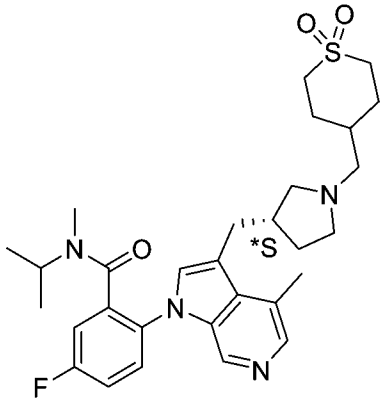
【0507】 向中間體27（90 mg，0.22 mmol）和四氫-2*H*-哌喃-4-甲醛（74 mg，0.65 mmol）在甲醇（2 mL）中的混合物中添加氰基硼氫化鈉（40 mg，0.65 mmol）。將反應混合物在20°C下攪拌過夜。將混合物濃縮，並藉由Prep.HPLC（柱：GiLSON-2 Xbridge C18（5 μm 19 * 150 mm），流動相A：水（0.1%碳酸氫銨），流動相B：乙腈，UV：214 nm，流速：15 mL/min，梯度：20% B至60% B）純化。將收集的級分凍乾，產生呈白色固體的化合物43（48 mg，95%純度，41%產率）。

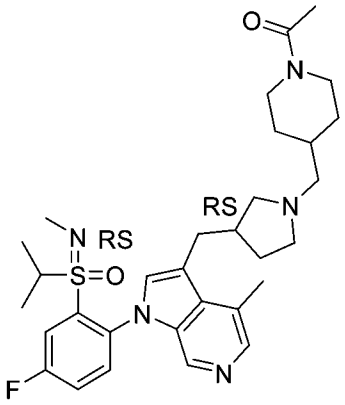
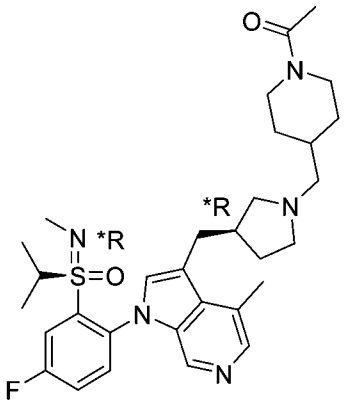
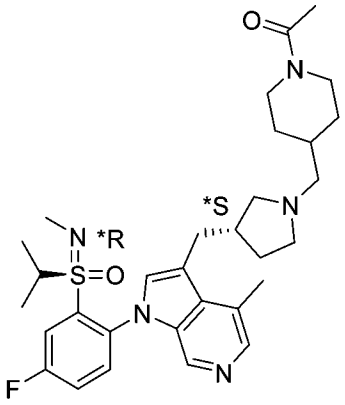
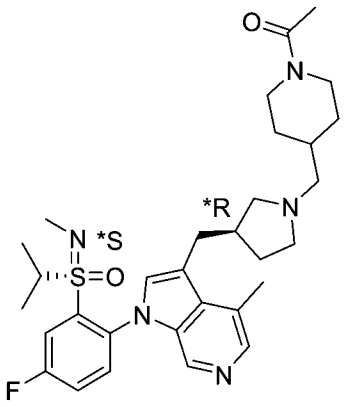
藉由如針對化合物43所述之類似方法合成以下化合物

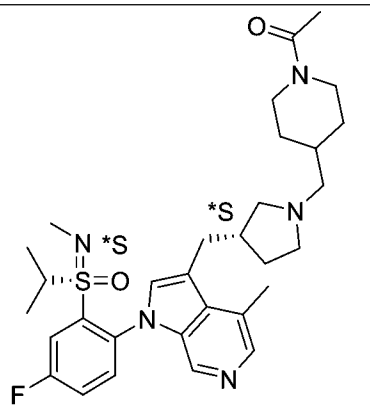
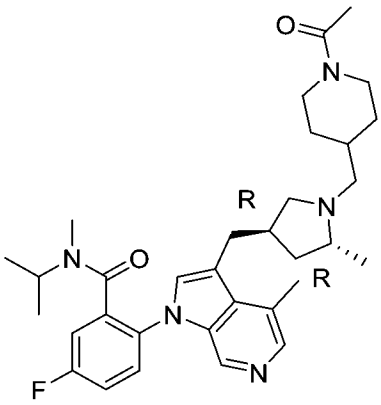
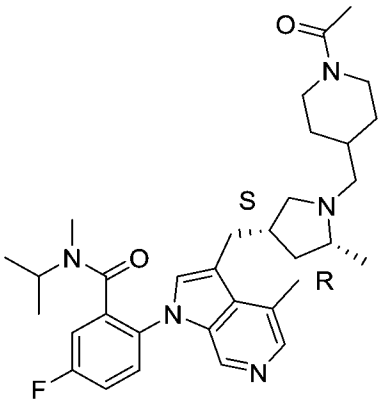
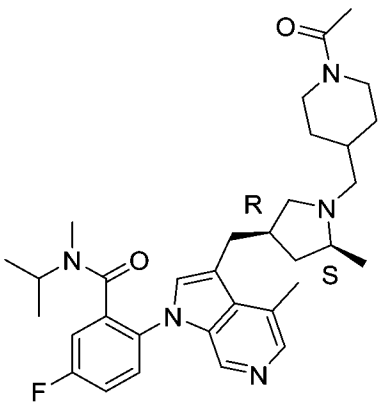
【0508】 在用酮起始材料進行反應的情況下，典型的程序在以下條件下利用2當量乙酸或2當量氯化鋅 (II)（$ZnCl_2$）：在2當量氰基硼氫化鈉（$NaCNBH_3$）的存在下，在甲醇中，在50°C或70°C下過夜。

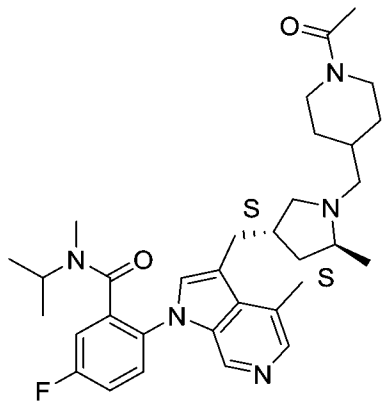
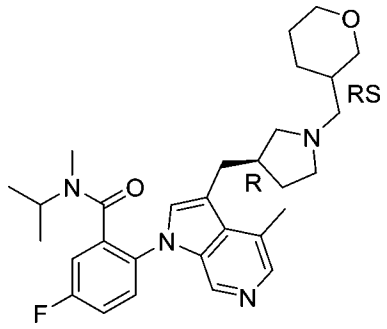
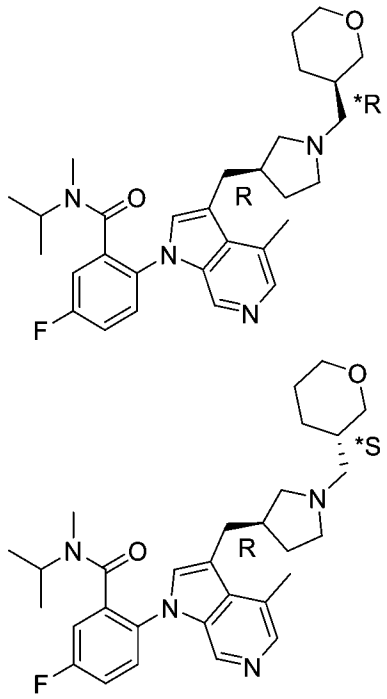
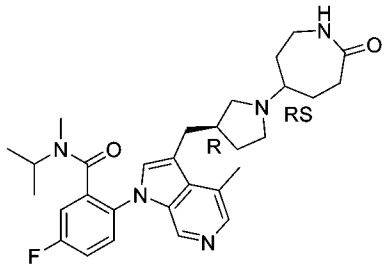
化合物編號	結構	起始材料
化合物44		中間體26和異丁醛
化合物45		中間體27和異丁醛

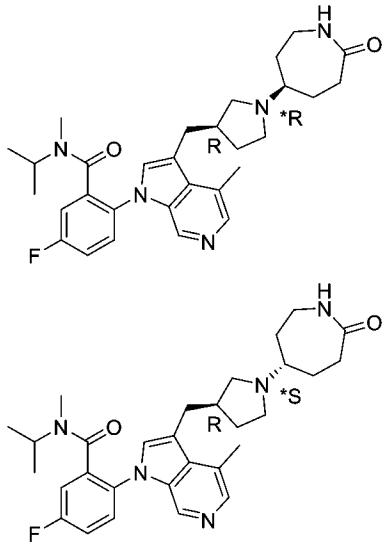
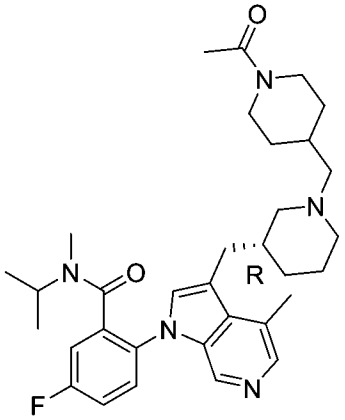
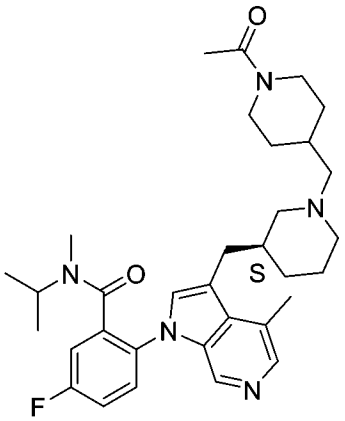
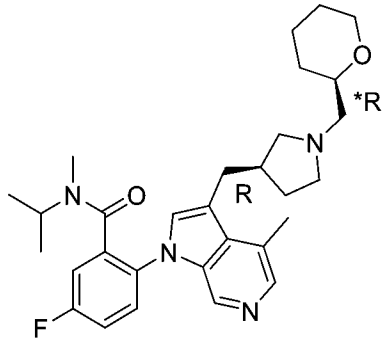
化合物46		中間體26和氧雜環丁烷-3-甲醛
化合物47		中間體27和氧雜環丁烷-3-甲醛
化合物48		中間體26和1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙-1-酮
化合物49		中間體27和1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙-1-酮
化合物49a 和 化合物49b		將化合物49藉由超臨界流體層析法（分離條件：菲羅門-纖維素-2（250 mm*30 mm，10 um））；流動相：A：超臨界

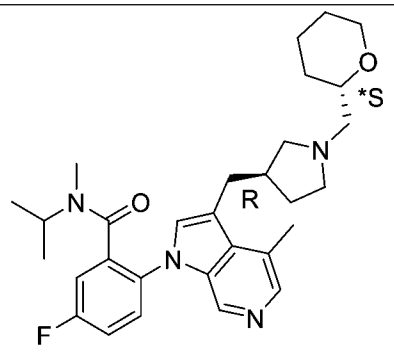
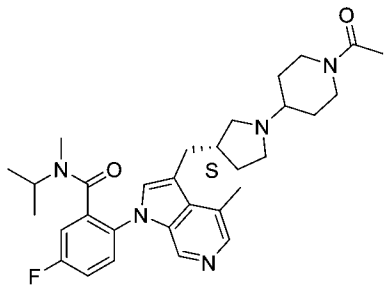
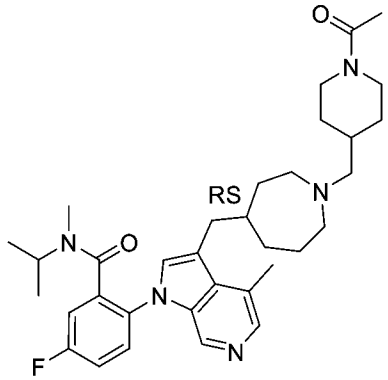
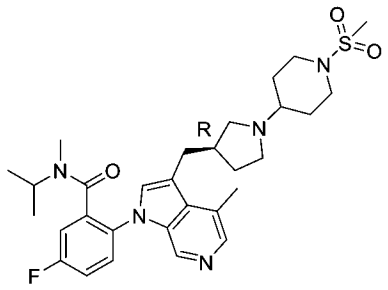
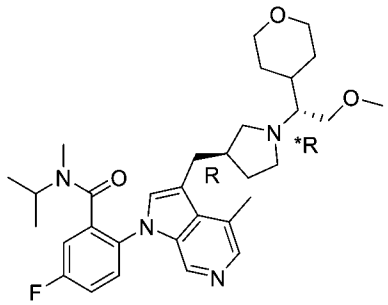
		CO_2，B：0.1% NH_3H_2O EtOH，A：B = 60：40，以80 mL/min；柱Temp：38°C；噴嘴壓力：100巴；噴嘴Temp：60°C；蒸發器Temp：20°C；微調器Temp：25°C；波長：220 nm）分離。第一級分收集為化合物49a並且第二級分係化合物49b
化合物81		中間體27和1-乙醯基哌啶-4-酮
化合物109		中間體28和四氫-2*H*-哌喃-4-甲醛
化合物124		中間體27和四氫-2*H*-硫代哌喃-4-甲醛1,1-二氧化物

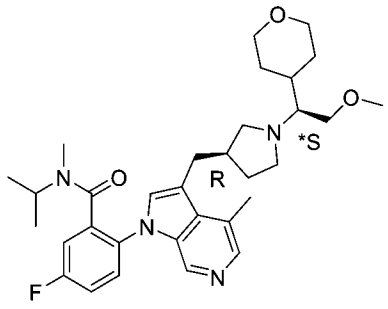
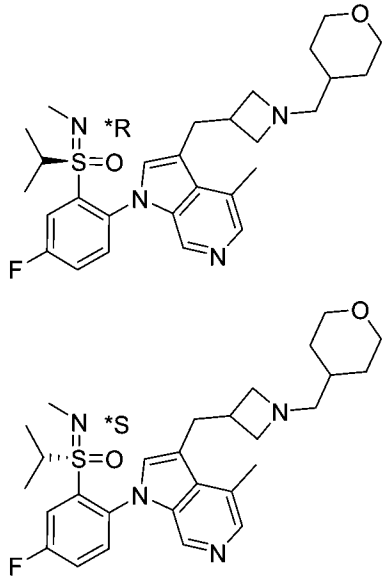
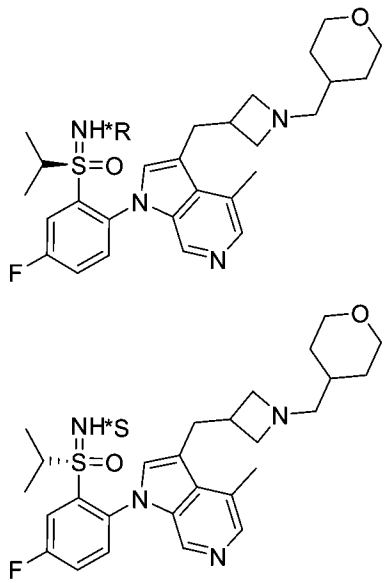
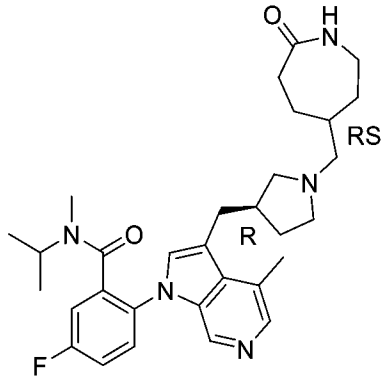
化合物128		中間體130和1-乙醯基哌啶-4-甲醛
化合物128a 化合物128b 化合物128c 化合物128d	  	將化合物128經由Prep SFC（固定相：Chiralpak 大賽璐 AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，iPrOH + 0.4 $iPrNH_2$）進行。第一級分收集為化合物128a，第二級分收集為化合物128b，第三級分收集為化合物128c並且第四級分收集為化合物128d。

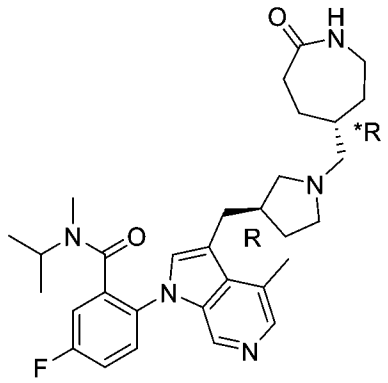
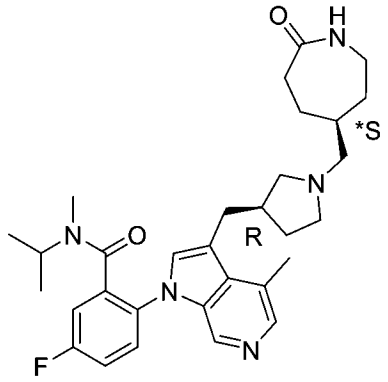
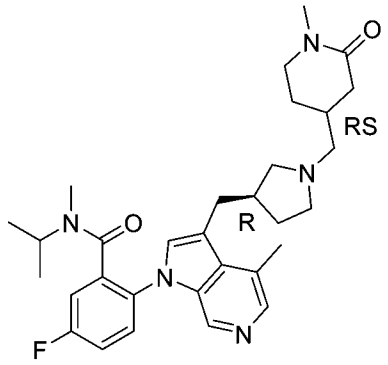
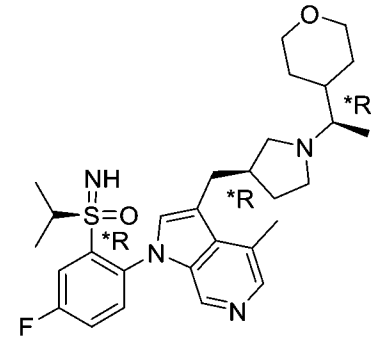
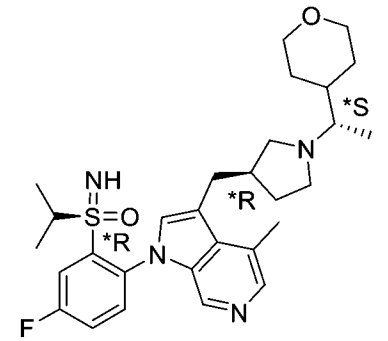
		
化合物130		化合物 503 和 1-乙醯基哌啶-4-甲醛
化合物131		化合物 504 和 1-乙醯基哌啶-4-甲醛
化合物132		化合物 505 和 1-乙醯基哌啶-4-甲醛

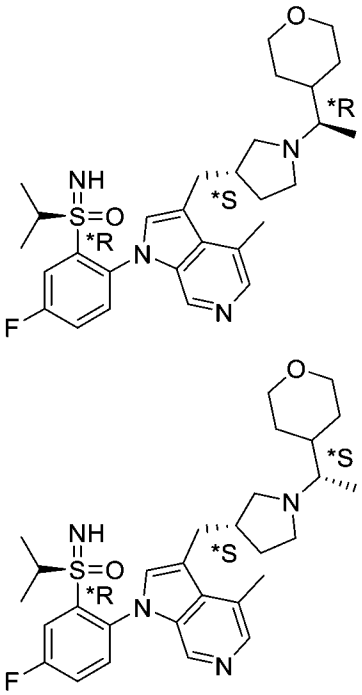
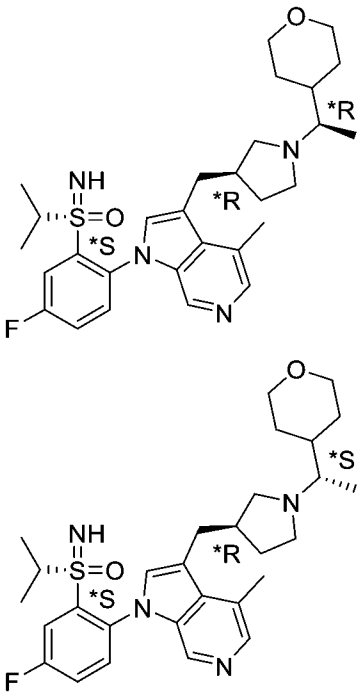
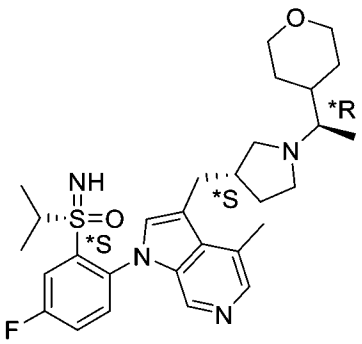
化合物133		化合物 522 和 1-乙醯基哌啶-4-甲醛
化合物138		中間體 202 和四氫-2*H*-哌喃-3-甲醛
化合物138a 和 化合物138b		將化合物 138 藉由 Prep SFC（固定相：Chiralpak 大賽璐 AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH-iPrOH（50-50）+ 0.4% *i*PrNH$_2$）分離。 第一級分收集為化合物 138a 並且第二級分收集為化合物 138b。
化合物139		中間體 202 和氮雜環庚烷-2,5-二酮

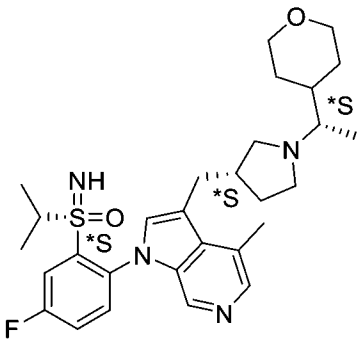
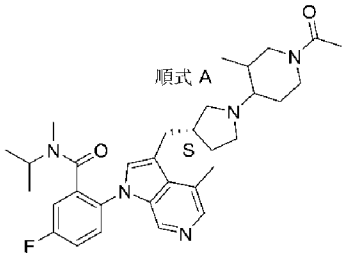
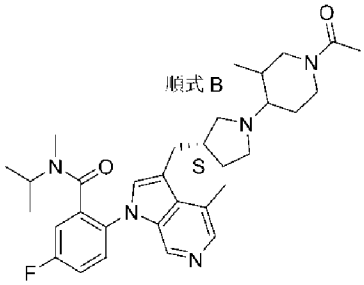
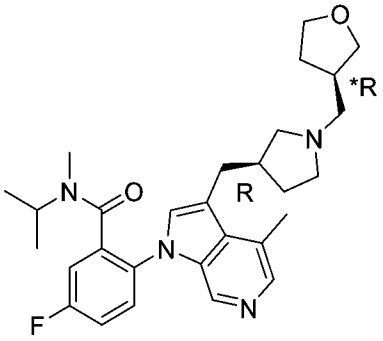
化合物139a 和 化合物139b		將化合物139藉由Prep SFC（固定相：Chiralcel 大賽璐 IH 20 x 250 mm，流動相：CO_2，MeOH + 0.4 *i*$PrNH_2$）分離。第一級分收集為化合物139a並且第二級分收集為化合物139b。
化合物145		中間體213和1-乙醯基哌啶-4-甲醛
化合物146		中間體215和1-乙醯基哌啶-4-甲醛
化合物147a 和 化合物147b		中間體202和四氫-2*H*-哌喃-2-甲醛 將產物藉由Prep SFC（固定相：Chiralpak 大賽璐 IG 20 x 250 mm，流動相：CO_2，*i*PrOH + 0.4

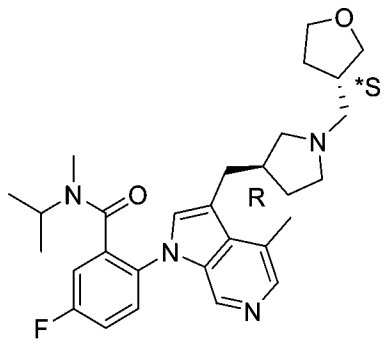
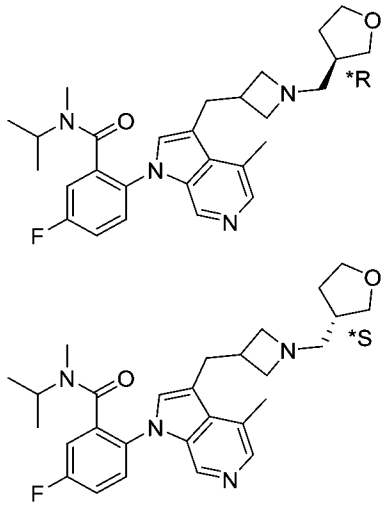
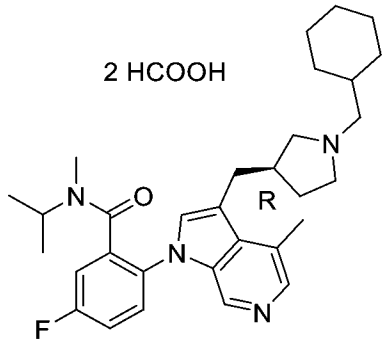
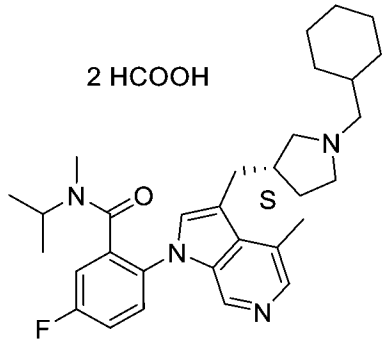
		*i*PrNH$_2$）分離。第一級分收集為化合物 147a 並且第二級分收集為化合物 147b。
化合物156		中間體 225 和 1-乙醯基哌啶-4-酮
化合物160		中間體 231 和 1-乙醯基哌啶-4-甲醛
化合物161		中間體 202 和 1-(甲基磺醯基)哌啶-4-酮
化合物165a 和 化合物165b		中間體 202 和 2-甲氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙-1-酮 將產物藉由 Prep SFC（固定相：Chiralpak 大賽璐 IG 20 x 250 mm，流動相：CO_2，MeOH + 0.4 *i*PrNH$_2$）分離。

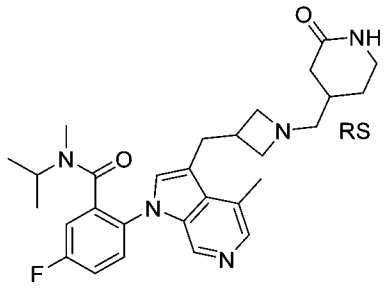
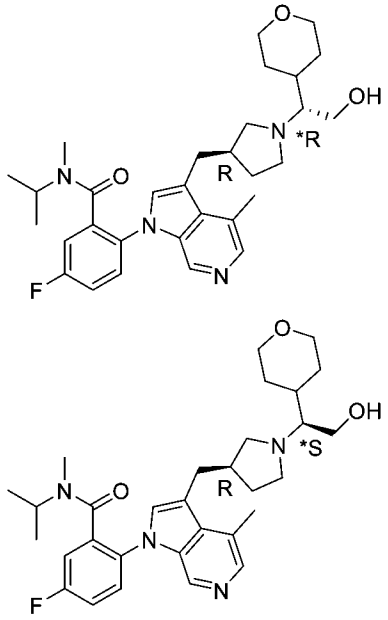
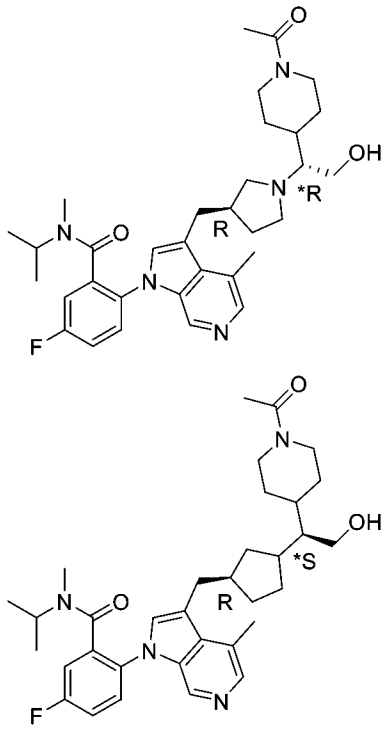
		第一級分收集為化合物 165a 並且第二級分收集為化合物 165b。
化合物166a 和 化合物166b		中間體 240 和四氫哌喃-4-甲醛將產物經由 Prep SFC（固定相：Chiralpak 大賽璐 IC 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH + 0.4 *i*$PrNH_2$）分離。第一級分收集為化合物 166a 並且第二級分收集為化合物 166b。
化合物167a 和 化合物167b		中間體242和四氫哌喃-4-甲醛將產物經由Prep SFC（固定相：Chiralpak大賽璐AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，*i*PrOH + 0.4 *i*$PrNH_2$）分離。第一級分收集為化合物167a並且第二級分收集為化合物167b。
化合物169		中間體202和7-側氧基氮雜環庚烷-4-甲醛

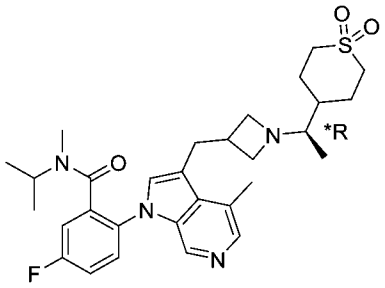
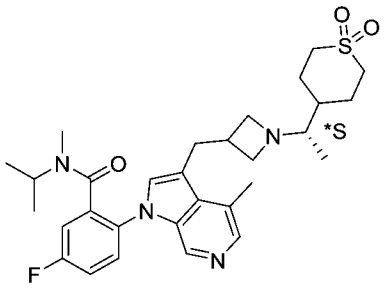
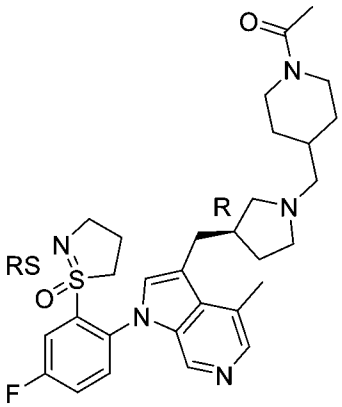
化合物169a 和 化合物169b	 	將化合物169藉由Prep SFC（固定相：Chiralcel大賽璐IH 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH + 0.4 *i*PrNH$_2$）分離。 第一級分收集為化合物169a並且第二級分收集為化合物169b。
化合物171		中間體202和1-甲基-2-側氧基哌啶-4-甲醛
化合物180a 和 化合物180b	 	中間體131a和1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙烯酮 將產物藉由Prep SFC（固定相：Chiralpak大賽璐AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH-iPrOH（50-50）+ 0.4% *i*PrNH$_2$）分離。 第一級分收集為化合物180a並且第二級分收集為化合物180b。

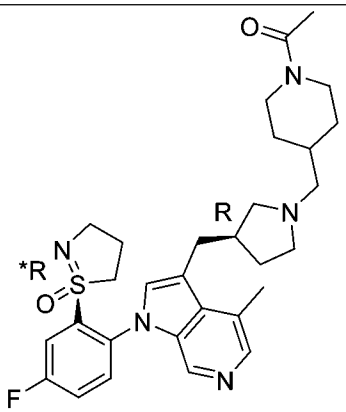
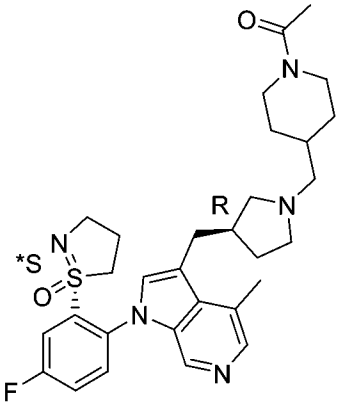
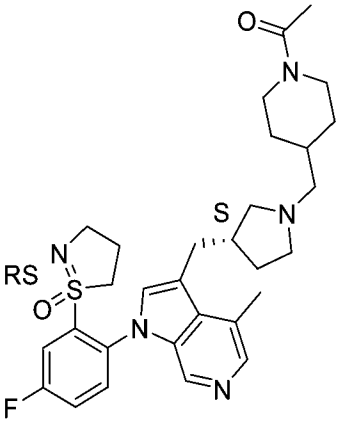
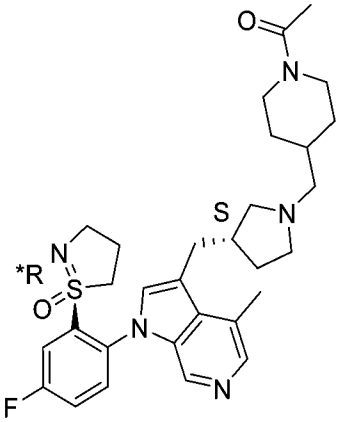
化合物181a 和 化合物181b		中間體131b和1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙烯酮 將產物藉由Prep SFC（固定相：Chiralpak大賽璐AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH-iPrOH（50-50）+ 0.4% $iPrNH_2$）分離。第一級分收集為化合物181a並且第二級分收集為化合物181b。
化合物182a 和 化合物182b		中間體131c和1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙烯酮 將產物藉由Prep SFC（固定相：Chiralpak大賽璐AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH-*i*PrOH（50-50）+ 0.4% $iPrNH_2$）分離。第一級分收集為化合物182a並且第二級分收集為化合物182b。
化合物183a 和 化合物183b		中間體131d和1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙烯酮 將產物藉由Prep SFC（固定相：Chiralpak大賽璐AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH-*i*PrOH（50-50）+ 0.4% $iPrNH_2$）分離

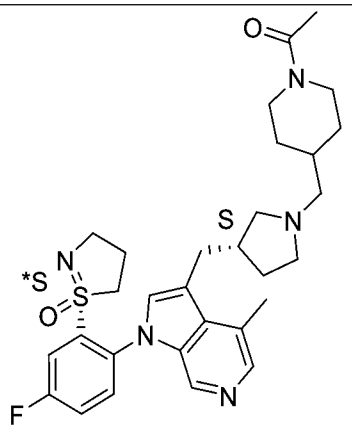
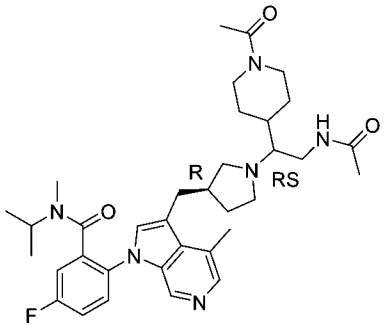
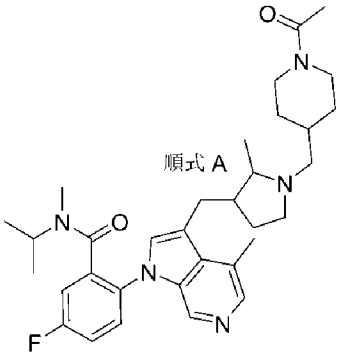
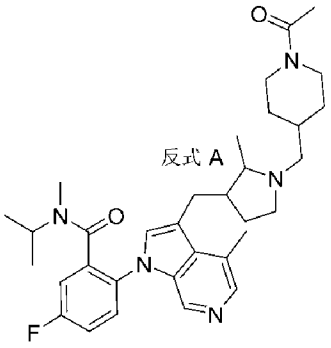
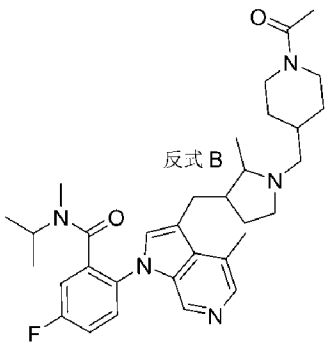
		第一級分收集為化合物183a並且第二級分收集為化合物183b。
化合物188a 和 化合物188b	 	中間體225和1-乙醯基-3-甲基哌啶-4-酮 將產物藉由Prep.HPLC（柱：SunFire C18 150*19 mm*5 um，流動相A：水（0.1% NH_4OAc），流動相B：乙腈，流速：15 mL/min，梯度條件從10% B至50%）分離。 第一級分收集為化合物188a並且第二級分收集為化合物188b。
化合物190a 和 化合物190b		中間體202和四氫呋喃-3-甲醛 將產物藉由Prep SFC（固定相：Chiralpak大賽璐AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH-*i*PrOH（50-50）+ 0.4% *i*$PrNH_2$）分離。 第一級分收集為化合物190a並且第二級分收集為化合物190b。

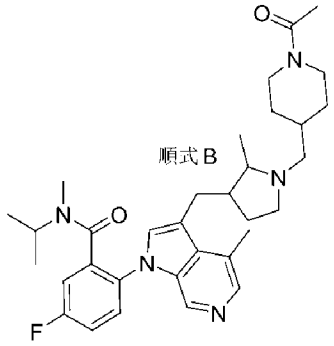
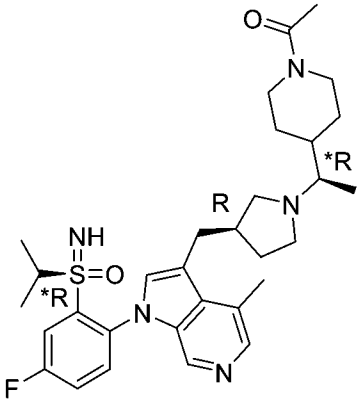
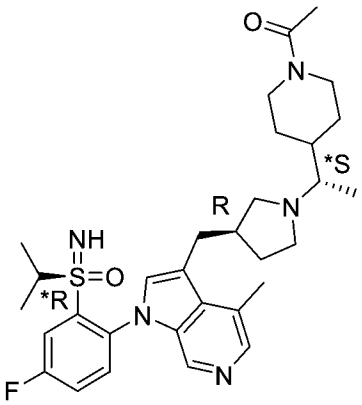
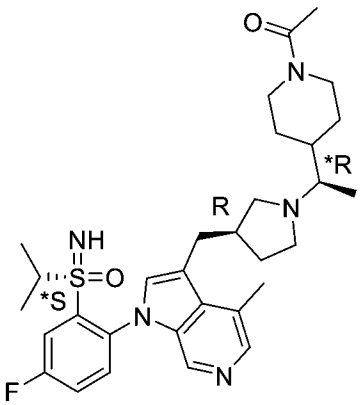
		
化合物191a 和 化合物191b		中間體25和四氫呋喃-3-甲醛將產物藉由Prep SFC（固定相：Chiralcel大賽璐IH 20 x 250 mm，流動相：CO_2，*i*PrOH + 0.4 *i*$PrNH_2$）分離。 第一級分收集為化合物191a並且第二級分收集為化合物191b。
化合物193		中間體202和環己烷甲醛
化合物194		中間體225和環己烷甲醛

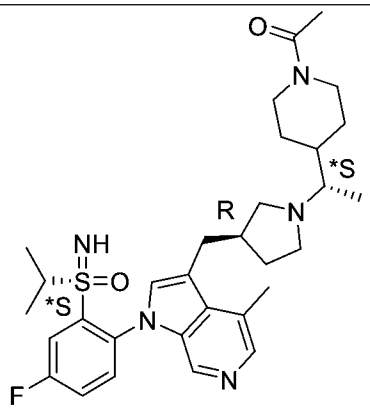
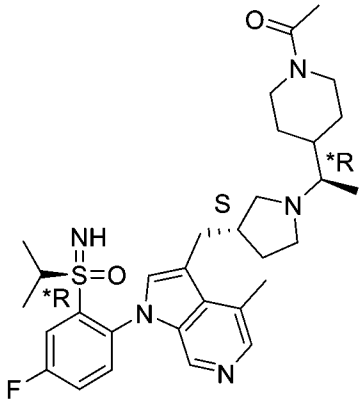
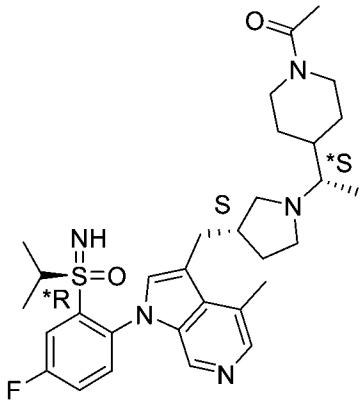
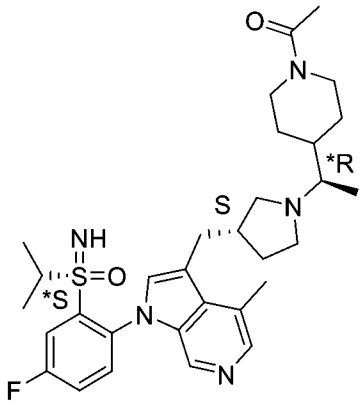
化合物196		中間體25和2-側氧基哌啶-4-甲醛
化合物198a 和 化合物198b		中間體202和259 將產物藉由Prep SFC（固定相：Chiralpak大賽璐IG 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH + 0.4 *i*$PrNH_2$）分離。 第一級分收集為化合物198a並且第二級分收集為化合物198b。
化合物206a 和 化合物206b		中間體202和266 將產物藉由Prep SFC（固定相：Chiralpak大賽璐AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH + 0.4 *i*$PrNH_2$）分離。 第一級分收集為化合物206a並且第二級分收集為化合物206b。

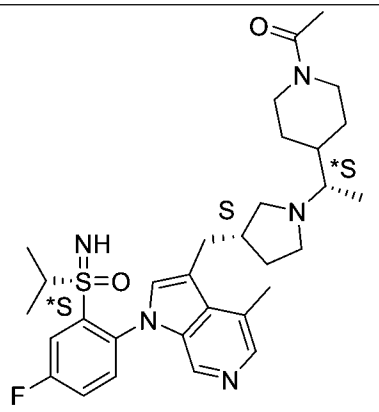
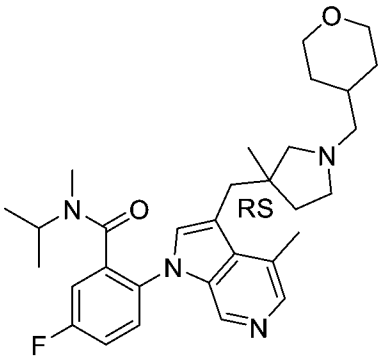
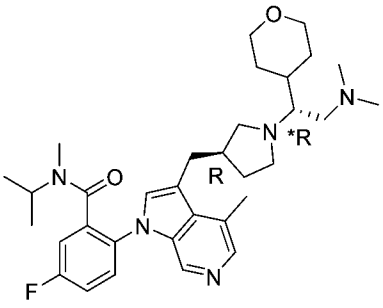
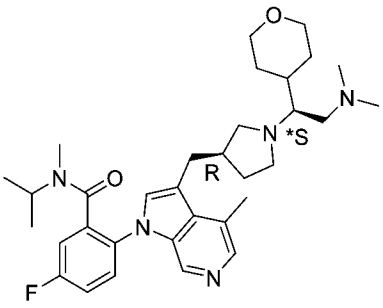
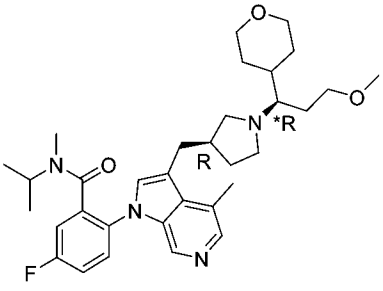
化合物213a 和 化合物213b	 	中間體25和1-(1,1-二氧化四氫-2*H*-硫代哌喃-4-基)乙-1-酮 將產物藉由SFC（分離條件：大賽璐CHIRALPAK IG（250 mm*30 mm，10 um）；流動相：A：超臨界CO_2，B：0.1% NH_3H_2O MeOH，A：B =40 : 60，以80 mL/min；柱Temp：38°C；噴嘴壓力：100巴；噴嘴Temp：60°C；蒸發器Temp：20°C；微調器Temp：25°C；波長：220 nm）分離。第一級分收集為化合物213a並且第二級分收集為化合物213b。
化合物214 化合物214a 和 化合物214b		中間體278和1-乙醯基哌啶-4-甲醛 將化合物214藉由Prep SFC（固定相：Chiralpak大賽璐AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH + 0.4 *i*$PrNH_2$）進一步分離。第一級分收集為化合物214a並且第二級分收集為化合物214b。

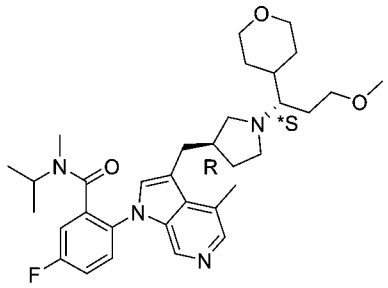
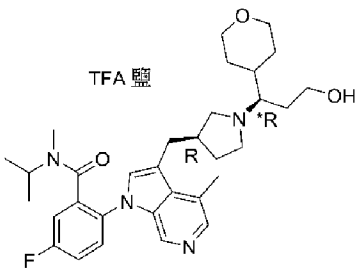
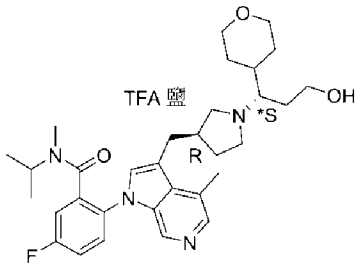
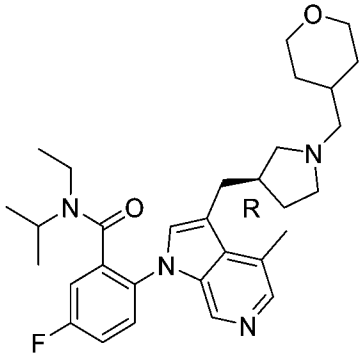
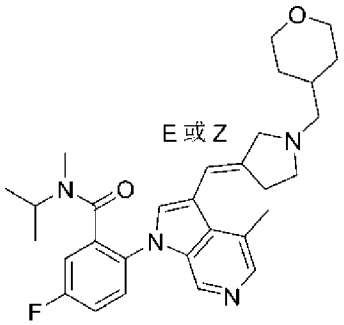
	 	
化合物224 化合物224a 和 化合物224b	 	中間體298和1-乙醯基哌啶-4-甲醛 將化合物224藉由Prep SFC（固定相：Chiralpak大賽璐AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH + 0.4 *i*PrNH$_2$）進一步分離。第一級分收集為化合物224a並且第二級分收集為化合物224b。

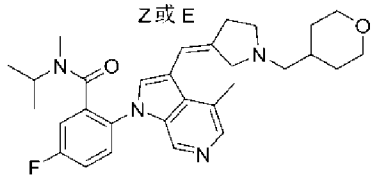
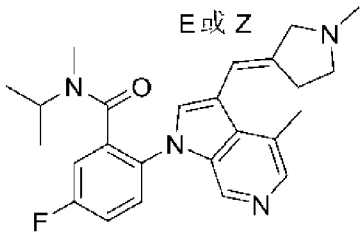
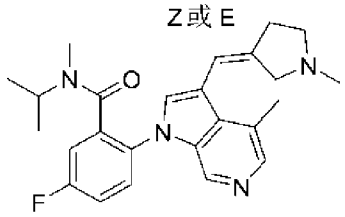
		
化合物225		中間體202和300
化合物226		化合物507和1-乙醯基哌啶-4-甲醛
化合物227		化合物508和1-乙醯基哌啶-4-甲醛
化合物228		化合物509和1-乙醯基哌啶-4-甲醛

化合物229		化合物510和1-乙醯基哌啶-4-甲醛
化合物230a 和 化合物230b		中間體311a和1-(4-乙醯基哌啶基)乙-1-酮 將產物藉由Prep SFC（固定相：Chiralpak大賽璐AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH + 0.4 *i*$PrNH_2$）分離。 第一級分收集為化合物230a並且第二級分收集為化合物230b。
化合物231a 和 化合物231b		中間體311b和1-(4-乙醯基哌啶基)乙-1-酮 將產物藉由Prep SFC（固定相：Chiralpak大賽璐AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH-*i*PrOH（50-50）+ 0.4% *i*$PrNH_2$）分離。 第一級分收集為化合物231a並且第二級分收集為化合物

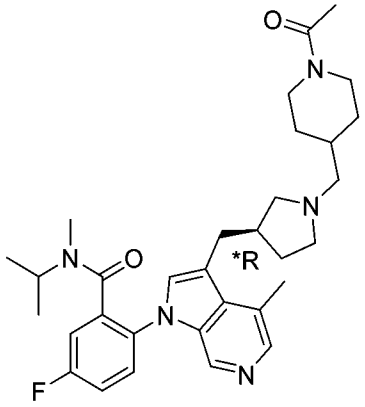
		231b。
化合物232a 和 化合物232b	 	中間體312a和1-(4-乙醯基哌啶基)乙-1-酮 將產物藉由Prep SFC（固定相：Chiralpak大賽璐AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH + 0.4 *i*$PrNH_2$）分離。 第一級分收集為化合物232a並且第二級分收集為化合物232b。
化合物233a 和 化合物233b		中間體312b和1-(4-乙醯基哌啶基)乙-1-酮 將產物藉由Prep SFC（固定相：Chiralpak大賽璐AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH-*i*PrOH（50-50）+ 0.4% *i*$PrNH_2$）分離。 第一級分收集為化合物233a並且第二級分收集為化合物

		233b。
化合物239		化合物511和四氫-2*H*-哌喃-4-甲醛
化合物240a 和 化合物240b	 	中間體202和324 將產物藉由Prep SFC（固定相：Chiralpak大賽璐IG 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH + 0.4 *i*PrNH$_2$）分離。 第一級分收集為化合物240a並且第二級分收集為化合物240b。
化合物252a 和 化合物252b		中間體202和334 將產物藉由手性Prep.HPLC（分離條件：柱：Chiralpak IA 5 um 30 * 250 mm；流動相：已烷 : 異丙醇 = 90 ：10，以25 mL/ min；Temp：30°C；波長：254 nm）

		分離。 第一級分收集為化合物252a並且第二級分收集為化合物252b。
化合物253a 和 化合物253b	 	中間體202和335 將產物藉由手性Prep.HPLC（分離條件：柱：Chiralpak IA 5 um 30 * 250 mm；流動相：己烷 : EtOH = 80 : 20，以25 mL/ min；Temp：30°C；波長：254 nm）分離。 第一級分收集為化合物253a並且第二級分收集為化合物253b。
化合物257		中間體338和四氫-2*H*-哌喃-4-甲醛
化合物523a（E或Z，未確定） 和 化合物523b（Z或E，未確定）		中間體399和四氫-2*H*-哌喃-4-甲醛

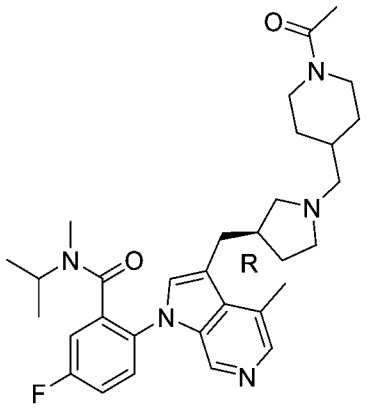
		
化合物524a （E或Z，未確定） 和 化合物524b （Z或E，未確定）	 	中間體399和37%甲醛水溶液

化合物50的製備：



【0509】向化合物 381（70 mg，0.102 mmol）和 DIEA（79 mg，0.61 mmol）在 DCM（4 mL）中的溶液中添加乙酸酐（52 mg，0.51 mmol）。在 r.t.下攪拌 4 小時之後，將反應混合物濃縮，並且將殘餘物藉由 Prep-HPLC 純化：沃特世（Waters）Xbridge C18 5 µm 19*150 mm。流動相 A：在水中的 0.1% NH_4OH + 10 mM NH_4HCO_3。B：CH_3CN，梯度從 0% B 至 100% B。收集純級分並凍乾，得到呈白色固體的化合物 50（50 mg，88%產率）。

化合物51的製備：



【0510】 在0°C下，向化合物485（1.04 g，95%純度，1.95 mmol）在DCM（10 mL）中的溶液中添加乙醯氯（160 mg，2.05 mmol）和三乙胺（592 mg，5.85 mmol）。在室溫下攪拌2小時之後，將所得混合物傾倒於水中並用二氯甲烷（20 mL）萃取兩次。將合併的有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，得到粗製產物，將其藉由prep HPLC（柱：Xbrige C18 150*19 mm*5 um，流動相A：水（0.1% NH_4HCO_3），流動相B：乙腈，流速：15 mL/min，梯度條件從15% B至60% B）純化。將收集的級分凍乾，產生呈白色固體的化合物51（1.25 g，99.8%純度，74.9%產率）。

【0511】 替代性地，化合物51也可以用以下程序製備：

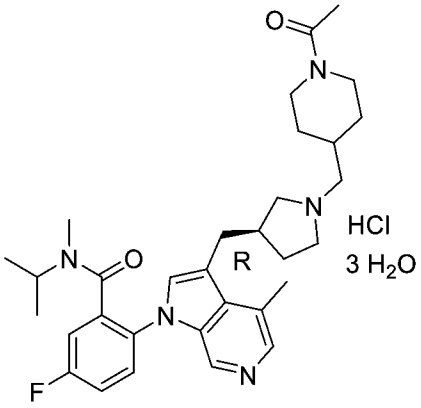
【0512】 將中間體202（作為.2TFA鹽）（0.20，0.49 mmol）和1-乙醯基哌啶-4-甲醛（0.097 g，0.62 mmol）溶解在MeOH（5.5 mL）中。在環境溫度下攪拌約5 min之後，添加固體$NaCNBH_3$（0.039 g，0.62 mmol）。將所得混合物在環境溫度下攪拌約2 h，之後添加sat. $NaHCO_3$水溶液。然後，將大部分MeOH蒸發至乾燥，並且添加DCM。用1 M NaOH水溶液將水層的pH調整至pH > 10。分離各層，並且將水層再用DCM萃取三次。將有機層合併，經Na_2SO_4乾燥，過濾並蒸發。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用從0%至10%的在二氯甲烷中的甲醇（在MeOH中 + 1% 7 N NH_3）洗脫）純化，產生化合物51（0.060 g，0.11 mmol，35%產率）。

【0513】將化合物51（源自經由中間體202的途徑；0.051 g，純度 99.7%，LC/MS方法32）溶解在2-3滴的乙酸異丙酯（IPAC）中，之後將所得溶液在45°C下攪拌約5 h。接下來，使混合物在環境溫度下攪拌48 h，之後將其過濾，獲得白色固體材料。熔點（經由DSC）：$T_{開始}$ = 121.6°C。

【0514】將化合物51（（源自經由中間體202的途徑；約1 g，98.7%純度，LC/MS方法33）溶解在環戊基甲醚（CPME）（3 mL）中，之後緩慢添加庚烷（2 mL），之後添加約10 mg晶種。接下來，添加1 mL庚烷，並且將混合物攪拌20 h，之後將懸浮液過濾，產生固體材料，將其在40°C下真空乾燥（96%產率）。

【0515】採用手性SFC方法1來匹配藉由採用化合物485或中間體202的途徑獲得的化合物51的立體化學；保留時間 = 4.73-4.77 min。

化合物51a的製備：

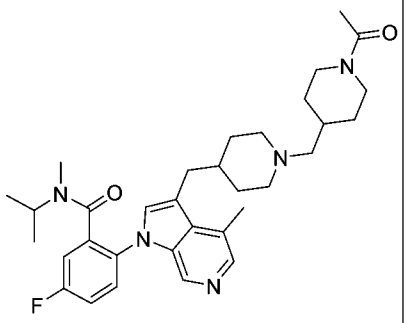
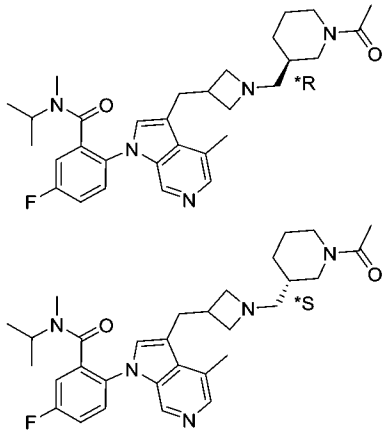
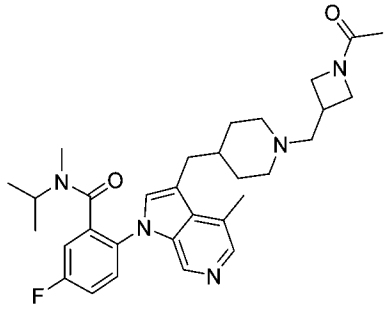


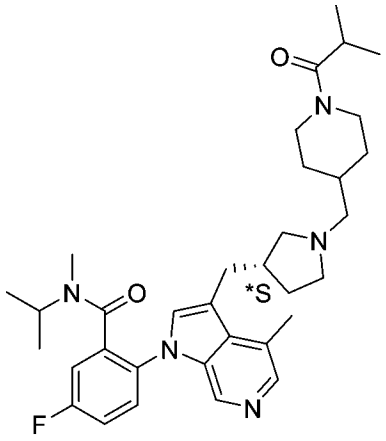
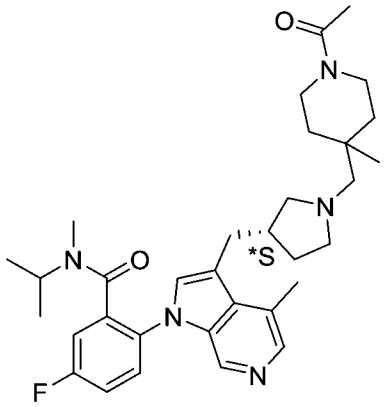
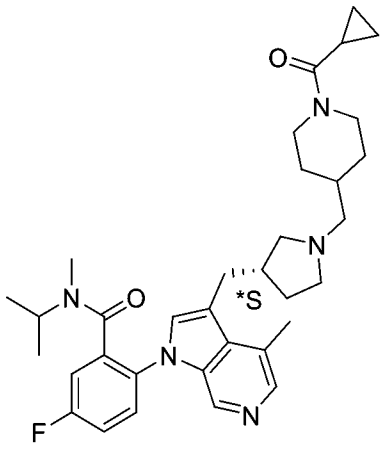
【0516】將化合物51（0.50 g，0.91 mmol，純度95.2%（藉由LC/MS方法32確定））溶解在丙酮（0.50 mL）中並攪拌，產生澄清溶液。接下來，如下製備在丙酮中的溶液1 M HCl：將1 mL濃縮HCl水溶液添加至11 mL丙酮中。然後，添加1 M HCl在丙酮（0.92 mL，1當量）中的溶液，保持溶液。將溶液在環境溫度下攪拌約30-60 min，之後添加庚烷（5.0 mL）。接下來，添加丙酮（3.0 mL）。發起劇烈攪動，並且將混合物攪拌過夜。然後，獲得精細白色懸浮液，並且將懸浮液過濾。將固體用庚烷沖洗並乾燥，產生呈白色固體的作為單HCl三水合物

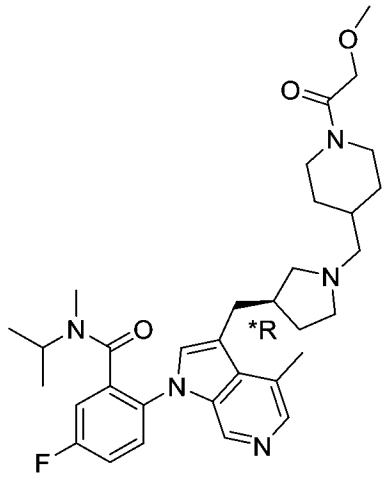
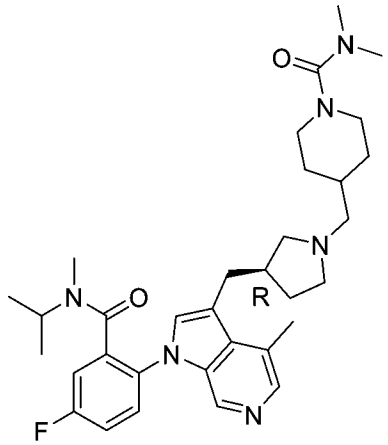
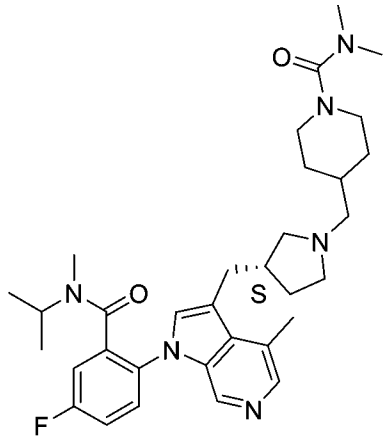
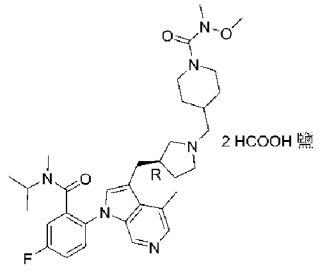
鹽的化合物51a（0.48 g，產率78%）。熔點（經由DSC）：$T_{開始}$ = 139°C

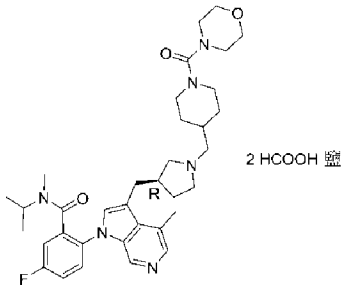
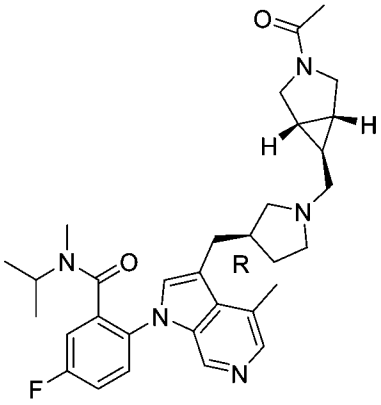
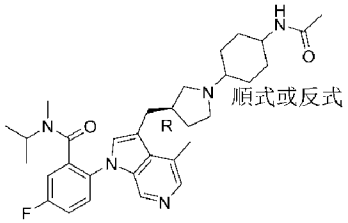
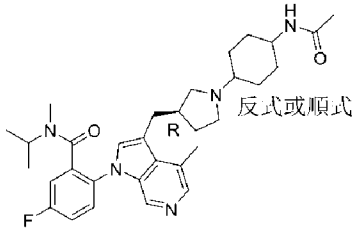
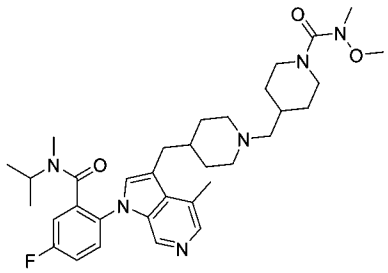
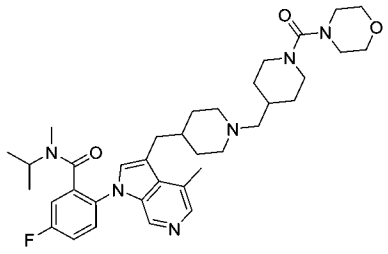
藉由如針對化合物51所述之類似方法合成以下化合物

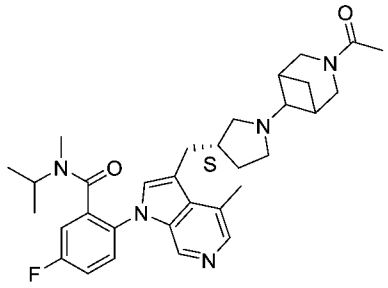
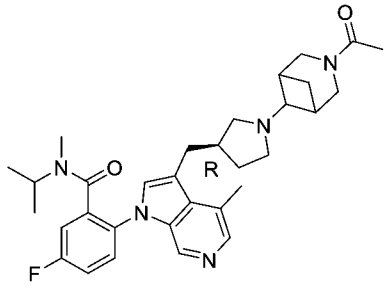
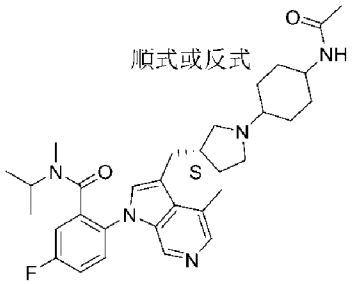
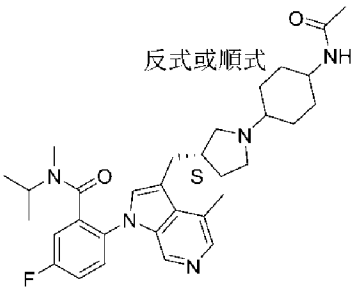
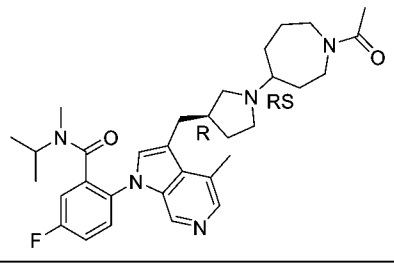
【0517】 替代性地，化合物也可以藉由以下方法純化：prep. HPLC：（柱：沃特世Sunfire C18 5 μm，19*150 mm，流動相A：水（0.1% HCOOH），流動相B：乙腈，流速：17 mL/min，梯度條件從0% B至20% B）。

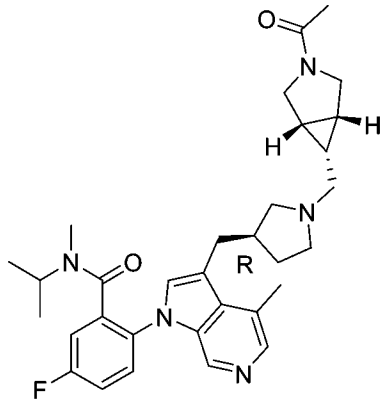
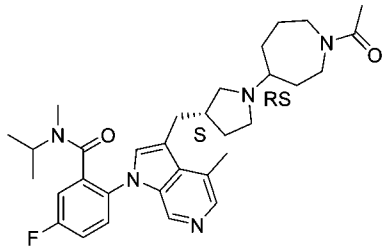
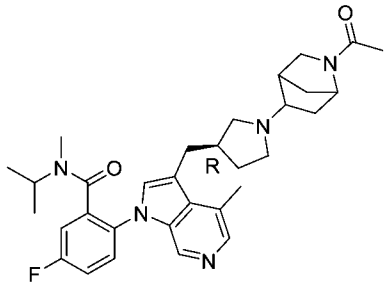
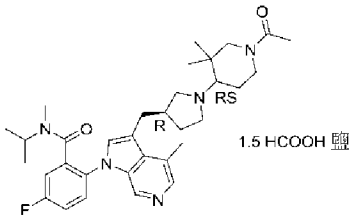
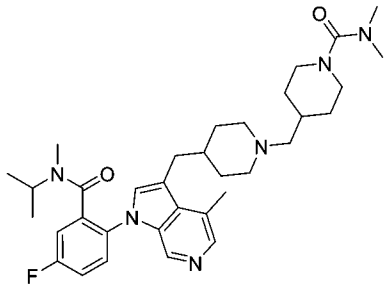
化合物編號	結構	起始材料
化合物58		化合物433和乙醯氯
化合物90a 和 化合物90b		化合物431和乙醯氯 經由Prep SFC（固定相：Chiralpak大賽璐AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，iPrOH + 0.4 $iPrNH_2$）進行純化第一級分收集為化合物90a並且第二級分收集為化合物90b
化合物102		化合物436和乙醯氯

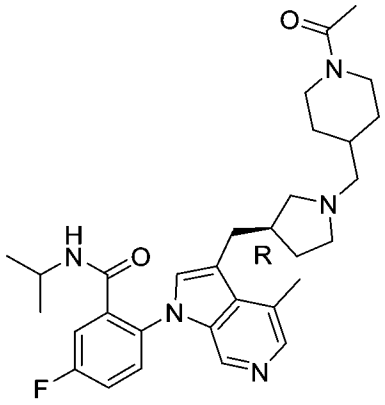
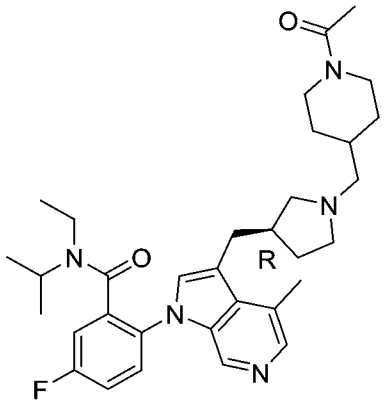
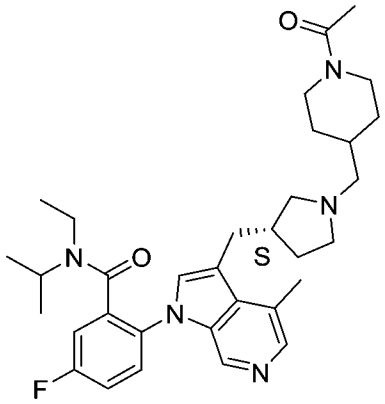
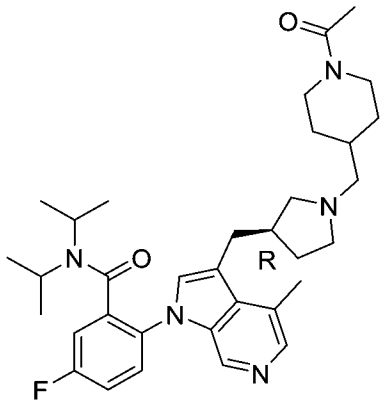
化合物編號	結構	起始材料
化合物121		化合物485和異丁醯氯
化合物122		化合物445和乙醯氯
化合物135		化合物485和環丙烷甲醯氯

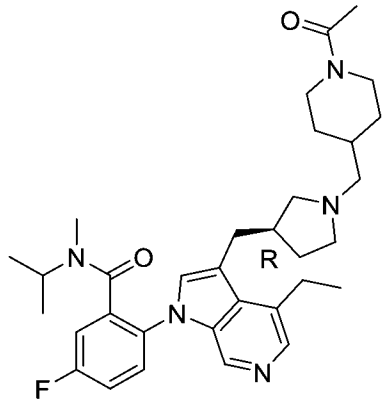
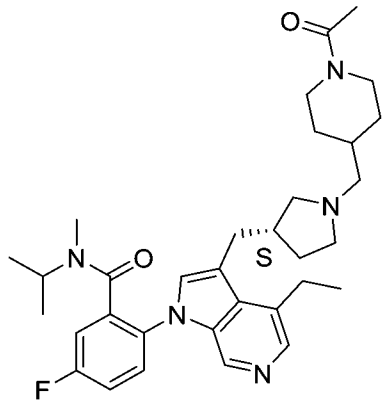
化合物編號	結構	起始材料
化合物136		化合物381和2-甲氧基乙醯氯
化合物149		化合物448和二甲基胺基甲醯氯
化合物170		化合物451和二甲基胺基甲醯氯
化合物173		化合物448和甲氧基(甲基)胺基甲醯氯

化合物編號	結構	起始材料
化合物174		化合物448和味啉-4-甲醯氯
化合物187		化合物455和乙醯氯
化合物200		化合物406b和乙醯氯
化合物201		化合物406a和乙醯氯
化合物203		化合物433和甲氧基(甲基)胺基甲醯氯
化合物204		化合物433和味啉-4-甲醯氯

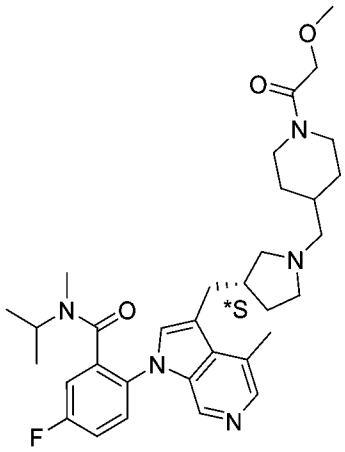
化合物編號	結構	起始材料
化合物208		化合物462和乙醯氯
化合物209		化合物463和乙醯氯
化合物210		化合物465和乙醯氯
化合物211		化合物464和乙醯氯
化合物216		化合物467和乙醯氯

化合物編號	結構	起始材料
化合物220		化合物470和乙醯氯
化合物222		化合物471和乙醯氯
化合物223		化合物472和乙醯氯
化合物234		化合物473和乙醯氯
化合物235		化合物433和二甲基胺基甲醯氯

化合物編號	結構	起始材料
化合物238		化合物474和乙醯氯
化合物255		化合物480和乙醯氯
化合物256		化合物481和乙醯氯
化合物258		化合物482和乙醯氯

化合物編號	結構	起始材料
化合物259		化合物483和乙醯氯
化合物260		化合物484和乙醯氯

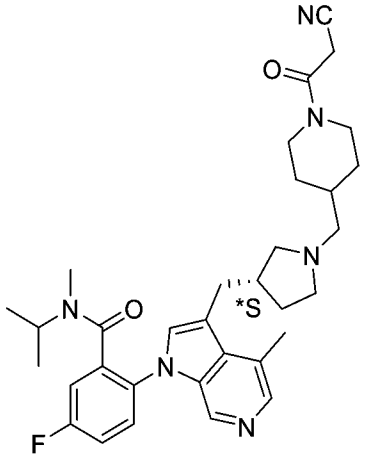
化合物59的製備：



【0518】向化合物 485（70 mg，0.138 mmol）、甲氧基乙酸（18.7 mg，0.208 mmol）和 DIPEA（0.07 mL，0.42 mmol）在 DCM（4.2 mL）中的混合物中添加 HATU（78.9 mg，0.208 mmol）。在 rt 下攪拌 16 小時之後，將反應混合物濃縮，並且將殘餘物藉由 Prep.HPLC（柱：沃特世 Xbridge C18 5 μm，19*150 mm，流動相 A：水（0.1% NH_3H_2O + 10 mM NH_4HCO_3），流動相 B：乙腈，流速：17 mL/min，

梯度條件從 30% B 至 50% B）純化。收集純級分並凍乾至乾燥，得到化合物 59（65 mg，79.6%產率）。

化合物60的製備：

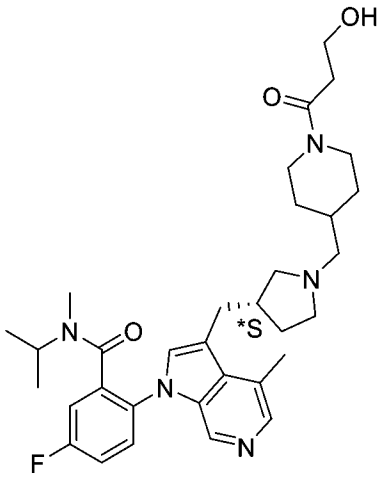
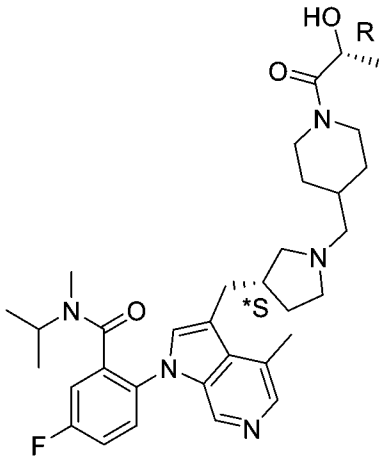
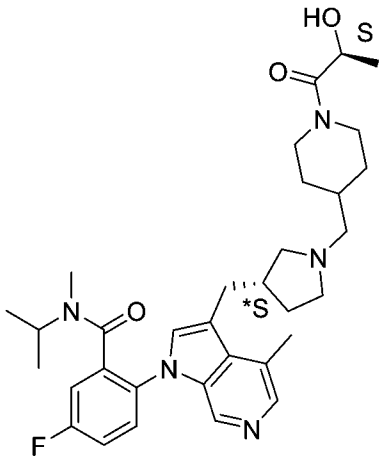


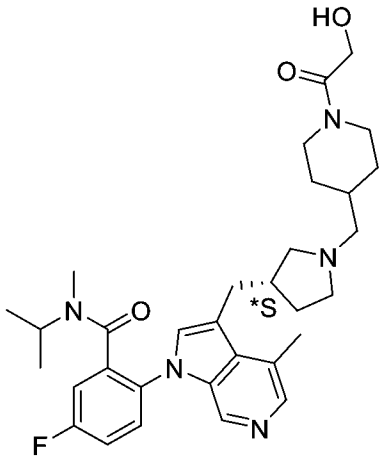
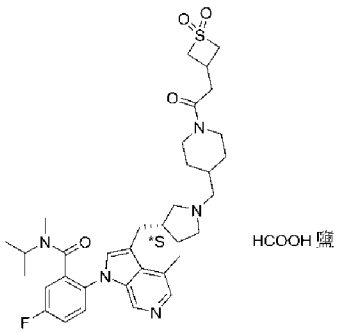
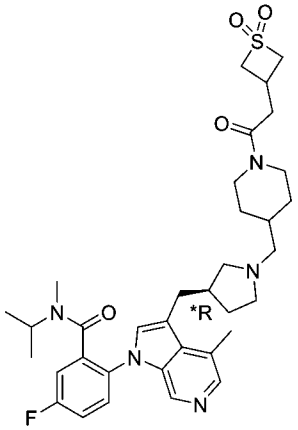
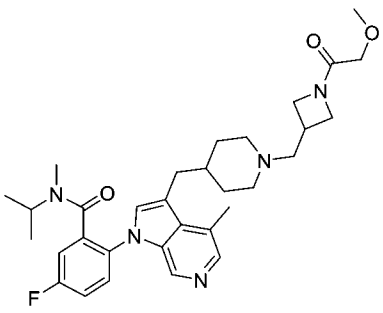
【0519】向化合物 485（70 mg，0.138 mmol）、氰基乙酸（17.7 mg，0.208 mmol）和 DIPEA（0.07 mL，0.415 mmol）在 DCM（5 mL）中的混合物中添加 HATU（78.9 mg，0.208 mmol）。在 RT 下攪拌 16 小時之後，將反應混合物濃縮，並且將殘餘物藉由 Prep.HPLC（柱：沃特世 Xbridge C18 5 μm，19*150 mm，流動相 A：水（0.1% NH_3H_2O + 10 mM NH_4HCO_3），流動相 B：乙腈，流速：17 mL/min，梯度條件從 30% B 至 50% B）純化。收集純級分並凍乾至乾燥，得到化合物 60（65 mg，81%產率）。

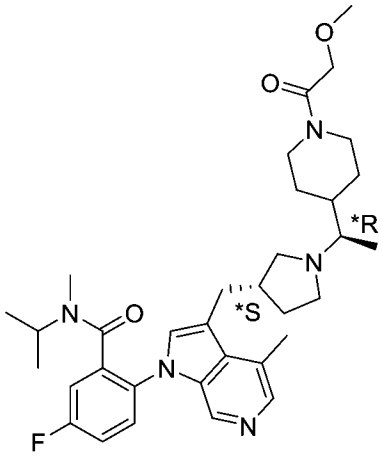
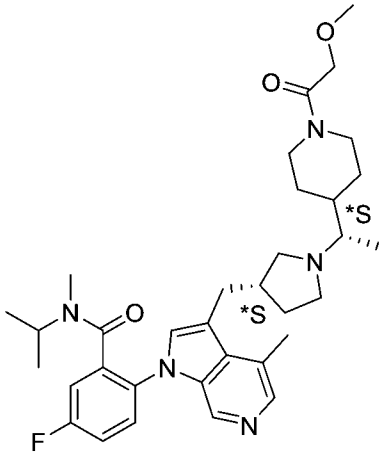
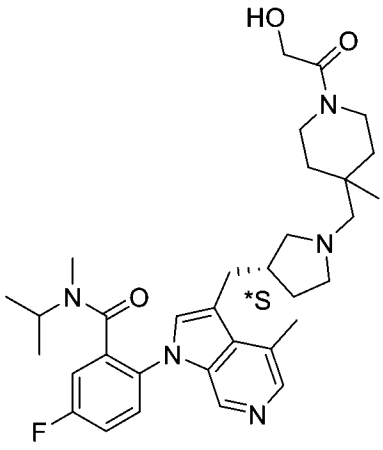
藉由如針對化合物60所述之類似方法合成以下化合物

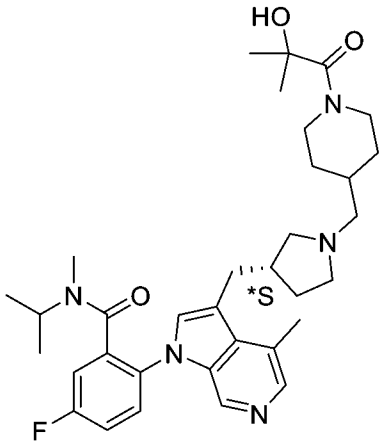
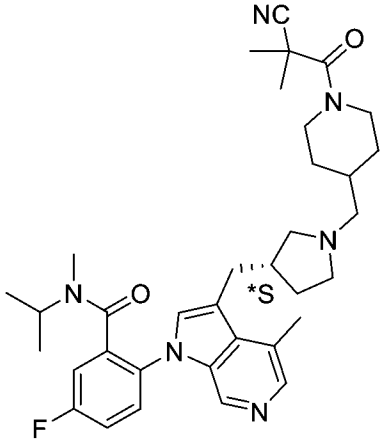
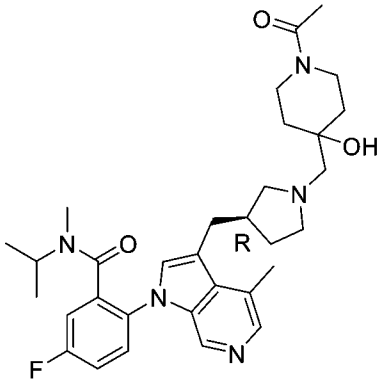
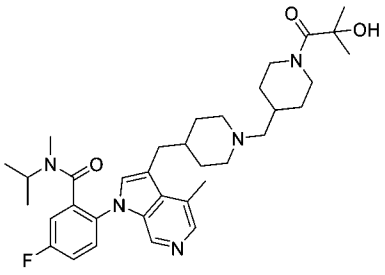
【0520】替代性地，純化也可以使用以下方法進行：Prep. HPLC（柱：Xbrige C18 150*19 mm*5 um，流動相A：水（0.1% HCOOH），流動相B：乙腈，流速：15 mL/min，梯度條件從5% B至60% B）

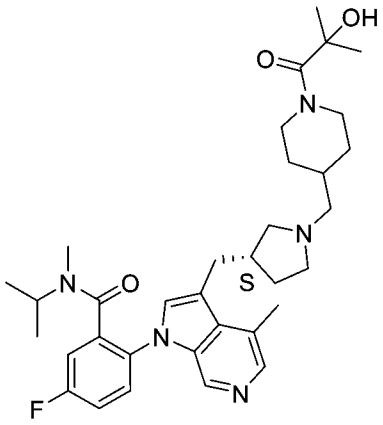
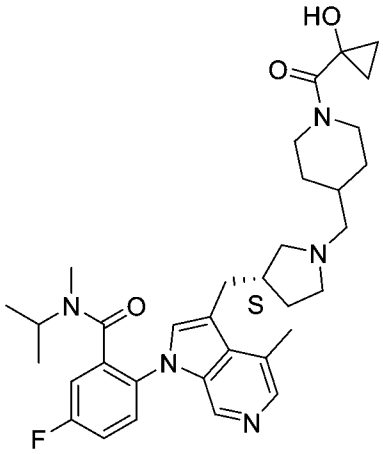
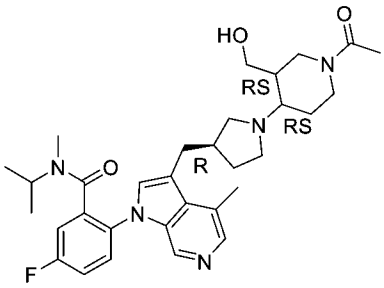
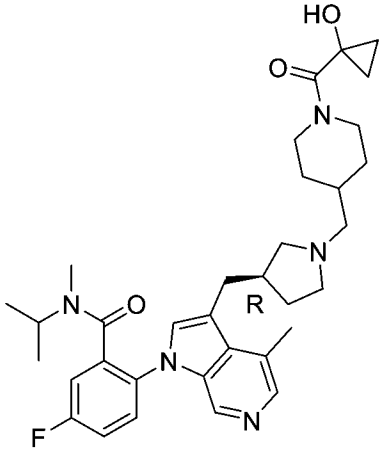
化合物編號	結構	起始材料

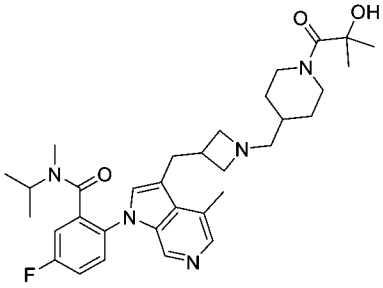
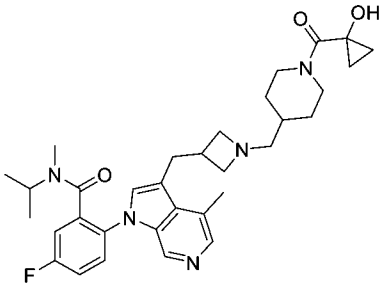
化合物編號	結構	起始材料
化合物82		化合物485和3-羥基丙酸
化合物85		化合物485和(*R*)-2-羥基丙酸
化合物86		化合物485和 (*S*)-2-羥基丙酸

化合物編號	結構	起始材料
化合物87		化合物485和2-羥基乙酸
化合物106		化合物485和2-(1,1-二氧化硫雜環丁烷-3-基)乙酸
化合物108		化合物381和2-(1,1-二氧化硫雜環丁烷-3-基)乙酸
化合物111		化合物436和2-甲氧基乙酸

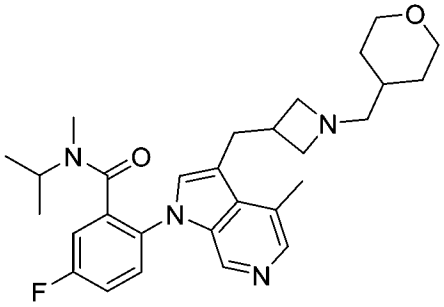
化合物編號	結構	起始材料
化合物117a		化合物442和2-甲氧基乙酸
化合物117b		化合物443和2-甲氧基乙酸
化合物123		化合物445和2-羥基乙酸

化合物編號	結構	起始材料
化合物125		化合物485和2-羥基-2-甲基丙酸
化合物126		化合物485和2-氰基-2-甲基丙酸
化合物177		化合物454和乙酸
化合物237		化合物433和2-羥基-2-甲基丙酸

化合物編號	結構	起始材料
化合物244		化合物451和2-羥基-2-甲基丙酸
化合物245		化合物451和1-羥基環丙烷-1-甲酸
化合物248		化合物479和乙酸
化合物249		化合物448和1-羥基環丙烷-1-甲酸

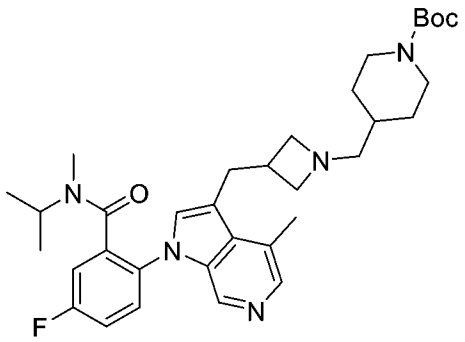
化合物編號	結構	起始材料
化合物250		化合物429和2-羥基-2-甲基丙酸
化合物251		化合物429和1-羥基環丙烷-1-甲酸

化合物61的製備：



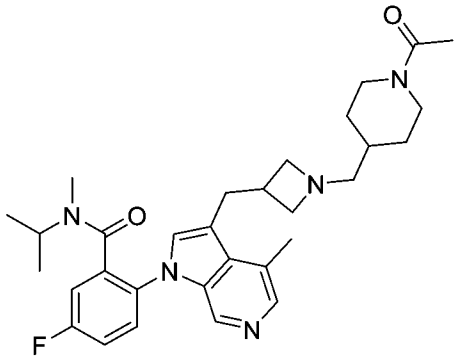
【0521】向中間體25（0.082 g，0.21 mmol）在1,2-DCE（2.0 mL）中的溶液中添加四氫哌喃-4-甲醛（0.028 g，0.25 mmol），並且之後添加$NaBH(OAc)_3$（0.062 g，0.29 mmol）。在環境溫度下攪拌過夜之後，添加另一批的四氫哌喃-4-甲醛（0.028 g，0.25 mmol）和$NaBH(OAc)_3$（0.062 g，0.29 mmol）。在再攪拌1.5 h之後，添加1 M NaOH水溶液，之後添加DCM。分離各層，並且將水層用DCM萃取4次。將有機層合併，經Na_2SO_4乾燥，過濾並蒸發。將殘餘物藉由RP製備型HPLC（固定相：RP Xbridge Prep C18 OBD-5 μm，50 x 250 mm，流動相：在水中的0.5% NH_4HCO_3溶液，CH_3CN）純化，在凍乾之後產生呈白色蓬鬆粉末的化合物61（0.058 g，57%產率）。

化合物62的製備：



【0522】 向中間體25（0.18 g，0.45 mmol）在1,2-DCE（4.2 mL）中的溶液中添加*N*-Boc-哌啶-4-甲醛（0.11，0.54 mmol），並且之後添加$NaBH(OAc)_3$（0.13 g，0.63 mmol）。在環境溫度下攪拌過夜之後，添加DCM和1 M NaOH水溶液。分離各層，並且將水層再用DCM萃取4次。將有機層合併，經Na_2SO_4乾燥，過濾並蒸發。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用從0%至10%的在二氯甲烷中的甲醇（在MeOH中 + 1% 7 N NH3）洗脫）純化，產生呈泡沫的化合物62（0.25 g，94%產率）。

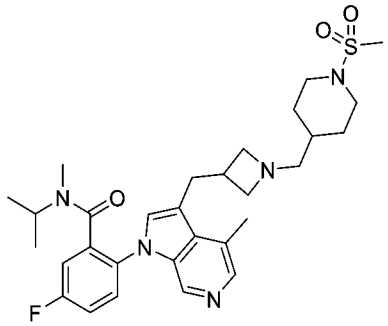
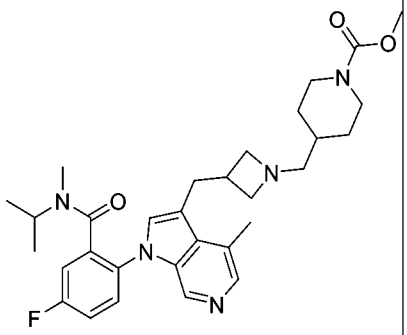
化合物63的製備：



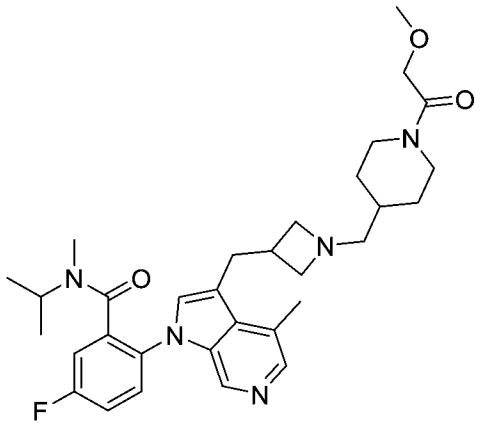
【0523】 向化合物 62（0.25 g，0.42 mmol）在 DCM（5 mL）中的溶液中添加 TFA（5 mL）。在環境溫度下攪拌 2 h 之後，將反應混合物蒸發至乾燥，並且將殘餘物作為在 MeOH 中的溶液施加至 SiliaBond®丙基磺酸樹脂。將柱用 MeOH 洗脫（8 個級分），之後用在 MeOH 中的 3.5 N NH_3 洗脫（8 個級分）。將含有產物的級分合並且蒸發，產生中間體，將其溶解在 DCM（3.6 mL）中。將溶液在冰浴中冷卻至 0°C，並且添加 DIPEA（0.13 mL，0.76 mmol），之後添加 Ac_2O（0.06 mL，0.63 mmol）。將所得混合物在環境溫度下攪拌 2 h，之後

LC/MS 顯示出起始材料的完全轉化。然後，添加 sat. $NaHCO_3$ 水溶液。將所得混合物在 1 M NaOH 水溶液與 DCM 之間分配。將水層用 DCM 萃取 5 次，並且將有機層合併 經 Na_2SO_4 乾燥 過濾並蒸發至乾燥 將殘餘物藉由 RP 製備型 HPLC（固定相：RP Xbridge Prep C18 OBD-5 μm，50 x 250 mm，流動相：在水中的 0.5% NH_4HCO_3 溶液，CH_3CN）純化，在凍乾之後產生呈白色蓬鬆粉末的化合物 63（0.046 g，68%產率）。

藉由如針對化合物63所述之類似方法合成以下化合物

化合物編號	結構	起始材料
化合物64		化合物62和甲烷磺醯氯
化合物65		化合物62和氯甲酸甲酯

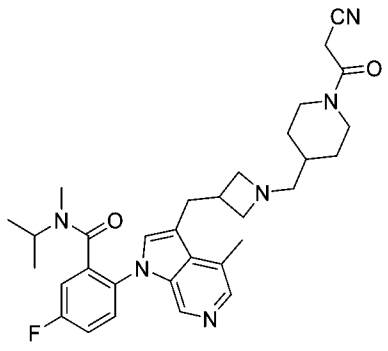
化合物66的製備：



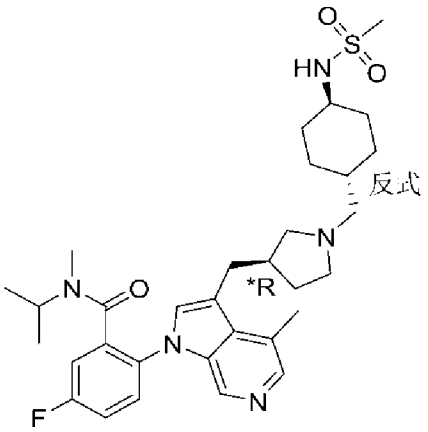
【0524】向化合物62（450 mg，0.760 mmol）在無水二氯甲烷（4 mL）中的溶液中添加三氟乙酸（4 mL）。在25°C下攪拌30分鐘之後，將反應混合物減壓濃縮，產生殘餘物，將其用二氯甲烷（80 mL）稀釋且用10% NaOH水溶液（50 mL）鹼化至pH = 14。將混合物用二氯甲烷（60 mL x 3）萃取，並且將合併的有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並減壓濃縮，產生呈白色固體的粗製產物（260 mg，粗製物），將其不經進一步純化而用於下一步驟。向粗製產物（100 mg，0.203 mmol）和2-甲氧基乙酸（18.3 mg，0.203 mmol）在無水二氯甲烷（3 mL）中的溶液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺（31.5 mg，0.244 mmol）。在攪拌下將HATU（77.3 mg，0.203 mmol）添加至混合物中，然後將反應混合物在25°C下攪拌1 h。將反應混合物用二氯甲烷（20 mL）稀釋，添加水（30 mL）。將混合物用二氯甲烷（20 mL x 3）萃取。將合併的有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並減壓濃縮，產生殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱：菲羅門Gemini-NX C18 75*30 mm*3 um，流動相A：水（0.05% NH_3H_2O + 10 mM NH_4HCO_3），流動相B：乙腈，流速：25 mL/min，梯度條件從28% B至58% B）純化。收集純級分並且真空蒸發溶劑。將殘餘物在乙腈（2 mL）與水（10 mL）之間分配。將混合物凍乾至乾燥，產生呈白色粉末的化合物66（50.0 mg，99.4%純度，43.4%產率）。

藉由如針對化合物66所述之類似方法合成以下化合物

化合物編號	結構	起始材料

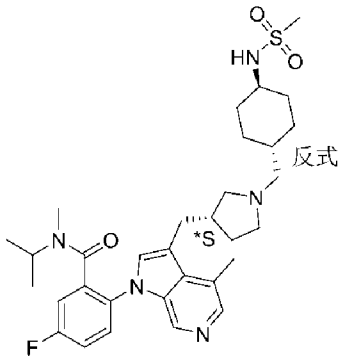
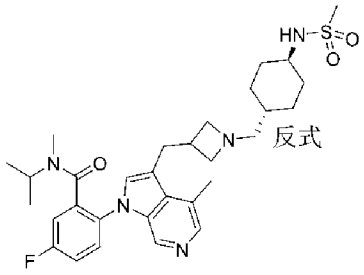
化合物編號	結構	起始材料
化合物67		化合物62和氰基乙酸

化合物68的製備：

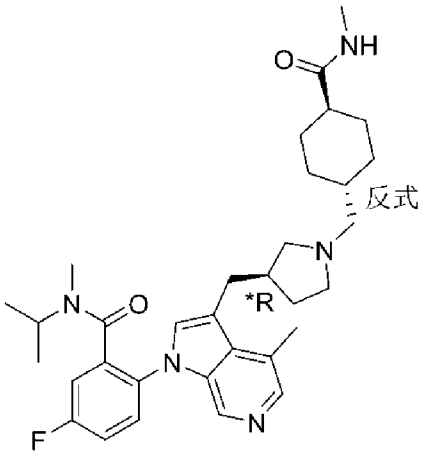


【0525】 在0°C下，向化合物488（380 mg，0.6 mmol）和三乙胺（500 mg，4.94 mmol）在無水二氯甲烷（10 mL）中的溶液中逐滴添加甲烷磺醯氯（500 mg，4.37 mmol）。將反應混合物溫熱至r.t.並攪拌2小時。將反應混合物用碳酸氫鈉飽和溶液（20 mL）和H_2O（20 mL）淬滅，並用二氯甲烷（30 mL x 3）萃取。將合併的有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並減壓濃縮，產生粗製產物，將其藉由製備型HPLC（柱：菲羅門Gemini-NX C18 75*30 mm*3 um，流動相A：水（0.04% NH_3H_2O + 10 mM NH_4HCO_3），流動相B：乙腈，流速：25 mL/min，梯度條件從33% B至63% B）純化。收集純級分並且真空蒸發溶劑。將殘餘物在乙腈（2 mL）與水（10 mL）之間分配。將混合物凍乾至乾燥，產生呈白色粉末的期望化合物（150 mg，97.9%純度，41%產率）。

藉由如針對化合物68所述之類似方法合成以下化合物

化合物編號	結構	起始材料
化合物69		中間體27和甲烷磺醯氯
化合物115		化合物441和甲烷磺醯氯

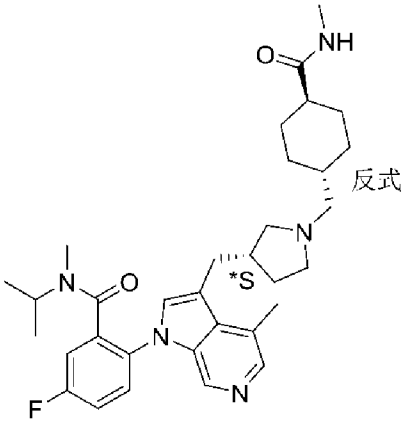
化合物70的製備：



【0526】將中間體26（75 mg，0.184 mmol）、DMF（4 mL）、中間體116（75 mg，0.230 mmol）、碳酸銫（180 mg，0.552 mmol）和碘化鉀（7 mg，0.042 mmol）添加至50 mL圓底燒瓶中。在用N_2脫氣之後，將反應混合物加熱並在100°C下攪拌過夜。將反應混合物傾倒於水（10 mL）中，並用DCM（10 mL x 3）萃取。將合併的有機萃取物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並減壓濃縮至乾燥，產生粗製產物，將其藉由prep.HPLC（菲羅門Gemini-NX C18 75*30 mm*3 um，流動相A：水（0.05% NH_3H_2O + 10 mM NH_4HCO_3），流動相B：乙腈，流速：25 mL/min，

梯度條件從32% B至62% B）純化。收集純級分，並且真空蒸發溶劑，產生殘餘物。將殘餘物在乙腈（2 mL）與水（10 mL）之間分配。將溶液凍乾至乾燥，產生呈黃色固體的化合物70（34.27 mg，98.3%純度，33%產率）。

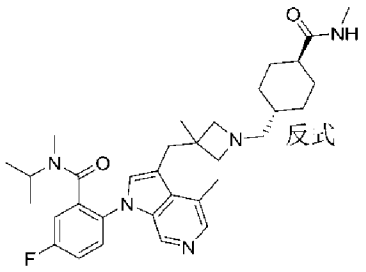
化合物71的製備：



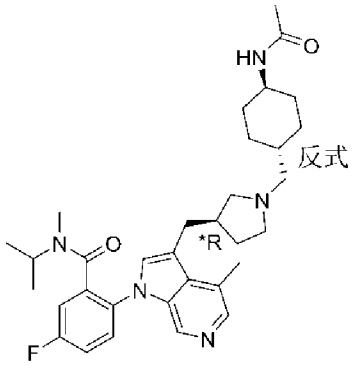
【0527】將中間體 27（75 mg，0.184 mmol）、中間體 116（75 mg，0.230 mmol）、碳酸銫（180 mg，0.552 mmol）和碘化鉀（7 mg，0.042 mmol）在 DMF（4 mL）中的混合物中用 N_2 脫氣，並且將反應混合物加熱並在 100°C 下攪拌過夜。在冷卻至室溫之後，將反應混合物傾倒於水（10 mL）中，並用 DCM（10 mL x 3）萃取。將合併的有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並減壓濃縮至乾燥，產生粗製產物，將其藉由 prep.HPLC（月旭 Xtimate C18 150*30 mm*5 um，流動相 A：水（0.05% NH_3H_2O + 10 mM NH_4HCO_3），流動相 B：乙腈，流速：35 mL/min，梯度條件從 25% B 至 55% B）純化。收集純級分，並且真空蒸發溶劑，產生殘餘物。將殘餘物在乙腈（2 mL）與水（10 mL）之間分配。將溶液凍乾至乾燥，產生呈黃色固體的化合物 71（33 mg，96.1%純度，30.7%產率）。

藉由如針對化合物71所述之類似方法合成以下化合物

化合物編號	結構	起始材料

化合物編號	結構	起始材料
化合物140		化合物506和中間體116

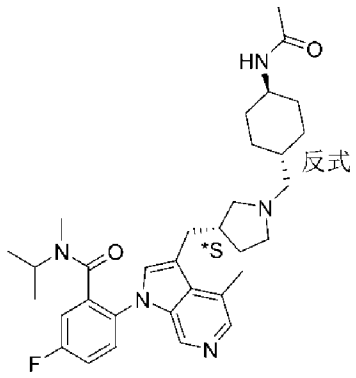
化合物72的製備：



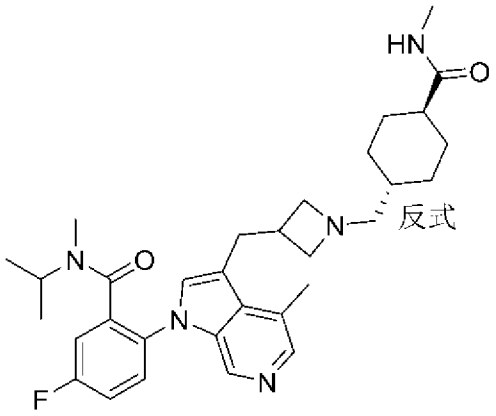
【0528】 將三乙胺（80.0 mg，0.791 mmol）添加至化合物 488（80 mg，0.126 mmol）在二氯甲烷（3.0 mL）中的溶液中。然後添加乙酸酐（20.0 mg，0.196 mmol）。在 25°C 下攪拌 30 分鐘之後，將反應混合物懸浮於 $NaHCO_3$ 水溶液（30 mL）中，並用二氯甲烷（20 mL x 2）萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並減壓濃縮，產生殘餘物，將其藉由 prep.HPLC（柱：菲羅門 Gemini-NX C18 75*30 mm*3 um，流動相 A：水（0.05% NH_3H_2O + 10 mM NH_4HCO_3），流動相 B：乙腈，流速：25 mL/min，梯度條件從 46% B 至 76% B）純化。收集純級分並且真空蒸發溶劑。將殘餘物重懸於水（10 mL）中，並且將所得混合物凍乾至乾燥，產生呈白色粉末的化合物 72（20.0 mg，100%純度，28.2%產率）。

藉由如針對化合物72所述之類似方法合成以下化合物

化合物編號	結構	起始材料

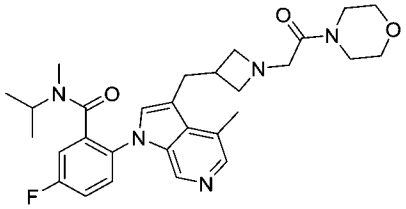
化合物編號	結構	起始材料
化合物73		中間體27

化合物74的製備：



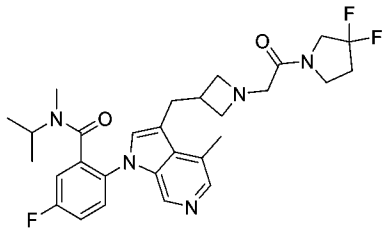
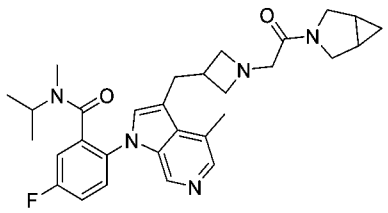
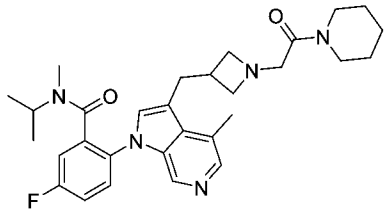
【0529】將中間體 25（185 mg，0.469 mmol）、DMF（5 mL）、中間體 116（185 mg，0.568 mmol）、碳酸銫（460 mg，1.41 mmol）和碘化鉀（16 mg，0.096 mmol）合併至 50 mL 圓底燒瓶中。在用 N_2 脫氣之後，將反應混合物加熱並在 100°C 下攪拌 6 小時。在冷卻至室溫之後，將反應混合物傾倒於水（30 mL）中，並用 EtOAc（30 mL x 3）萃取。將合併的有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並減壓濃縮至乾燥，產生粗製產物，將其藉由 prep.HPLC（菲羅門 Gemini-NX C18 75*30 mm*3 um，流動相 A：水（0.05% NH_3H_2O + 10 mM NH_4HCO_3），流動相 B：乙腈，流速：25 mL/min，梯度條件從 33% B 至 63% B）純化。收集純級分，並且真空蒸發溶劑，產生殘餘物。將殘餘物在乙腈（2 mL）與水（10 mL）之間分配。將溶液凍乾至乾燥，產生呈棕色粉末的化合物 74（40.78 mg，95.7%純度，15%產率）。

化合物 83 的製備：

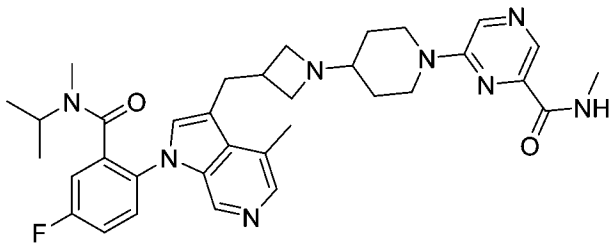


【0530】 將中間體 25（0.060 g，0.152 mmol）溶解在 MeCN（1.6 mL）中。然後，添加 4-(2-氯乙醯基)味啉（0.027 g，0.17 g）和三乙胺（0.13 mL，0.91 mmol），並且將所得混合物在環境溫度下攪拌 2 h。接下來，添加 MeOH，並且將混合物蒸發至乾燥。將殘餘物藉由 RP 製備型 HPLC（固定相：RP Xbridge Prep C18 OBD-5 μm，50 x 250 mm，流動相：在水中的 0.5% NH_4HCO_3 溶液，CH_3CN）純化，產生化合物 83（32 mg，0.059 mmol，39%產率）。

藉由如針對化合物83所述之類似方法合成以下化合物

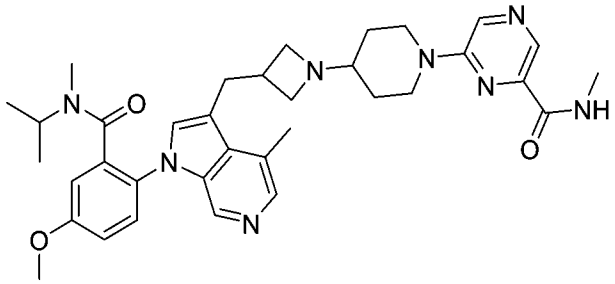
化合物編號	結構	起始材料
化合物96		中間體25和147
化合物97		中間體25和148
化合物98		中間體25和2-氯-1-哌啶-1-基-乙酮

化合物75的製備：



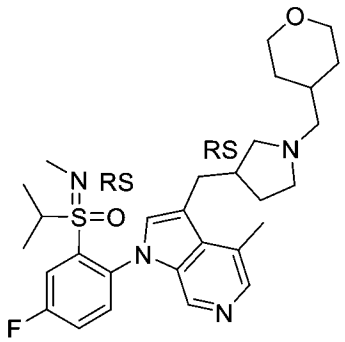
【0531】向中間體 118（0.060 g，0.24 mmol）和中間體 25（0.11 g，0.29 mmol）在 MeOH（1 mL）中的溶液中添加 AcOH（28 μL，0.48 mmol），之後添加 $NaBH_3CN$（0.030 g，0.48 mmol）。將混合物在環境溫度下攪拌過夜。接下來，添加 sat. $NaHCO_3$ 水溶液。在攪拌約 5 min 之後，將混合物蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型 HPLC（固定相：RP Xbridge Prep C18 OBD-5 μm，50 x 250 mm，流動相：在水中的 0.5% NH_4HCO_3 溶液，CH_3CN）純化，產生化合物 75（0.042 g，49% 產率）。

化合物76的製備：

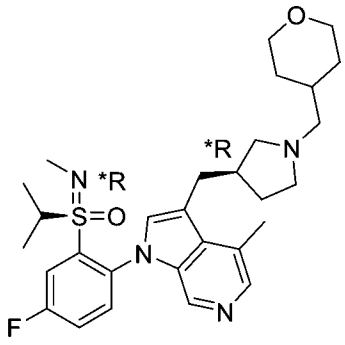


【0532】向中間體 118（0.058 g，0.23 mmol）和中間體 121（0.14 g，0.28 mmol）在 MeOH（1 mL）中的溶液中添加 AcOH（27 μL，0.47 mmol），之後添加 $NaBH_3CN$（0.029 g，0.47 mmol）。將混合物在環境溫度下攪拌過夜。接下來，添加 sat. $NaHCO_3$ 水溶液。在攪拌約 5 min 之後，將混合物蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型 HPLC（固定相：RP Xbridge Prep C18 OBD-5 μm，50 x 250 mm，流動相：在水中的 0.5% NH_4HCO_3 溶液，CH_3CN）純化，產生具有 92%純度（經由 ^1H NMR 積分確定）的產物（0.090 g，0.13 mmol）。（經由 SFC 在 UV 上約 5%）。經由 prep.SFC（固定相：Chiralcel 大賽璐 IH 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH + 0.4 $iPrNH_2$）的另外純化產生純化合物 76（0.061 g，0.098 mmol）。

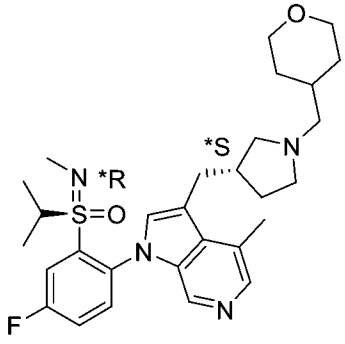
化合物77、77a、77b、77c、77d的製備：



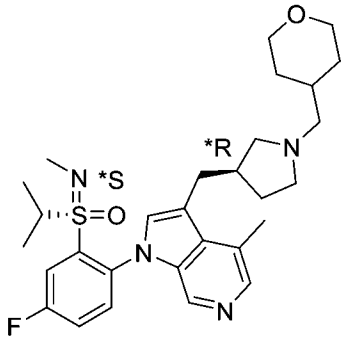
化合物 77



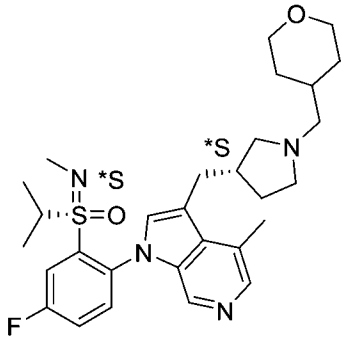
化合物 77a



化合物 77b



化合物 77c

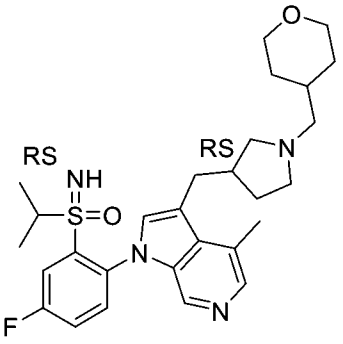
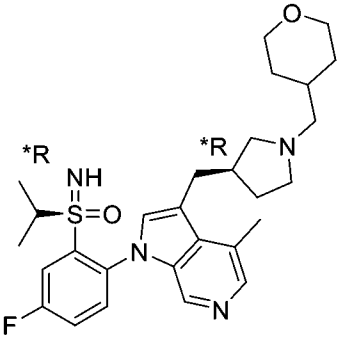


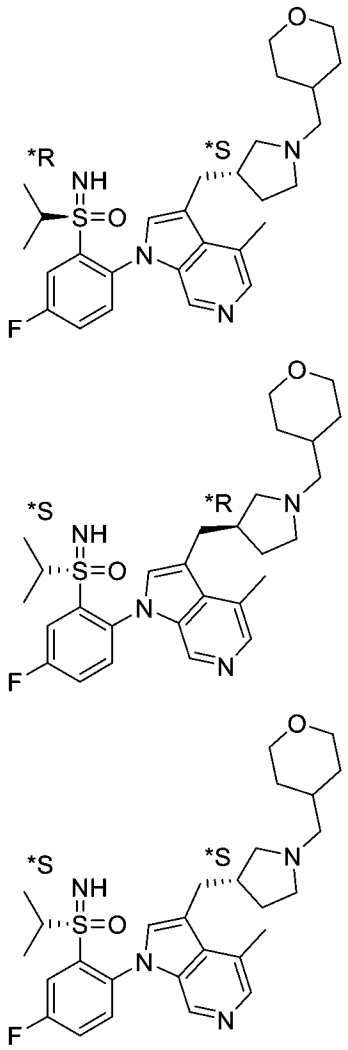
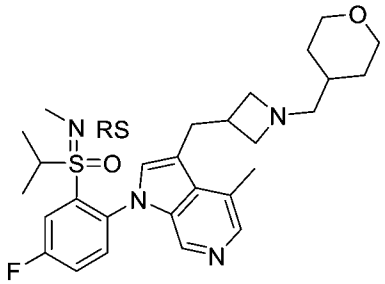
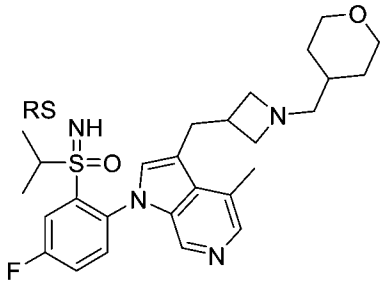
化合物 77d

【0533】 將中間體 130（77.0 mg，0.183 mmol）和四氫哌喃-4-甲醛（27.5 mg，0.241 mmol）在 MeOH（1.20 mL）中的混合物攪拌 30 min，之後添加氰基硼氫化鈉（15.1 mg，0.241 mmol）。將反應混合物在 rt 下攪拌過夜。將反應用水淬滅並原樣用於反相 prep HPLC 純化（固定相：RP Xbridge Prep C18 OBD-5 μm，50 x 250 mm，流動相：在水中的 0.5% NH_4HCO_3 溶液，CH_3CN），之後藉由矽膠柱層析法（用乙酸乙酯之後用在二氯甲烷中的 20%甲醇洗脫）純化，產生呈白色固體的化合物 77（32 mg，50.5%產率）。

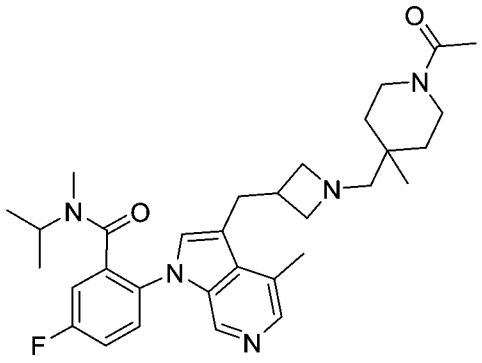
【0534】 將化合物 77 藉由 Prep SFC（固定相：Chiralpak 大賽璐 AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，iPrOH + 0.4 $iPrNH_2$）進一步純化。第一級分收集為化合物 77a，第二級分收集為化合物 77b，第三級分收集為化合物 77c 並且第四級分收集為化合物 77d。

藉由如針對化合物77所述之類似方法合成以下化合物

化合物編號	結構	起始材料
化合物78		中間體131
化合物78a 化合物78b 化合物78c 和		將化合物78藉由Prep SFC（固定相：Chiralpak大賽璐AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH-iPrOH（50-50）+ 0.4% $iPrNH_2$）純化。 第一級分收集為化合物78a，第

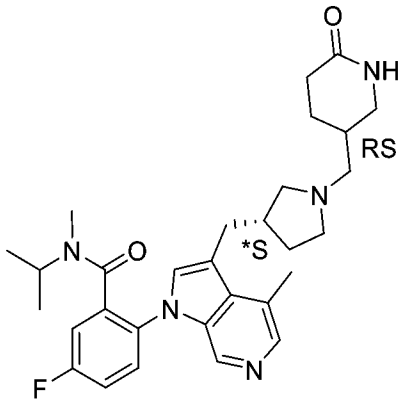
化合物編號	結構	起始材料
化合物78d		二級分收集為化合物78b，第三級分收集為化合物78c並且第四級分收集為化合物78d
化合物79		中間體1、3-甲醯基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯和中間體124
化合物80		中間體1、3-甲醯基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯和中間體125

化合物84的製備：



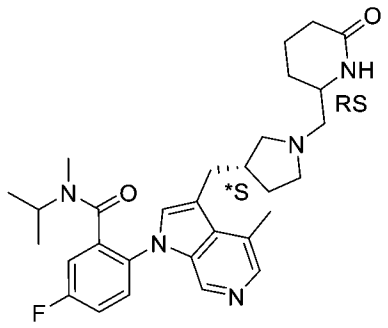
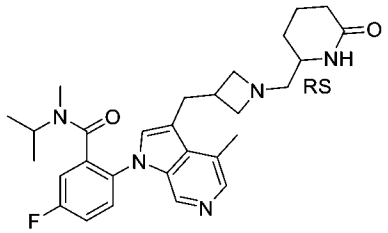
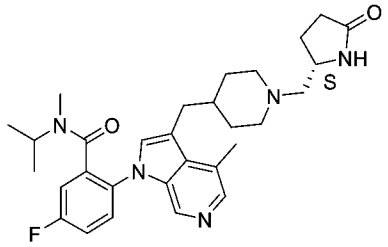
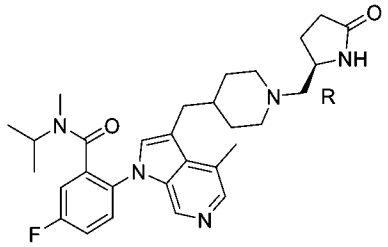
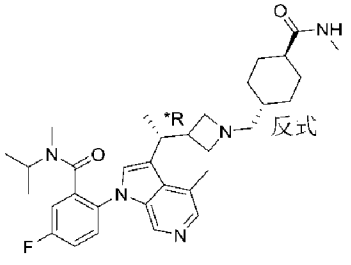
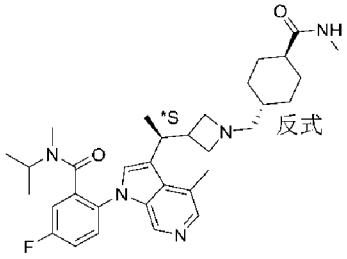
【0535】 在0°C下，向化合物430（256 mg，0.506 mmol）在二氯甲烷（10 mL）中的溶液中添加乙醯氯（40 mg，0.510 mmol）和三乙胺（155 mg，1.532 mmol）。在r.t.下攪拌1 hr之後，將混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅，並用二氯甲烷萃取三次。將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並真空濃縮。將殘餘物藉由prep.HPLC（柱：沃特世Xbridge C18 OBD 5 μm，19*150 mm，流動相A：水（0.1% NH_4HCO_3），流動相B：乙腈，流速：15 mL/min，梯度條件從20% B至60% B）純化，產生呈白色固體的化合物84（88 mg，30.8%產率）。

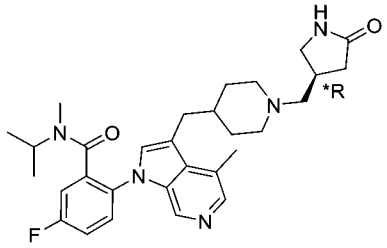
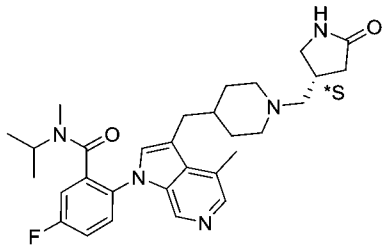
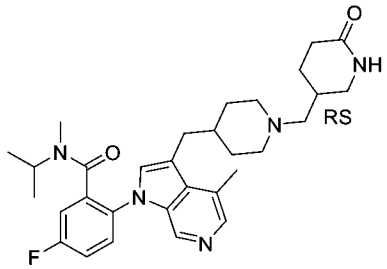
化合物88的製備：

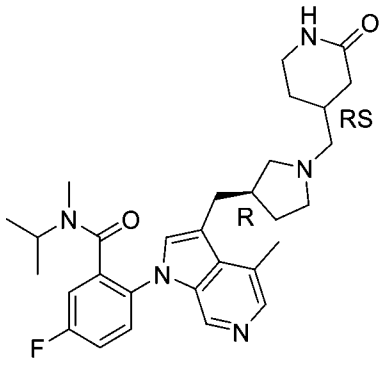
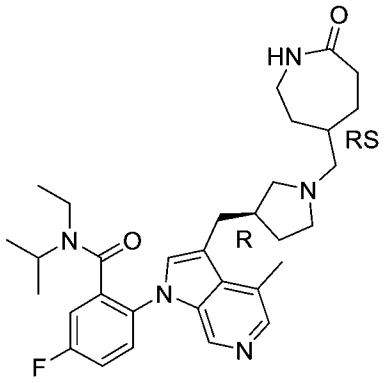


【0536】 將中間體27（50 mg，0.12 mmol）、中間體134（69.3 mg，0.24 mmol）、DIEA（0.105 mL，0.61 mmol）和碘化鉀（20.3 mg，0.12 mmol）添加至NMP（2 mL）中。將混合物在70°C下攪拌16小時。將混合物藉由HPLC（柱：沃特世Xbridge C18 5 μm，19*150 mm，流動相A：水（0.1% NH_3H_2O + 10 mM NH_4HCO_3），流動相B：乙腈，流速：17 mL/min，梯度條件從20% B至50% B）分離。收集純級分並凍乾，得到化合物88（20 mg，產率29.8%）。

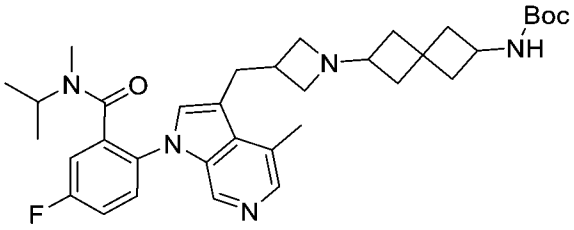
藉由如針對化合物88所述之類似方法合成以下化合物

化合物編號	結構	起始材料
化合物89		中間體27和135
化合物95		中間體25和135
化合物105		中間體28和159
化合物110		中間體28和162
化合物164a 和 化合物164b	 	中間體236和116 將產物藉由SFC（分離條件：大賽璐CHIRALPAK IG（250 mm*30 mm，10 um）；流動相：A：超臨界CO_2，B：0.1% NH_3H_2O MeOH，A：B = 55 : 45，以80 mL/min；柱Temp：38°C；

化合物編號	結構	起始材料
		噴嘴壓力：100巴；噴嘴Temp：60°C；蒸發器Temp：20°C；微調器Temp：25°C；波長：220 nm）分離。第一級分收集為化合物164a並且第二級分收集為化合物164b。
化合物186a 和 化合物186b	 	中間體28和249 將產物藉由SFC（柱ID：IH 柱尺寸：4.6 mm*250 mm 5 um，方法： CAN-IPA-DEA-50-50-0.3-30MIN，流量：1 ml/min，溫度：30°C）分離。 第一級分收集為化合物186a並且第二級分收集為化合物186b。
化合物195		中間體28和134

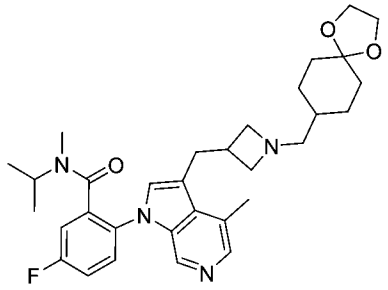
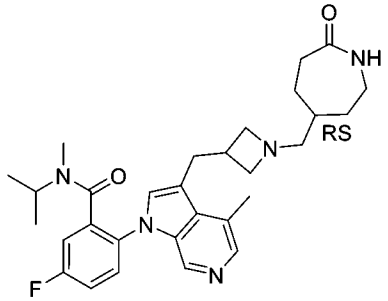
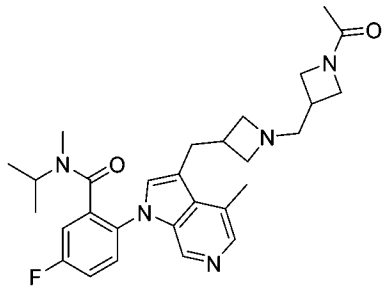
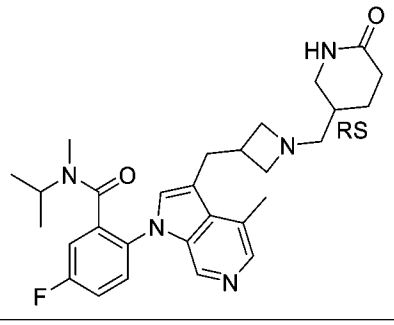
化合物編號	結構	起始材料
化合物212		中間體202和273
化合物254		中間體336和338

化合物91的製備：

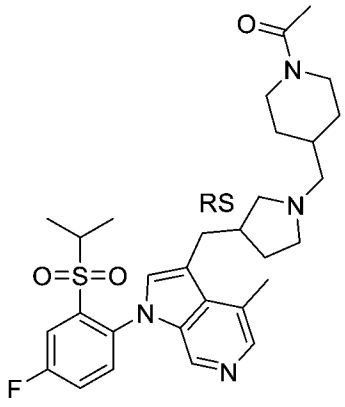


【0537】將中間體25（127 mg，0.322 mmol）、2-(Boc-胺基)-6-側氧基螺[3.3]庚烷（145 mg，0.644 mmol）和AcOH（36.9 μL，0.644 mmol）在MeOH（3.2 mL）中的混合物攪拌30 min，之後添加氰基硼氫化鈉（40.5 mg，0.644 mmol）。將反應混合物在50°C下攪拌過夜。將反應物冷卻至r.t.，用水淬滅並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用從1%至50%的在二氯甲烷中的甲醇（在MeOH中 + 1% NH3）洗脫）純化。收集純級分，蒸發至乾燥，得到呈白色固體的化合物91（64 mg，產率32.6%）。

藉由如針對化合物91所述之類似方法合成以下化合物

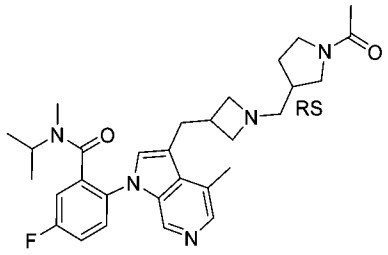
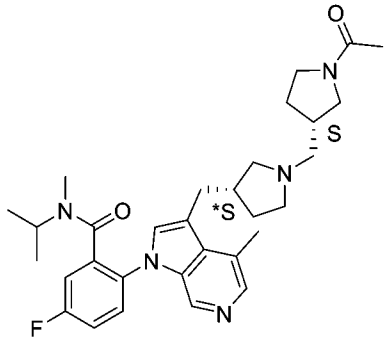
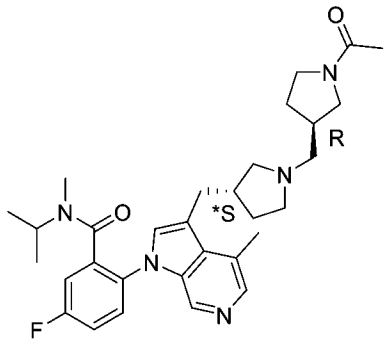
化合物編號	結構	起始材料
化合物92		中間體25和1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲醛
化合物104		中間體25和7-側氧基氮雜環庚烷-4-甲醛
化合物114		中間體25和1-乙醯基氮雜環丁烷-3-甲醛
化合物120		中間體25和6-側氧基哌啶-3-甲醛

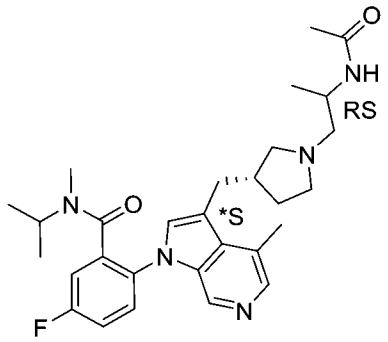
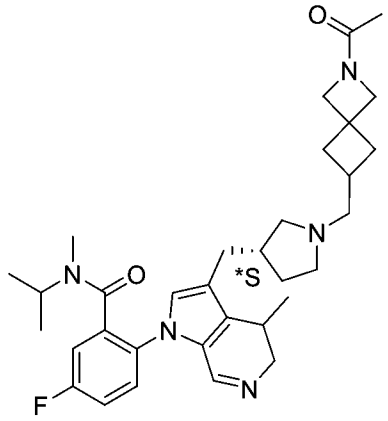
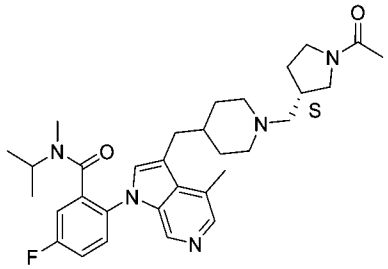
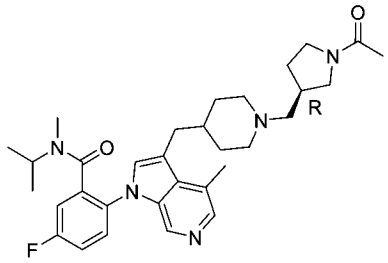
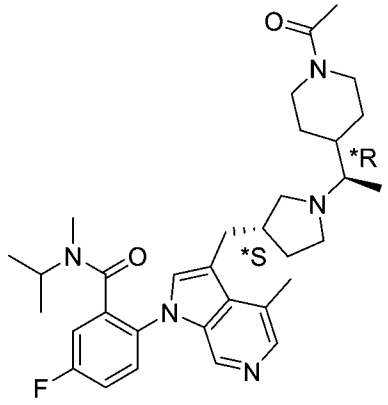
化合物93的製備：

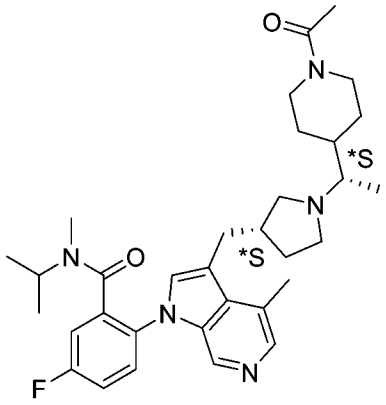
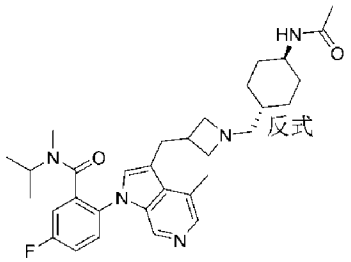
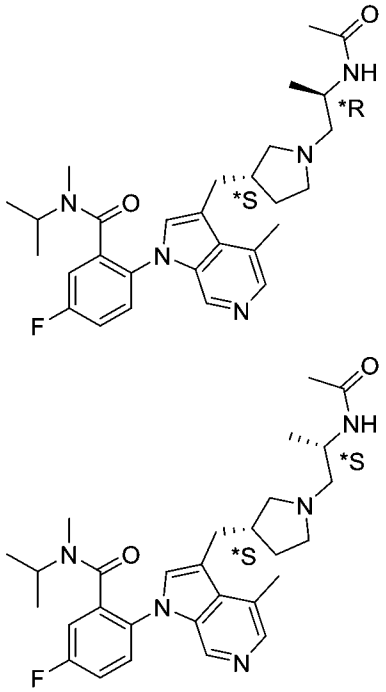


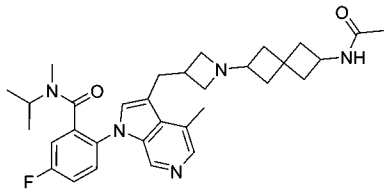
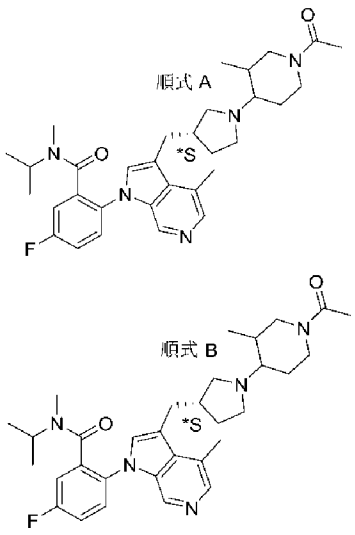
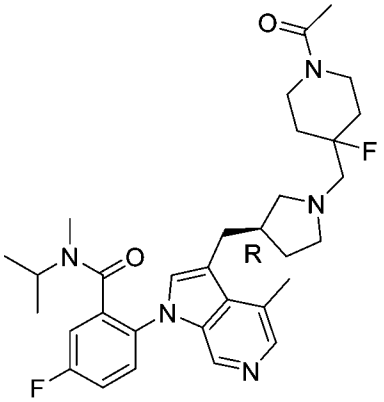
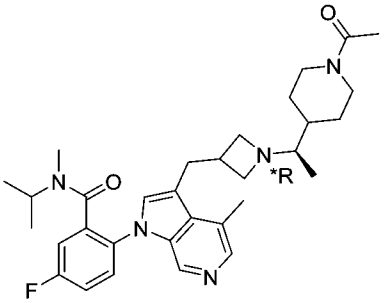
【0538】將化合物490（55 mg，0.107 mmol）溶解在DCM（1.2 mL）中。然後，添加DIPEA（0.11 mL，0.64 mmol），之後添加Ac_2O（0.051 mL，0.536 mmol）。然後將所得混合物在環境溫度下攪拌2 h。接下來，添加少量MeOH，並且將混合物蒸發至乾燥。將化合物藉由矽膠柱層析法（用從1%至20%的在二氯甲烷中的甲醇（在MeOH中 + 1% 7 N NH3）洗脫）純化，得到產物（80 mg），將其用DEE研磨，產生化合物93（52.3 mg，產率83.5%）。

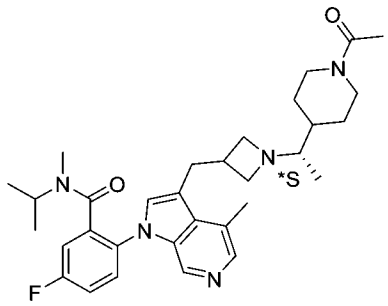
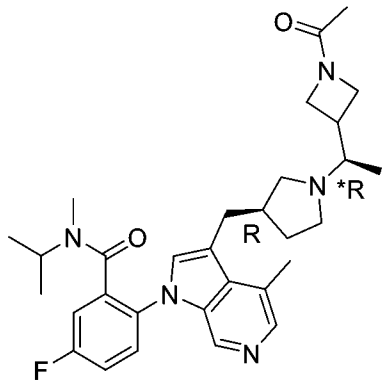
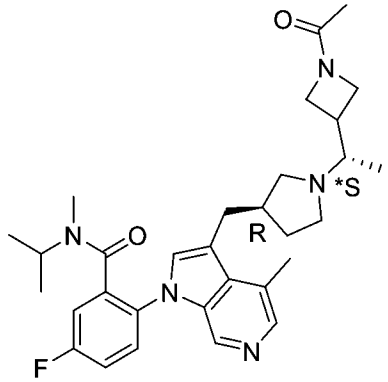
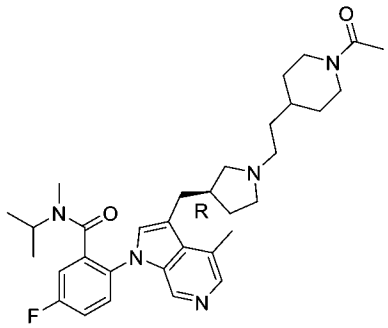
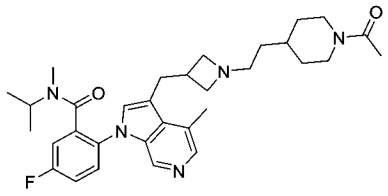
藉由如針對化合物93所述之類似方法合成以下化合物

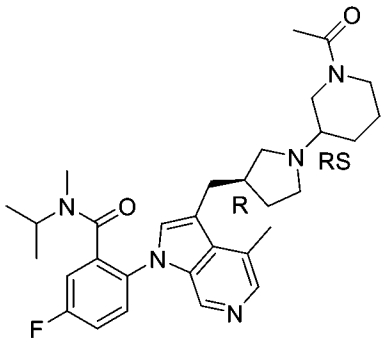
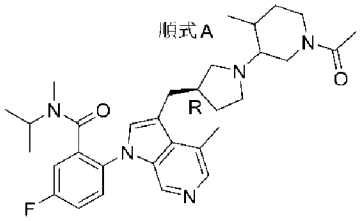
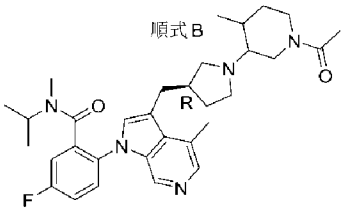
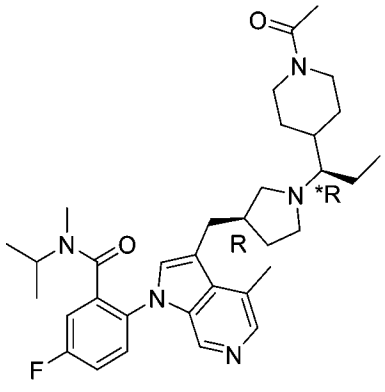
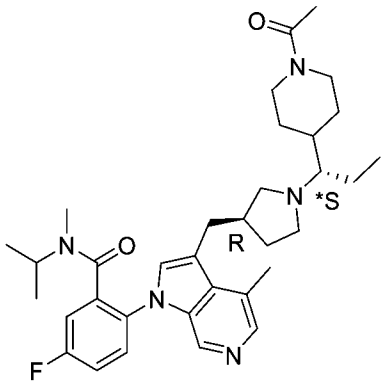
化合物編號	結構	起始材料
化合物94		化合物432
化合物99		化合物434
化合物100		化合物435

化合物編號	結構	起始材料
化合物103		化合物437
化合物107		化合物438
化合物112		化合物439
化合物113		化合物502
化合物116a		化合物442

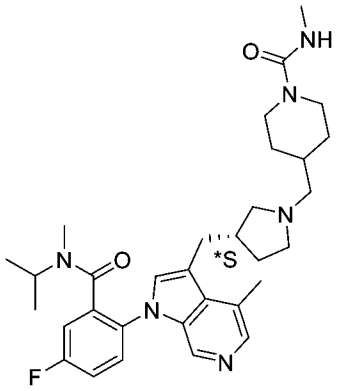
化合物編號	結構	起始材料
化合物116b		化合物443
化合物118		化合物441
化合物119a 和 化合物119b		化合物444 將混合物藉由SFC（分離條件：大賽璐CHIRALPAK AS（250 mm*30 mm，10 um））；流動相：A：超臨界CO_2，B：0.1% NH_3H_2O EtOH，A : B = 85 : 15，以60 mL/min；柱Temp：38°C；噴嘴壓力：100巴；噴嘴Temp：60°C；蒸發器Temp：20°C；微調器Temp：25°C；波長：220 nm）分離。第一級分收集為化合物119a並且第二級分收集為化合物119b

化合物編號	結構	起始材料
化合物127		化合物446
化合物137a 和 化合物137b		化合物391 將混合物藉由Prep.HPLC（柱：SunFire C18 150*19 mm*5 um，流動相A：水（0.1% NH_4Oac），流動相B：乙腈，流速：15 mL/min，梯度條件從10% B至50% B）純化。 第一級分收集為化合物137a並且第二級分收集為化合物137b。未確定絕對立體化學。
化合物140		化合物447
化合物150		化合物449

化合物編號	結構	起始材料
化合物151		化合物450
化合物175		化合物452
化合物176		化合物453
化合物189		化合物456
化合物192		化合物457

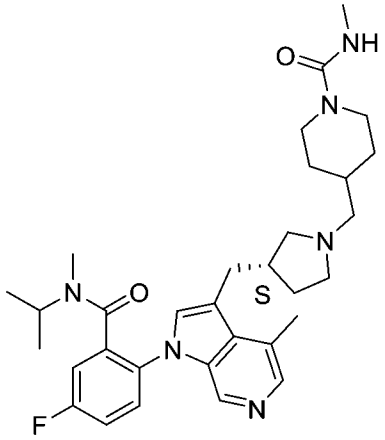
化合物編號	結構	起始材料
化合物215		化合物466
化合物242		化合物475
化合物243		化合物476
化合物246		化合物477
化合物247		化合物478

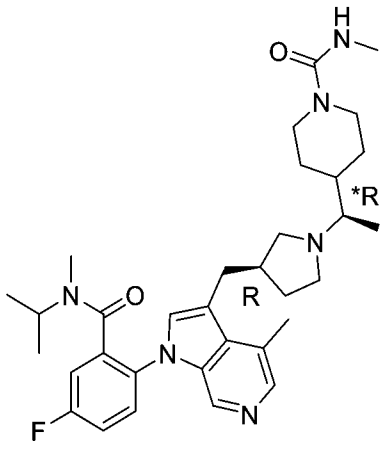
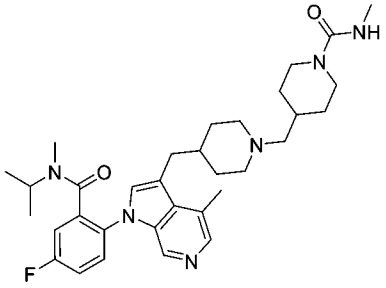
化合物101的製備：



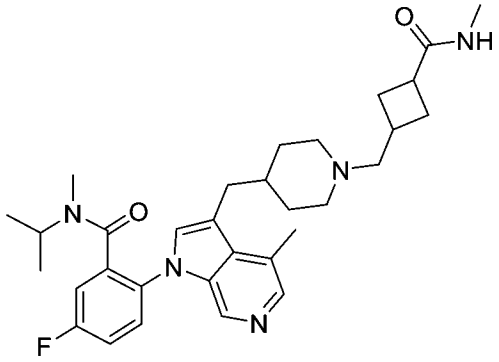
【0539】向化合物485（100 mg，0.20 mmol）、三乙胺（61 mg，0.59 mmol）在二氯甲烷（10 mL）中的溶液中添加甲基胺基甲醯氯（23 mg，0.22 mmol）在2 mL DCM中的溶液。在20°C下攪拌5 hr之後，將混合物用水（20 mL）稀釋，並用DCM（10 mL）萃取三次。將合併的有機層用鹽水（30 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥並過濾。將濾液真空濃縮，將其藉由Prep-HPLC（Prep HPLC（柱：Xbridge C18（5 μm 19 *150 mm），流動相A：水（0.1% NH_4HCO_3），流動相B：乙腈，UV：214 nm，流速：15 mL/min，梯度：15% B至55% B）純化，產生呈白色固體的化合物101（90 mg，0.15 mmol，76.8%產率）。

藉由如針對化合物101所述之類似方法合成以下化合物

化合物編號	結構	起始材料
化合物168		化合物451和甲基胺基甲醯氯

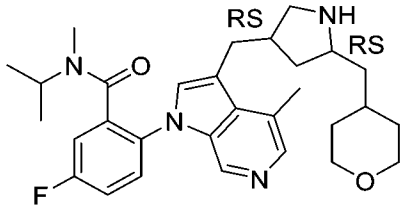
化合物編號	結構	起始材料
化合物197		化合物458和甲基胺基甲醯氯
化合物202		化合物433和甲基胺基甲醯氯

化合物129的製備：

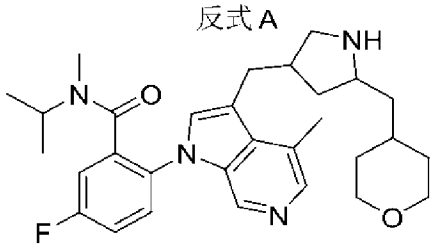


【0540】將中間體179（85 mg，0.16 mmol）、在四氫呋喃（0.16 mL，0.32 mmol）中的2 M甲胺、HATU（90 mg，0.24 mmol，1.5當量）、三乙胺（48 mg，0.48 mmol，3.0當量）和DMF（10 mL）的混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用水（20 mL）稀釋，並用乙酸乙酯（25 mL）萃取三次。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，產生粗製產物，將其藉由prep.TLC（用在二氯甲烷中的10%甲醇洗脫）純化，產生化合物129（55.3 mg，產率：61.7%）。

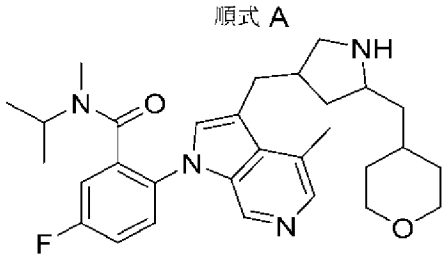
化合物134、134a、134b、134c、134d的製備：



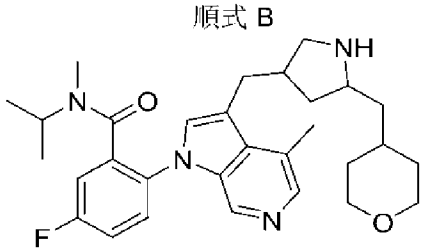
化合物134



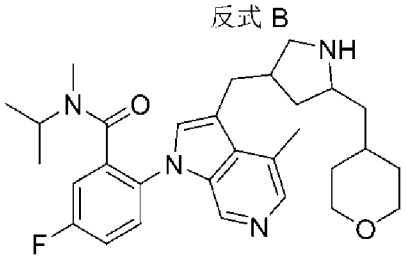
化合物134a



化合物134b



化合物134c

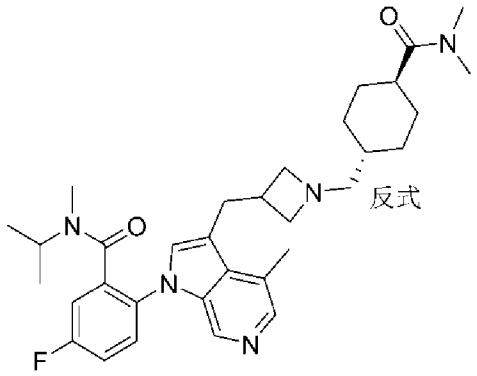


化合物134d

【0541】 將TFA（1.39 mL，18.13 mmol）添加至中間體199（550 mg，0.906 mmol）在DCM（10 mL）中的溶液中，並在rt下攪拌3 h。將反應混合物減壓濃縮，產生TFA鹽。使用SiliaBond®丙基磺酸樹脂進行TFA去除。將產物溶解在MeOH中，並轉移至負載有SiliaBond®丙基磺酸樹脂的柱。首先將柱用MeOH洗脫，之後藉由用胺化甲醇（7 N）的洗脫來釋放產物。將含有產物的管減壓濃縮。將粗製產物藉由矽膠柱層析法（用從0%至10%的在二氯甲烷中的甲醇（在甲醇

中 + 1% 7 N NH3）洗脫）純化，產生化合物134（350 mg，產率76%）。將化合物134經由Prep.SFC（固定相：Chiralpak大賽璐AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH + 0.4 $iPrNH_2$）和Prep.SFC（固定相：Chiralcel大賽璐IH 20 x 250 mm，流動相：CO_2，$iPrOH$ + 0.4 $iPrNH_2$）進一步分離，得到化合物134a（25 mg，5.4%產率）、化合物134b（95 mg，21%產率）、化合物134c（115 mg，25%產率）和化合物134d（36 mg，7.7%產率）。

化合物142的製備：

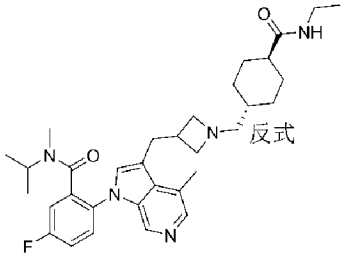
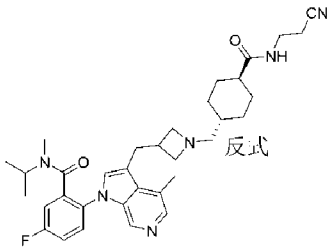
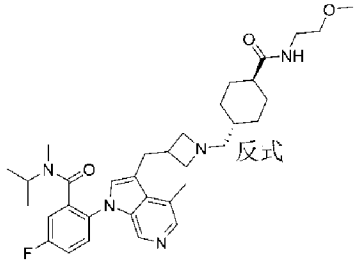
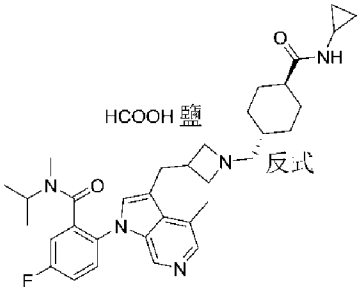
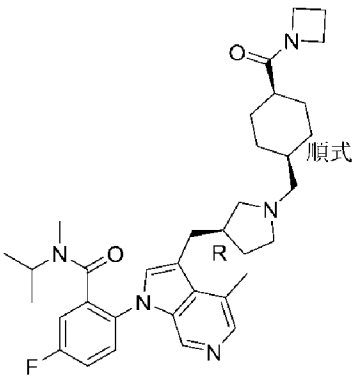


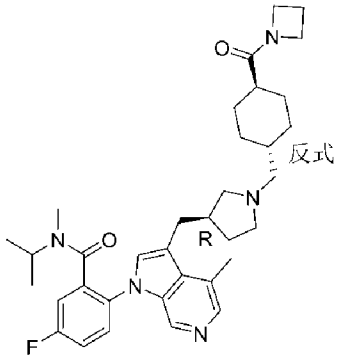
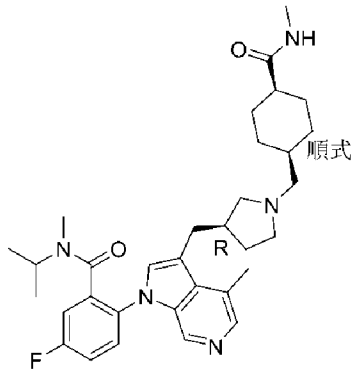
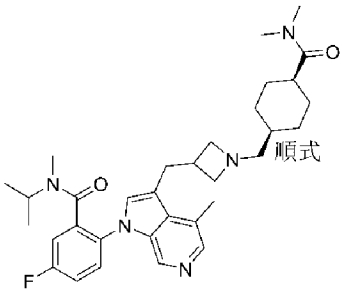
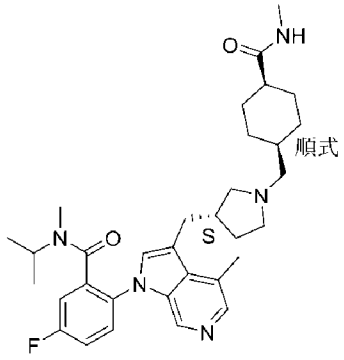
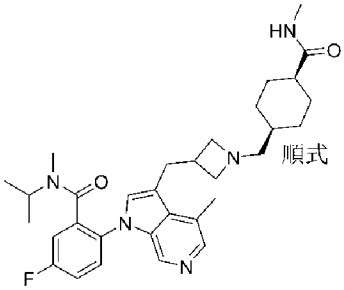
【0542】將攪拌棒、中間體209（50 mg，0.086）、EDCI（22 mg，0.115 mmol）、HOBt（21 mg，0.114 mmol）、DIEA（60 mg，0.464 mmol）、DCM（1 mL）和二甲胺鹽酸鹽（16 mg，0.196 mmol）添加至8 mL玻璃中。將所得混合物在室溫下攪拌4 h。將反應混合物傾倒於水（5 mL）中，分離各層，並且將水層用DCM（5 mL x 2）萃取。將合併的有機萃取物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並減壓濃縮至乾燥，產生粗製產物，將其藉由prep.HPLC（柱：月旭Xtimate C18 150*30 mm*5 um，流動相A：水（NH_3H_2O + NH_4HCO_3），流動相B：乙腈，流速：35 mL/min，梯度條件從43% B至73% B）純化。收集純級分並且真空蒸發溶劑，產生殘餘物。將殘餘物在乙腈（2 mL）與水（10 mL）之間分配。將溶液凍乾至乾燥，產生呈白色粉末的化合物142（19 mg，38.8%產率）。

藉由如針對化合物142所述之類似方法合成以下化合物

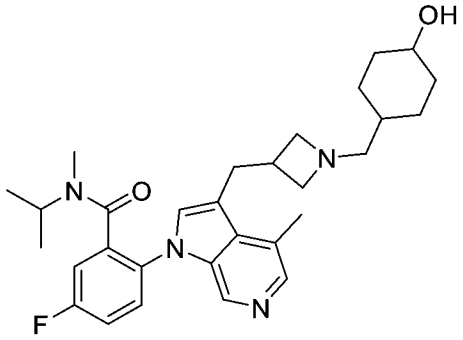
【0543】替代性地，純化也可以使用以下方法進行：prep-HPLC（柱：月

旭Xtimate C18 150*25 mm*5 um，流動相A：水（+HCOOH），流動相B：乙腈，流速：25 mL/min，梯度條件從2% B至32% B）。

化合物編號	結構	起始材料
化合物143		中間體209和乙胺鹽酸鹽
化合物155		中間體209和3-胺基丙腈
化合物158		中間體209和2-甲氧基乙胺
化合物159		中間體209和環丙胺
化合物178		中間體247和氮雜環丁烷鹽酸鹽

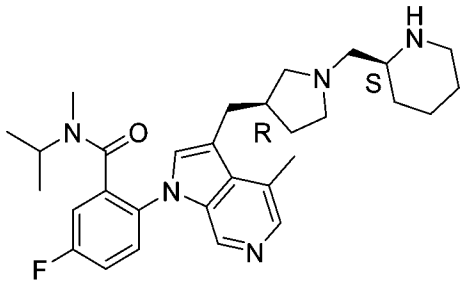
化合物編號	結構	起始材料
化合物179		中間體248和氮雜環丁烷鹽酸鹽
化合物185		中間體247和甲胺鹽酸鹽
化合物221		中間體292和二甲胺鹽酸鹽
化合物236		中間體316和甲胺鹽酸鹽
化合物241		中間體292和甲胺鹽酸鹽

化合物144的製備：



【0544】在rt下將中間體211（35.8 mg，0.0582 mmol）和AcOH（6.66 µL，0.116 mmol）在MeOH（0.581 mL）中攪拌30 min。添加氰基硼氫化鈉（7.3 mg，0.116 mmol），並將反應物在50°C下加熱。將反應混合物用水淬滅並原樣用於反相prep HPLC純化（固定相：RP XBridge Prep C18 OBD-5 µm，50 x 250 mm，流動相：在水中的0.5% NH_4HCO_3溶液，CH_3CN），產生呈白色固體的化合物144（13.2 mg，44.8%產率）。

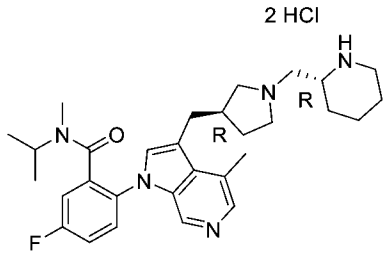
化合物148的製備：



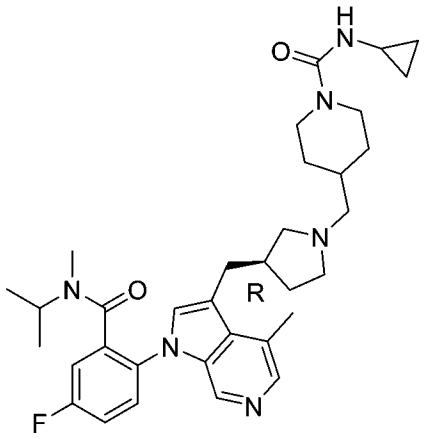
【0545】向中間體202（60 mg，0.14 mmol）在乙腈（5 mL）中的溶液中添加中間體216（354 mg，0.21 mmol）、碳酸鉀（59 mg，0.42 mmol）和碘化鉀（14 mg，0.09 mmol）。將反應混合物在80°C下加熱16 h。將混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋並過濾。將濾液濃縮並藉由矽膠柱層析法（用在二氯甲烷中的6%甲醇洗脫）和prep.HPLC（柱：Xbridge C18（5 µm 19 *150 mm），流動相A：水（0.1%碳酸氫銨），流動相B：乙腈，UV：214 nm，流速：15 mL/min，梯度：15% B至75% B）純化。

藉由如針對化合物148所述之類似方法合成以下化合物

【0546】將從烷基化步驟獲得的產物用在乙酸乙酯中的7 M HCl立即處理。

化合物編號	結構	起始材料
化合物199		中間體202和260

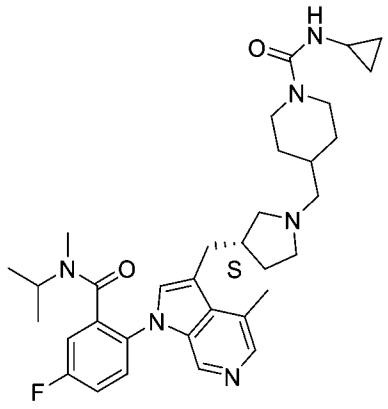
化合物152的製備：



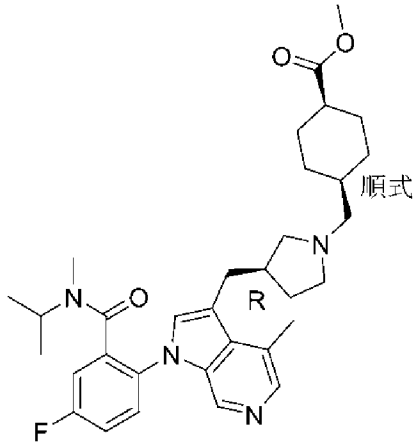
【0547】向化合物448（80 mg，0.152 mmol）在四氫呋喃（4 mL）中的溶液中添加中間體221（55 mg，0.304 mmol）。將反應混合物加熱至80°C並在此溫度下攪拌過夜。將所得混合物濃縮並且將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用從0%至10%的在二氯甲烷中的甲醇洗脫）純化，產生呈白色固體的化合物152（65 mg，70.6%產率）。

藉由如針對化合物152所述之類似方法合成以下化合物

化合物編號	結構	起始材料

化合物編號	結構	起始材料
化合物157		化合物451和221

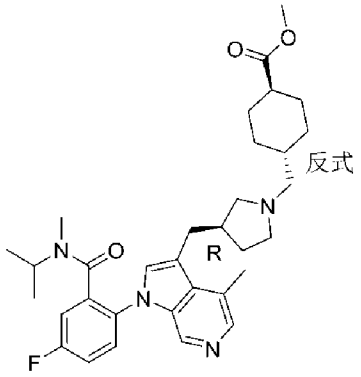
化合物153的製備：



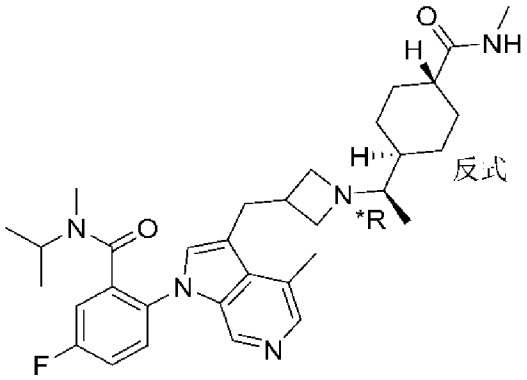
【0548】將中間體222（50 mg，0.2 mmol）添加至中間體202（81.6 mg，0.2 mmol）、碘化鈉（32.9 mg，0.22 mmol）和K_2CO_3（55.2 mg，0.399 mmol）在MeCN（1.6 mL）中的攪拌混合物中，並且將混合物在80°C下加熱過夜。將混合物冷卻至rt，用水淬滅，並用EtOAc（x3）萃取。將再合併的有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾、蒸發至乾燥並藉由矽膠柱層析法（用從1%至10%的在二氯甲烷中的甲醇（在MeOH中 + 1% NH3）洗脫）純化，產生呈白色固體的化合物153（71 mg，產率58%）。

藉由如針對化合物153所述之類似方法合成以下化合物

化合物編號	結構	起始材料

化合物編號	結構	起始材料
化合物154		中間體202和223

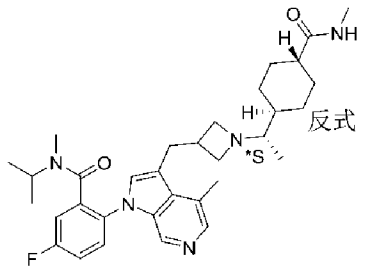
化合物162的製備：



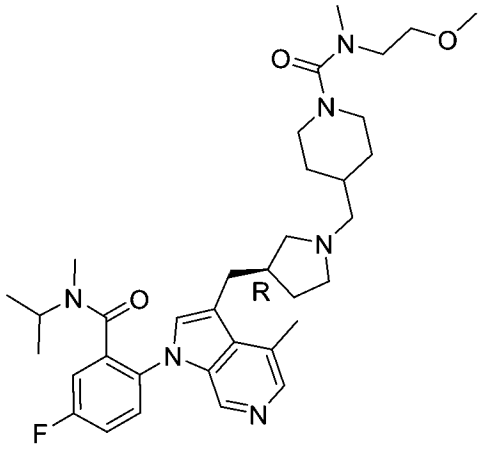
【0549】將攪拌棒、化合物526a（50.0 mg，0.089 mmol）和甲胺（2 mL，30%，在乙醇中）添加至8 mL玻璃瓶中。將反應混合物加熱並在70°C下攪拌4天。將反應混合物冷卻至室溫並減壓濃縮，產生殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱：波士頓Prime C18 150*30 mm*5 um，流動相A：水（$CH_3COOH + CH_3COONH_4$），流動相B：乙腈，流速：25 mL/min，梯度條件從35% B至65% B）純化。收集純級分並且真空蒸發溶劑。將殘餘物在乙腈（2 mL）與水（10 mL）之間分配。將混合物凍乾至乾燥，產生呈白色粉末的化合物162（20.0 mg，97.66%純度，39.13%產率）。

藉由如針對化合物162所述之類似方法合成以下化合物

化合物編號	結構	起始材料

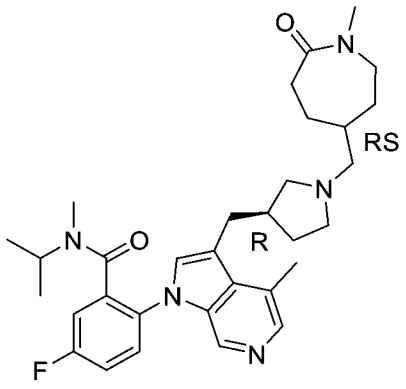
化合物編號	結構	起始材料
化合物163		化合物526b

化合物172的製備：

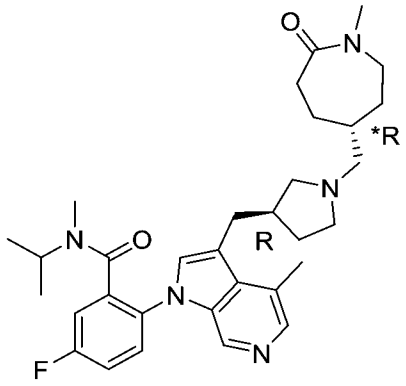


【0550】向化合物448（30 mg，0.0593 mmol）和DIPEA（0.102 mL，0.59 mmol）在DCM（6 mL）中的溶液中添加三光氣（48.1 mg，0.162 mmol）。將混合物在r.t.下攪拌0.5小時。添加2-甲氧基-*N*-甲基乙-1-胺（5.288 mg，0.0593 mmol），並且將混合物再攪拌2小時。去除溶劑，並且將殘餘物溶解在MeOH（3 ml）中並藉由製備型HPLC（柱：沃特世Sunfire C18 5 μm，19*150 mm，流動相A：水（0.1% HCOOH），流動相B：乙腈，流速：17 mL/min，梯度條件從0% B至30% B）純化，得到化合物172（10 mg，23%產率）。

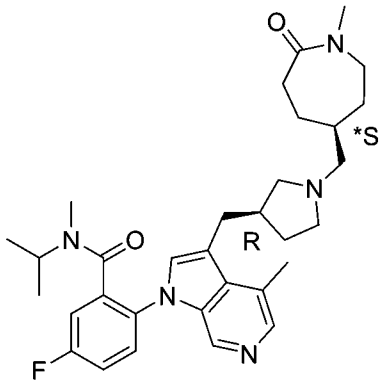
化合物184、184a和184b的製備：



化合物184



化合物184a

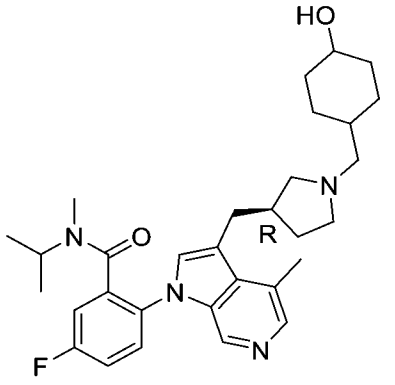


化合物184b

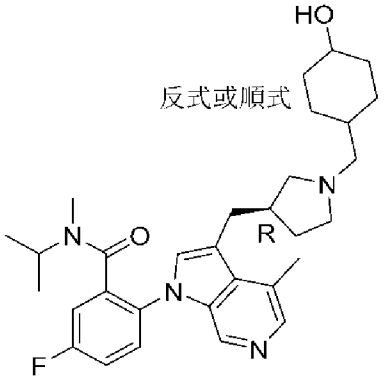
【0551】在氮氣下在0°C下將NaH（在礦物油中的60%分散體）（7.9 mg，0.197 mmol）添加至化合物169（70 mg，0.131 mmol）在無水DMF（1 mL）中的溶液中。在10 min後，添加MeI（9.8 μL，0.157 mmol），並且將反應物在rt下置於攪拌下過夜。將反應物用冰淬滅，用MeOH稀釋，產生粗製產物，將其原樣用於反相prep HPLC純化（固定相：RP Xbridge Prep C18 OBD-5 μm，50 x 250 mm，流動相：在水中的0.5% NH_4HCO_3溶液，CH_3CN），產生呈白色固體的化合物184（30.5 mg，41.1%產率）。經由Prep.SFC（固定相：Chiralpak大賽璐AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH-*i*PrOH（50-50）+ 0.4% *i*$PrNH_2$）進行純化。第一級分收集為化合物184a（9.5 mg，13%產率）並且第二級分收集為呈白色固

體的化合物184b（9.5 mg，13%產率）。

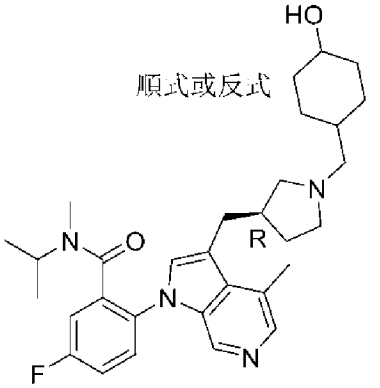
化合物205、205a和205b的製備：



化合物205



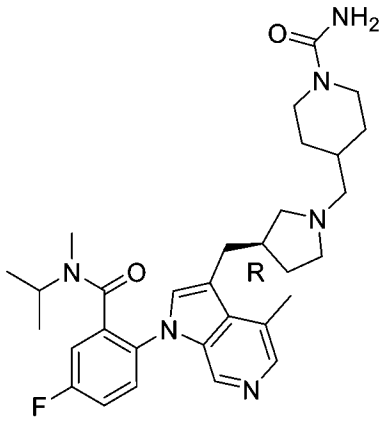
化合物205a



化合物205b

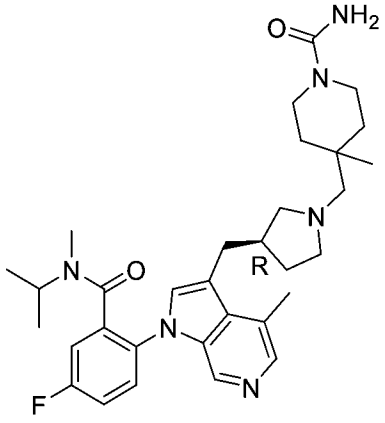
【0552】 在r.t.下將$NaBH_4$（9.6 mg，0.25 mmol）添加至中間體264（66 mg，0.127 mmol）在MeOH（1.2 mL）中的攪拌溶液中，並且將混合物置於攪拌下20 min。將反應物用水淬滅並藉由Prep.HPLC純化，產生呈白色固體的化合物205（41 mg，產率61.9%）。經由Prep.SFC（固定相：Chiralpak大賽璐AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH-*i*PrOH（50-50）+ 0.4% *i*$PrNH_2$）進行進一步純化，產生化合物205a（25 mg，38%產率）和化合物205b（7 mg，10.6%產率）。

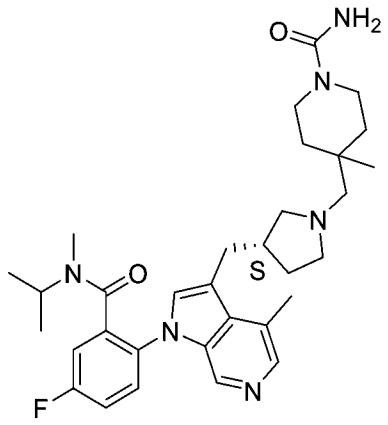
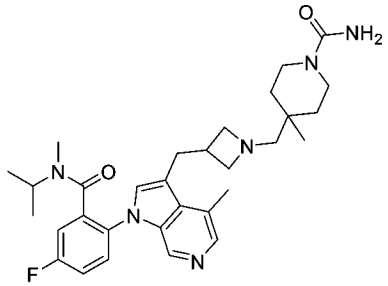
化合物207的製備：



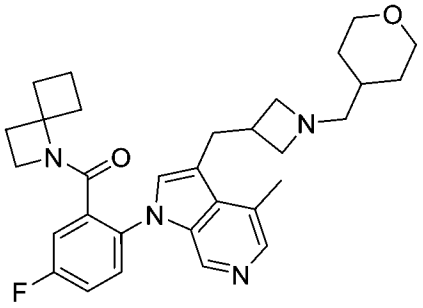
【0553】將化合物448（120 mg，0.237 mmol）和DIPEA（0.12 mL，0.71 mmol）添加至DCM（5 mL）中。添加異氰酸基三甲基矽烷（32.8 mg，0.28 mmol），並且將混合物在r.t.下攪拌16小時。去除溶劑，並且將殘餘物藉由製備型HPLC（柱：沃特世Xbridge C18 5 μm，19*150 mm，流動相A：水（0.1% NH_4OH + 10 mM NH_4HCO_3），流動相B：乙腈，流速：17 mL/min，梯度條件從25% B至35% B）純化，產生化合物207（100 mg，75%產率）。

藉由如針對化合物207所述之類似方法合成以下化合物

化合物編號	結構	起始材料
化合物217		化合物468

化合物編號	結構	起始材料
化合物218		化合物469
化合物219		化合物430

化合物261的製備：



【0554】將1-氮雜螺[3.3]庚烷（0.165 mmol，1.2當量）預稱重至2打蘭小瓶中。將中間體366（1.38 g，0.14 M）、HATU（1.8 g，0.2 M）和DIPEA（1.32 mL，0.36 M）的儲備溶液（23 mL）製備於DMF中，並攪拌1 h。也製備了DIPEA的第二儲備溶液（1.32 mL，在11.5 mL DMF中）。將DIPEA儲備溶液（0.5 mL）添加至每個小瓶中以溶解胺HCl鹽。然後將中間體366/HATU/DIPEA溶液（1 mL）添加至每個胺孔中。將反應物攪拌2 h，然後添加額外1.5當量HATU，並繼續攪拌過夜。將溶劑蒸發，並且將樣品重新溶解在DMSO（0.5 mL）和MeCN（2.5 mL）中以進行純化。經由Prep HPLC（固定相：RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm，

30x150 mm，流動相：在水中的0.25% NH_4HCO_3溶液，CH3CN）進行純化，在凍乾之後產生化合物261（3.6 mg，4.8%產率）。

藉由如針對化合物261所述之類似方法合成以下化合物

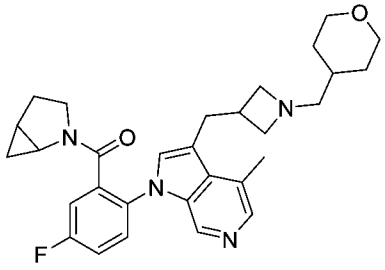
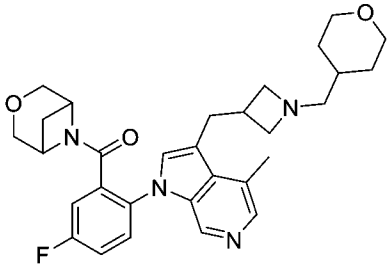
【0555】 可以用於純化以下列出的實例的替代性純化方法如下：

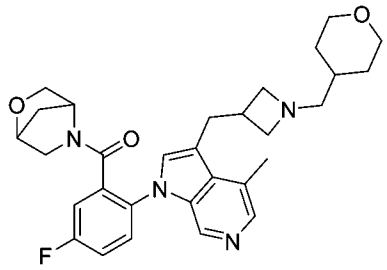
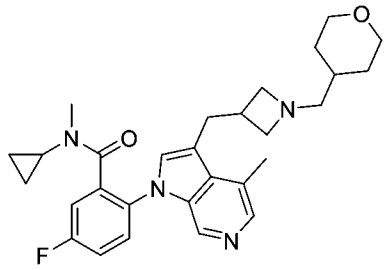
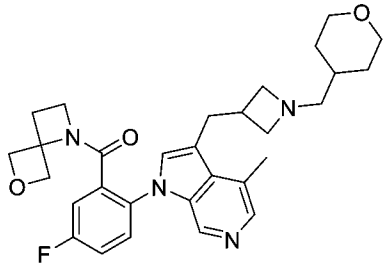
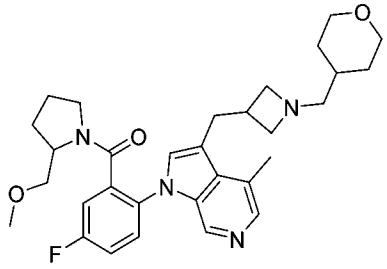
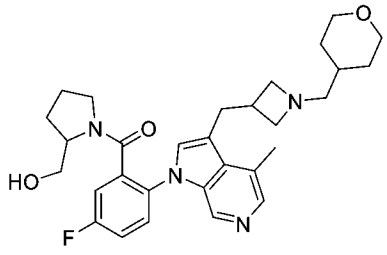
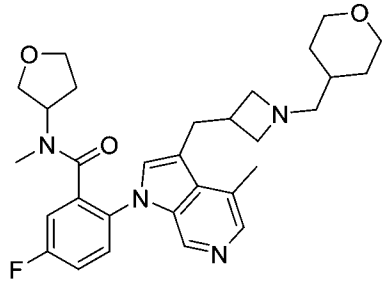
【0556】 也可以經由Prep HPLC（固定相：RP Xselect CSH Prep C18 OBD-10 μm，30 x 150 mm，流動相：在水中的0.1% FA溶液，CH_3CN或MeOH）進行純化。

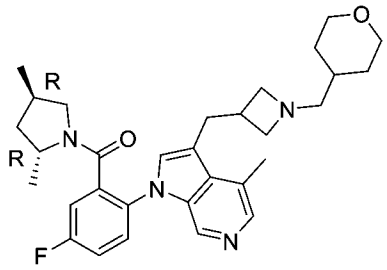
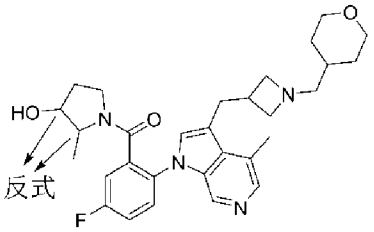
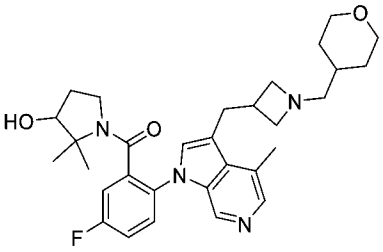
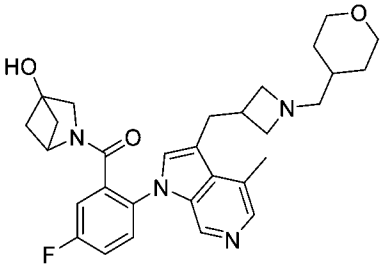
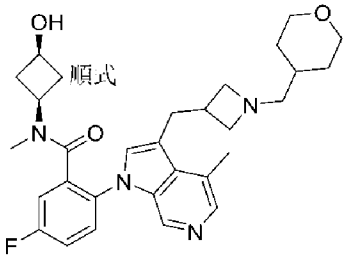
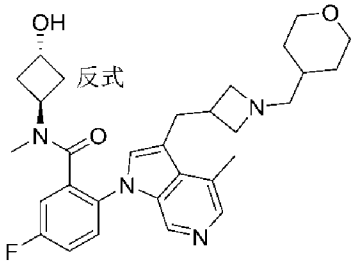
【0557】 也可以經由Prep HPLC（固定相：RP Xbridge Prep C18 OBD-10 μm，30 x 150 mm，流動相：在水中的0.25% NH_4HCO_3溶液，MeOH）進行純化。

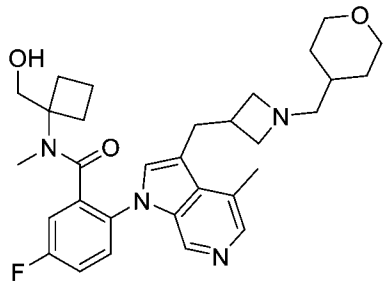
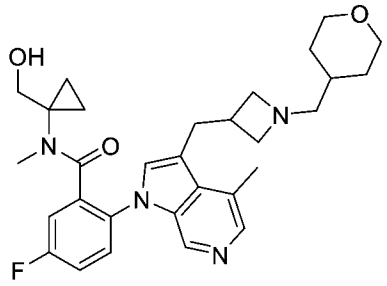
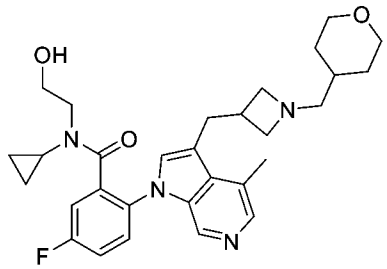
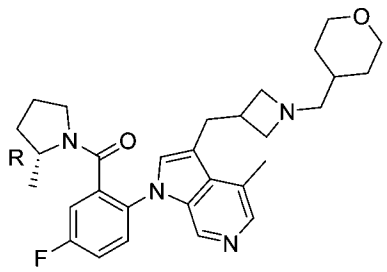
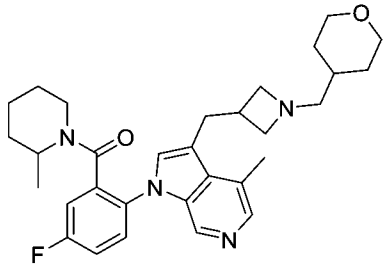
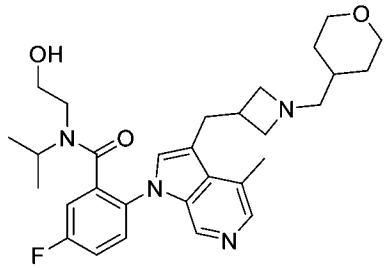
【0558】 也可以經由Prep SFC（固定相：Torus Diol 30 x 150 mm，流動相：CO_2，MeOH + 20 mM NH_4OH）進行純化。

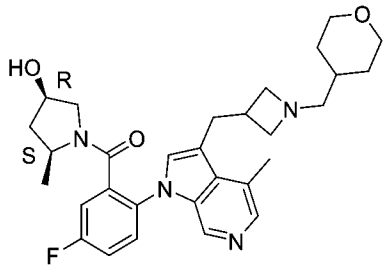
【0559】 該等純化方法也可以組合使用。

化合物編號	結構	起始材料
化合物262		中間體366和2-氮雜二環[3.1.0]己烷鹽酸鹽
化合物263		中間體366和3-*氧雜*-6-氮雜-二環[3.1.1]庚烷甲苯磺酸鹽

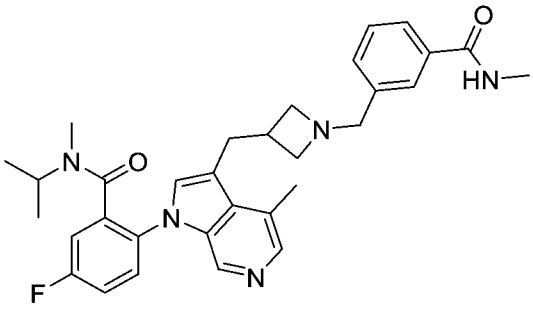
化合物編號	結構	起始材料
化合物264		中間體366和2-*氧雜*-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷，鹽酸鹽（1：1）
化合物265		中間體366和*N*-環丙基甲胺
化合物266		中間體366和6-*氧雜*-1-氮雜螺[3.3]庚烷草酸鹽（2：1）
化合物267		中間體366和2-(甲氧基甲基)吡咯啶
化合物268		中間體366和2-(羥甲基)吡咯啶
化合物269		中間體366和*N*-甲基四氫呋喃-3-胺

化合物編號	結構	起始材料
化合物270		中間體366和(3*R*,5*R*)-5-甲基吡咯啶-3-醇鹽酸鹽
化合物271		中間體366和*rel*-(2*R*,3*S*)-2-甲基吡咯啶-3-醇鹽酸鹽
化合物272		中間體366和2,2-二甲基吡咯啶-3-醇
化合物273		中間體366和2-氮雜二環[2.1.1]己-4-醇鹽酸鹽
化合物274		中間體366和*順式*-3-(甲基胺基)環丁-1-醇鹽酸鹽
化合物275		中間體366和*反式*-3-(甲基胺基)環丁醇

化合物編號	結構	起始材料
化合物276		中間體366和[1-(甲基胺基)環丁基]甲醇
化合物277		中間體366和(1-(甲基胺基)環丙基)甲醇鹽酸鹽
化合物278		中間體366和2-(環丙基胺基)乙醇
化合物279		中間體366和(*R*)-(-)-2-甲基吡咯啶
化合物280		中間體366和2-甲基哌啶
化合物281		中間體366和2-(異丙基胺基)乙醇

化合物編號	結構	起始材料
化合物282		中間體366和(3*R*,5*S*)-5-甲基吡咯啶-3-醇鹽酸鹽

化合物283的製備：



【0560】將3-甲醯基-*N*-甲基苯甲醯胺（0.4 mmol，2當量）預稱重至具有攪拌棒的2打蘭小瓶中。將中間體25（0.79 g，7.5 mL，0.27 M）和氰基硼氫化鈉（0.23 g，7.5 mL，0.48 M）的儲備溶液製備於MeOH中。添加0.75 mL中間體25儲備溶液，並且將溶液攪拌2 h。接下來，然後添加氰基硼氫化鈉儲備溶液（0.75 mL）。然後將反應混合物在室溫下攪拌過夜。在反應完成之後，將溶液添加至MeOH洗滌的乙基苯磺酸樹脂筒柱（Isolute® SCX-3），並且用MeOH（3 x 2 mL）、之後用在MeOH（3 x 2 mL）中的3.5 M NH_3洗脫。將含有產物的鹼性洗滌液蒸發並重新溶解在3 mL 1：1 MeCN/MeOH中以進行純化。經由Prep SFC（固定相：Torus Diol 30 x 150 mm，流動相：CO_2，MeOH + 20 mM NH_4OH）進行純化，在凍乾之後產生化合物283（41 mg，38%產率）。

藉由如針對化合物283所述之類似方法合成以下化合物

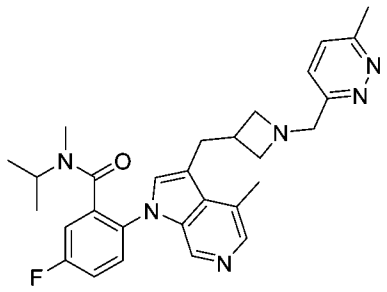
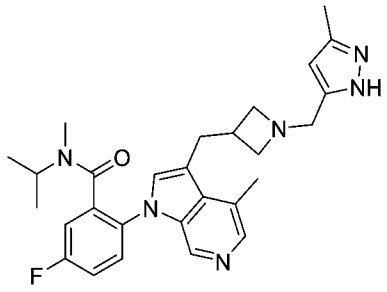
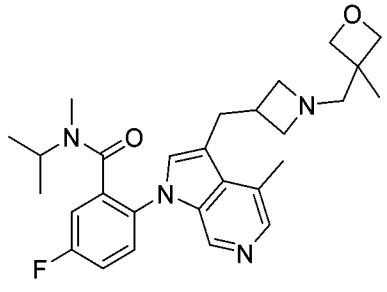
【0561】對於採用酮結構單元的反應，應用以下：將乙酸（23 μL，2當量）添加至反應混合物中，之後添加氰基硼氫化鈉儲備溶液。將反應混合物在50°C下攪拌過夜（在還原胺化步驟期間）。

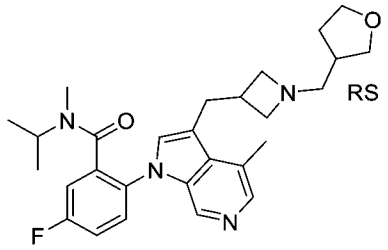
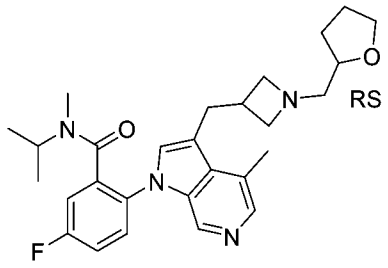
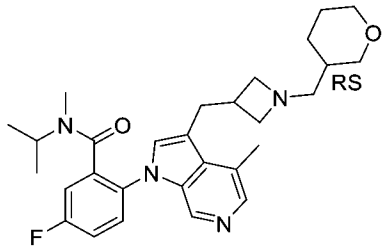
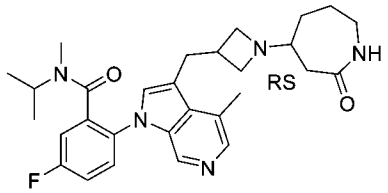
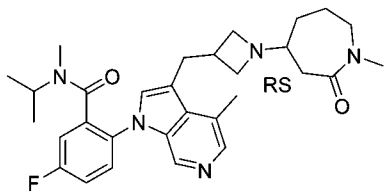
【0562】 可以用於純化以下列出的實例的替代性純化方法如下：

【0563】 也可以經由Prep HPLC（固定相：RP Xselect CSH Prep C18 OBD-10 μm，30 x 150 mm，流動相：在水中的0.1% FA溶液，CH_3CN或MeOH）進行純化。

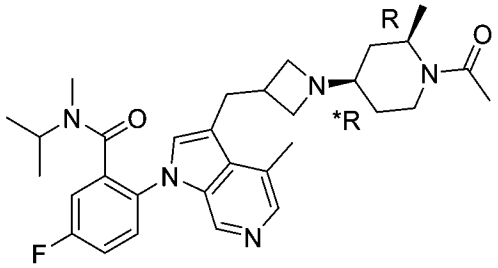
【0564】 也可以經由Prep HPLC（固定相：RP Xbridge Prep C18 OBD-10 μm，30x150 mm，流動相：在水中的0.25% NH_4HCO_3溶液，CH_3CN或MeOH）進行純化。

【0565】 該等純化方法也可以組合使用。

化合物編號	結構	起始材料
化合物284		中間體25和6-甲基嗒咔-3-甲醛
化合物285		中間體25和5-甲基-1*H*-吡唑-3-甲醛
化合物286		中間體25和3-甲基氧雜環丁烷-3-甲醛

化合物編號	結構	起始材料
化合物287		中間體25和四氫呋喃-3-甲醛
化合物288		中間體25和四氫-2-呋喃甲醛
化合物289		中間體25和四氫哌喃-3-甲醛
化合物290		中間體25和氮雜環庚烷-2,4-二酮
化合物291		中間體25和1-甲基氮雜環庚烷-2,4-二酮

化合物292a的製備：



【0566】將(*R*)-2-甲基-4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯（0.4 mmol，2當量）預稱重至具有攪拌棒的2打蘭小瓶中。將中間體25（0.63 g，6.0 mL，0.27 M）和

氰基硼氫化鈉（0.18 g，6.0 mL，0.48 M）的儲備溶液製備於MeOH中。將0.75 mL中間體25儲備溶液連同乙酸（23 μL，2當量）一起添加至反應小瓶中，並且將溶液攪拌1 h。然後添加氰基硼氫化鈉儲備溶液（0.75 mL）。將反應混合物在50°C下攪拌過夜。在反應完成之後，將溶液添加至MeOH洗滌的乙基苯磺酸樹脂筒柱（Isolute® SCX-3），並且用MeOH（3 x 2 mL）、之後用在MeOH（3 x 2 mL）中的3.5 M NH_3洗脫。將含有產物的鹼性洗滌液蒸發。

【0567】 將來自還原胺化的粗製產物溶解在DCM（1 mL）和TFA（2 mL）中，並在50°C下攪拌1 h。將溶劑蒸發並重新溶解在MeCN（2 mL）中。添加Siliamet®二胺樹脂，並且將混合物攪拌0.5 h。將樹脂經由在24孔過濾板上的過濾去除，並且將濾液濃縮。

【0568】 將Boc去保護的產物溶解在1 mL DCM中，並且添加DIPEA（0.55 mL，3.2 mmol）和Ac_2O（0.25 mL，2.6 mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，此時將其用MeOH（2 mL）淬滅並濃縮。將樣品重新溶解在3 mL 1 : 1 MeCN/MeOH中以進行純化。經由Prep SFC（固定相：Torus Diol 30 x 150 mm，流動相：CO_2，MeOH + 20 mM NH_4OH）進行純化，在凍乾之後產生化合物292a（22.9 mg，產率：21%）。

藉由如針對化合物292a所述之類似方法合成以下化合物

【0569】 對於採用酮結構單元的反應，應用以下：將乙酸（23 μL，2當量）添加至反應混合物中，之後添加氰基硼氫化鈉儲備溶液。將反應混合物在50°C下攪拌過夜（在還原胺化步驟期間）。

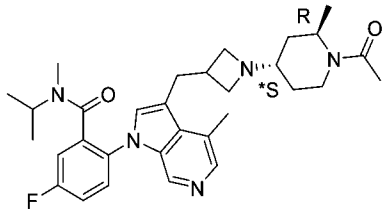
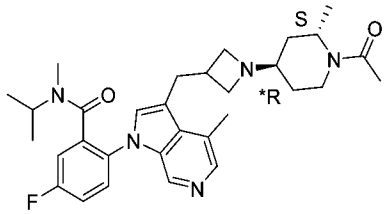
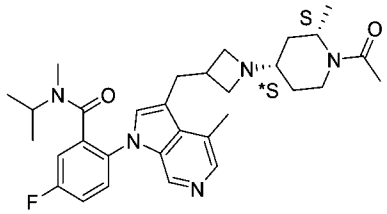
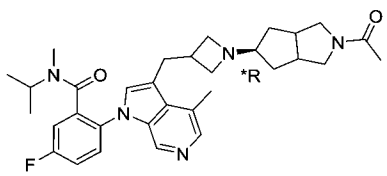
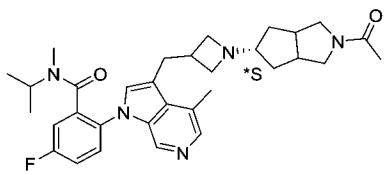
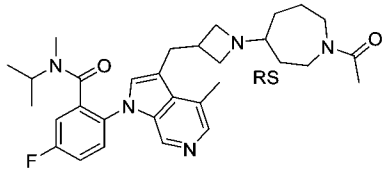
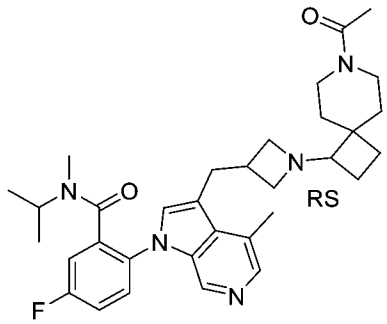
可以用於純化以下列出的實例的替代性純化方法如下：

也可以經由Prep HPLC（固定相：RP Xselect CSH Prep C18 OBD-10 μm，30x150 mm，流動相：在水中的0.1% FA溶液，CH_3CN或MeOH）進行純化。

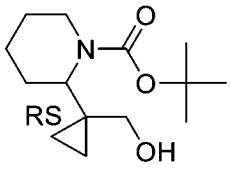
【0570】 也可以經由Prep HPLC（固定相：RP Xbridge Prep C18 OBD-10 μm，

30x150 mm，流動相：在水中的0.25% NH_4HCO_3溶液，CH_3CN或MeOH）進行純化。

【0571】該等純化方法也可以組合使用。

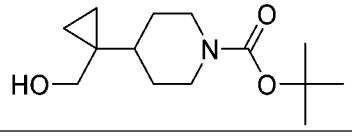
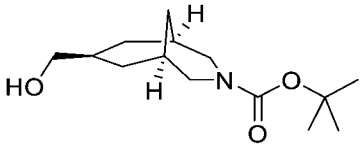
化合物編號	結構	起始材料
化合物292b		中間體25和(*R*)-2-甲基-4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯
化合物293a		中間體25和(*S*)-2-甲基-4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯
化合物293b		中間體25和(*S*)-2-甲基-4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯
化合物294a		中間體25和2-Boc-5-側氧基六氫環戊[c]吡咯
化合物294b		中間體25和2-Boc-5-側氧基六氫環戊[c]吡咯
化合物295		中間體25和*N*-Boc-六氫-1*H*-吖庚因-4-酮
化合物296		中間體25和1-側氧基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯

中間體393的製備：

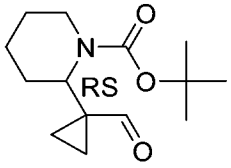


【0572】將1-(1-[(三級丁氧基)羰基]哌啶-2-基)環丙烷-1-甲酸（0.40 g，1.5 mmol）溶解在無水THF（20 mL）中。然後，將混合物在冰浴中冷卻至0°C。接下來，逐滴添加BH3·THF（1 M溶液，2.2 mL，2.2 mmol）。然後使混合物在環境溫度下攪拌約2 h，之後LC/MS顯示出起始材料的完全轉化。然後，小心地添加水。在氣體形成停止之後，添加固體K2CO3（0.26 g），並且將混合物在環境溫度下攪拌約30 min。然後，添加EA，並且將混合物轉移至分液漏斗。分離各層，並且將水層再用EA萃取兩次。將有機層合併，經Na2SO4乾燥，過濾並蒸發。將殘餘物藉由矽膠層析法(用從30%至80%的在石油醚中的乙酸乙酯洗脫)純化，產生呈油狀物的中間體393（0.36 g，1.4 mmol，產率：95%）。

藉由如針對中間體393所述之類似方法合成以下中間體

中間體編號	結構	起始材料
中間體394		1-Boc-(1 羧基-環丙基)-哌啶
中間體395		3-(1,1-二甲基乙基)(7-外)-3-氮雜二環[3.3.1]壬烷-3,7-二甲酸酯

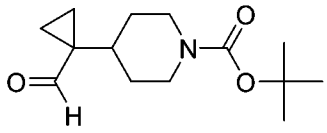
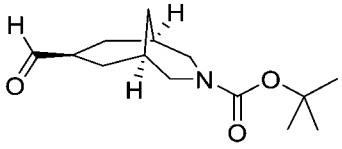
中間體396的製備：



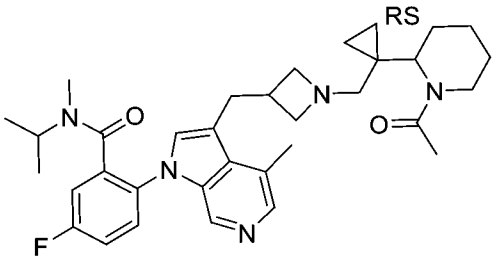
【0573】將中間體393（0.15 g，0.59 mmol）溶解在乙酸乙酯（4 mL）中。接下來，添加IBX（0.49 g，1.8 mmol），並且將所得混合物暴露於空氣加熱至80°C。在3 h之後，TLC分析（50% EA/庚烷）顯示出起始材料的完全轉化。將混

合物冷卻至環境溫度，並過濾。將濾餅用EA洗滌一次。將濾液蒸發至乾燥，產生中間體396（0.13 g，0.51 mmol，產率：87%）。

藉由如針對中間體396所述之類似方法合成以下中間體

中間體編號	結構	起始材料
中間體397		中間體394
中間體398		中間體395

化合物297的製備：



【0574】將中間體396（0.4 mmol，2當量）預稱重至具有攪拌棒的2打蘭小瓶中。將中間體25（0.63 g，6.0 mL，0.27 M）和氰基硼氫化鈉（0.18 g，6.0 mL，0.48 M）的儲備溶液製備於MeOH中。將0.75 mL中間體25儲備溶液添加至小瓶中，並且將溶液攪拌1 h。然後添加氰基硼氫化鈉儲備溶液（0.75 mL）。將反應混合物在室溫下攪拌（為獲得醛）。在反應完成之後，將溶液添加至MeOH洗滌的乙基苯磺酸樹脂筒柱（Isolute® SCX-3），並且用MeOH（3 x 2 mL）、之後用在MeOH（3 x 2 mL）中的3.5 M NH_3洗脫。將含有產物的鹼性洗滌液蒸發至乾燥。

【0575】將來自還原胺化的粗製產物溶解在DCM（1 mL）和TFA（2 mL）中，並在50°C下攪拌1 h。將溶劑蒸發並重新溶解在MeCN（2 mL）中。添加Siliamet®二胺樹脂，並且將混合物攪拌0.5 h。將樹脂經由在24孔過濾板上的過

濾去除，並且將濾液濃縮。

【0576】 將Boc去保護的產物溶解在1 mL DCM中，並且添加DIPEA（0.55 mL，3.2 mmol）和Ac_2O（0.25 mL，2.6 mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，此時將其用MeOH（2 mL）淬滅並濃縮 將樣品重新溶解在3 mL 1 : 1 MeCN/MeOH中以進行純化。經由Prep SFC（固定相：Torus Diol 30 x 150 mm，流動相：CO_2，MeOH + 20 mM NH_4OH）進行純化，在凍乾之後產生化合物297（91 mg，產率 = 79%）。

藉由如針對化合物297所述之類似方法合成以下化合物

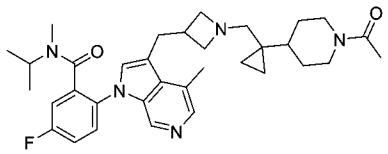
【0577】 對於採用酮結構單元的反應，應用以下：將乙酸（23 μL，2當量）添加至反應混合物中，之後添加氰基硼氫化鈉儲備溶液。將反應混合物在50°C下攪拌過夜（在還原胺化步驟期間）。

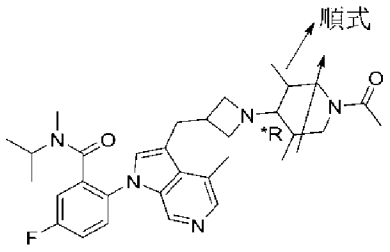
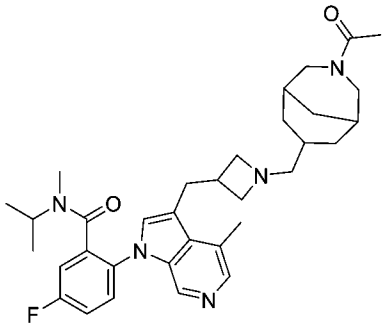
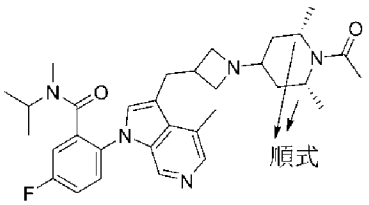
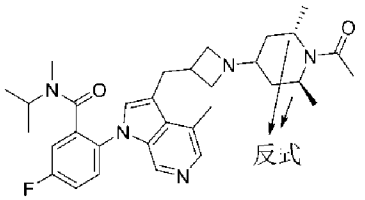
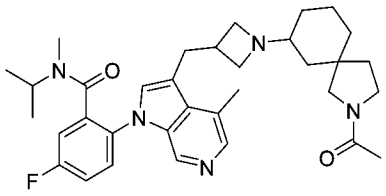
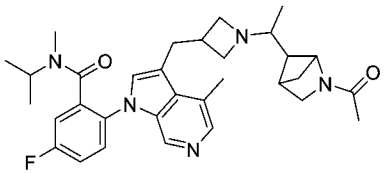
【0578】 可以用於純化以下列出的實例的替代性純化方法如下：

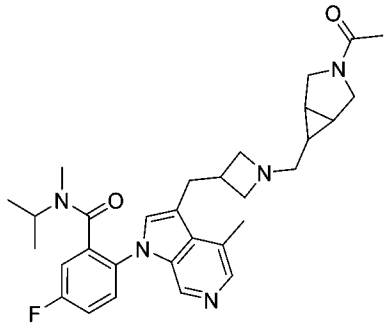
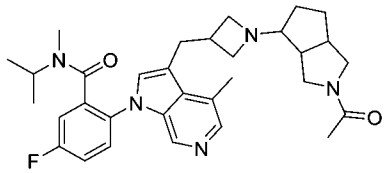
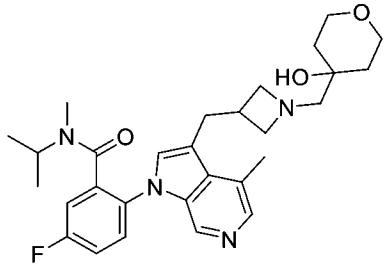
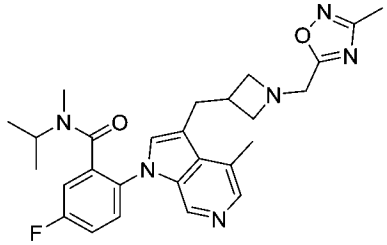
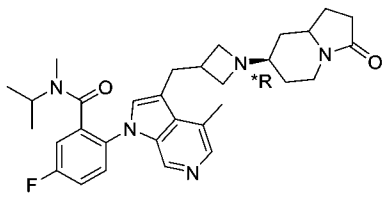
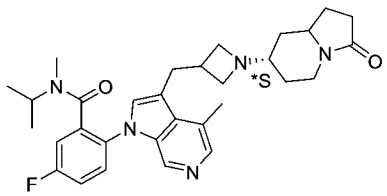
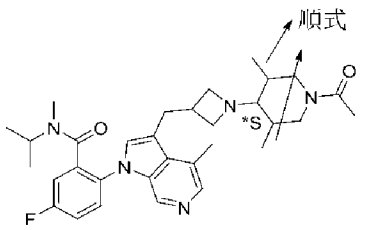
【0579】 也可以經由Prep HPLC（固定相：RP Xselect CSH Prep C18 OBD-10 μm，30 x 150 mm，流動相：在水中的0.1% FA溶液，CH_3CN或MeOH）進行純化。

【0580】 也可以經由Prep HPLC（固定相：RP Xbridge Prep C18 OBD-10 μm，30 x 150 mm，流動相：在水中的0.25% NH_4HCO_3溶液，CH_3CN或MeOH）進行純化。

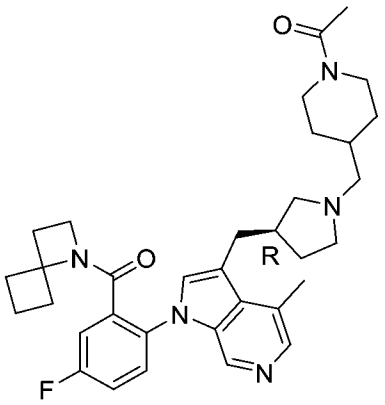
【0581】 該等純化方法也可以組合使用。

化合物編號	結構	起始材料
化合物298		中間體25和中間體397

化合物編號	結構	起始材料
化合物299a		中間體25和*順式*3,5-二甲基-4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯
化合物300		中間體25和中間體398
化合物301		中間體25和*順式*-2,6-二甲基-4-側氧基-哌啶-1-甲酸三級丁酯
化合物302		中間體25和*反式*-2,6-二甲基-4-側氧基-哌啶-1-甲酸三級丁酯
化合物303		中間體25和2-Boc-7-側氧基-2-氮雜螺[4.5]癸烷
化合物304		中間體25和(1*R*,4*S*,5*S*)-*rel*-5-乙醯基-2-氮雜二環[2.1.1]己烷-2-甲酸三級丁酯

化合物編號	結構	起始材料
化合物305		中間體25和*rel*-(1*R*,5*S*,6*s*)-6-甲醯基-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯
化合物306		中間體25和4-側氧基六氫環戊[c]吡咯-2-甲酸三級丁酯
化合物307		中間體25和4-羥基四氫-2*H*-哌喃-4-甲醛
化合物308		中間體25和3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-甲醛
化合物309a		中間體25和六氫吲咯-3,7-二酮
化合物309b		中間體25和六氫吲吲咯-3,7-二酮
化合物299b		中間體25和*順式*3,5-二甲基-4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯

化合物310的製備：



【0582】 將1-氮雜螺[3.3]庚烷鹽酸鹽（0.17 mmol，1.2當量）預稱重至2打蘭小瓶中。將中間體370（1.26 g，0.12 M）、HATU（1.46 g，0.18 M）和DIPEA（1.1 mL）的儲備溶液（21 mL）製備於DMF中，並攪拌1 h。也製備了DIPEA的第二儲備溶液（1.1 mL，在10.5 mL DMF中）。將DIPEA儲備溶液（0.5 mL）添加至每個小瓶中以溶解胺HCl鹽。然後添加中間體370/HATU/DIPEA溶液（1 mL）。將反應物在室溫下攪拌過夜。將DMF藉由蒸發去除。將粗製物重新溶解在DCM/EtOAc 2/1（2.2 mL）中，並且添加水（2.2 mL）。將混合物攪拌10分鐘。然後，將混合物靜置10分鐘。使用移液管取出2 mL有機物，並且將該等經燒結過濾器過濾。將剩餘的水層使用2 mL DCM/EtOAc混合物再萃取一次。同樣，取出2 mL並經相同燒結過濾器過濾。將燒結過濾器用500 μL DMSO沖洗。將獲得的濾液真空濃縮，直到僅剩餘DMSO。將獲得的粗製物重新溶解在MeOH/MeCN 1/1（2.2 mL）中並提交進行純化。經由Prep HPLC（固定相：RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm，30 x 150 mm，流動相：在水中的0.25% NH4HCO3溶液，CH3CN）進行純化，在凍乾之後產生化合物310（8.7 mg，產率：12%）。

藉由如針對化合物310所述之類似方法合成以下化合物

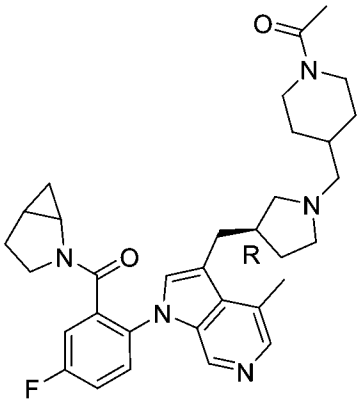
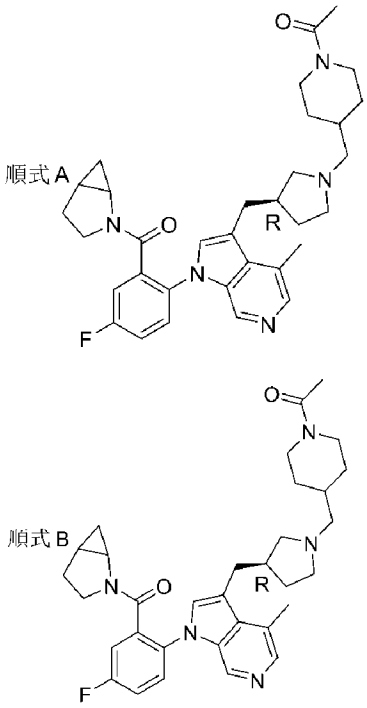
【0583】 可以用於純化以下列出的實例的替代性純化方法如下：

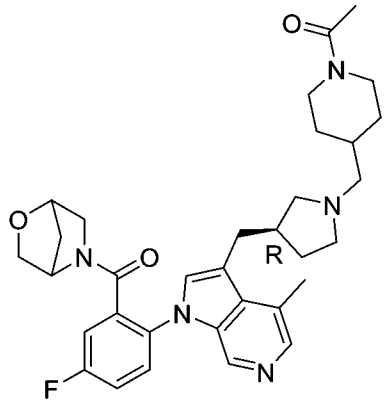
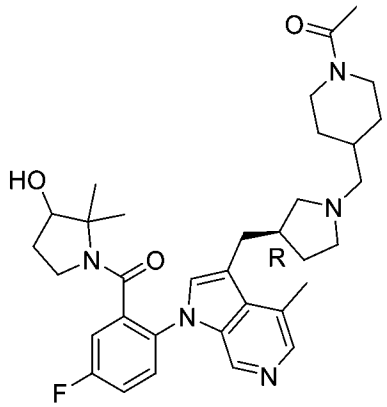
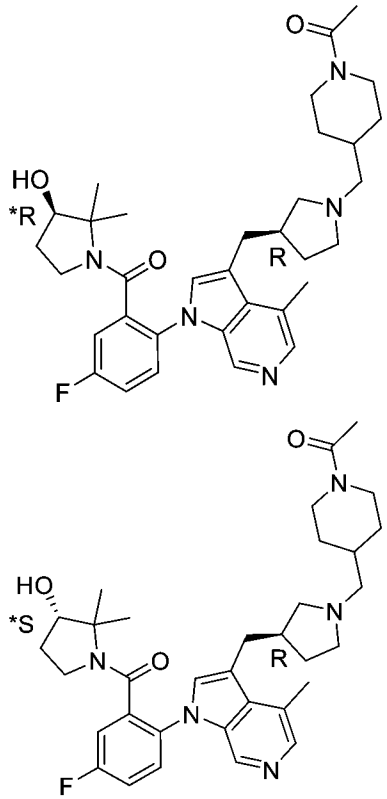
【0584】 也可以經由Prep HPLC（固定相：RP Xselect CSH Prep C18 OBD-10 μm，30 x 150 mm，流動相：在水中的0.1% FA溶液，CH_3CN或MeOH）進行純化。

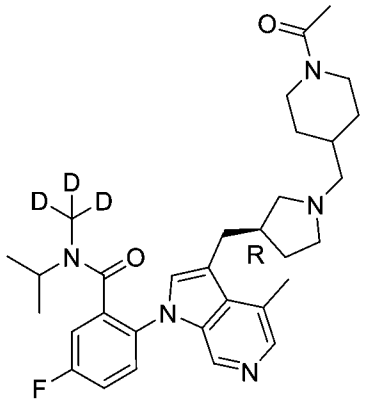
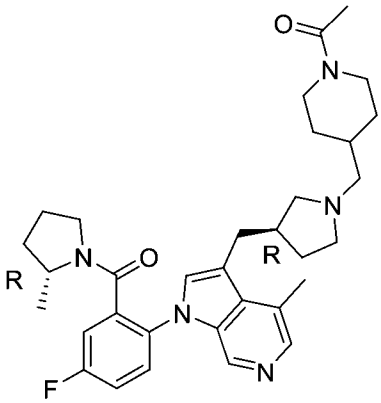
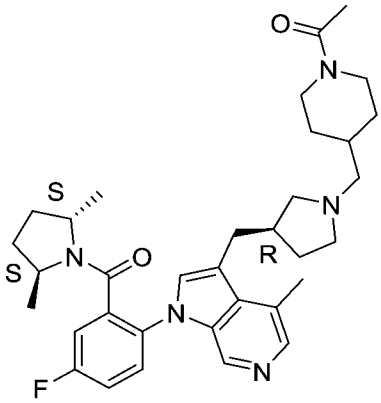
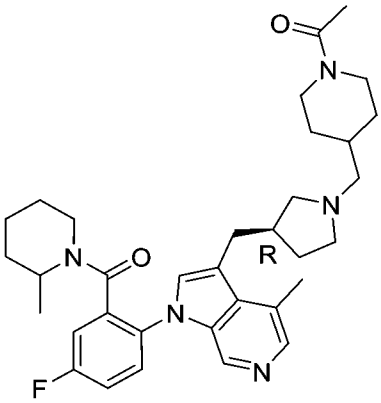
【0585】 也可以經由Prep HPLC(固定相：RP Xbridge Prep C18 OBD-10 µm，30 x 150 mm，流動相：在水中的0.25% NH_4HCO_3溶液，MeOH）進行純化。

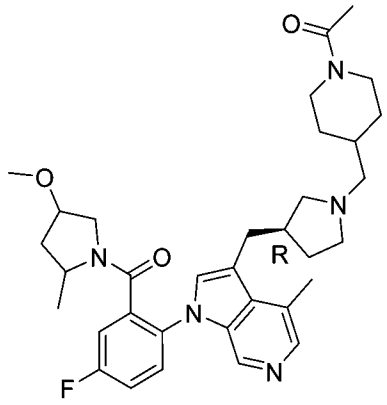
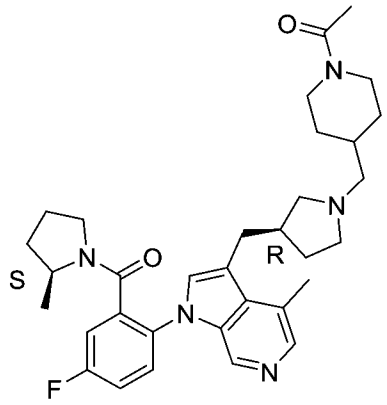
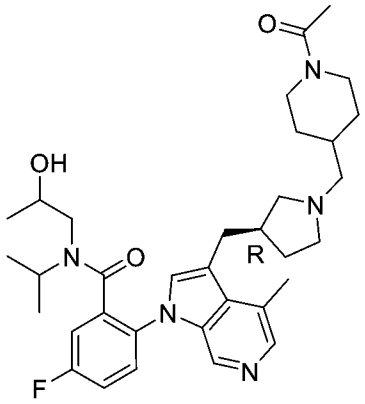
【0586】 也可以經由Prep SFC（固定相：Torus Diol 30 x 150 mm，流動相：CO_2，MeOH + 20 mM NH_4OH）進行純化。

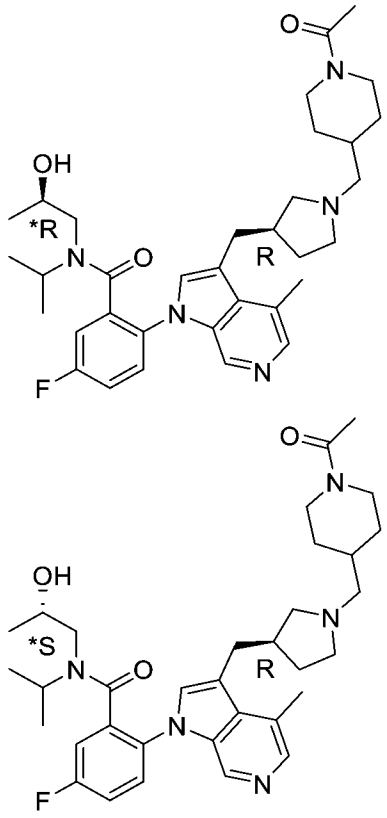
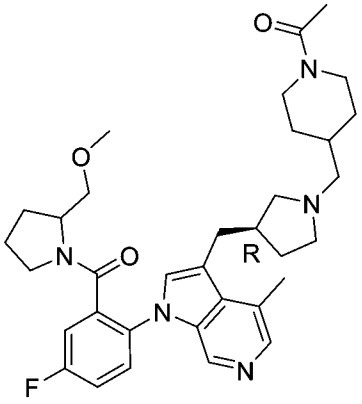
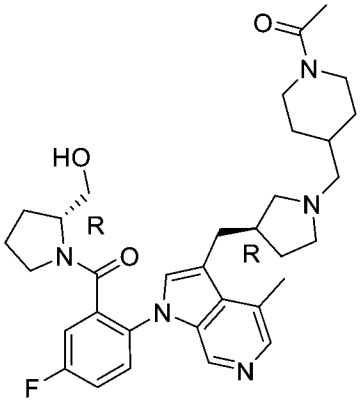
【0587】 該等純化方法也可以組合使用。

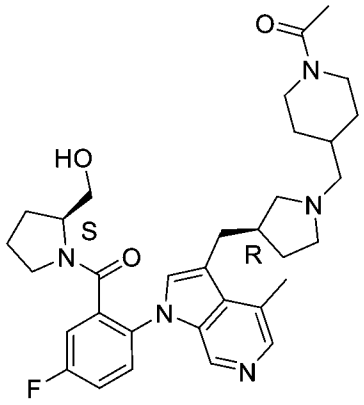
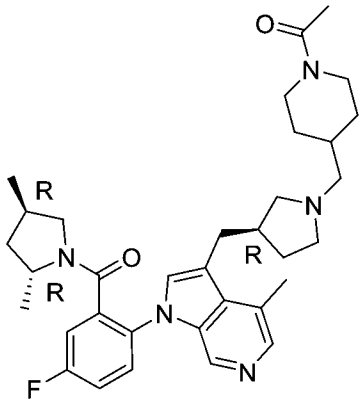
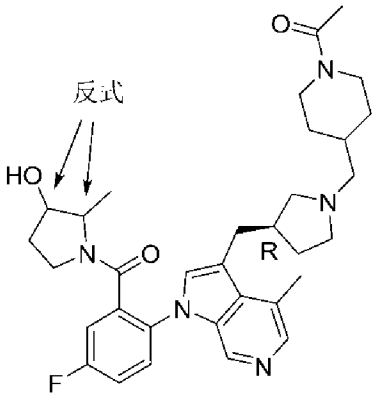
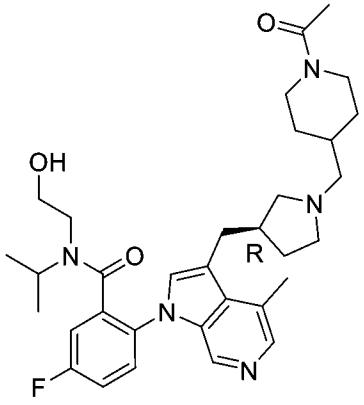
化合物編號	結構	起始材料
化合物311		中間體370和2-氮雜二環[3.1.0]己烷鹽酸鹽
化合物311a 和 化合物311b		將化合物311藉由Prep SFC（固定相：Chiralpak大賽璐AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH-*i*PrOH（50-50）+ 0.4% *i*PrNH_2）分離。 第一級分收集為化合物311a並且第二級分收集為化合物311b。

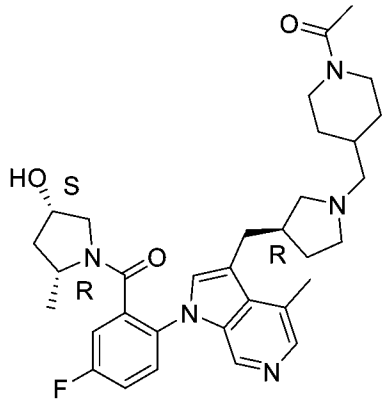
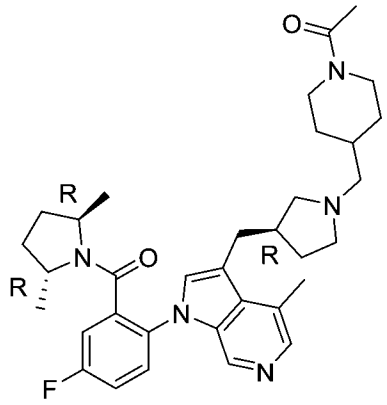
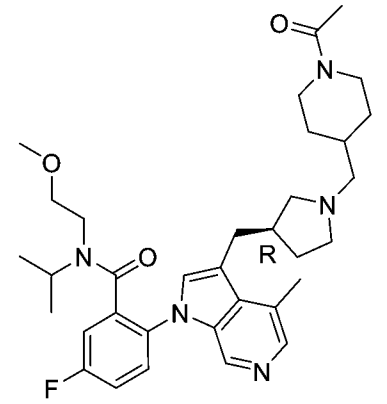
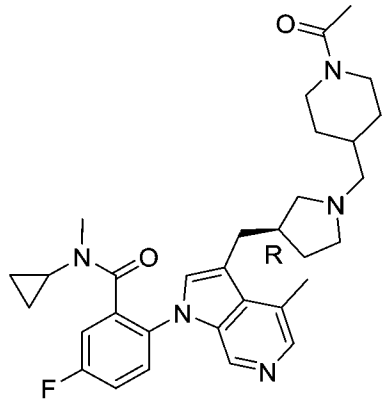
化合物編號	結構	起始材料
化合物312		中間體370和2-*氧雜*-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷 HCl
化合物313		中間體370和2,2-二甲基吡咯啶-3-醇
化合物313a 和 化合物313b		將化合物313藉由Prep SFC（固定相：Chiralpak大賽璐ID 20 x 250 mm，流動相：CO_2，*i*PrOH + 0.4 *i*$PrNH_2$）分離。 第一級分收集為化合物313a並且第二級分收集為化合物313b。

化合物編號	結構	起始材料
化合物314		中間體370和*N*-(甲基-d_3)丙-2-胺
化合物315		中間體370和(*R*)-(−)-2-甲基吡咯啶
化合物316		中間體370和(2*S*,5*S*)-2,5-二甲基吡咯啶鹽酸鹽
化合物317		中間體370和2-甲基哌啶

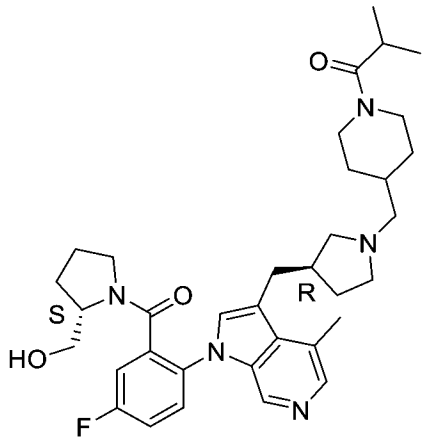
化合物編號	結構	起始材料
化合物318		中間體370和4-甲氧基-2-甲基-吡咯啶
化合物319		中間體370和(*S*)-(+)-2-甲基吡咯啶
化合物320		中間體370和1-(丙-2-基胺基)丙-2-醇

化合物編號	結構	起始材料
化合物320a 和 化合物320b		將化合物320藉由Prep SFC（固定相：Chiralpak大賽璐AD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，iPrOH + 0.4 *i*PrNH$_2$）分離。 第一級分收集為化合物320a並且第二級分收集為化合物320b。
化合物321		中間體370和2-(甲氧基甲基)吡咯啶
化合物322		中間體370和(*R*)-2-吡咯啶甲醇

化合物編號	結構	起始材料
化合物323		中間體370和(*S*)-2-吡咯啶甲醇
化合物324		中間體370和(3*R*,5*R*)-5-甲基吡咯啶-3-醇鹽酸鹽
化合物325		中間體370和*rel*-(2*R*,3*S*)-2-甲基吡咯啶-3-醇鹽酸鹽
化合物326		中間體370和2-(異丙基胺基)乙醇

化合物編號	結構	起始材料
化合物327		中間體370和(2*R*,4*S*)-4-羥基-2-甲基吡咯啶鹽酸鹽
化合物354		中間體370和(2*R*,5*R*)-2,5-二甲基吡咯啶
化合物355		中間體370和*N*-(2-甲氧基乙基)丙-2-胺
化合物356		中間體370和*N*-甲基環丙胺

化合物328的製備：



【0588】 將中間體374（39.1 mg，0.075 mmol）、DIPEA（0.038 mL，0.2 mmol）和HATU（42.8 mg，0.1 mmol）在DMF（0.56 mL）中的儲備溶液添加至預稱重的(S)-(+)-2-吡咯啶甲醇（0.15 mmol，2當量）中。將所得溶液在rt下攪拌2 h。然後將溶劑減壓去除。向小瓶中添加2 mL DCM/EtOAc = 2/1混合物和1 mL 1 N檸檬酸水溶液，並且將混合物攪拌5分鐘。收集有機相，並且將溶劑減壓去除。添加3 mL 2/1混合物MeOH/MeCN。經由Prep HPLC（固定相：RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm，30 x 150 mm，流動相：在水中的0.25% NH_4HCO_3溶液，CH3CN）進行純化，在凍乾之後產生化合物328（31 mg，69%產率）。

藉由如針對化合物328所述之類似方法合成以下化合物

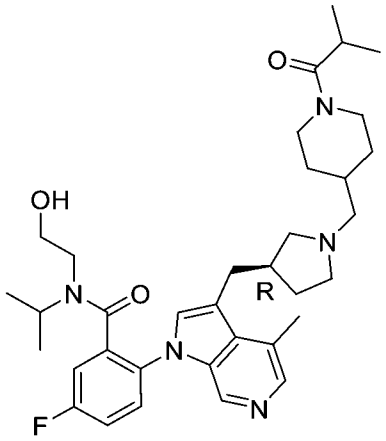
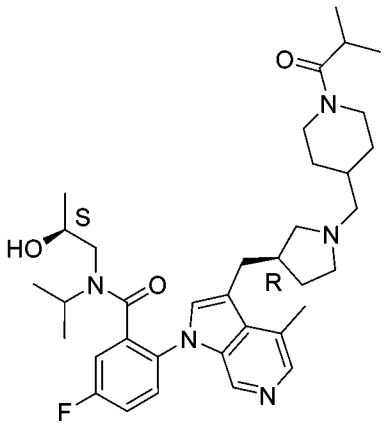
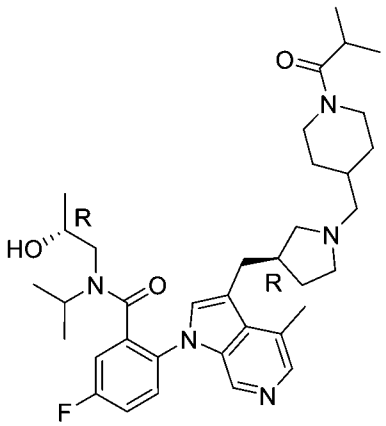
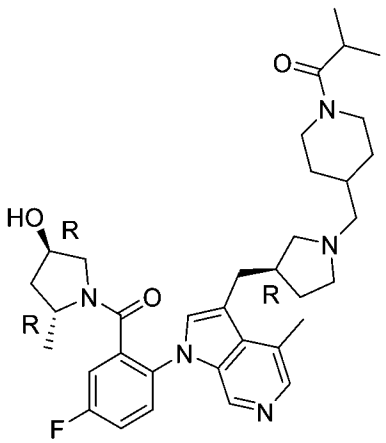
【0589】 可以用於純化以下列出的實例的替代性純化方法如下：

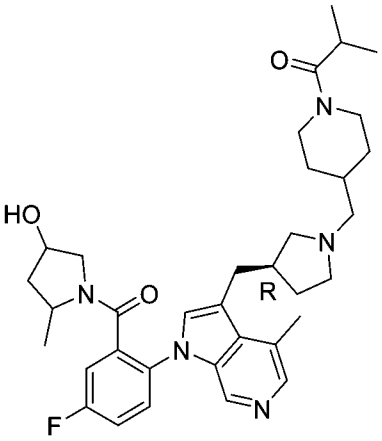
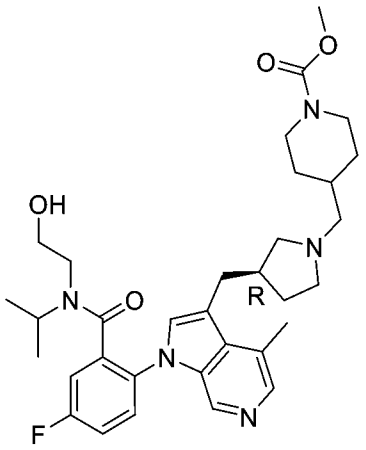
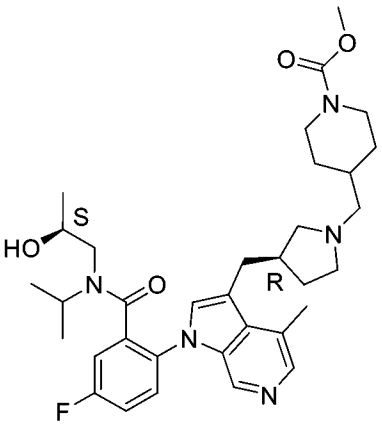
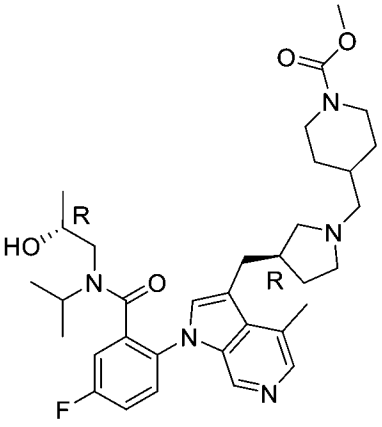
【0590】 也可以經由Prep HPLC（固定相：RP Xselect CSH Prep C18 OBD-10 µm，30 x 150 mm，流動相：在水中的0.1% FA溶液，CH_3CN或MeOH）進行純化。

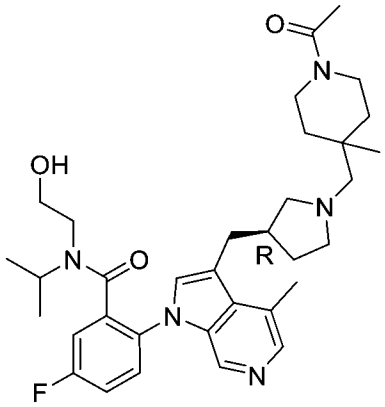
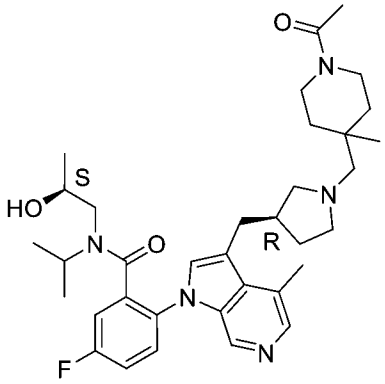
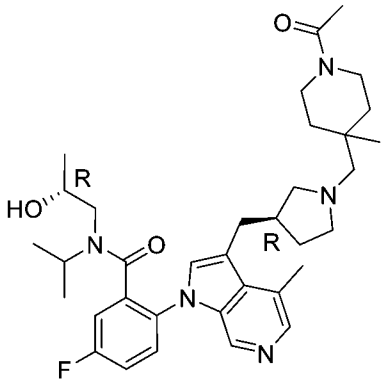
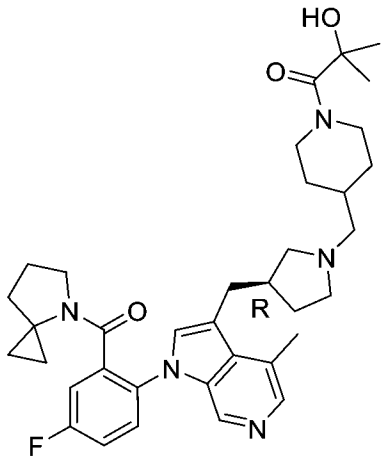
【0591】 也可以經由Prep HPLC（固定相：RP Xbridge Prep C18 OBD-10 µm，30 x 150 mm，流動相：在水中的0.25% NH_4HCO_3溶液，MeOH）進行純化。

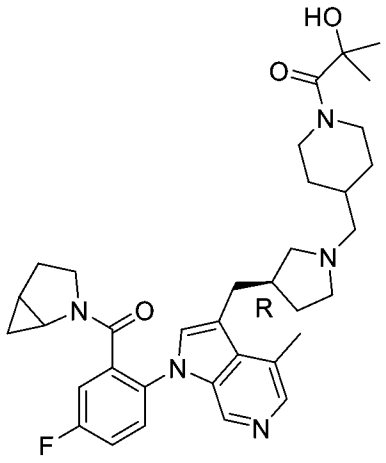
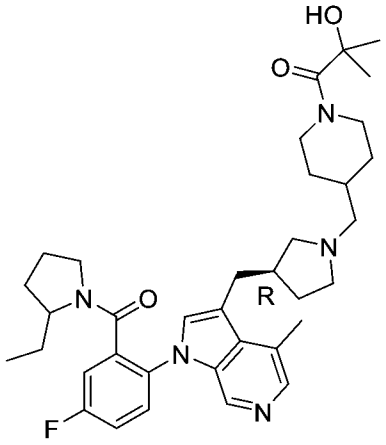
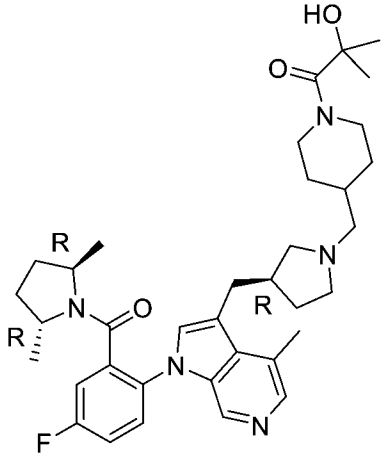
【0592】 也可以經由Prep SFC（固定相：Torus Diol 30 x 150 mm，流動相：CO_2，MeOH + 20 mM NH_4OH）進行純化。

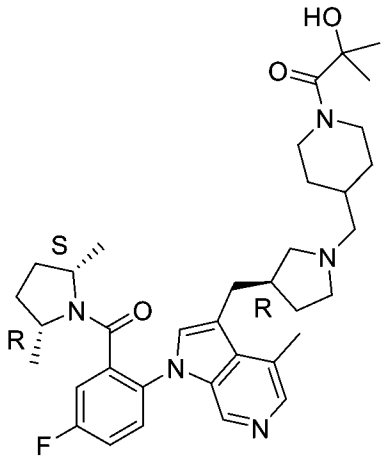
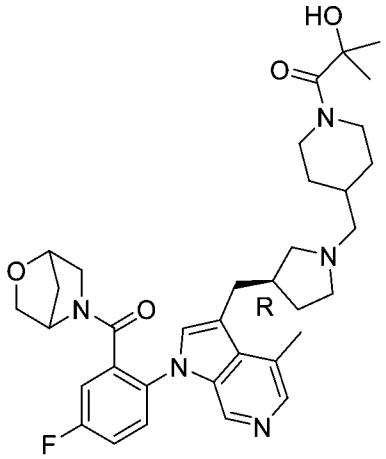
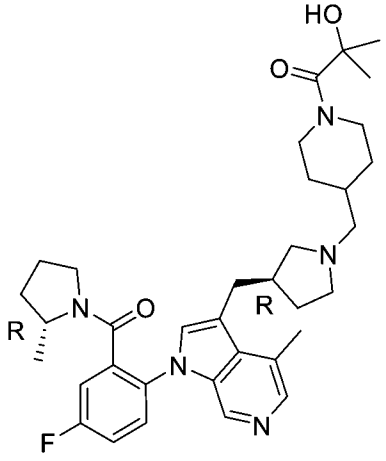
【0593】 該等純化方法也可以組合使用。

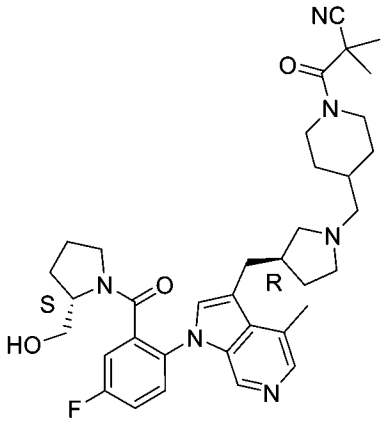
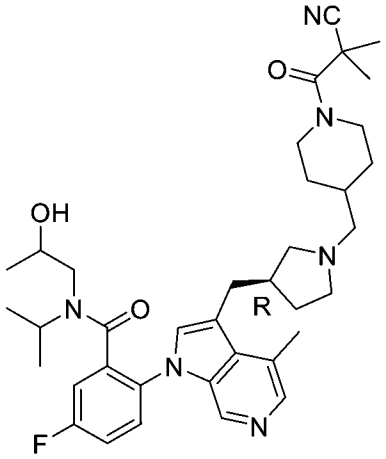
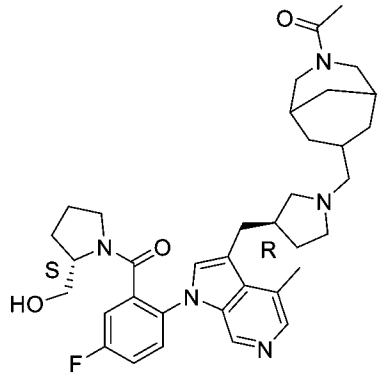
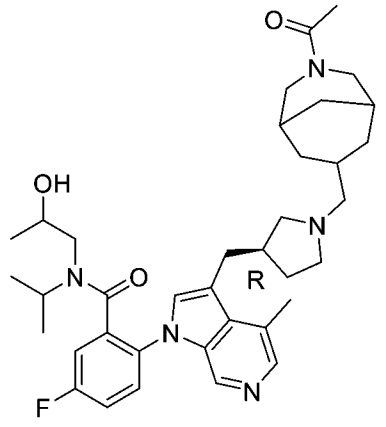
化合物編號	結構	起始材料
化合物329		中間體374和2-(異丙基胺基)乙醇
化合物330		中間體374和(2*S*)-1-[(1-甲基乙基)胺基]-2-丙醇
化合物331		中間體374和(2*R*)-1-[(1-甲基乙基)胺基]-2-丙醇
化合物332		中間體374和(3*R*,5*R*)-5-甲基吡咯啶-3-醇鹽酸鹽

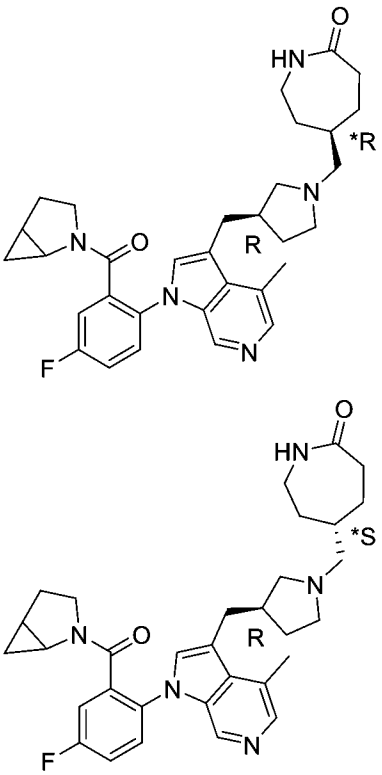
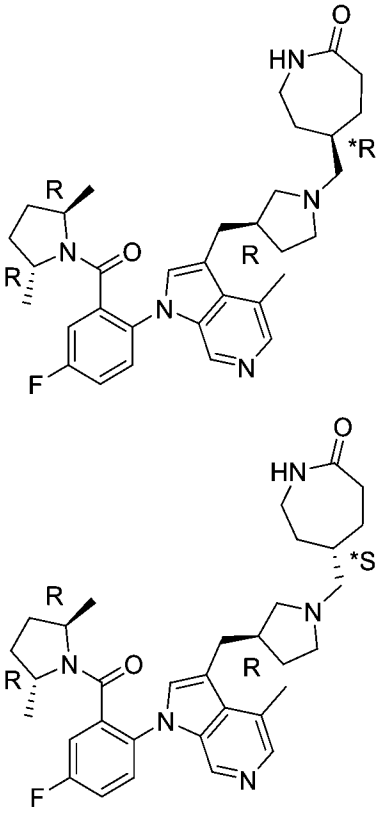
化合物編號	結構	起始材料
化合物333		中間體374和5-甲基吡咯啶-3-醇
化合物334		中間體376和2-(異丙基胺基)乙醇
化合物335		中間體376和(2*S*)-1-[(1-甲基乙基)胺基]-2-丙醇
化合物336		中間體376和(2*R*)-1-[(1-甲基乙基)胺基]-2-丙醇

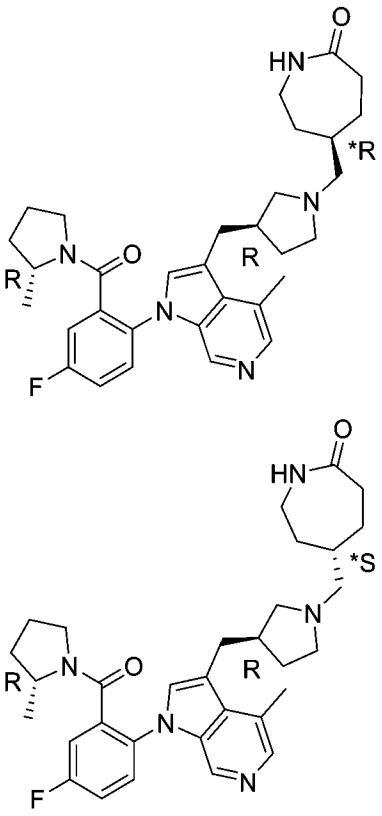
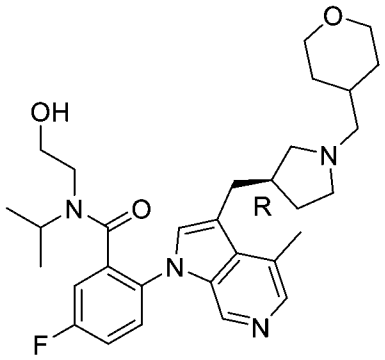
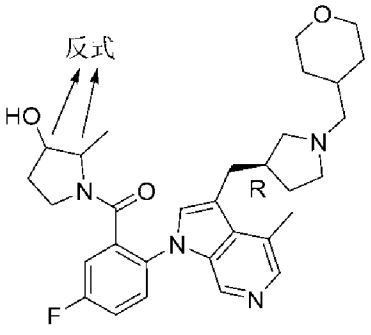
化合物編號	結構	起始材料
化合物337		中間體380和2-(異丙基胺基)乙醇
化合物338		中間體380和(2*S*)-1-[(1-甲基乙基)胺基]-2-丙醇
化合物339		中間體380和(2*R*)-1-[(1-甲基乙基)胺基]-2-丙醇
化合物340		中間體382和4-氮雜螺[2.4]庚烷鹽酸鹽

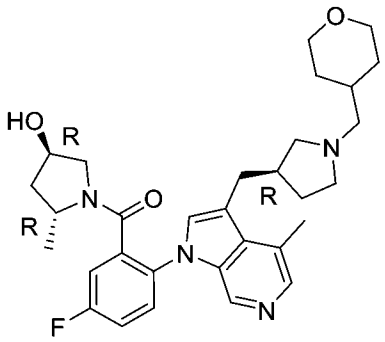
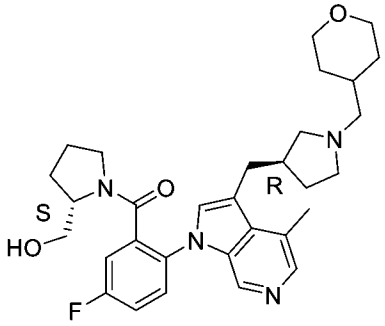
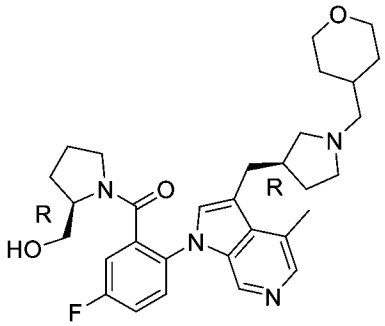
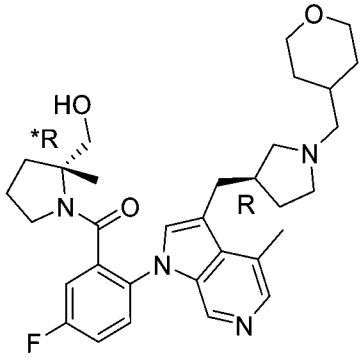
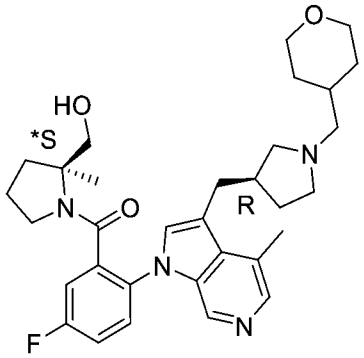
化合物編號	結構	起始材料
化合物341		中間體382和2-氮雜二環[3.1.0]己烷鹽酸鹽
化合物342		中間體382和2-乙基吡咯啶
化合物343		中間體382和(2*S*,5*S*)-2,5-二甲基吡咯啶鹽酸鹽

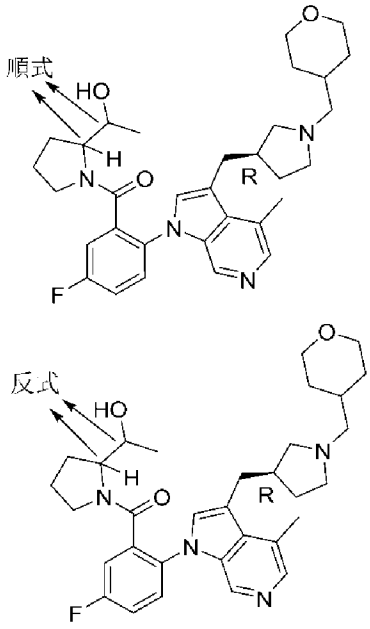
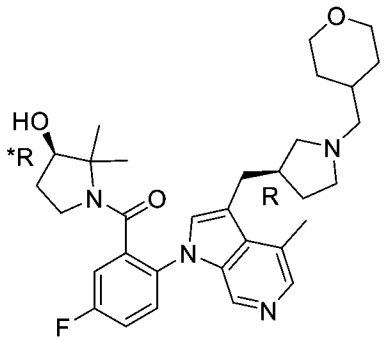
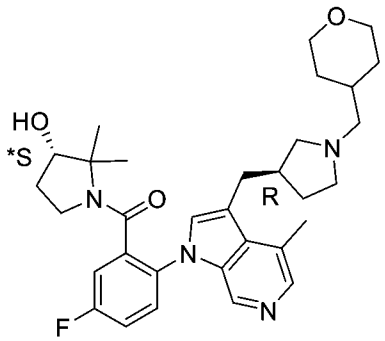
化合物編號	結構	起始材料
化合物344		中間體382和*順式*-2,5-二甲基-吡咯啶鹽酸鹽
化合物345		中間體382和2-*氧雜*-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷
化合物346		中間體382和(*R*)-2-甲基吡咯啶鹽酸鹽

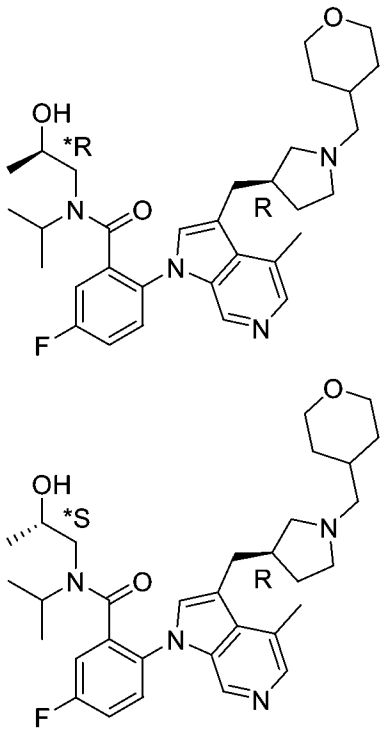
化合物編號	結構	起始材料
化合物347		中間體384和(*S*)-(+)-2-吡咯啶甲醇
化合物348		中間體384和1-(丙-2-基胺基)丙-2-醇
化合物349		中間體388和(*S*)-(+)-2-吡咯啶甲醇
化合物350		中間體388和1-(丙-2-基胺基)丙-2-醇

化合物編號	結構	起始材料
化合物351a 和 化合物351b		中間體390和2-氮雜二環[3.1.0]己烷鹽酸鹽 將產物藉由Prep SFC（固定相：Chiralcel大賽璐IH 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH + 0.4 *i*$PrNH_2$）分離。 第一級分收集為化合物351a並且第二級分收集為化合物351b。
化合物352a 和 化合物352b		中間體390和(2*R*,5*R*)-2,5-二甲基吡咯啶鹽酸鹽 將產物藉由Prep SFC（固定相：Chiralcel大賽璐IH 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH + 0.4 *i*$PrNH_2$）分離。 第一級分收集為化合物352a並且第二級分收集為化合物352b。

化合物編號	結構	起始材料
化合物353a 和 化合物353b		中間體390和*R*-(-)-2-甲基吡咯啶將產物藉由Prep SFC（固定相：Chiralcel大賽璐IH 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH + 0.4 *i*PrNH$_2$）分離。 第一級分收集為化合物353a並且第二級分收集為化合物353b。
化合物357		中間體392和2-(異丙基胺基)乙-1-醇
化合物358		中間體392和*rel*-(2*R*,3*S*)-2-甲基吡咯啶-3-醇鹽酸鹽

化合物編號	結構	起始材料
化合物359		中間體392和(3*R*,5*R*)-5-甲基吡咯啶-3-醇
化合物360		中間體392和(*S*)-吡咯啶-2-基甲醇
化合物361		中間體392和(*R*)-吡咯啶-2-基甲醇
化合物362a 和 化合物362b	 	中間體392和(2-甲基-2-吡咯啶基)甲醇 將產物藉由Prep SFC（固定相：Torus Diol 30 x 150 mm，流動相：CO_2，MeOH + 20 mM NH_4OH）分離。 第一級分收集為化合物362a並且將第二級分收集為化合物362b。

化合物編號	結構	起始材料
化合物363a 和 化合物363b	 	中間體392和1-[(2*R*)-吡咯啶-2-基]乙-1-醇 將產物藉由Prep SFC（固定相：Chiralpak大賽璐IG 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH + 0.4 *i*$PrNH_2$）分離。 第一級分收集為化合物363a並且第二級分收集為化合物363b。
化合物364a 和 化合物364b	 	中間體392和2,2-二甲基吡咯啶-3-醇 將產物藉由Prep SFC（固定相：Chiralcel大賽璐OD 20 x 250 mm，流動相：CO_2，MeOH + 0.4 *i*$PrNH_2$）分離。 第一級分收集為化合物364a並且第二級分收集為化合物364b。

化合物編號	結構	起始材料
化合物365a 和 化合物365b		中間體392和1-異丙基胺基-丙-2-醇 將產物藉由Prep SFC（固定相：Chiralpak大賽璐IG 20 x 250 mm，流動相：CO_2，EtOH + 0.4 *i*$PrNH_2$）分離。 第一級分收集為化合物365a並且第二級分收集為化合物365b。

LCMS（液相層析法/質譜法）

一般程序

【0594】使用LC泵、二極體陣列（DAD）或UV檢測器以及如在對應之方法中所指定的柱進行高效液相層析法（HPLC）測量。如果必要的話，包括另外的檢測器（參見以下方法表格）。

【0595】將來自柱的流帶至配置有大氣壓離子源的質譜儀（MS）。設置調諧參數（例如掃描範圍、停留時間…）以便獲得允許鑒定化合物的標稱單一同位素分子量（MW）的離子在技術人員的知識內。利用適當的軟體進行數據獲取。

【0596】藉由其實驗保留時間（R_t）和離子描述化合物。如果未在數據表中不同地指定，那麼報告的分子離子對應於$[M+H]^+$（質子化的分子）和/或$[M-H]^-$（去質子化的分子）。在該化合物不是直接可電離的情況下，指定加合物類型（即$[M+NH_4]^+$、$[M+HCOO]^-$等…）。對於具有多種同位素模式的分子（Br、Cl..）

來說，報告的值係針對最低同位素質量獲得的值。獲得的所有結果具有通常與所使用之方法相關聯的實驗不確定性。

【0597】 在下文中，「SQD」意指單四極檢測器，「RT」意指室溫，「BEH」意指橋連的乙基矽氧烷/二氧化矽雜合體，「HSS」意指高強度二氧化矽，「DAD」意指二極體陣列檢測器。

[表 1a]：LCMS 方法代碼（以 mL/min 表示流量；以°C 表示柱溫（T）；以分鐘表示執行時間）。「TFA」意指三氟乙酸；「FA」意指甲酸

方法代碼	儀器	柱	流動相	梯度	流量（ml/min）----柱T（°C）	執行時間（min）
1	安捷倫科技公司（Agilent Techno-logies）1200系列，G6110A	Xbridge C18，5 um 4.6*50 mm	A：0.02% CH_3COONH_4；B：CH_3CN	95% A持續0.50 min，在4.00 min內至5% A，保持1.50 min，在0.10 min內回到95% A，保持0.40 min	1.5 ---- 40	6.5
2	安捷倫科技公司1200系列，G6110A	Xbridge C18，5 um 4.6*50 mm	A：0.05% TFA；B：CH_3CN	95% A持續0.50 min，在4.00 min內至50% A，然後在0.50 min內至5% A，保持1.00 min，在0.10 min內回到95% A，保持0.40 min	1.5 ---- 40	6.5
3	安捷倫科技公司1200系列，G6110A	Xbridge C18，5 um 4.6*50 mm	A：0.05% TFA；B：CH_3CN	95% A持續0.50 min，在4.00 min內至5% A，保持1.50 min，在0.10 min內回到95% A，保持0.40 min	1.5 ---- 40	6.5

方法代碼	儀器	柱	流動相	梯度	流量（ml/min）----柱T（°C）	執行時間（min）
4	安捷倫科技公司1200系列，G6110A	Xbridge C18，5 um 4.6*50 mm	A：0.05% TFA；B：CH_3CN	90% A持續0.50 min，在4.00 min內至70% A，然後在0.50 min內至5% A，保持1.00 min，在0.10 min內回到90% A，保持0.40 min	1.5 ---- 40	6.5
5	安捷倫科技公司1200系列，G6110A	Xbridge C18，5 um 4.6*50 mm	A：0.05% TFA；B：CH_3CN	98% A持續0.50 min，在4.00 min內至60% A，然後在0.50 min內至5% A，保持1.00 min，在0.10 min內回到98% A，保持0.40 min	1.5 ---- 40	6.5
6	安捷倫科技公司1200系列，G6130A	Xbridge C18，5 um 4.6*50 mm	A：0.05% TFA；B：CH_3CN	95% A持續0.50 min，在4.00 min內至5% A，保持1.50 min，在0.10 min內回到95% A，保持0.40 min	1.5 ---- 40	6.5
7	安捷倫科技公司1200系列，G6130A	Xbridge C18，5 um 4.6*50 mm	A：0.05% TFA；B：CH_3CN	95% A持續0.50 min，在4.00 min內至50% A，然後在0.50 min內至5% A，保持1.00 min，在0.10 min內回到95% A，保持0.40 min	1.5 ---- 40	6.5
8	安捷倫科技公司1200系列，G6110A	ZORBAX SB-C8，3.5 um 4.6*150	A：0.05% TFA；B：CH_3CN	90% A持續3.00 min，在8.00 min內至5% A，保持3.60 min，在0.10 min內回	1.5 ---- 40	15

方法代碼	儀器	柱	流動相	梯度	流量（ml/min）----柱T（°C）	執行時間（min）
		mm		到90% A，保持0.30 min。		
9	安捷倫科技公司1200系列，G6110A	Xbridge C18，5 um 4.6*50 mm	A：0.05% TFA；B：CH_3CN	95% A持續0.50 min，在4.00 min內至40% A，然後在0.50 min內至5% A，保持1.00 min，在0.10 min內回到95% A，保持0.40 min。	1.5----40	6.5
10	安捷倫1200-6100	沃特世XBridge C18（2.0x50 mm，5 uM）	流動相A：具有0.04% TFA的H_2O；流動相B：具有0.02% TFA的ACN	首先，將90% A保持0.8 min。然後在3.7 min內將梯度應用為20% A和80% B，並保持3 min。並且然後在2 min內回到90% A，並保持0.5 min。後執行時間係0.5 min	0.8----50	10
11	安捷倫Prime-6125B	安捷倫Poroshell 120 HPH-C18 1.9 um 3.0*30 mm	流動相A：水（4 L）+ $NH_3•H_2O$（2.0 mL）；流動相B：乙腈（4 L）	梯度條件在1.2 min內從95% A、5% B至20% A、80% B，然後在1.3 min內至5% A、95% B，且然後在0.01 min內至95% A、5% B，並保持0.49 min	1.5----30	3.0
12	安捷倫Prime-6125B	安捷倫Poroshell	流動相A：水（4 L）+	梯度條件在1.2 min內從95% A、5% B至20% A、	1.5----	3.0

方法代碼	儀器	柱	流動相	梯度	流量（ml/min）----柱T（°C）	執行時間（min）
		120 EC-C18 1.9 um 3.0*30 mm	TFA（1.5 mL）	80% B，然後在1.3 min內至5% A、95% B，且然後在0.01 min內至95% A、5% B，並保持0.49 min	50	
13	沃特世：H類+Z噴霧	沃特世：ACQUITY UPLC BEH C18（1.7 µm，2.1x30 mm）	A：在水中的0.1% NH_4OH，B：CH_3CN	梯度從5% B開始，在1.5 min內增加至95%並保持在95%直至2.5 min，然後在0.01 min內降低至5%並保持在5%直至3.0 min	0.8 ---- 40	3.0
14	安捷倫：1260 Infinity和6120四極LC/MS	沃特世：Sunfire C18（2.5 µm，3.0x30 mm）	A：在水中的0.1% FA溶液；B：CH_3CN	梯度從5% B開始，在2.5 min內增加至95%並保持在95%直至3.5 min	1.2 ---- 50	3.5
15	沃特世：Acquity® UPLC® -DAD和SQD	沃特世：BEH（1.8 µm，2.1*100 mm）	A：在95% H_2O + 5% CH_3CN中的10 mM NH_4HCO_3；B：CH_3CN	在2.10 min內從100% A至5% A，在0.9 min內至0% A，在0.5 min內至5% A	0.6 ---- 55	3.5
16	沃特世：	沃特世：	A：在95%	在2.10 min內從100% A至	0.6	3.5

方法代碼	儀器	柱	流動相	梯度	流量（ml/min）----柱T（°C）	執行時間（min）
	Acquity® UPLC® -DAD和SQD以及ELSD	BEH（1.8 µm，2.1*100 mm）	H_2O + 5% CH_3CN中的10 mM NH_4HCO_3；B：CH_3CN	5% A，在0.9 min內至0% A，在0.5 min內至5% A	----55	
17	沃特世：Acquity® UPLC® -DAD和SQD	沃特世：BEH（1.8 µm，2.1*100 mm）	A：在95% H_2O + 5% CH_3CN中的10 mM NH_4HCO_3；B：CH_3CN	在2.10 min內從100% A至5% A，在0.9 min內至0% A，在0.5 min內至5% A	0.6----55	3.5
18	安捷倫科技公司1200系列，G6110A	Xbridge C18，3.5 um 4.6*50 mm	A：0.02% CH_3COONH_4；B：CH_3CN	95% A持續0.50 min，在4.00 min內至5% A，保持1.50 min，在0.10 min內回到95% A，保持0.40 min。	1.5----40	6.5
19	安捷倫科技公司1200系列，G6130A	Xbridge C18，3.5 um 4.6*50 mm	A：0.02% CH_3COONH_4；B：CH_3CN	95% A持續0.50 min，在4.00 min內至5% A，保持1.50 min，在0.10 min內回到95% A，保持0.40 min。	1.5----40	6.5
20	安捷倫科技公司1200系列，G6110A	Xbridge C18，5 um 4.6*50 mm	A：0.02% CH_3COONH_4；B：	95% A持續0.50 min，在4.00 min內至40% A，然後在0.50 min內至5% A，保	1.5----40	6.5

方法代碼	儀器	柱	流動相	梯度	流量（ml/min）----柱T（°C）	執行時間（min）
			CH_3CN	持1.00 min，在0.10 min內回到95% A，保持0.40 min。		
21	安捷倫科技公司1200系列，G6110A	Xbridge C18，5 um 4.6*50 mm	A：0.02% CH_3COONH_4；B：CH_3CN	85% A持續0.50 min，在4.00 min內至60% A，然後在0.50 min內至5% A，保持1.00 min，在0.10 min內回到85% A，保持0.40 min。	1.5----40	6.5
22	安捷倫科技公司1200系列，G6130A	Xbridge C18，3.5 um 4.6*50 mm	A：0.05% TFA；B：CH_3CN	95% A持續0.50 min，在4.00 min內至5% A，保持1.50 min，在0.10 min內回到95% A，保持0.40 min。	1.5----40	6.5
23	安捷倫科技公司1200系列，G6130A	Xbridge C18，3.5 um 4.6*50 mm	A：0.02% CH_3COONH_4；B：CH_3CN	95% A持續0.50 min，在4.00 min內至5% A，保持1.50 min，在0.10 min內回到95% A，保持0.40 min。	1.5----40	6.5
24	安捷倫科技公司1200系列，G6130A	Xbridge C18，3.5 um 4.6*50 mm	A：0.02% CH_3COONH_4；B：CH_3CN	80% A持續0.50 min，在4.00 min內至40% A，然後在0.50 min內至5% A，保持1.00 min，在0.10 min內回到80% A，保持0.40	1.5----40	6.5

方法代碼	儀器	柱	流動相	梯度	流量（ml/min）----柱T（°C）	執行時間（min）
				min。		
25	安捷倫科技公司1200系列，G6130A	Xbridge C18，5 um 4.6*50 mm	A：0.02% CH_3COONH_4；B：CH_3CN	90% A持續0.50 min，在4.00 min內至50% A，然後在0.50 min內至5% A，保持1.00 min，在0.10 min內回到90% A，保持0.40 min。	1.5----40	6.5
26	安捷倫科技公司1200系列，G6110A	Xbridge C18，5 um 4.6*50 mm	A：0.05% TFA；B：CH_3CN	85% A持續0.50 min，在4.00 min內至70% A，然後在0.50 min內至5% A，保持1.00 min，在0.10 min內回到85% A，保持0.40 min。	1.5----40	6.5
27	安捷倫科技公司1200系列，G6130A	Xbridge C18，5 um 4.6*50 mm	A：0.02% CH_3COONH_4；B：CH_3CN	95% A持續0.50 min，在4.00 min內至5% A，保持1.50 min，在0.10 min內回到95% A，保持0.40 min。	1.5----40	6.5
28	安捷倫科技公司1200系列，G6130A	Xbridge C18，5 um 4.6*50 mm	A：0.02% CH_3COONH_4；B：CH_3CN	95% A持續0.50 min，在4.00 min內至40% A，然後在0.50 min內至5% A，保持1.00 min，在0.10 min內回到95% A，保持0.40	1.5----40	6.5

方法代碼	儀器	柱	流動相	梯度	流量（ml/min）----柱T（°C）	執行時間（min）
				min。		
29	安捷倫科技公司1200系列，G6110A	Xbridge C18，5 um 4.6*50 mm	A：0.02% CH_3COONH_4；B：CH_3CN	95% A持續0.50 min，在4.00 min內至50% A，然後在0.50 min內至5% A，保持1.00 min，在0.10 min內回到95% A，保持0.40 min。	1.5 ---- 40	6.5
30	沃特世：Acquity® UPLC® - DAD和SQD	沃特世：BEH（1.7 µm，2.1*100 mm）	A：在95% H_2O + 5% CH_3CN中的10 mM CH_3COONH_4 B：CH_3CN	在2.10 min內從100% A至5% A，在0.9 min內至0% A，在0.5 min內至5% A	0.6 ---- 55	3.5
31	沃特世：Acquity® UPLC® -DAD和SQD	沃特世：BEH（1.7 µm，2.1*100 mm）	A：在95% H_2O + 5% CH_3CN中的10 mM NH_4HCO_3 B：CH_3CN	在2.10 min內從100% A至5% A，在0.9 min內至0% A，在0.5 min內至5% A	0.6 ---- 55	3.5
32	沃特世：Acquity®	沃特世：BEH	A：在95% H_2O + 5%	在20 min內從95% A至5% A，保持3 min，	0.3 -------	28

方法代碼	儀器	柱	流動相	梯度	流量（ml/min）----柱T（°C）	執行時間（min）
	UPLC® - DAD和SQD	（1.7 µm，2.1*150 mm）	CH_3CN中的0.1% NH_4HCO_3 B：CH_3CN	在1 min內至95% A，保持4 min	45	
33	安捷倫科技公司1260系列	XBridge C18，3.5 µm，4.6 x 150 mm	A：在水中的10 mM NH_4HCO_3，pH 9.5 B：CH_3CN	在20 min內從95% A至20% A，保持2 min，在1 min內至95% A，保持7 min	1.0 ------- 45	30
34	沃特世：Acquity® UPLC® - DAD和SQD	沃特世：BEH（1.7 µm，2.1*100 mm）	A：在95% H_2O + 5% CH_3CN中的10 mM CH_3COONH_4 B：CH_3CN	在2.10 min內從100% A至5% A，在0.90 min內至0% A，在0.5 min內至5% A	0.6 ------- 55	3.5
35	沃特世：Acquity® UPLC®- DAD和SQD	沃特世：BEH（1.7 µm，2.1*50 mm）	A：在95% H_2O + 5% CH_3CN中的0.1% NH_4HCO_3 B：CH_3CN	在1.3 min內從100% A至5% A，保持0.7 min	0.8 ------- 55	2.0

方法代碼	儀器	柱	流動相	梯度	流量（ml/min）----柱T（°C）	執行時間（min）
36	沃特世：Acquity® UPLC®-DAD和SQD	沃特世：BEH（1.7 μm，2.1*50 mm）	A：在95% H_2O + 5% CH_3CN中的10 mM CH_3COONH_4 B：CH_3CN	在1.3 min內從95% A至5% A， 保持0.7 min	0.8 ------- 55	2.0
37	島津公司（SHIMADZU） LC20-MS2010	默克公司（MERCK），RP-18e 25-2 mm	A：水（4 L）+ TFA（1.5 mL） B：乙腈（4 L）+ TFA（0.75 mL）	梯度條件在0.7分鐘內從95% A、5% B至5% A、95% B，在該等條件下保持0.4分鐘，並且然後在0.01 min內至95% A、5% B並保持0.49 min。	1.5 ---- 50	1.5
38	安捷倫 LC1200-MS6110	Xtimate C18 2.1*30 mm，3 um	A：水（4 L）+ TFA（1.5 mL） B：乙腈（4 L）+ TFA（0.75 mL）	梯度條件在0.9分鐘內從90% A、10% B至20% A、80% B，並且在該等條件下保持0.6分鐘，然後在0.01 min內至90% A、10% B，並保持0.49 min。	1.2 ---- 50	2.0
39	島津公司 LC20-MS2020	Xbridge Shield RP-18,5	A：水（4 L）+ $NH_3 \cdot H_2O$（0.8 mL）	梯度條件在6分鐘內從90% A至20% A、80% B，並且在該等條件下保持	0.8 ---- 50	7.0

方法代碼	儀器	柱	流動相	梯度	流量（ml/min）----柱T（°C）	執行時間（min）
		um，2.1*50 mm	B：乙腈	0.5分鐘，然後在0.1 min內至90% A和10% B並保持0.49 min。		
40	島津公司 LC20-MS2020	Xbridge Shield RP-18,5 um，2.1*50 mm	A：水（4 L）+ $NH_3 \cdot H_2O$（0.8 mL）B：乙腈	梯度條件在6分鐘內從70% A至10% A、90% B，並且在該等條件下保持0.5分鐘，然後在0.1 min內至70% A和30% B並保持0.49 min。	0.8 ---- 50	7.0

[表 1b]：LCMS 和熔點數據。Co. No.意指化合物編號；R_t意指保留時間（以 min 計）。

Co. No.	Rt	$[M+1]^+$	LCMS 方法
1	2.81	594.5	9
2	2.81	594.5	9
2a	2.89	594.6	2
3	1.11	614.5	12
4	1.11	614.5	12
4a	1.12	614.5	12
4b	1.11	614.5	12
6	1.67	598.9	13
7	1.33	648.3	14
8	3.02	633.5	4

Co. No.	Rt	$[M+1]^+$	LCMS 方法
8a	1.70	633.5	11
8b	1.00	633.5	12
9	3.04	633.5	4
9a	1.00	633.5	12
9a	0.98	633.5	12
9b	1.00	633.5	12
10	2.99	668.6	1
11	2.65	668.6	9
12	2.76	659.5	2
13	2.26	659.6	3
14	3.02	580.6	2
15	2.88	580.5	2
16	3.20	645.5	2
17	2.79	645.6	2
18a	1.09	679.5	12
18b	1.08	679.5	12
19a	1.09	679.5	12
19b	1.09	679.5	12
20	2.87	671.3	2
21	3.10	671.3	4
22	2.70	657.6	2
23	2.23	657.5	6
24	2.73	631.3	2
25	2.74	631.3	2
26a	1.07	677.5	12
26b	1.07	677.5	12
27a	1.69	677.5	11

Co. No.	Rt	$[M+1]^+$	LCMS 方法
27b	1.75	677.5	11
27c	1.69	677.5	11
27d	1.75	677.5	11
28	2.60	643.5	2
28b	2.62	643.6	2
30	3.00	629.3	5
31	2.23	629.6	6
32a	2.83	631.3	2
32b	3.02	631.2	4
33a	2.31	666.2	3
33b	2.31	666.2	3
33c	2.96	666.2	2
34a	2.91	667.2	2
34b	2.92	667.2	2
35a	2.91	645.3	2
35b	2.91	645.3	2
36a	2.99	680.5	7
36b	2.97	680.5	7
37a	3.05	681.5	7
37b	3.05	681.5	7
38a	2.89	671.6	7
38b	2.92	671.6	7
39a	1.08	677.5	12
39b	1.09	677.5	12
40a	1.07	677.5	12
40b	1.08	677.5	12
41	0.85	568.3	10

Co. No.	Rt	$[M+1]^+$	LCMS 方法
42	2.85	507.4	1
43	3.05	507.4	4
44	0.96	465.3	14
45	1.57	465.7	13
46	1.23	479.7	13
47	1.23	479.8	13
48	3.05	521.2	2
49	3.03	521.2	2
49a	1.081	521.4	12
49b	1.081	521.4	12
50	1.29	548.8	13
51	7.28	548.2	8
58	1.33	562.8	13
59	1.29	578.9	13
60	1.31	573.9	13
61	1.57	493.4	15
62	2.00	592.5	15
63	1.50	534.4	16
64	1.61	570.4	16
65	1.70	550.4	16
66	1.01	564.4	12
67	1.01	559.4	12
68	1.64	598.4	11
69	1.63	598.4	11
70	1.55	562.4	11
71	1.55	562.4	11
72	1.05	562.4	12

Co. No.	Rt	$[M+1]^+$	LCMS 方法
73	1.04	562.4	12
74	1.48	548.5	11
75	1.64	613.4	15
76	1.62	625.5	15
77	1.81	527.4	17
77a	1.73	527.5	15
77b	1.73	527.5	15
77c	1.73	527.5	15
77d	1.73	527.5	15
78	1.52	513.4	15
78a	1.57	513.5	15
78b	1.56	513.5	15
78c	1.56	513.5	15
78d	1.57	513.5	15
79	1.55	513.4	15
80	1.41	499.4	15
81	1.14	534.78	13
82	1.16	578.84	13
83	1.48	522.4	16
84	2.681	548.2	1
85	3.399	578.2	1
86	2.771	578.2	1
87	2.734	564.2	1
88	1.11	520.82	13
89	1.21	520.85	13
90a	1.6	534.6	15
90b	1.6	534.6	15

Co. No.	Rt	$[M+1]^+$	LCMS 方法
91	1.92	604.5	16
92	1.69	549.4	16
93	1.72	555.4	17
94	1.49	520.5	15
95	3.774	506.4	1
96	1.67	542.4	17
97	1.67	518.4	17
98	1.73	520.4	17
99	1.15	534.89	13
100	1.15	534.89	13
101	2.739	563.2	1
102	2.579	534.2	1
103	1.44	508.4	11
104	1.45	520.5	16
105	2.989	520.1	1
106	2.858	652.1	1
107	0.9	560.3	13
108	2.77	652.2	1
109	2.435	521.4	1
110	2.220	520.1	1
111	2.262	564.2	1
112	2.644	548.1	1
113	2.645	548.2	1
114	1.36	506.4	30
116a	1.589	562.4	12
116b	1.503	564.4	12
117a	1.065	592.5	12

Co. No.	Rt	$[M+1]^+$	LCMS 方法
117b	1.068	592.5	12
118	1.044	548.4	11
119a	1.01	508.4	12
119b	0.998	508.4	12
120	2.536	506.1	1
121	3.083	576.2	1
122	3.068	562.2	1
123	2.954	578.2	1
124	1.38	556.09	13
125	1.36	593.06	13
126	1.52	602.07	13
127	1.36	546.4	30
128	1.58	568.4	16
128a	1.6	568.5	15
128b	1.6	568.5	15
128c	1.6	568.5	15
128d	1.6	568.5	15
129	7.343	548.2	1
130	1.76	562.6	15
131	1.8	562.6	15
132	1.8	562.6	15
133	1.76	562.6	15
134	1.45	507.6	15
134a	1.44	507.5	15
134b	1.41	507.5	15
134c	1.44	507.5	15
134d	1.44	507.5	15

Co. No.	Rt	$[M+1]^+$	LCMS 方法
135	2.986	574.2	1
136	2.813	578.2	1
137a	1.31	548.93	13
137b	1.4	548.83	13
138	1.85	507.4	16
138a	1.87	507.5	15
138b	1.88	507.3	15
139	1.45	520.4	16
139a	1.52	520.5	17
139b	1.52	520.5	17
140	1.535	562.5	11
141	1.4	566.98	13
142	1.589	562.5	11
143	1.562	562.6	11
144	1.45	507.4	16
145	1.59	562.5	17
146	1.66	562.4	30
147a	1.83	507.5	15
147b	1.83	507.5	15
148	3.885	506.4	1
149	2.493	577.2	1
150	1.046	548.4	11
151	1.03	548.4	11
152	2.979	589.5	1
153	1.97	563.4	16
154	1.96	563.4	16
155	1.531	587.4	11

Co. No.	Rt	$[M+1]^+$	LCMS 方法
156	1.16	534.87	13
157	3.635	589.5	2
158	1.5	592.4	11
159	1.546	574.4	11
160	1.83	576.5	30
161	1.37	571.09	13
162	1.071	562.4	11
163	1.068	562.3	11
164a	1.089	562.4	12
164b	1.088	562.4	12
165a	1.61	551.5	15
165b	1.62	551.6	15
166a	1.59	513.5	15
166b	1.59	513.5	15
167a	1.45	499.5	15
167b	1.45	499.5	15
168	2.628	563.2	2
169	1.51	534.4	16
169a	1.54	534.5	16
169b	1.49	534.5	16
170	2.853	577.2	2
171	2.826	534.1	3
172	1.48	621.9	13
173	1.51	593.95	13
174	1.42	619.8	13
175	1.003	534.3	11
176	1.005	534.3	11

Co. No.	Rt	$[M+1]^+$	LCMS 方法
177	1.01	564.4	11
178	1.52	588.4	30
179	1.65	588.5	16
180a	1.59	527.5	15
180b	1.6	527.5	15
181a	1.57	527.3	16
181b	1.56	527.4	16
182a	1.31	527.5	15
182b	1.31	527.5	15
183a	1.6	527.5	15
183b	1.6	527.5	15
184a	1.63	548.5	15
184b	1.63	548.6	15
184	1.6	548.4	16
185	1.54	562.4	16
186a	3.449	520.1	26
186b	2.803	520.1	27
187	3.634	546.1	3
188a	1.35	548.88	13
188b	1.44	548.67	13
189	1.41	562.5	17
190a	1.73	493.5	16
190b	1.73	493.5	15
191a	1.43	479.5	17
191b	1.42	479.5	17
192	1.47	547.3	16
193	2.2	505.97	13

Co. No.	Rt	$[M+1]^+$	LCMS 方法
194	2.22	505.95	13
195	1.3	534.88	13
196	2.977	506.1	6
197	1.056	557.4	12
198a	1.57	537.4	16
198b	1.57	537.4	16
199	2.569	506.2	8
200	2.708	548.1	9
201	2.758	548.2	9
202	1.37	577.97	13
203	1.55	607.9	13
204	1.46	633.9	13
205	1.61	521.5	17
205a	1.62	521.5	17
205b	1.63	521.5	17
206a	1.33	578.5	15
206b	1.32	578.6	15
207	1.3	549.95	13
208	3.334	546.2	9
209	3.370	546.1	9
210	2.685	548.2	9
211	2.734	548.2	9
212	2.588	520.1	9
213a	1.483	555.3	12
213b	1.481	555.3	12
214	1.37	552.4	16
214a	1.42	552.4	16

Co. No.	Rt	$[M+1]^+$	LCMS 方法
214b	1.37	552.4	16
215	1.29	534.88	13
216	2.763	548.2	19
217	1.38	563.87	13
218	1.39	563.8	13
219	1.27	549.7	13
220	2.755	546.1	20
221	1.648	562.4	12
222	2.796	548.2	20
223	3.000	546.1	21
224	1.24	552.4	30
224a	1.24	552.4	30
224b	1.23	552.4	30
225	1.55	619.4	31
226	1.63	562.5	16
227	1.7	562.6	30
228	1.65	562.5	16
229	1.67	562.5	16
230a	1.3	568.5	30
230b	1.29	568.5	30
231a	1.3	568.5	30
231b	1.29	568.5	30
232a	1.29	568.5	30
232b	1.29	568.5	30
233a	1.29	568.5	30
233b	1.3	568.5	30
234	3.200	562.2	22

Co. No.	Rt	$[M+1]^+$	LCMS 方法
235	1.51	591.9	13
236	1.079	562.4	12
237	1.47	606.85	13
238	2.277	534.4	22
239	2.431	521.4	22
240a	1.73	564.6	17
240b	1.73	564.5	17
241	1.528	548.4	12
242	1.535	548.4	12
244	1.44	592.69	13
245	1.36	590.8	13
246	1.104	576.5	12
247	1.109	576.4	12
248	1.437	564.4	12
249	1.41	590.61	13
250	1.34	578.56	13
251	1.3	576.59	13
252a	2.618	565.5	28
252b	2.632	565.5	28
253a	2.789	551.2	29
253b	2.778	551.1	18
254	2.474	548.4	22
255	2.552	562.4	22
256	2.770	562.5	22
257	2.710	521.4	23
258	2.932	576.5	23
259	2.840	562.5	26

Co. No.	Rt	$[M+1]^+$	LCMS 方法
260	3.092	562.4	25
261	0.81	517	15
262	0.74	503	16
263	0.68	519	16
264	0.7	519	15
265	0.79	491	15
266	0.67	519	16
267	0.75	535	16
268	0.67	521	16
269	0.69	521	16
270	0.7	522	15
271	0.66	521	16
272	0.68	535	16
273	0.65	519	16
274	0.65	521	16
275	0.64	521	16
276	0.69	535	16
277	0.66	521	16
278	0.67	521	16
279	0.77	505	16
280	0.85	519	15
281	0.69	523	16
282	0.65	521	16
283	0.81	542	16
284	0.76	501	16
285	0.73	489	16
286	0.79	479	16

Co. No.	Rt	$[M+1]^+$	LCMS 方法
287	0.74	479	16
288	0.76	479	16
289	0.78	493	16
290	0.73	506	16
291	0.76	520	16
292a	0.83	534	16
292b	0.77	534	16
293a	0.83	534	16
293b	0.77	534	16
294a	0.72	546	16
294b	0.73	546	16
295	0.73	534	16
296	0.81	560	16
297	0.87	575	15
298	0.83	575	15
299	0.84	549	15
300	0.78	575	15
301	0.82	549	15
302	0.83	549	15
303	0.75	575	15
304	0.73	547	15
305	0.7	533	15
306	0.75	547	15
307	0.71	510	15
308	0.87	491	15
309a	0.85	533	15
309b	0.75	533	15

Co. No.	Rt	$[M+1]^+$	LCMS 方法
310	0.81	573	15
311	0.74	559	15
311a	1.42	558.5	17
311b	1.41	558.5	17
312	0.66	575	15
313	0.68	591	15
313a	1.31	590.6	17
313b	1.32	590.6	17
314	0.75	552	15
315	0.75	561	15
316	0.79	575	15
317	0.81	575	15
318	0.74	591	15
319	0.75	561	15
320	0.73	593	15
320a	1.39	592.6	17
320b	1.5	592.6	17
321	0.75	591	15
322	0.67	577	15
323	0.67	577	15
324	0.65	577	15
325	0.66	577	15
326	0.69	579	15
327	0.65	577	15
328	0.74	605	16
329	0.74	607	16
330	0.79	621	16

Co. No.	Rt	$[M+1]^+$	LCMS 方法
331	0.79	621	16
332	0.72	605	16
333	0.72	605	16
334	0.75	595	16
335	0.79	609	16
336	0.79	609	16
337	0.75	593	16
338	0.8	607	16
339	0.8	607	16
340	0.83	617	15
341	0.73	602.5	16
342	0.98	619	15
343	0.96	619	15
344	0.82	619	16
345	0.66	619	16
346	0.76	619	16
347	0.8	630	15
348	0.84	646	15
349	0.71	617	15
350	0.76	633	15
351a	6.47	544.4	32
351b	7.78	544.4	32
352a	1.4	560.6	17
352b	1.39	560.6	17
353a	1.34	546.5	17
353b	1.34	546.5	17
354	1.46	574.6	17

Co. No.	Rt	$[M+1]^+$	LCMS 方法
357	0.69	537.4	32
358	0.65	535.4	32
359	0.65	535.4	32
360	0.67	535.3	32
361	0.68	535.4	32
362a	1.35	549.6	15
362b	1.3	549.6	15
363a	1.53	549.5	16
363b	1.55	549.5	16
364a	1.35	549.5	17
364b	1.34	549.5	17
365a	1.65	551.5	17
365b	1.65	551.6	17
366	3.53	565.2	2
367	3.53	565.2	2
368	3.52	565.2	2
369	4.94	565.4	39
370	0.707	585.1	37
371	0.703	585.2	37
372	0.693	585.2	37
373	0.701	585.1	37
374	0.658	585.2	37
375	0.658	585.1	37
378	1.69	606.84	14
380	1.74	620.89	14
383	2.11	592.5	15
386	1.464	618.3	14

Co. No.	Rt	$[M+1]^+$	LCMS 方法
387	0.708	620.4	37
388	0.708	620.4	37
392	1.490	624.3	14
394	2.29	606.4	15
395	4.560	606.5	39
396	4.635	606.5	39
398	0.689	592.3	37
399	0.693	592.3	37
400	2.10	620.5	15
401	2.00	606.5	15
402	0.758	620.5	37
403	0.757	620.4	37
407	1.83	563.4	15
414	1.97	620.5	14
415	1.98	620.4	14
420	0.701	606.2	37
421	0.699	606.2	37
422	0.664	634.9	37
423	0.660	634.9	37
428	2.754	620.5	1
429	1.37	492.4	16
431	1.37	492.4	15
433	1.12	520.5	14
434	0.334	492.3	14
435	0.409	492.3	14
437	0.609	466.3	37
438	0.364	518.3	14

Co. No.	Rt	$[M+1]^+$	LCMS 方法
441	0.566	506.2	37
442	0.321	520.3	37
443	0.427	520.3	37
449	0.351	506.4	40
444	0.609	466.3	37
446	1.35	504.4	15
448	0.98	506.4	35
452	0.595	492.2	37
453	0.591	492.3	37
454	0.396	522.3	38
456	1.41	520.4	15
457	1.35	506.4	15
458	0.321	520.3	37
459	0.427	520.3	37
468	1.69	520.2	14
469	1.68	520.54	14
486	0.665	620.3	37
487	0.743	606.8	37
488	0.577	520.3	37
489	2.24	613	15
490	1.44	513.4	15
491	1.487	592.3	14
492	1.51	592.9	14
497	1.95	563.4	15
498	4.209	549.4	39
499	4.282	549.5	39
500	4.266	622.6	39

Co. No.	Rt	$[M+1]^+$	LCMS 方法
503	1.33	423.3	15
504	1.34	423.3	31
505	1.33	423.3	15
507	1.33	423.3	15
508	1.29	423.3	15
509	1.34	423.4	34
510	1.34	423.4	34
516	1.08	535.5	35
517	1.09	523.3	35
519	1.51	547.5	34
520	0.74	551	36
521	1.76	560.5	34
522	1.33	423.3	15
525	0.765	640.3	37
526a	0.681	563.3	37
526b	0.674	563.3	37
527	0.76	452	36
528	1.44	507.4	34
529	1.00	565	36
530	0.61	465	36
532	1.30	565	35
533	0.68	493	36
534	1.51	466.3	16

分析型SFC

用於SFC方法的一般程序

【0598】使用分析型超臨界流體層析法（SFC）系統來進行SFC測量，該

系統由以下構成：用於遞送二氧化碳（CO_2）和改性劑的二元泵、自動進樣器、柱溫箱、配備有經得起400巴的高壓流動池的二極體陣列檢測器。如果配置有質譜儀（MS），則來自柱的流被引至該（MS）。設置調諧參數（例如掃描範圍、停留時間…）以便獲得允許鑒定化合物的標稱單一同位素分子量（MW）的離子在技術人員的知識內。利用適當的軟體進行數據獲取。

[表1c].分析型SFC方法（以mL/min表示流量；以°C表示柱溫（T）；以分鐘表示執行時間，以巴或磅力/平方英吋（psi）表示背壓（BPR）。「ACN」意指乙腈；「MeOH」意指甲醇；「EtOH」意指乙醇；「$iPrNH_2$」意指異丙基胺。下表中使用的所有其他縮寫詞如在前所定義的

方法代碼	柱	流動相	梯度	流量-（ml/mn）----柱T（°C）	執行時間（min）---BPR（巴）
1	大賽璐Chiralpak® AD3柱（3.0 μm，150 x 4.6 mm）	A：超臨界CO_2 B：iPrOH + 0.2% $iPrNH_2$	在6 min內10%-50% B，保持3.5 min	2.5 ------- 40	9.5 ------- 130
2	大賽璐Chiralpak® IG3柱（3.0 μm，150 x 4.6 mm）	A：超臨界CO_2 B：EtOH + 0.2% $iPrNH_2$	在6 min內10%-50% B，保持3.5 min	2.5 ------- 40	9.5 ------- 130

NMR：

NMR方法

【0599】一些NMR實驗使用以下儀器進行：在環境溫度下（298.6 K）使用布魯克（Bruker）Avance III 400光譜儀，使用內部氘鎖，並且配備有具有z梯

度的BBO 400 MHz S1 5 mm探頭，並且針對質子在400 MHz下工作，並且針對碳在100 MHz下工作。化學位移（d）以百萬分率（ppm）報告。J值以Hz表示。

【0600】一些NMR實驗使用以下儀器進行：在環境溫度下（298.6 K）使用Varian 400-MR光譜儀，使用內部氘鎖，並且配備有具有z梯度的Varian 400 4NUC PFG探頭，並且針對質子在400 MHz下工作，並且針對碳在100 MHz下工作。化學位移（d）以百萬分率（ppm）報告。J值以Hz表示。

【0601】一些NMR實驗使用以下儀器進行：在環境溫度下（298.6 K）使用Varian 400-VNMRS光譜儀，使用內部氘鎖，並且配備有具有z梯度的Varian 400 ASW PFG探頭，並且針對質子在400 MHz下工作，並且針對碳在100 MHz下工作。化學位移（d）以百萬分率（ppm）報告。J值以Hz表示。

化合物編號	NMR數據
化合物8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.43-8.33 (m, 1H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H), 6.54 (s, 3.0H), 4.43-4.36 (m, 0.54H), 3.52-3.46 (m, 0.55H), 3.37-3.35 (m, 4H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 6H), 2.36-2.34 (m, 8H), 1.96 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 1.48-1.36 (m, 5H), 0.96-0.83 (m, 9H), 0.46-0.16 (m, 3H)。
化合物8a	^{1}H NMR (400MHz, METHANOL-d4) = 8.46 (s, 1H), 8.41 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.38 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H), 3.84 - 3.46 (m, 8H), 3.26 - 3.07 (m, 4H), 2.89 - 2.71 (m, 4H), 2.69 - 2.47 (m, 9H), 2.31 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.96 - 1.54 (m, 5H), 1.31 (d, J=18.0 Hz, 1H), 1.13 - 0.83 (m, 9H), 0.69 - 0.20 (m, 2H)
化合物9a	^{1}H NMR (400MHz, METHANOL-d4) = 8.43 - 8.34 (m, 1H), 7.93 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 3.54 (d, J=18.0 Hz, 4H), 3.10 - 2.91 (m, 3H), 2.81 - 2.67 (m, 6H), 2.51 - 2.33 (m, 8H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (d, J=5.2 Hz, 2H), 1.75 - 1.40 (m, 4H), 1.31 (d, J=18.0 Hz, 5H), 1.05 - 0.88 (m, 9H), 0.53 (s, 1H), 0.22 (dd, J=6.4, 12.0 Hz, 2H)

化合物32a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.42-8.34 (m, 1H), 7.93-7.92 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 1H), 4.42-4.38 (m, 0.54H), 3.50-3.45 (m, 0.55H), 3.37 (s, br, 5H), 3.07-3.05 (m, 2H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.60-2.56 (m, 5H), 2.33-2.30 (m, 2H), 2.18-2,11 (m, 4H), 1.96 (s, 3H), 1.87 (s, 10H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.52-1.47 (m, 1H), 0.94-0.81 (m, 7H), 0.48-0.18 (m, 1H)。
化合物43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.43 - 8.34 (m, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 4.41 - 4.39 (m, 0.5H), 3.80 (dd, J = 7.2 Hz ;3.6 Hz, 2H), 3.51 - 3.48 (m, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 2.5H), 2.93 - 2.86 (m, 2H), 2.68 - 2.66 (m, 1H), 2.61 - 2.58 (m, 5H), 2.55 - 2.51 (m, 0.5H), 2.48 - 2.46 (m, 0.5H), 2.44 - 2.37 (m, 1.5H), 2.34 (s, 1.5H), 2.33 - 2.18 (m, 3H), 1.96 - 1.95 (m, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 3H), 1.49 - 1.45 (m, 1H), 1.16 - 1.06 (m, 2H), 0.96 - 0.94 (m, 2.5H), 0.48 - 0.47 (m, 1H), 0.20 - 0.17 (m, 1.5H)。
化合物51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)：δ 8.43-8.34 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 1H), 4.42-4.39 (m, 0.43H), 4.34-4.31 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.51-3.46 (m, 0.53H), 3.00-2.84 (m, 3H), 2.71-2.55 (m, 7H), 2.48-2.34 (m, 4H), 2.28-2.14 (m, 3H), 2.00-1.90 (m, 4H), 1.75-1.65 (m, 3H), 1.50-1.44 (m, 1H), 1.06-0.84 (m, 5H), 0.48-0.17 (m, 3H)。
化合物59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.56 - 8.25 (m, 1H), 8.04 - 7.82 (m, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 1H), 7.56 - 7.38 (m, 2H), 7.33 - 7.17 (m, 1H), 4.49 - 4.35 (m, 0.5H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 4.10 - 3.93 (m, 2H), 3.82 - 3.66 (m, 1H), 3.55 - 3.37 (m, 0.5H), 3.27 - 3.21 (m, 3H), 2.99 - 2.79 (m, 3H), 2.73 - 2.55 (m, 7H), 2.43 - 2.30 (m, 3H), 2.30 - 2.09 (m, 4H), 2.04 - 1.84 (m, 1H), 1.81 - 1.59 (m, 3H), 1.54 - 1.36 (m, 1H), 1.12 - 0.81 (m, 5H), 0.63 - 0.10 (m, 3H)。

化合物60	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.48 - 8.27 (m, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 2H), 7.31 - 7.19 (m, 1H), 4.48 - 4.33 (m, 0.5H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 4.08 - 3.92 (m, 2H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 3.55 - 3.42 (m, 0.5H), 3.08 - 2.79 (m, 3H), 2.74 - 2.55 (m, 7H), 2.43 - 2.11 (m, 6H), 2.06 - 1.82 (m, 1H), 1.80 - 1.61 (m, 3H), 1.56 - 1.37 (m, 1H), 1.16 - 0.82 (m, 5H), 0.62 - 0.09 (m, 3H)。
化合物117a	^{1}H NMR (400MHz, METHANOL-d4) 8.44 - 8.32 (m, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 4.52 - 4.46 (m, 0.5H), 4.22 - 4.07 (m, 2H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 0.5H), 3.39 (s, 3H), 3.11 - 2.80 (m, 4H), 2.79 - 2.48 (m, 9H), 2.46 - 1.85 (m, 6H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.72 - 1.51 (m, 2H), 1.30 - 1.12 (m, 2H), 1.10 - 0.87 (m, 6H), 0.59 - 0.18 (m, 3H)
化合物125	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm -0.04 (br d, J=2.1 Hz, 1 H), 0.13 - 0.22 (m, 2 H), 0.36 - 0.60 (m, 1 H), 0.85 - 0.88 (m, 1 H), 0.90 - 0.99 (m, 3 H), 1.24 (br s, 1 H), 1.29 (s, 6 H), 1.41 - 1.53 (m, 1 H), 1.64 (br d, J=1.7 Hz, 1 H), 1.67 - 1.75 (m, 2 H), 1.87 - 2.02 (m, 1 H), 2.13 - 2.28 (m, 3 H), 2.32 - 2.42 (m, 3 H), 2.56 - 2.63 (m, 5 H), 2.64 - 2.74 (m, 1 H), 2.77 - 3.01 (m, 3 H), 3.14 - 3.27 (m, 1 H), 3.38 - 3.58 (m, 1 H), 4.33 - 4.48 (m, 1 H), 5.30 (s, 1 H), 7.23 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.42 - 7.51 (m, 2 H), 7.61 - 7.68 (m, 1 H), 7.93 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 8.30 - 8.47 (m, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.43 (d, J=2.6 Hz, 1 H)
化合物169a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 27°C) d ppm 0.12 - 0.25 (m, 2 H), 0.36 - 0.63 (m, 1 H), 0.81 - 1.12 (m, 5 H), 1.33 - 1.55 (m, 1 H), 1.59 - 2.06 (m, 4 H), 2.08 - 2.27 (m, 4 H), 2.34 (s, 5 H), 2.56 - 2.65 (m, 5 H), 2.79 - 3.16 (m, 4 H), 3.42 (s, 1 H), 4.32 - 4.48 (m, 1 H), 7.18 - 7.31 (m, 1 H), 7.32 - 7.54 (m, 3 H), 7.57 - 7.72 (m, 1 H), 7.86 - 7.99 (m, 1 H), 8.27 - 8.51 (m, 1 H)

化合物228	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) d ppm 0.25 - 0.89 (m, 6 H), 0.95 (s, 2 H), 1.04 (s, 3 H), 1.39 - 1.52 (m, 1 H), 1.61 - 1.72 (m, 2 H), 1.78 - 1.85 (m, 1 H), 1.87 - 1.95 (m, 2 H), 1.97 (s, 3 H), 2.09 (dd, J=12.1, 4.5 Hz, 1 H), 2.16 (quin, J=6.2 Hz, 1 H), 2.25 (q, J=8.4 Hz, 1 H), 2.41 (br s, 1.5 H 旋轉異構物), 2.51 - 2.52 (m, 1 H), 2.60 (s, 1.5 H 旋轉異構物), 2.62 - 2.65 (m, 3 H), 2.72 (br dd, J=14.9, 9.3 Hz, 1 H), 3.02 - 3.11 (m, 2 H), 3.51 - 3.62 (m, 0.5 H 旋轉異構物), 3.64 - 4.33 (m, 4 H), 4.35 - 4.44 (m, 0.5 H 旋轉異構物), 7.25 (s, 1 H), 7.35 (dd, J=8.5, 3.0 Hz, 1 H), 7.43 (td, J=8.5, 3.0 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J=8.8, 5.0 Hz, 1 H), 7.94 (br s, 1 H), 8.29 - 8.44 (m, 1 H)
化合物365b	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 27°C) δ ppm 0.28 (br d, J=6.2 Hz, 1 H), 0.39 (br d, J=6.4 Hz, 1 H), 0.68 (d, J=6.3 Hz, 1 H), 0.74 - 0.83 (m, 2 H), 0.83 - 0.91 (m, 2 H), 0.91 - 1.00 (m, 2 H), 1.04 - 1.16 (m, 2 H), 1.42 - 1.52 (m, 1 H), 1.56 - 1.67 (m, 3 H), 1.92 - 2.02 (m, 1 H), 2.17 - 2.29 (m, 3 H), 2.32 - 2.48 (m, 2 H), 2.52 - 2.65 (m, 5 H), 2.81 - 2.92 (m, 3 H), 2.96 (br dd, J=13.6, 5.7 Hz, 1 H), 3.10 (br dd, J=13.6, 6.2 Hz, 1 H), 3.18 - 3.30 (m, 3 H), 3.39 - 3.62 (m, 2 H), 3.67 - 3.89 (m, 3 H), 4.57 - 4.77 (m, 1 H), 7.24 - 7.29 (m, 1 H), 7.37 - 7.56 (m, 2 H), 7.56 - 7.64 (m, 1 H), 7.90 - 7.94 (m, 1 H), 8.26 - 8.37 (m, 1 H)

DSC

【0602】對於許多化合物來說，熔點（MP）係用TA儀器公司（TA Instrument）（Discovery DSC 250或DSC 2500）來確定的。使用10°C/分鐘的溫度梯度來測量熔點。最高溫度係300°C。值係熔融峰開始值。

藥理學部分

1) Menin/MLL均相時間分辨螢光（HTRF）測定

【0603】向未經處理的白色384孔微量滴定板中添加在DMSO中的40 nL 200X測試化合物和在測定緩衝液（40 mM Tris·HCl，pH 7.5，50 mM NaCl，1 mM DTT（二硫蘇糖醇）和0.05%普朗尼克F-127）中的4 μL 2X鈰螯合標記的menin

（關於製備見下文）。在環境溫度下，將測試化合物和鋱螯合標記的menin孵育30 min之後，添加在測定緩衝液中的4 μL 2X FITC-MBM1肽（FITC-β-丙胺酸-SARWRFPARPGT-NH_2）（「FITC」意指異硫氰酸螢光素），在1000 rpm下將微量滴定板離心1 min，並且將測定混合物在環境溫度下孵育15 min。在環境溫度下，使用EnVision微孔板讀數儀（ex. 337 nm/鋱em. 490 nm/FITC em. 520 nm），通過測量鋱/FITC供體/受體螢光對的均相時間分辨螢光（HTRF）來確定存在於測定混合物中的menin·FITC-MBM1複合物的相對量。將螢光能量共振轉移度（HTRF值）表示為FITC和鋱螢光團的螢光發射強度的比率（F^{em} 520 nm/F^{em} 490 nm）。在結合測定中試劑的最終濃度係在測定緩衝液中200 pM鋱螯合標記的menin、75 nM FITC-MBM1肽和0.5% DMSO。使用11個點，四倍連續稀釋方案，典型地在10 μM處開始進行測試化合物的劑量-反應滴定。

【0604】 根據以下公式1通過首先計算在每個化合物濃度處的抑制%來確定化合物效能：

抑制% = ((HC - LC) - (HTRF^{化合物} - LC))/(HC - LC) *100　（*公式1*）

其中LC和HC係在化合物的飽和濃度的存在或不存在下的測定的HTRF值，該化合物與FITC-MBM1競爭結合menin，並且HTRF^{化合物}係在測試化合物的存在下測量的HTRF值。HC和LC HTRF值表示至少10個平行測定/板的平均值。對於每種測試化合物，相對於測試化合物濃度的對數繪製抑制值%，並且IC_{50}值推導自將該等數據擬合至公式2：

抑制% = 底部 + (頂部-底部)/(1+10^((logIC_{50}-log[化合物])*h))　（*公式2*）

其中底部和頂部分別是劑量-反應曲線的較低和較高的漸近線，IC_{50}係產生50%信號抑制的化合物濃度，並且h係希爾係數。

【0605】 Menin的鋱穴狀化合物標記的製備：將Menin（a.a 1-610-6xhis標籤，2.3 mg/mL，在20 mM Hepes（2-[4-(2-羥基乙基)-1-哌啡基]乙烷磺酸）、80 mM

NaCl、5 mM DTT（二硫蘇糖醇）中，pH 7.5）用鋶穴狀化合物標記如下。將200 µg Minin緩衝液交換至1x Hepes緩衝液中。將6.67 µM Menin與8倍莫耳過量的NHS（N-羥基琥珀醯亞胺）-鋶穴狀化合物在室溫下孵育40分鐘。通過用洗脫緩衝液（0.1 M Hepes，pH 7 + 0.1% BSA（牛血清白蛋白））在NAP5柱上運行反應，將一半經標記的蛋白質從游離標記中純化出來。將另一半用0.1 M磷酸鹽緩衝鹽水（PBS）（pH7）洗脫。各自收集400 µl洗脫液，等分並在-80°C下冷凍。鋶標記的Menin蛋白質的最終濃度分別為在Hepes緩衝液中的115 µg/mL和在PBS緩衝液中的85 µg/mL。

MENIN蛋白質序列（SEQ ID NO: 1）：

MGLKAAQKTLFPLRSIDDVVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLGFVEHFLAVNRVIPTNV

PELTFQPSPAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSREL

VKKVSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTKLDSSGVAFAVVGACQALGLRDVH

LALSEDHAWVVFGPNGEQTAEVTWHGKGNEDRRGQTVNAGVAERSWLYLKGSYM

RCDRKMEVAFMVCAINPSIDLHTDSLELLQLQQKLLWLLYDLGHLERYPMALGNLA

DLEELEPTPGRPDPLTLYHKGIASAKTYYRDEHIYPYMYLAGYHCRNRNVREALQA

WADTATVIQDYNYCREDEEIYKEFFEVANDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQGT

QSQGSALQDPECFAHLLRFYDGICKWEEGSPTPVLHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQK

VRIVSREAEAAEAEEPWGEEAREGRRRGPRRESKPEEPPPPKKPALDKGLGTGQGAV

SGPPRKPPGTVAGTARGPEGGSTAQVPAPAASPPPEGPVLTFQSEKMKGMKELLVAT

KINSSAIKLQLTAQSQVQMKKQKVSTPSDYTLSFLKRQRKGLHHHHHH

2a) 增殖測定

【0606】在人白血病細胞系中評估menin/MLL蛋白質/蛋白質相互作用抑制劑測試化合物的抗增殖效應。細胞系MOLM14帶有MLL易位並且分別表現MLL融合蛋白MLL-AF9，以及來自第二等位基因的野生型蛋白質。還測試了攜

帶NPM1c基因突變的OCI-AML3細胞。MLL重排細胞系（例如MOLM14）和NPM1c突變細胞系表現出幹細胞樣HOXA/MEIS1基因表現標記。將KO-52用作含有兩個*MLL*（*KMT2A*）野生型等位基因的對照細胞系，以便排除顯示一般細胞毒性效應的化合物。

【0607】 將MOLM14細胞在補充有10%熱滅活的胎牛血清（海克隆公司（HyClone））、2 mM L-麩醯胺酸（西格瑪奧德里奇公司（Sigma Aldrich））和50 μg/ml建它黴素（博科公司（Gibco））的RPMI-1640（西格瑪奧德里奇公司）中進行培養。將KO-52和OCI-AML3細胞系在補充有20%熱滅活的胎牛血清（海克隆公司）、2 mM L-麩醯胺酸（西格瑪奧德里奇公司）和50 μg/ml建它黴素（博科公司）的α-MEM（西格瑪奧德里奇公司）中進行增殖。在培養過程中將細胞保持在30萬-250萬個細胞/ml，並且傳代數不超過20。

【0608】 為了評估抗增殖效應，將200個MOLM14細胞、200個OCI-AML3細胞或300個KO-52細胞以200 μl培養基/孔接種在96孔圓底的超低附接板中（科斯塔爾（Costar），目錄編號7007）。基於生長曲線選擇細胞接種數，以確保整個實驗中的線性增長。在不同的濃度下添加測試化合物，並且將DMSO含量標準化至0.3%。在37°C和5% CO_2下，將細胞孵育8天。通過活細胞成像（IncuCyteZOOM，埃森生物公司（Essenbio），4x物鏡）即時測量球體樣生長，在第8天獲取圖像。使用整合的分析工具確定作為球體尺寸量度的匯合度（%）。

【0609】 為了確定測試化合物隨時間的效應，計算每個孔中作為球體尺寸量度的匯合度。參考化合物最高劑量的匯合度被用作LC（低對照）的基線並且將DMSO處理細胞的匯合度用作0%細胞毒性（高對照，HC）。

【0610】 絕對IC_{50}值如下計算為匯合度的變化百分比：

LC = 低對照：用例如1 μM的細胞毒性劑星形孢菌素處理的細胞，或例如用高濃度替代性參考化合物處理的細胞

HC = 高對照：平均匯合度（%）（DMSO處理的細胞）

效應% = 100 - (100*(樣品-LC)/(HC-LC))

【0611】 使用GraphPad Prism（7.00版）來計算IC_{50}。劑量-反應公式被用於具有可變斜率並將最大值固定到100%且最小值固定到0%的效應%相對於Log10化合物濃度的圖。

2b) MEIS1 mRNA 表現測定

【0612】 通過Quantigene Singleplex測定（賽默飛世爾科技公司（Thermo Fisher Scientific））檢查在化合物處理後的MEIS1 mRNA表現。此技術允許使用與定義的目標靶序列雜交的探針直接定量mRNA靶標並使用多模式板讀數儀Envision（珀金埃爾默公司（PerkinElmer））檢測信號。將MOLM14細胞系用於此實驗。在增加濃度的化合物的存在下將細胞以3,750個細胞/孔接種在96孔板內。在用化合物孵育48小時之後，將細胞在裂解緩衝液中裂解並在55°C下孵育45分鐘。將細胞裂解物與人MEIS1特異性捕獲探針或人RPL28（核糖體蛋白L28）特異性探針（作為歸一化對照）以及阻斷探針混合。然後將細胞裂解物轉移至定制測定雜交板（賽默飛世爾科技公司）並在55°C下孵育18至22小時。隨後，洗滌板，以去除未結合的材料，之後依序添加預擴增子、擴增子和標記探針。用多模式板讀數儀Envision測量信號（= 基因計數）。使用適當的軟體通過劑量-反應建模計算IC_{50}。對於所有非持家基因，針對背景和相對表現校正反應相等計數。對每個樣品，將每個測試基因信號（減去背景）除以歸一化基因信號（RPL28：減去背景）。通過將處理樣品的歸一化值除以DMSO處理樣品的歸一化值來計算倍數變化。每個靶基因的倍數變化被用於計算IC_{50}。

[表3].生物學數據 - HTRF測定、增殖測定和MEIS1 mRNA表現測定

化合物編號	HTRF-30 min 孵育IC_{50}（μM）	MEIS1 IC_{50}（μM）	球體測定_MOLM14 IC_{50}（μM）	球體測定_OCI-AML3 IC_{50}（μM）	球體測定_KO-52 IC_{50}（μM）
1	0.000033	0.004	0.002		7.5
2	0.000049	0.003	0.001		> 15
2a	0.000024	0.036			
3	0.000026	0.010	0.004		1.1
4	0.000016	0.011	0.005		3.0
4a	0.000301	0.247	0.132		7.8
4b	0.000094	0.006	0.003		0.5
6	0.000288	0.049	0.034		1.5
7	0.000305	0.158			
8	0.000365	0.023	0.011		2.4
8a	0.000024	0.013			
8b	約0.0073	0.044			
9	0.000138	0.023	0.013		5.6
9a	0.000016	0.006	0.002		0.6
9b	0.000975	0.042			
10	0.000021	0.017			
11	0.000034	0.006			
12	0.000018	0.005			
13	0.000124	0.006			
14	0.000054	< 0.0036			
15	0.000040	< 0.0008			
16	0.000051	0.070			
17	0.000031	0.048			
18a	0.000019	0.005			
18b	0.000017	0.110			

化合物編號	HTRF-30 min 孵育IC_{50}（μM）	MEIS1 IC_{50}（μM）	球體測定_MOLM14 IC_{50}（μM）	球體測定_OCI-AML3 IC_{50}（μM）	球體測定_KO-52 IC_{50}（μM）
19a	0.000032	< 0.0033	0.003		> 15
19b	0.000065	0.128			
20	約0.00019	< 0.0017			
21	0.000052	< 0.0023	< 0.0018		2.0
22	0.000024	約0.011			
23	0.000070	0.007			
24	0.000057	0.071	0.013		8.5
25	0.000087	0.091			
26a	0.000036	0.007			
26b	約0.000036	0.029			
27a	0.000012	< 0.0041			
27b	0.000038	0.019			
27c	0.000038	0.040			
27d	0.000013	0.080			
28	0.000055	0.107			
28b	0.000042	0.162			
30	約0.00049	> 1			
31	0.000052	約0.47			
32a	0.000062	0.022	0.005		5.5
32b	0.000472	> 1			
33a	0.000070	0.011	0.010		3.0
33b	0.000030	0.023			
33c	0.000072	約0.42			
34a	0.000019	0.016			
34b	0.000092	0.025			

化合物編號	HTRF-30 min 孵育IC_{50}（μM）	MEIS1 IC_{50}（μM）	球體測定_MOLM14 IC_{50}（μM）	球體測定_OCI-AML3 IC_{50}（μM）	球體測定_KO-52 IC_{50}（μM）
35a	0.000059	0.021			1.5
35b	0.000077	0.047			
36a	0.000030	0.016			0.6
36b	0.000052	0.019	0.003		0.5
37a	0.000126	0.027	0.008		0.8
37b	0.000237	0.028			
38a	0.000036	0.006	< 0.0018		0.8
38b	0.000013		0.002		1.2
39a	0.000034	0.005	0.002		> 15
39b	0.000052	0.035			
40a	0.000841	約0.54			
40b	0.000182	約0.68			
41	0.000202	0.015	0.014		1.4
42	0.000030	0.045	0.031		2.8
43	0.000027	0.024	0.014	0.023	3.3
44	0.000060	0.043	0.071		4.7
45	0.000054	0.056	0.053		6.2
46	0.000047	0.092			
47	0.000042	0.055			
48	0.000060	0.020			
49	0.000048	0.017	0.003		3.0
49a	0.000227	0.221	0.113		
49b	0.000060	0.009	0.003	0.007	4.1
50	0.000079	0.089	0.039		2.3
51	0.000042	0.011	0.008	0.024	1.9

化合物編號	HTRF-30 min 孵育IC_{50}（μM）	MEIS1 IC_{50}（μM）	球體測定_MOLM14 IC_{50}（μM）	球體測定_OCI-AML3 IC_{50}（μM）	球體測定_KO-52 IC_{50}（μM）
51a	0.000024	0.011	0.013	0.070	1.2
58	0.000135	0.183	0.176		10.4
59	0.000054	0.009	0.011	0.012	2.1
60	< 0.0000095	0.007	0.013	0.013	2.7
61	0.000132	0.023	0.010		7.9
62	0.000085	0.014			
63	0.000176	0.083	0.053	0.121	5.9
64	0.000284	約0.039			
65	0.000079	0.045			
66	0.000037	0.046	0.018		7.7
67	約0.000043	約0.068	0.048		12.0
68	0.000043	0.032			
69	0.000049	0.017	0.005	0.021	11.0
70	0.000114	0.048	0.040	0.068	8.5
71	0.000202	0.048	0.083		> 15
72	0.000173	0.182			
73	0.000057	0.101			
74	0.000034	0.012	0.004		5.2
75	0.000059	0.119	0.009		2.0
76	0.000304				
77	0.000191	0.136	0.090		5.8
77a	0.000105	0.206	0.117		
77b	0.000070	0.132	0.081	0.128	1.9
77c	0.000546	0.669			
77d	0.000208	約0.26	0.197		> 15

化合物編號	HTRF-30 min 孵育IC_{50}（μM）	MEIS1 IC_{50}（μM）	球體測定_MOLM14 IC_{50}（μM）	球體測定_OCI-AML3 IC_{50}（μM）	球體測定_KO-52 IC_{50}（μM）
78	0.000299	0.327	0.111		8.4
78a	0.001217	約0.69			
78b	0.000552	0.361			
78c	0.000382	0.416	0.200		
78d	0.000875	0.538			
79	0.000168		0.092		9.4
80	0.000116		0.099		7.2
81	0.000425	0.077	0.058	0.100	4.0
82	約0.000035	0.011			
83	0.001300	2.220			
84	0.000075	0.131	0.063	0.120	4.3
85	0.000113	0.022	0.012	0.022	2.2
86	0.000042	0.021	0.010	0.023	1.3
87	0.000042	0.027			
88	0.000093	0.140	0.096		
89	0.000183	約0.895			
090a	0.000391	約0.127			
090b	0.000263	0.103			
91	0.000155	0.094			
92	0.000219	0.052			
93	0.000418	約0.360			
94	0.000079	0.309			
95	0.000601	約0.914			
96	0.004571	3.691			
97	0.001971	1.607			

化合物編號	HTRF-30 min 孵育IC_{50}（μM）	MEIS1 IC_{50}（μM）	球體測定_MOLM14 IC_{50}（μM）	球體測定_OCI-AML3 IC_{50}（μM）	球體測定_KO-52 IC_{50}（μM）
98	0.000747	約0.535			
99	0.000217	約0.792			
100	0.000165	0.434			
101	0.000041	0.007	0.041	0.008	3.1
102	0.003025	> 1			
103	0.003272	約5.12			
104	0.000147	0.254	0.275		> 15
105	0.000728	> 1			
106	0.000039	0.104			
107	0.000188	0.226			
108	0.000161	0.153			
109	0.000304	0.053			
110	0.001802	約1.07			
111	0.000745	約0.707			
112	0.000555	0.345			
113	0.000642	約0.493			
114	0.000173	0.487			
115	0.000021	0.011			
116a	0.000075	0.005	0.008	0.009	3.8
116b	0.000329	0.377			
117a	0.000088	0.007	0.005	0.007	1.6
117b	0.000270	0.411	0.300		
118	0.000139	0.117			
119a	0.000906	> 1			
119b	0.000569	> 1			

化合物編號	HTRF-30 min 孵育IC_{50}（μM）	MEIS1 IC_{50}（μM）	球體測定_MOLM14 IC_{50}（μM）	球體測定_OCI-AML3 IC_{50}（μM）	球體測定_KO-52 IC_{50}（μM）
120	0.000054	0.149	0.539		
121	0.000049	0.013			
122	0.000050	0.018	0.012		
123	0.000052	0.031	0.016		
124	0.000156	0.114			
125	0.000027	0.016	0.011	0.012	7.0
126	0.000091	0.032	0.018		
128	0.000078	0.238	0.146		7.9
128a	0.000151	0.258	0.676		7.7
128b	0.000045	0.065	0.040		
128c	0.001006	約0.4869			
128d	0.000104	0.419	0.089		
129	0.000291	0.277			
130	0.001202	0.314			
131	0.000132	0.129			
132	0.001211	約0.5733			
133	0.000051	0.042			
134a	0.000032	0.086			
134b	0.000988	> 1			
134c	0.000073	0.119			
134d	0.000425	> 1			
135	約0.000056	0.007			
136	約0.000094	0.071	0.028	0.054	1.4
137a	0.000063	0.014	0.015	0.023	1.1
137b	約0.00034	0.043			

化合物編號	HTRF-30 min 孵育IC_{50}（μM）	MEIS1 IC_{50}（μM）	球體測定_MOLM14 IC_{50}（μM）	球體測定_OCI-AML3 IC_{50}（μM）	球體測定_KO-52 IC_{50}（μM）
138	0.000067	0.047			
138a	0.000054	0.044	0.032	0.072	1.7
138b	0.000109	約0.258	0.086	0.222	3.7
139	0.000119	0.444			
139a	0.000122	約0.81			
139b	0.000087	0.716			
140	約0.00017	0.049	0.015		
141	0.000027	0.015			
142	0.000086	0.010			
143	0.000064	0.005			
144	0.000072	0.011	0.011		6.5
145	0.001056	約0.7485			
146	0.001220	> 1			
147a	0.000082	0.052	0.010		
147b	0.000073	約0.1048			
148	0.000086	0.238	0.088		
149	0.000037	0.023			
150	0.000430	> 1	1.474		
151	0.003773	1.351			
152	0.000053	0.197			
153	0.000077	0.077	0.035		7.9
154	0.000140	0.244	0.091		
155	0.000051	0.054	0.049		
156	0.000042	0.187	0.042		
157	0.000020	0.006	0.002		

化合物編號	HTRF-30 min 孵育IC_{50}（μM）	MEIS1 IC_{50}（μM）	球體測定_MOLM14 IC_{50}（μM）	球體測定_OCI-AML3 IC_{50}（μM）	球體測定_KO-52 IC_{50}（μM）
158	0.000045	0.024	0.006		
159	0.000019	0.010	0.003		
160	0.004021	> 1			
161	0.000167	0.256	0.053		
162	0.000505	> 1	0.424		
163	0.000192	約0.623	0.456		
164a	0.000209	0.249	0.154		
164b	0.000025	0.017	0.010	0.012	10.4
165a	0.000173	約0.18			
165b	0.000070	0.038	0.004		1.9
166a	0.000084	0.038	0.049		
166b	0.000226	0.256	0.120		
167a	0.000190	> 1	0.210		
167b	0.000118	0.117	0.099		
168	0.000100	0.016	0.008		
169	0.000061	0.071	0.016		10.0
169a	0.000061	0.015	0.017		
169b	0.000195	約0.22	0.087		
170	0.000155	0.079	0.014		
171	0.000581	> 1	0.337		
172	0.000134	0.018	0.011		
173	0.000056	0.032	0.005		
174	0.000048	0.034	0.007		
175	0.001332	約1.05	0.234		
176	0.000200	0.306	0.046		

化合物編號	HTRF-30 min 孵育IC_{50}（μM）	MEIS1 IC_{50}（μM）	球體測定_MOLM14 IC_{50}（μM）	球體測定_OCI-AML3 IC_{50}（μM）	球體測定_KO-52 IC_{50}（μM）
177	0.000109	0.268	0.035		
178	0.000055	0.014	0.012		2.9
179	0.000405	0.259			
180a	0.000143	0.117	0.039		7.2
180b	0.007291	約2.806			
181a	0.000066	0.111	0.044		4.1
181b	0.004582	1.914			
182a	0.000462	0.287			
182b	0.003095	1.767			
183a	0.000370	0.307			
183b	0.002614	約2.04			
184	0.000060		0.026		7.4
184a	0.000041	0.023	0.013	0.026	> 15
184b	0.000065	0.115	0.052	0.138	> 15
185	0.000097	0.044	0.023		11.0
186a	0.000447	0.419			
186b	0.000932	0.504			
187	0.001016	1.937			
189	0.000544	0.314	0.255		14.4
190a	0.000101	0.113	0.040		10.0
190b	0.000063	0.065	0.046		4.9
191a	0.000056	0.039	0.007		4.6
191b	0.000071	0.041	0.033		7.0
192	約0.000268	約0.403			
193	0.000071	0.041			

化合物編號	HTRF-30 min 孵育IC_{50}（μM）	MEIS1 IC_{50}（μM）	球體測定_MOLM14 IC_{50}（μM）	球體測定_OCI-AML3 IC_{50}（μM）	球體測定_KO-52 IC_{50}（μM）
194	0.000072	0.066			
195	0.000153	0.156			
196	0.000190	0.438			
197	0.000046	0.008			
198a	0.000034	0.013	0.010	0.015	
198b	0.000085	0.107		0.156	> 15
199	0.000327	0.338	0.126		11.8
200	0.000909	約0.864	0.679		> 15
201	0.000063	0.047	0.031	0.035	
202	0.000081	0.025	0.007		3.4
203	0.000069	0.043	0.012		2.9
204	0.000091	0.079	0.016		1.6
205	0.000106	0.019	0.019		2.5
205a	0.000049	0.021	0.023		7.0
205b	0.000035	0.031	0.025		3.2
206a	0.000045	0.024	0.013		6.6
206b	0.000387	約0.524	0.148		> 15
207	0.000016	0.029	0.016		14.3
208	0.000147	0.281	0.224		> 15
209	0.000202	> 1	0.458		12.8
210	0.000602	> 1			
211	0.000032	0.113	0.169		> 15
212	0.000115	0.322	0.305		> 15
213a	0.000567	1.149			
213b	0.001629	約2.30			

化合物編號	HTRF-30 min 孵育IC_{50}（μM）	MEIS1 IC_{50}（μM）	球體測定_MOLM14 IC_{50}（μM）	球體測定_OCI-AML3 IC_{50}（μM）	球體測定_KO-52 IC_{50}（μM）
214		> 1			
214a	0.001293	約0.605			
214b	0.011692	約7.28			
215	0.000291	0.299			
216	0.000187	0.100			
217	0.000039	0.021			
218	0.000094	0.048			
219	0.000039	0.032			
220	0.000932	> 1			
221	0.000311	0.109			
222	0.000103	0.259			
223	0.000239	0.279			
224	0.008656	約3.88			
224a	0.030697	> 1			
224b	0.002766	> 1			
225	0.000637	0.340			
226	0.000255	0.269			
227	0.000655	0.551			
228	0.000061	0.008	0.010	0.011	5.8
229	0.000235	0.093			
230a	0.000053	0.077			
230b	0.005446	> 1			
231a	0.000311	0.052			
231b	0.006942	> 1			
232a	0.000624	約0.448			

化合物編號	HTRF-30 min 孵育IC_{50}（μM）	MEIS1 IC_{50}（μM）	球體測定_MOLM14 IC_{50}（μM）	球體測定_OCI-AML3 IC_{50}（μM）	球體測定_KO-52 IC_{50}（μM）
232b	0.004044	> 1			
233a	0.000171	0.247			
233b	0.002238	> 1			
234	約0.000068	0.018			
235	0.000097	0.014			
236	0.000086	約0.0989			
237	0.000149	0.052			
238	0.001935	> 1			
239	0.000305	0.138			
240a	0.000407	0.291			
240b	0.000151	0.038			
241	0.000084	0.173			
242	0.000811	> 1			
243	0.000097	0.037			
244	0.000101	0.051			
245	0.000185	0.065			
246	0.000057	0.016			
247	0.000179	0.116			
248	0.000255	0.011			
249	0.000023	0.007			
250	0.000076	0.030			
251	0.000066	0.083			
252a	0.000341	0.069			
252b	0.000250	0.315			
253a	0.001474	約0.540			

化合物編號	HTRF-30 min 孵育IC_{50}（μM）	MEIS1 IC_{50}（μM）	球體測定_MOLM14 IC_{50}（μM）	球體測定_OCI-AML3 IC_{50}（μM）	球體測定_KO-52 IC_{50}（μM）
253b	0.001726	> 1			
254	0.000071	0.019			
255	0.000102	0.010			
256	0.000073	0.020			
257	0.000031	0.007			
258	0.000021	0.011			
259	0.000031	0.138			
260	0.000042	約0.0276			
261	0.000213	0.217			
262	0.000018	0.015	0.015		2.9
263	0.000258	0.175			
264	0.000034	0.025	0.020		13.5
265	0.000097	0.046			
266	0.000349	0.431			
267	0.000241	0.166			
268	0.000149	0.037	0.088		> 15
269	0.001699	0.018			
270	0.000311	0.177			
271	0.000368	0.288			
272	0.000310	約0.27			
273	0.001080	> 1			
274	0.002422	> 1			
275	0.000945	> 1			
276	0.000532	約0.462			
277	0.000481	約0.502			

化合物編號	HTRF-30 min 孵育IC_{50}（μM）	MEIS1 IC_{50}（μM）	球體測定_MOLM14 IC_{50}（μM）	球體測定_OCI-AML3 IC_{50}（μM）	球體測定_KO-52 IC_{50}（μM）
278	0.000323	0.342			
279	0.000025	0.017	0.012		5.1
280	0.000077	0.051			
281	0.000058	0.013	0.010		4.2
282	0.003272	> 1			
283	0.000610	0.440			
284	0.004185	約2.36			
285	0.001485	約1.33			
286	0.000046	0.059			
287	0.000034	0.026			
288	0.000059	0.043			
289	0.000055	0.031			
290	0.000393	0.170			
291	0.000594	0.468			
292a	0.000132				
292b	0.000562	約0.586			
293a	0.000459	0.148			
293b	0.000152	0.259			
294a	0.000237	0.365			
294b	0.000077	0.153			
295	0.000171	0.338			
296	0.000339	0.549			
297	0.000477	> 1			
298	0.000083	0.178			
299	0.000151	約0.281			

化合物編號	HTRF-30 min 孵育IC_{50}（μM）	MEIS1 IC_{50}（μM）	球體測定_MOLM14 IC_{50}（μM）	球體測定_OCI-AML3 IC_{50}（μM）	球體測定_KO-52 IC_{50}（μM）
300	0.000116	0.055			
301	0.000191	0.144			
302	0.000050	0.078			
303	0.000179	約0.077			
304	0.002803	> 1			
305	0.000146	約0.297			
306	0.000468	0.159			
307	0.000044	0.048			
308	0.060201	> 1			
309a	0.001300				
309b	0.000111	> 1			
310	0.000119	0.351			
311	0.000031	0.018	0.017		5.2
311a	0.000037	0.014	0.018		7.7
311b	0.000077	0.026	0.035		> 15
312	0.000058	0.055	0.033		> 15
313	0.000155	0.552	0.179		
313a	0.000111	約0.299			
313b	0.000713	約0.713			
314	0.000055	0.019	0.006		
315	0.000071	0.037	0.010		2.4
316	0.000055	0.029	0.012		8.9
317	0.000291	0.065			
318	0.000220	1.377			
319	0.000293	0.240	0.139		> 15

化合物編號	HTRF-30 min 孵育IC_{50}（μM）	MEIS1 IC_{50}（μM）	球體測定_MOLM14 IC_{50}（μM）	球體測定_OCI-AML3 IC_{50}（μM）	球體測定_KO-52 IC_{50}（μM）
320	0.000078	0.023	0.019		6.9
320a	0.000189	0.024			
320b	0.000104	0.062			
321	0.000257	0.413	0.232		
322	0.000152	約0.547	0.323		
323	0.000080	約0.146	0.142		
324	0.000267	0.642	0.553		
325	0.000337	1.336	1.049		
326	0.000038	0.023	0.016		
327	0.000819	約0.616			
328	0.000101	約0.154	0.050	0.052	
329	0.000152	0.013			
330	0.000130	0.010			
331	0.000117	0.029			
332	0.000130	0.196			
333	0.000251	約0.394			
334	0.000224	0.012			
335	0.000193	0.018			
336	0.000128	0.033			
337	0.000092	0.024			
338	0.000185	0.037			
339	0.000193	0.068			
340	0.000034	> 1			
341	0.000037	0.020			
342	0.000188	0.107			

化合物編號	HTRF-30 min 孵育IC_{50}（μM）	MEIS1 IC_{50}（μM）	球體測定_MOLM14 IC_{50}（μM）	球體測定_OCI-AML3 IC_{50}（μM）	球體測定_KO-52 IC_{50}（μM）
343	0.000045	0.013			
344	約0.000058	0.014			
345	0.000204	0.036			
346	0.000116	0.011			
347	0.000045	0.144			
348	0.000059	0.033			
349	0.006685	> 1			
350	0.000583	約1.00			
351a	0.000040	0.012			
351b	0.000255	0.182			
352a	0.000102	0.013	0.007	0.011	> 15
352b	0.000247	0.266	0.140	0.263	> 15
353a	0.000094	0.012	0.006	0.011	> 15
353b	0.000238	0.139		0.236	
354	0.000040	0.018			
357	0.000035	0.015	0.008		3.0
358	0.000223	0.386			
359	0.000166	0.358	0.079		
360	0.000127	0.107			
361	0.000149				
362a	0.000149	0.184			
362b	0.000067	0.019	0.012		
363a	0.000228	0.359			
363b	0.000093	約0.1745			
364a	0.000098	0.225			

化合物編號	HTRF-30 min 孵育IC_{50}（μM）	MEIS1 IC_{50}（μM）	球體測定_MOLM14 IC_{50}（μM）	球體測定_OCI-AML3 IC_{50}（μM）	球體測定_KO-52 IC_{50}（μM）
364b	0.000292	約0.6699			
365a	0.000102	0.035			
365b	0.000081	0.011	0.008	0.011	
366	0.000067	約0.3194			
367	0.000201	> 1			
503	0.010457				
504	0.023939	> 1			
505	0.003110				
507	0.006605				
508	0.003680				
509	0.004525				
510	0.002946				
522	0.010590				
523a	0.000376	> 1			
523b	0.000124	0.062			
524b	0.008624	2.120			
524a	0.019002	2.557			
528	0.000514				
533	0.000808				
534	0.000556				

【符號說明】

【0613】 無

【生物材料寄存】

【0614】 無

序列表

<110> 比利時商健生藥品公司（Janssen Pharmaceutica NV）
強生（中國）投資有限公司（Johnson & Johnson (China) Investment Ltd.
）

<120> 取代的苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶衍生物

<130> P2022TC2027

<160> 1

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1
<211> 616
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 1

Met Gly Leu Lys Ala Ala Gln Lys Thr Leu Phe Pro Leu Arg Ser Ile
1 5 10 15

Asp Asp Val Val Arg Leu Phe Ala Ala Glu Leu Gly Arg Glu Glu Pro
20 25 30

Asp Leu Val Leu Leu Ser Leu Val Leu Gly Phe Val Glu His Phe Leu
35 40 45

Ala Val Asn Arg Val Ile Pro Thr Asn Val Pro Glu Leu Thr Phe Gln
50 55 60

Pro Ser Pro Ala Pro Asp Pro Pro Gly Gly Leu Thr Tyr Phe Pro Val
65 70 75 80

Ala Asp Leu Ser Ile Ile Ala Ala Leu Tyr Ala Arg Phe Thr Ala Gln
85 90 95

Ile Arg Gly Ala Val Asp Leu Ser Leu Tyr Pro Arg Glu Gly Gly Val
100 105 110

Ser Ser Arg Glu Leu Val Lys Lys Val Ser Asp Val Ile Trp Asn Ser
115 120 125

Leu Ser Arg Ser Tyr Phe Lys Asp Arg Ala His Ile Gln Ser Leu Phe

130 135 140

Ser Phe Ile Thr Gly Thr Lys Leu Asp Ser Ser Gly Val Ala Phe Ala
145 150 155 160

Val Val Gly Ala Cys Gln Ala Leu Gly Leu Arg Asp Val His Leu Ala
165 170 175

Leu Ser Glu Asp His Ala Trp Val Val Phe Gly Pro Asn Gly Glu Gln
180 185 190

Thr Ala Glu Val Thr Trp His Gly Lys Gly Asn Glu Asp Arg Arg Gly
195 200 205

Gln Thr Val Asn Ala Gly Val Ala Glu Arg Ser Trp Leu Tyr Leu Lys
210 215 220

Gly Ser Tyr Met Arg Cys Asp Arg Lys Met Glu Val Ala Phe Met Val
225 230 235 240

Cys Ala Ile Asn Pro Ser Ile Asp Leu His Thr Asp Ser Leu Glu Leu
245 250 255

Leu Gln Leu Gln Gln Lys Leu Leu Trp Leu Leu Tyr Asp Leu Gly His
260 265 270

Leu Glu Arg Tyr Pro Met Ala Leu Gly Asn Leu Ala Asp Leu Glu Glu
275 280 285

Leu Glu Pro Thr Pro Gly Arg Pro Asp Pro Leu Thr Leu Tyr His Lys
290 295 300

Gly Ile Ala Ser Ala Lys Thr Tyr Tyr Arg Asp Glu His Ile Tyr Pro
305 310 315 320

Tyr Met Tyr Leu Ala Gly Tyr His Cys Arg Asn Arg Asn Val Arg Glu
325 330 335

Ala Leu Gln Ala Trp Ala Asp Thr Ala Thr Val Ile Gln Asp Tyr Asn
340 345 350

Tyr Cys Arg Glu Asp Glu Glu Ile Tyr Lys Glu Phe Phe Glu Val Ala
355 360 365

Asn Asp Val Ile Pro Asn Leu Leu Lys Glu Ala Ala Ser Leu Leu Glu
370 375 380

Ala Gly Glu Glu Arg Pro Gly Glu Gln Ser Gln Gly Thr Gln Ser Gln
385 390 395 400

Gly Ser Ala Leu Gln Asp Pro Glu Cys Phe Ala His Leu Leu Arg Phe
405 410 415

Tyr Asp Gly Ile Cys Lys Trp Glu Glu Gly Ser Pro Thr Pro Val Leu
420 425 430

His Val Gly Trp Ala Thr Phe Leu Val Gln Ser Leu Gly Arg Phe Glu
435 440 445

Gly Gln Val Arg Gln Lys Val Arg Ile Val Ser Arg Glu Ala Glu Ala
450 455 460

Ala Glu Ala Glu Glu Pro Trp Gly Glu Glu Ala Arg Glu Gly Arg Arg
465 470 475 480

Arg Gly Pro Arg Arg Glu Ser Lys Pro Glu Glu Pro Pro Pro Pro Lys
485 490 495

Lys Pro Ala Leu Asp Lys Gly Leu Gly Thr Gly Gln Gly Ala Val Ser
500 505 510

Gly Pro Pro Arg Lys Pro Pro Gly Thr Val Ala Gly Thr Ala Arg Gly
515 520 525

Pro Glu Gly Gly Ser Thr Ala Gln Val Pro Ala Pro Ala Ala Ser Pro
530 535 540

Pro Pro Glu Gly Pro Val Leu Thr Phe Gln Ser Glu Lys Met Lys Gly
545 550 555 560

Met Lys Glu Leu Leu Val Ala Thr Lys Ile Asn Ser Ser Ala Ile Lys
565 570 575

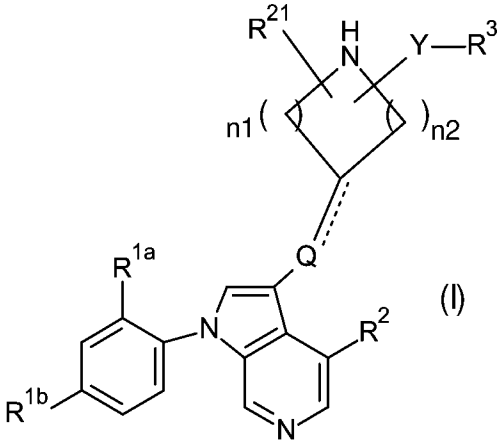
```
Leu Gln Leu Thr Ala Gln Ser Gln Val Gln Met Lys Lys Gln Lys Val
            580                 585                 590

Ser Thr Pro Ser Asp Tyr Thr Leu Ser Phe Leu Lys Arg Gln Arg Lys
        595                 600                 605

Gly Leu His His His His His His
    610                 615
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種具有式 (I) 之化合物



(I)

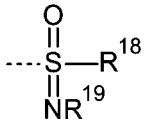
,

或其互變異構物或立體異構形式，其中

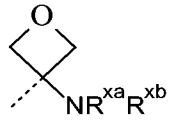
Q表示-CHR^{y}-、-O-、-C(=O)-、-NR^{q}-或-CR^{y}=；虛線係在Q表示-CR^{y}=的情況下用於形成雙鍵的視需要的另外鍵；

R^{1a}表示氫；氰基；鹵代；Het；-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}；-S(=O)$_2$-R^{18}；

-C(=O)-O-C$_{1-4}$烷基-NR^{22a}R^{22b}；-C(=O)-O-C$_{1-4}$烷基；



；或



；

R^{18}表示C$_{1-6}$烷基或C$_{3-6}$環烷基；

R^{19}表示氫或C$_{1-6}$烷基；

或者R^{18}和R^{19}結合在一起以形成-(CH$_2$)$_3$-、-(CH$_2$)$_4$-或-(CH$_2$)$_5$-；

Het表示含有一個、兩個或三個O、S或N原子和視需要的羰基部分的單環5或6員芳香族環；其中所述單環5或6員芳香族環視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C$_{1-4}$烷基、C$_{3-6}$環烷基或氰基；

R^{xa}和R^{xb}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；

Het^{3}；C$_{3-6}$環烷基；和C$_{1-6}$烷基；其中視需要所述C$_{3-6}$環烷基和C$_{1-6}$烷基被1個、

2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、-OC_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷基-OH、鹵代、CF_3、C_{3-6}環烷基、Het^3和$NR^{11c}R^{11d}$；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、氰基和被一個、兩個或三個選自由鹵代和OR^{23}組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、氰基和被一個、兩個或三個各自獨立地選自由鹵代和OR^{23}組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基；

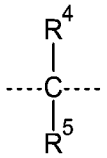
R^{23}表示氫或視需要被一個、兩個或三個鹵代取代的C_{1-4}烷基；

R^{1b}表示氫、F、Cl或-O-C_{1-4}烷基；

R^2表示鹵代、C_{3-6}環烷基、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、氰基或被一個、兩個或三個鹵代取代基取代的C_{1-4}烷基；

R^{21}表示氫或-Y^a-R^{3a}；前提係當R^{21}表示-Y^a-R^{3a}時，-Y^a-R^{3a}和-Y-R^3之一附接至所述環的氮原子；

Y和Y^a各自獨立地表示共價鍵或



；

n1選自1和2；

n2選自1、2、3和4；

R^y表示氫、-OH、C_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷基-OH或-C_{1-4}烷基-O-C_{1-4}烷基；

R^q表示氫或C_{1-4}烷基；

R^5表示氫、C_{1-4}烷基或C_{3-6}環烷基；

R^3、R^{3a}和R^4各自獨立地選自由以下組成之群組：Het^1；Het^2；Cy^2；C_{1-8}烷基；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-8}烷基：-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-C(=O)-Het^{6a}、-C(=O)-Het^{6b}、-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-$NR^{xc}R^{xd}$、-$NR^{8a}R^{8b}$、-CF_3、氰基、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、Het^1、Het^2、Ar^1和Cy^2；

R^{xc}表示Cy^1；Het^5；-C_{1-6}烷基-Cy^1；-C_{1-6}烷基-Het^3；-C_{1-6}烷基-Het^4；

或-C_{1-6}烷基-苯基；

R^{xd}表示氫；C_{1-4}烷基；或被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基和氰基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-(C=O)-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和氰基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-(C=O)-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和氰基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；-(C=O)-C_{1-4}烷基；和被一個、兩個或三個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、氰基、鹵代、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基；

Ar^1表示視需要被一個、兩個或三個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的苯基：C_{1-4}烷基、鹵代、-O-C_{1-4}烷基、-CF_3、-OH、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：R^6、-C(=O)-Cy^1和-C(=O)-R^8；並且其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、Het^{6a}、Het^{6b}、C_{1-4}烷基、側氧基、-$NR^{9a}R^{9b}$和-OH；

Het^2表示C連接的吡唑基、1,2,4-噁二唑基、嗒吡基或三唑基；所述基團可以視需要在一個氮原子上被R^{6a}取代；

R^6和R^{6a}各自獨立地選自由以下組成之群組：

Het^3；Het^4；-C(=O)-NH-Cy^1；-C(=O)-NH-R^8；-C(=O)-Het^{6a}；-C(=O)-$NR^{10d}R^{10e}$；-C(=O)-O-C_{1-4}烷基；-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基；

視需要被一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：Het^3、Het^4、Het^{6a}、Het^{6b}、Cy^1、-CN、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基、-C(=O)-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基-C_{3-6}環烷基、-C(=O)-OH、-$NR^{11a}R^{11b}$和-NH-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基；以及

視需要被一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：-CN、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基、-C(=O)-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-NH-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基和視需要被一個選自由OH、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基和-NH-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基；

R^8表示氫、-O-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、-O-C_{1-4}烷基、鹵代、氰基、-$NR^{11a}R^{11b}$、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、Het^{3a}和Het^{6a}；

Het^3、Het^{3a}、Het^5和Het^{5a}各自獨立地表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；

其中所述雜環基視需要在一個碳原子上被C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、-$NR^{11a}R^{11b}$或側氧基取代；並且其中所述雜環基視需要在一個氮原子上被C_{1-4}烷基或-(C=O)-C_{1-4}烷基取代；

Het^4和Het^7各自獨立地表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環，或含有一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個氮原子上被C_{1-4}烷基或-(C=O)-O-C_{1-4}烷基取代；並且其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、鹵代、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{11a}R^{11b}$、C_{1-4}烷基-$NR^{11a}R^{11b}$、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、氰基、-COOH、-NH-C(=O)-O-C_{1-4}烷基、-NH-C(=O)-Cy^3、-NH-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-(C=O)-O-C_{1-4}烷基、-NH-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、Het^{8a}、-C_{1-4}烷基-Het^{8a}、Het^{8b}、Het^9和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；

Het^{6a}、Het^{8}和Het^{8a}各自獨立地表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、側氧基、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、-NH-C(=O)-Cy^3、-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-O-C_{3-6}環烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、氰基、C_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷基-OH、-O-C_{1-4}烷基、-O-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-O-(C=O)-C_{1-4}烷基；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：-C(=O)-C_{1-4}烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基和-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；

Het^{6b}和Het^{8b}各自獨立地表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的二環N連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、-OH、側氧基、-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、-NH-C(=O)-Cy^3和-O-C_{1-4}烷基；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：-C(=O)-C_{1-4}烷基、-C(=O)-Cy^3、-(C=O)-C_{1-4}烷基-OH、-C(=O)-C_{1-4}烷基-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-C_{1-4}烷基-$NR^{11a}R^{11b}$和C_{1-4}烷基；

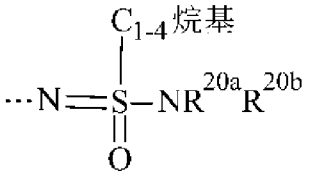
Het^{9}表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環，或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個氮原子上被C_{1-4}烷基取代；並且其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、鹵代和C_{1-4}烷基；

Cy^1表示視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的

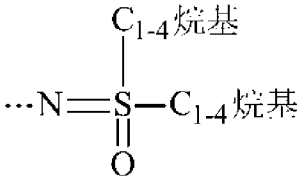
C_{3-6}環烷基：-OH、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基、-NH-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基和-O-C_{1-4}烷基；

Cy^2表示C_{3-7}環烷基或5至12員飽和碳二環系統；

其中所述C_{3-7}環烷基或所述碳二環系統視需要被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、-C(=O)-Het^{6a}、Het^{6a}、Het^{6b}、-$NR^{9a}R^{9b}$、-OH、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、氰基、



、



以及

被一個或兩個各自獨立地選自由Het^{3a}、Het^{6a}、Het^{6b}和-$NR^{9a}R^{9b}$組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基；

Cy^3表示C_{3-7}環烷基；其中所述C_{3-7}環烷基視需要被一個、兩個或三個鹵代取代基取代；

R^{9a}和R^{9b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-4}烷基；C_{3-6}環烷基；-C(=O)-C_{1-4}烷基；-C(=O)-C_{3-6}環烷基；-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基；Het^5；Het^7；-C_{1-4}烷基-R^{16}；-C(=O)-C_{1-4}烷基-Het^{3a}；-C(=O)-R^{14}；

被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{11a}R^{11b}$和氰基；以及

被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{11a}R^{11b}$和氰基；

R^{11a}、R^{11b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{15a}、R^{15b}、R^{17a}、R^{17b}、R^{20a}、R^{20b}、R^{22a}和R^{22b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-4}烷基；

R^{11c}和R^{11d}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-6}烷基和-C(=O)-C_{1-4}烷基；

R^{10a}、R^{10b}和R^{10c}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-4}烷基和C_{3-6}環烷基；

R^{10d}和R^{10e}各自獨立地選自由以下組成之群組：C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基和C_{3-6}環烷基；

R^{14}表示Het^{5a}；Het^{7}；Het^{8a}；-O-C_{1-4}烷基；-C(=O)$NR^{15a}R^{15b}$；被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：-O-C_{1-4}烷基和鹵代；或被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基：-O-C_{1-4}烷基、$-NR^{13a}R^{13b}$、鹵代、氰基、-OH、Het^{8a}和Cy^{1}；

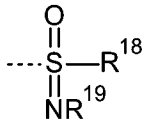
R^{16}表示-C(=O)-$NR^{17a}R^{17b}$、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、Het^{5}、Het^{7}或Het^{8}；

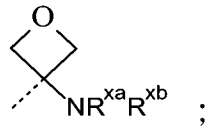
或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【請求項2】 如請求項1所述之化合物，其中

Q表示-CHR^{y}-、-O-、-C(=O)-、-NR^{q}-或-CR^{y}=；虛線係在Q表示-CR^{y}=的情況下用於形成雙鍵的視需要的另外鍵；

R^{1a}表示氫；氰基；鹵代；Het；-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；-$S(=O)_2$-R^{18}；



；或


；

R^{18}表示C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基；

R^{19}表示氫或C_{1-6}烷基；

Het表示含有一個、兩個或三個氮原子和視需要的羰基部分的單環5或6員芳香族環；其中所述單環5或6員芳香族環視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基或氰基；

R^{xa}和R^{xb}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；

Het^{3}；C_{3-6}環烷基；和C_{1-6}烷基；其中視需要所述C_{3-6}環烷基和C_{1-6}烷基被1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、-OC_{1-4}烷基和

$NR^{11c}R^{11d}$；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷基-O-C_{1-4}烷基和氰基；

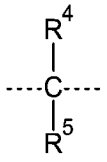
或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷基-O-C_{1-4}烷基和氰基；

R^{1b}表示氫、F或Cl；

R^{2}表示鹵代、C_{3-6}環烷基、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、氰基或被一個、兩個或三個鹵代取代基取代的C_{1-4}烷基；

R^{21}表示氫或-Y^{a}-R^{3a}；前提係當R^{21}表示-Y^{a}-R^{3a}時，-Y^{a}-R^{3a}和-Y-R^{3}之一附接至所述環的氮原子；

Y和Y^{a}各自獨立地表示共價鍵或



；

n1和n2各自獨立地選自1和2；

R^{y}表示氫、-OH、C_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷基-OH或-C_{1-4}烷基-O-C_{1-4}烷基；

R^{q}表示氫或C_{1-4}烷基；

R^{5}表示氫、C_{1-4}烷基或C_{3-6}環烷基；

R^3、R^{3a}和R^4各自獨立地選自由以下組成之群組：Het^1；Het^2；Cy^2；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-$NR^{xc}R^{xd}$、-$NR^{8a}R^{8b}$、-CF_3、氰基、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、Het^1、Het^2和Cy^2；

R^{xc}表示Cy^1；Het^5；-C_{1-6}烷基-Cy^1；-C_{1-6}烷基-Het^3；-C_{1-6}烷基-Het^4；

或-C_{1-6}烷基-苯基；

R^{xd}表示氫；C_{1-4}烷基；或被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基和氰基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-(C=O)-C_{1-4}烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基和氰基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-(C=O)-C_{1-4}烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基和氰基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個或三個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、氰基、鹵代、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基；

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C

連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：R^6、-C(=O)-Cy^1和-C(=O)-R^8；並且其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、Het^{6a}、Het^{6b}、C_{1-4}烷基、側氧基、-$NR^{9a}R^{9b}$和-OH；

Het^2表示C連接的吡唑基或三唑基；該等基團可以視需要在一個氮原子上被R^{6a}取代；

R^6和R^{6a}各自獨立地選自由以下組成之群組：

Het^3；Het^4；-C(=O)-NH-Cy^1；-C(=O)-NH-R^8；-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

視需要被一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：Het^3、Het^4、Het^{6a}、Het^{6b}、Cy^1、-CN、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基-C_{3-6}環烷基、-C(=O)-OH、-$NR^{11a}R^{11b}$和-NH-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；以及

視需要被一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：-CN、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基、-NH-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和視需要被一個選自由OH、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基和-NH-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基；

R^8表示-O-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、-O-C_{1-4}烷基、鹵代、氰基、-$NR^{11a}R^{11b}$、Het^{3a}和Het^{6a}；

Het^3、Het^{3a}、Het^5和Het^{5a}各自獨立地表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S

原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；

其中所述雜環基視需要在一個碳原子上被C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、$-NR^{11a}R^{11b}$或側氧基取代；並且其中所述雜環基視需要在一個氮原子上被C_{1-4}烷基取代；

Het^4和Het^7各自獨立地表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環，或含有一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個氮原子上被C_{1-4}烷基或$-(C=O)-O-C_{1-4}$烷基取代；並且其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、鹵代、C_{1-4}烷基、$-O-C_{1-4}$烷基、$-NR^{11a}R^{11b}$、C_{1-4}烷基$-NR^{11a}R^{11b}$、$-NH-C(=O)-C_{1-4}$烷基、氰基、-COOH、$-NH-C(=O)-O-C_{1-4}$烷基、$-NH-C(=O)-Cy^3$、$-NH-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$、$-(C=O)-O-C_{1-4}$烷基、$-NH-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基、$Het^{8a}$、$-C_{1-4}$烷基$-Het^{8a}$、$Het^{8b}$、$Het^9$和$-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$；

Het^{6a}、Het^8和Het^{8a}各自獨立地表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、側氧基、$-NH-C(=O)-C_{1-4}$烷基、$-NH-C(=O)-Cy^3$、$-(C=O)-NR^{10a}R^{10b}$、$-O-C_{3-6}$環烷基、$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基、氰基、C_{1-4}烷基、$-C_{1-4}$烷基-OH、$-O-C_{1-4}$烷基、$-O-(C=O)-NR^{10a}R^{10b}$和$-O-(C=O)-C_{1-4}$烷基；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：$-C(=O)-C_{1-4}$烷基、$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基和$-(C=O)-NR^{10a}R^{10b}$；

Het^{6b}和Het^{8b}各自獨立地表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的二環N連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在

一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、-OH、側氧基、-(C=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、-NH-C(=O)-Cy^3和-O-C_{1-4}烷基；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：-C(=O)-C_{1-4}烷基、-C(=O)-Cy^3、-(C=O)-C_{1-4}烷基-OH、-C(=O)-C_{1-4}烷基-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-C_{1-4}烷基-$NR^{11a}R^{11b}$和C_{1-4}烷基；

Het^9表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環，或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個氮原子上被C_{1-4}烷基取代；並且其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、鹵代和C_{1-4}烷基；

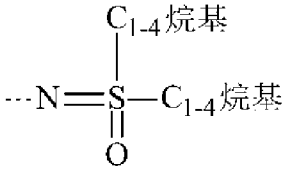
Cy^1表示視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：-OH、-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基、-NH-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和-O-C_{1-4}烷基；

Cy^2表示C_{3-7}環烷基或5至12員飽和碳二環系統；

其中所述C_{3-7}環烷基或所述碳二環系統視需要被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、-C(=O)-Het^{6a}、Het^{6a}、Het^{6b}、-$NR^{9a}R^{9b}$、-OH、C_{1-4}烷基、



、



以及

被一個或兩個各自獨立地選自由Het^{3a}、Het^{6a}、Het^{6b}和-$NR^{9a}R^{9b}$組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基；

Cy^3表示C_{3-7}環烷基；其中所述C_{3-7}環烷基視需要被一個、兩個或三個鹵代取

代基取代；

R^{9a}和R^{9b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-4}烷基；C_{3-6}環烷基；-C(=O)-C_{1-4}烷基；-C(=O)-C_{3-6}環烷基；-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；Het^5；Het^7；-C_{1-4}烷基-R^{16}；-C(=O)-C_{1-4}烷基-Het^{3a}；-C(=O)-R^{14}；

被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{11a}R^{11b}$和氰基；以及

被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{11a}R^{11b}$和氰基；

R^{11a}、R^{11b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{15a}、R^{15b}、R^{17a}、R^{17b}、R^{20a}和R^{20b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-4}烷基；

R^{11c}和R^{11d}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-6}烷基和-C(=O)-C_{1-4}烷基；

R^{10a}和R^{10b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-4}烷基和C_{3-6}環烷基；

R^{14}表示Het^{5a}；Het^7；Het^{8a}；-O-C_{1-4}烷基；-C(=O)$NR^{15a}R^{15b}$；被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：-O-C_{1-4}烷基和鹵代；或被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基：-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{13a}R^{13b}$、鹵代、氰基、-OH、Het^{8a}和Cy^1；

R^{16}表示-C(=O)-$NR^{17a}R^{17b}$、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、Het^5、Het^7或Het^8；

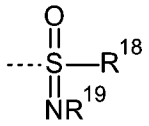
或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【請求項3】如請求項1所述之化合物，其中

Q表示-CHR^y-或-CR^y=；虛線係在Q表示-CR^y=的情況下用於形成雙鍵的視需要的另外鍵；

R^{1a}表示氫；鹵代；-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；-$S(=O)_2$-R^{18}；

-C(=O)-O-C_{1-4}烷基；或



；

R^{18}表示C_{1-6}烷基；

R^{19}表示氫或C_{1-6}烷基；

或者R^{18}和R^{19}結合在一起以形成-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4$-或-$(CH_2)_5$-；

R^{xa}和R^{xb}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；

Het^3；C_{3-6}環烷基；和C_{1-6}烷基；其中視需要所述C_{3-6}環烷基和C_{1-6}烷基被1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、-OC_{1-4}烷基和-C_{1-4}烷基-OH；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、-OH、-O-C_{1-4}烷基和被一個、兩個或三個OR^{23}取代的C_{1-4}烷基；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個-OH取代基取代；

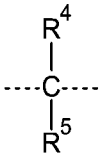
R^{23}表示氫或C_{1-4}烷基；

R^{1b}表示F或-O-C_{1-4}烷基；

R^2表示鹵代、C_{1-4}烷基或被一個、兩個或三個鹵代取代基取代的C_{1-4}烷基；

R^{21}表示氫或-Y^a-R^{3a}；前提係當R^{21}表示-Y^a-R^{3a}時，-Y^a-R^{3a}和-Y-R^3之一附接至所述環的氮原子；

Y和Y^a各自獨立地表示共價鍵或



；

R^5表示氫；

n1選自1和2；

n2選自1、2和3；

R^y表示氫；

R^3、R^{3a}和R^4各自獨立地選自由以下組成之群組：Het^1；C_{1-8}烷基；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-8}烷基：-C(=O)-Het^{6a}、-C(=O)-Het^{6b}、-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基、-$NR^{xc}R^{xd}$、-$NR^{8a}R^{8b}$、-CF_3、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、Het^1、Het^2、Ar^1和Cy^2；

R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：-(C=O)-C_{1-4}烷基和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：-(C=O)-C_{1-4}烷基和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；

C_{1-6}烷基；-(C=O)-C_{1-4}烷基；和被一個、兩個或三個-O-C_{1-4}烷基取代的C_{1-6}烷基；

Ar^1表示視需要被一個、兩個或三個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的苯基：C_{1-4}烷基和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：R^6、-C(=O)-Cy^1和-C(=O)-R^8；並且其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、C_{1-4}烷基、側氧基和-OH；

Het^2表示C連接的吡唑基、1,2,4-噁二唑基、嗒咔基或三唑基；

R^6選自由以下組成之群組：Het^3；Het^4；-C(=O)-NH-Cy^1；-C(=O)-NH-R^8；-C(=O)-Het^{6a}；-C(=O)-$NR^{10d}R^{10e}$；-C(=O)-O-C_{1-4}烷基；-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

視需要被一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：Het^{6a}、Het^{6b}和-OH；

R^8表示氫、-O-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、-O-C_{1-4}烷基、氰基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和Het^{3a}；

Het^3和Het^{3a}各自獨立地表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮原子上被-(C=O)-C_{1-4}烷基取代；

Het^4表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基和

-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；

Het^{6a}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：-C(=O)-C_{1-4}烷基和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

Het^{6b}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的二環N連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被-C(=O)-C_{1-4}烷基取代；

Cy^1表示視需要被一個、兩個或三個-OH取代的C_{3-6}環烷基；

Cy^2表示C_{3-7}環烷基或5至12員飽和碳二環系統；

其中所述C_{3-7}環烷基或所述碳二環系統視需要被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、-C(=O)-Het^{6a}、Het^{6a}、Het^{6b}、-$NR^{9a}R^{9b}$、-OH和C_{1-4}烷基；

R^{9a}和R^{9b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-4}烷基；-C(=O)-C_{1-4}烷基；-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；和-C(=O)-R^{14}；

R^{10a}、R^{10b}和R^{10c}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-4}烷基；

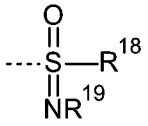
R^{10d}和R^{10e}各自獨立地選自由以下組成之群組：C_{1-4}烷基和-O-C_{1-4}烷基；

R^{14}表示-O-C_{1-4}烷基。

【請求項4】 如請求項1、2或3所述之化合物，其中

Q表示-CHR^y-或-CR^y=；虛線係在Q表示-CR^y=的情況下用於形成雙鍵的視需要的另外鍵；

R^{1a}表示氫；鹵代；-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；或



；

R^{xa}和R^{xb}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；

Het^3；和C_{1-6}烷基；其中視需要所述C_{1-6}烷基被1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH和-OC_{1-4}烷基；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、-OH和-O-C_{1-4}烷基；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、-OH和-O-C_{1-4}烷基；

R^{1b}表示F；

R^2表示鹵代、C_{1-4}烷基或被一個、兩個或三個鹵代取代基取代的C_{1-4}烷基；

R^{21}表示氫；

R^y表示氫；

R^5表示氫；

R^3和R^4各自獨立地選自由以下組成之群組：Het^1；Cy^2；C_{1-6}烷基；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：-$NR^{xc}R^{xd}$、-$NR^{8a}R^{8b}$、-CF_3、-OH、Het^1和Cy^2；

R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：-(C=O)-C_{1-4}烷基和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：-(C=O)-C_{1-4}烷基和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：C_{1-6}烷基；和被一個-O-C_{1-4}烷基取代的C_{1-6}烷基；

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：R^6和-C(=O)-R^8；並且其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：側氧基和-$NR^{9a}R^{9b}$；

R^6表示Het^4；-C(=O)-NH-R^8；-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；或C_{1-6}烷基；

R^8表示-O-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：-O-C_{1-4}烷基和氰基；

Het^3表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C

連接的4至7員完全或部分飽和雜環基；

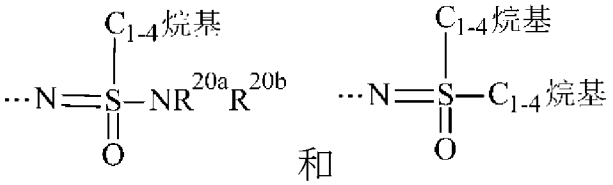
Het^4表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環，或含有一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個$-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$取代；

Het^{6a}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基取代；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：$-C(=O)-C_{1-4}$烷基和$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基；

Het^{6b}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的二環N連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被$-C(=O)-C_{1-4}$烷基取代；

Cy^2表示C_{3-7}環烷基或5至12員飽和碳二環系統；

其中所述C_{3-7}環烷基或所述碳二環系統視需要被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：R^6、$-C(=O)-Het^{6a}$、Het^{6a}、Het^{6b}、$-NR^{9a}R^{9b}$、



；

R^{9a}和R^{9b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-4}烷基；$-C(=O)-C_{1-4}$烷基；和$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基。

【請求項5】 如請求項4所述之化合物，其中

Q表示-CHR^{y}-或-CR^{y}=；虛線係在Q表示-CR^{y}=的情況下用於形成雙鍵的視需要的另外鍵；

R^{1a}表示氫；鹵代；或-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}；

R^{xa}和R^{xb}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C$_{1-6}$烷基；

R^{1b}表示F；

R^{2}表示鹵代、C$_{1-4}$烷基或被一個、兩個或三個鹵代取代基取代的C$_{1-4}$烷基；

R^{21}表示氫；

R^{y}表示氫；

R^{5}表示氫；

R^{3}和R^{4}各自獨立地選自由以下組成之群組：Het^{1}；Cy^{2}；C$_{1-6}$烷基；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C$_{1-6}$烷基：-NR^{xc}R^{xd}、-NR^{8a}R^{8b}、Het^{1}和Cy^{2}；

R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：-(C=O)-C$_{1-4}$烷基和-S(=O)$_2$-C$_{1-4}$烷基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：-(C=O)-C$_{1-4}$烷基和-S(=O)$_2$-C$_{1-4}$烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：C$_{1-6}$烷基；和被一個-O-C$_{1-4}$烷基取代的C$_{1-6}$烷基；

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基；其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：R^6和-C(=O)-R^8；

R^6表示Het^4；-C(=O)-NH-R^8；或-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基；

R^8表示-O-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：-O-C_{1-4}烷基和氰基；

Het^4表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環，或含有一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$取代；

Het^{6a}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基取代；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：-C(=O)-C_{1-4}烷基和-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基；

Het^{6b}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的二環N連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被-C(=O)-C_{1-4}烷基取代；

Cy^2表示視需要被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-7}環烷基：R^6、Het^{6a}、Het^{6b}和-$NR^{9a}R^{9b}$；

R^{9a}和R^{9b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-4}烷基；-C(=O)-C_{1-4}烷基；和-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基；

R^{10a}和R^{10b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-4}烷基。

【請求項6】 如請求項5所述之化合物，其中

Q表示-CHR^{y}-；

R^{1a}表示-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}；

R^{xa}和R^{xb}表示C$_{1-6}$烷基；

R^{1b}表示F；

R^{2}表示鹵代或C$_{1-4}$烷基；

R^{21}表示氫；

R^{y}表示氫；

R^{5}表示氫；

R^{3}選自由以下組成之群組：Het^{1}；Cy^{2}；C$_{1-6}$烷基；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C$_{1-6}$烷基：-NR^{xc}R^{xd}、Het^{1}和Cy^{2}；

R^{4}表示C$_{1-6}$烷基；特別是異丙基；

R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或S(=O)$_{2}$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個-(C=O)-C$_{1-4}$烷基取代；

Het^{1}表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基；其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：R^{6}和-C(=O)-R^{8}；

R^{6}表示Het^{4}或-C(=O)-NH-R^{8}；

R^{8}表示C$_{1-6}$烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C$_{1-6}$烷基：-O-C$_{1-4}$烷基和氰基；

Het^{4}表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C

連接的5或6員芳香族環，或含有一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$取代；

Het^{6a}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被-C(=O)-C_{1-4}烷基取代；

Het^{6b}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的二環N連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被-C(=O)-C_{1-4}烷基取代；

Cy^2表示視需要被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-7}環烷基：R^6、Het^{6a}、Het^{6b}和-$NR^{9a}R^{9b}$；

R^{9a}和R^{9b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；和-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；

R^{10a}和R^{10b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-4}烷基。

【請求項7】 如請求項6所述之化合物，其中

Q表示-CHR^y-；

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；

R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-6}烷基；

R^{1b}表示F；

R^2表示C_{1-4}烷基；

R^{21}表示氫；

R^y表示氫；

R^5表示氫；

R^3選自由以下組成之群組：Cy^2；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：$-NR^{xc}R^{xd}$、Het^1和Cy^2；

R^4表示C_{1-6}烷基；特別是異丙基；

R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個-(C=O)-C_{1-4}烷基取代；

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基；其中所述雜環基視需要在一個氮上被$-C(=O)-R^8$取代；

R^6表示$-C(=O)-NH-R^8$；

R^8表示C_{1-6}烷基；

Het^{6a}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被-C(=O)-C_{1-4}烷基取代；

Cy^2表示視需要被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-7}環烷基：R^6和Het^{6a}。

【請求項8】如請求項1所述之化合物，其中

Q表示$-CHR^y-$；

R^{1a}表示$-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$；

R^{xa}和R^{xb}係視需要被1個、2個或3個-OH取代的C_{1-6}烷基；

R^{1b}表示F；

R^2表示甲基；

R^{21}表示氫或甲基；

Y表示共價鍵；

n1係1；

n2選自1和2；

R^y表示氫；

R^3選自被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-8}烷基：$-NR^{xc}R^{xd}$、Het^1和Cy^2；

R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個$-(C=O)-C_{1-4}$烷基取代；

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被$-C(=O)-R^8$取代；並且其中所述雜環基視需要在一個碳原子上被側氧基取代；

R^8表示C_{1-6}烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、$-O-C_{1-4}$烷基和氰基；

Het^{6a}表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被$-C(=O)-C_{1-4}$烷基取代；

Cy^2表示視需要被一個Het^{6a}取代的C_{3-7}環烷基。

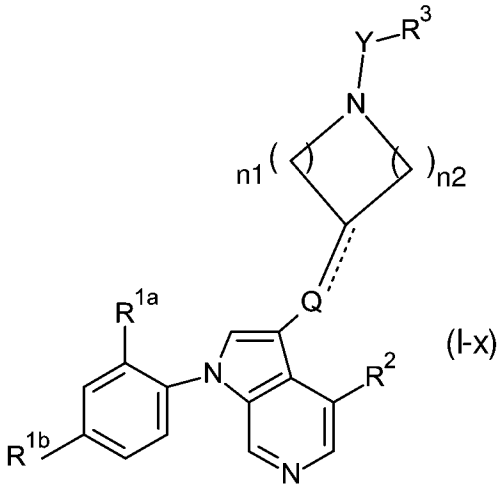
【請求項9】 如請求項1所述之化合物，其中R^{21}表示氫。

【請求項10】 如請求項1至9中任一項所述之化合物，其中R^2表示甲基。

【請求項11】 如請求項1至10中任一項所述之化合物，其中R^{1b}表示F。

【請求項12】 如請求項1至11中任一項所述之化合物，其中-Y-R^3附接至該環的氮原子。

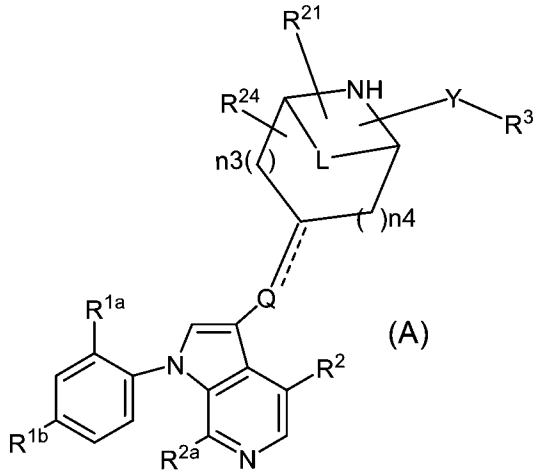
【請求項13】 如請求項1至12中任一項所述之化合物，其中式 (I) 限於式 (I-x)：



(I-x)

。

【請求項14】 一種具有式 (A) 之化合物



(A)

，

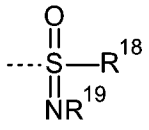
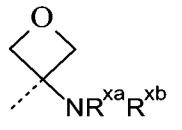
或其互變異構物或立體異構形式，其中

L不存在或表示-CH_2-或-CH_2-CH_2-；

Q表示-CHR^y-、-O-、-C(=O)-、-NR^q-或-CR^y=；虛線係在Q表示-CR^y=的情況下用於形成雙鍵的視需要的另外鍵；

R^{1a}表示氫；氰基；鹵代；Het；$-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$；$-S(=O)_2-R^{18}$；

$-C(=O)-O-C_{1-4}$烷基$-NR^{22a}R^{22b}$；$-C(=O)-O-C_{1-4}$烷基；


；或

；

R^{18}表示C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基；

R^{19}表示氫或C_{1-6}烷基；

或者R^{18}和R^{19}結合在一起以形成$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$或$-(CH_2)_5-$；

Het表示含有一個、兩個或三個O、S或N原子和視需要的羰基部分的單環5或6員芳香族環；其中所述單環5或6員芳香族環視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基、鹵代或氰基；

R^{xa}和R^{xb}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；

Het^3；C_{3-6}環烷基；和C_{1-6}烷基；其中視需要所述C_{3-6}環烷基和C_{1-6}烷基被1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、$-OC_{1-4}$烷基、$-C_{1-4}$烷基-OH、鹵代、CF_3、C_{3-6}環烷基、Het^3和$NR^{11c}R^{11d}$；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、$-O-C_{1-4}$烷基、氰基和被一個、兩個或三個選自由鹵代和OR^{23}組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基；

或者R^{xa}和R^{xb}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取

代：C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、氰基和被一個、兩個或三個各自獨立地選自由鹵代和OR^{23}組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基；

R^{23}表示氫或視需要被一個、兩個或三個鹵代取代的C_{1-4}烷基；

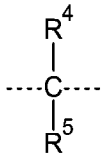
R^{1b}表示氫、F、Cl或-O-C_{1-4}烷基；

R^{2}表示鹵代、C_{3-6}環烷基、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、氰基或被一個、兩個或三個鹵代取代基取代的C_{1-4}烷基；

R^{2a}表示氫或C_{1-4}烷基；

R^{21}表示氫或-Y^{a}-R^{3a}；前提係當R^{21}表示-Y^{a}-R^{3a}時，-Y^{a}-R^{3a}和-Y-R^{3}之一附接至所述環的氮原子；

Y和Y^{a}各自獨立地表示共價鍵或



；

n3選自0和1；

n4選自0、1、2和3；

R^{y}表示氫、-OH、C_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷基-OH或-C_{1-4}烷基-O-C_{1-4}烷基；

R^{q}表示氫或C_{1-4}烷基；

R^{5}表示氫、C_{1-4}烷基或C_{3-6}環烷基；

R^{3}、R^{3a}和R^{4}各自獨立地選自由以下組成之群組：Het^{1}；Het^{2}；Cy^{2}；C_{1-8}烷基；和被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-8}烷基：-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$、-C(=O)-Het^{6a}、-C(=O)-Het^{6b}、-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-$NR^{xc}R^{xd}$、-$NR^{8a}R^{8b}$、-CF_3、氰基、鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、Het^{1}、Het^{2}、Ar^{1}和Cy^{2}；

R^{xc}表示Cy^{1}；Het^{5}；-C_{1-6}烷基-Cy^{1}；-C_{1-6}烷基-Het^{3}；-C_{1-6}烷基-Het^{4}；

或-C_{1-6}烷基-苯基；

R^{xd}表示氫；C_{1-4}烷基；或被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基和氰基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個選自O、S和N的另外的雜原子的4至7員單環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-(C=O)-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和氰基；

或者R^{xc}和R^{xd}結合在一起以連同它們所附接的N原子一起形成含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的6至11員二環完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-(C=O)-C_{1-4}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和氰基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-6}烷基；-(C=O)-C_{1-4}烷基；和被一個、兩個或三個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、氰基、鹵代、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基；

Ar^1表示視需要被一個、兩個或三個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的苯基：C_{1-4}烷基、鹵代、-O-C_{1-4}烷基、-CF_3、-OH、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；

Het^1表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)

或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：R^6、$-C(=O)-Cy^1$和$-C(=O)-R^8$；並且其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、Het^{6a}、Het^{6b}、C_{1-4}烷基、側氧基、$-NR^{9a}R^{9b}$和-OH；

Het^2表示C連接的吡唑基、1,2,4-噁二唑基、嗒吡基或三唑基；所述基團可以視需要在一個氮原子上被R^{6a}取代；

R^6和R^{6a}各自獨立地選自由以下組成之群組：

Het^3；Het^4；$-C(=O)-NH-Cy^1$；$-C(=O)-NH-R^8$；$-C(=O)-Het^{6a}$；$-C(=O)-NR^{10d}R^{10e}$；$-C(=O)-O-C_{1-4}$烷基；$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基；

視需要被一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-6}烷基：Het^3、Het^4、Het^{6a}、Het^{6b}、Cy^1、-CN、-OH、$-O-C_{1-4}$烷基、$-C(=O)-NH-C_{1-4}$烷基、$-C(=O)-N(C_{1-4}烷基)_2$、$-C(=O)-NH-C_{1-4}烷基-C_{3-6}$環烷基、$-C(=O)-OH$、$-NR^{11a}R^{11b}$和$-NH-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基；以及

視需要被一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：-CN、-OH、$-O-C_{1-4}$烷基、$-C(=O)-NH-C_{1-4}$烷基、$-C(=O)-N(C_{1-4}烷基)_2$、$-NH-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基和視需要被一個選自由OH、$-O-C_{1-4}$烷基、$-C(=O)-NH-C_{1-4}$烷基和$-NH-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基；

R^8表示氫、$-O-C_{1-6}$烷基、C_{1-6}烷基；或被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、$-O-C_{1-4}$烷基、鹵代、氰基、$-NR^{11a}R^{11b}$、$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基、Het^{3a}和Het^{6a}；

Het^3、Het^{3a}、Het^5和Het^{5a}各自獨立地表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的二環C連接的6至11員完全或部分飽和雜環基，其中所述S

原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；

其中所述雜環基視需要在一個碳原子上被C_{1-4}烷基、鹵代、-OH、$-NR^{11a}R^{11b}$或側氧基取代；並且其中所述雜環基視需要在一個氮原子上被C_{1-4}烷基或$-(C=O)-C_{1-4}$烷基取代；

Het^4和Het^7各自獨立地表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環，或含有一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個氮原子上被C_{1-4}烷基或$-(C=O)-O-C_{1-4}$烷基取代；並且其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、鹵代、C_{1-4}烷基、$-O-C_{1-4}$烷基、$-NR^{11a}R^{11b}$、C_{1-4}烷基$-NR^{11a}R^{11b}$、$-NH-C(=O)-C_{1-4}$烷基、氰基、-COOH、$-NH-C(=O)-O-C_{1-4}$烷基、$-NH-C(=O)-Cy^3$、$-NH-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$、$-(C=O)-O-C_{1-4}$烷基、$-NH-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基、$Het^{8a}$、$-C_{1-4}$烷基$-Het^{8a}$、$Het^{8b}$、$Het^9$和$-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$；

Het^{6a}、Het^8和Het^{8a}各自獨立地表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的單環N連接的4至7員完全或部分飽和雜環基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、-OH、側氧基、$-NH-C(=O)-C_{1-4}$烷基、$-NH-C(=O)-Cy^3$、$-(C=O)-NR^{10a}R^{10b}$、$-O-C_{3-6}$環烷基、$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基、氰基、C_{1-4}烷基、$-C_{1-4}$烷基-OH、$-O-C_{1-4}$烷基、$-O-(C=O)-NR^{10a}R^{10b}$和$-O-(C=O)-C_{1-4}$烷基；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：$-C(=O)-C_{1-4}$烷基、$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基和$-(C=O)-NR^{10a}R^{10b}$；

Het^{6b}和Het^{8b}各自獨立地表示含有一個N原子和視需要的一個或兩個各自獨立地選自O、S和N的另外的雜原子的二環N連接的6至11員完全或部分飽和雜環

基，其中所述S原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；其中所述雜環基視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：C_{1-4}烷基、-OH、側氧基、$-(C=O)-NR^{10a}R^{10b}$、$-NH-C(=O)-C_{1-4}$烷基、$-NH-C(=O)-Cy^3$和$-O-C_{1-4}$烷基；並且其中所述雜環基視需要在一個氮上被選自由以下組成之群組的取代基取代：$-C(=O)-C_{1-4}$烷基、$-C(=O)-Cy^3$、$-(C=O)-C_{1-4}$烷基-OH、$-C(=O)-C_{1-4}$烷基-O-C_{1-4}烷基、$-C(=O)-C_{1-4}$烷基$-NR^{11a}R^{11b}$和C_{1-4}烷基；

Het^9表示含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的單環C連接的5或6員芳香族環，或含有一個、兩個或三個各自獨立地選自O、S和N的雜原子的稠合二環C連接的9或10員芳香族環；其中所述芳香族環視需要在一個氮原子上被C_{1-4}烷基取代；並且其中所述芳香族環視需要在一個或兩個碳原子上被總共一個或兩個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：-OH、鹵代和C_{1-4}烷基；

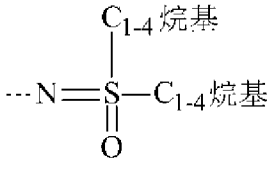
Cy^1表示視需要被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：-OH、$-NH-C(=O)-C_{1-4}$烷基、C_{1-4}烷基、$-NH-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基、$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基和$-O-C_{1-4}$烷基；

Cy^2表示C_{3-7}環烷基或5至12員飽和碳二環系統；

其中所述C_{3-7}環烷基或所述碳二環系統視需要被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自由以下組成之群組的取代基取代：鹵代、R^6、$-C(=O)-Het^{6a}$、Het^{6a}、Het^{6b}、$-NR^{9a}R^{9b}$、-OH、C_{1-4}烷基、$-O-C_{1-4}$烷基、氰基、



、



以及

被一個或兩個各自獨立地選自由Het^{3a}、Het^{6a}、Het^{6b}和$-NR^{9a}R^{9b}$組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基；

Cy^3表示C_{3-7}環烷基；其中所述C_{3-7}環烷基視需要被一個、兩個或三個鹵代取代基取代；

R^{9a}和R^{9b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；C_{1-4}烷基；C_{3-6}環烷基；-C(=O)-C_{1-4}烷基；-C(=O)-C_{3-6}環烷基；-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基；Het^5；Het^7；-C_{1-4}烷基-R^{16}；-C(=O)-C_{1-4}烷基-Het^{3a}；-C(=O)-R^{14}；

被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{11a}R^{11b}$和氰基；以及

被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基：鹵代、-OH、-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{11a}R^{11b}$和氰基；

R^{11a}、R^{11b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{15a}、R^{15b}、R^{17a}、R^{17b}、R^{20a}、R^{20b}、R^{22a}和R^{22b}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫和C_{1-4}烷基；

R^{11c}和R^{11d}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-6}烷基和-C(=O)-C_{1-4}烷基；

R^{10a}、R^{10b}和R^{10c}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-4}烷基和C_{3-6}環烷基；

R^{10d}和R^{10e}各自獨立地選自由以下組成之群組：C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基和C_{3-6}環烷基；

R^{14}表示Het^{5a}；Het^7；Het^{8a}；-O-C_{1-4}烷基；-C(=O)$NR^{15a}R^{15b}$；被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{3-6}環烷基：-O-C_{1-4}烷基和鹵代；或被一個、兩個或三個選自由以下組成之群組的取代基取代的C_{1-4}烷基：-O-C_{1-4}烷基、-$NR^{13a}R^{13b}$、鹵代、氰基、-OH、Het^{8a}和Cy^1；

R^{16}表示-C(=O)-$NR^{17a}R^{17b}$、-$S(=O)_2$-C_{1-4}烷基、Het^5、Het^7或Het^8；

R^{24}表示氫或C_{1-4}烷基；

或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【請求項15】 一種藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項1至14中任一項所述之化合物。

【請求項16】 如請求項1至14中任一項所述之化合物或如請求項15所述之藥物組成物，用於作為藥物使用。

【請求項17】 如請求項1至14中任一項所述之化合物或如請求項15所述之藥物組成物，用於在預防或治療癌症中使用。

【請求項18】 如請求項1至14中任一項所述之化合物或如請求項15所述之藥物組成物，用於在預防或治療白血病、骨髓增生異常綜合症（MDS）和骨髓增生性腫瘤（MPN）中使用。

【請求項19】 如請求項18所述之用於在預防或治療白血病中使用的化合物或藥物組成物，其中該白血病係（NPM1）突變白血病。

【請求項20】 如請求項17所述使用的化合物或藥物組成物，其中癌症選自白血病、淋巴瘤、骨髓瘤或實性瘤癌症，諸如前列腺癌、肺癌、乳癌、胰臟癌、大腸癌、肝癌、黑色素瘤和膠質母細胞瘤。

【請求項21】 如請求項18所述之用於在預防或治療白血病中使用的化合物或藥物組成物，其中該白血病選自急性白血病、慢性白血病、髓性白血病、骨髓性白血病、淋巴母細胞性白血病、淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病（AML）、慢性骨髓性白血病（CML）、急性淋巴母細胞白血病（ALL）、慢性淋巴球性白血病（CLL）、T細胞前淋巴球白血病（T-PLL）、大顆粒淋巴細胞性白血病、毛細胞白血病（HCL）、MLL重排白血病、MLL-PTD白血病、MLL擴增白血病、MLL陽性白血病和表現出*HOX*/*MEIS1*基因表現標記的白血病。

【請求項22】 一種如請求項1至14中任一項所述之化合物或如請求項15所述之藥物組成物在製備用於治療或預防選自癌症的障礙的藥物之用途。