202136239

(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 202136239 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：109146905 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 12 月 30 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/12 (2006.01)* *C07D401/14 (2006.01)*
C07D403/12 (2006.01) *C07D491/10 (2006.01)*
C07D209/40 (2006.01) *C07D413/14 (2006.01)*
A61K31/444 (2006.01) *A61K31/443 (2006.01)*
A61K31/4439 (2006.01) *A61K31/497 (2006.01)*
A61K31/404 (2006.01) *A61K31/501 (2006.01)*
A61K31/5377 (2006.01) *A61K31/506 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/12/31 美國 62/955,839
2020/10/12 美國 63/090,538

(71)申請人：美商ＩＦＭＤＵＥ有限公司 (美國) IFM DUE, INC. (US)
美國

(72)發明人：賽德　漢斯　馬汀 SEIDEL, HANS MARTIN (US)；羅西　威廉　R ROUSH, WILLIAM R. (US)；文卡特曼　山可 VENKATRAMAN, SHANKAR (US)；凱茲　傑森 KATZ, JASON (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：25 項　圖式數：0　　共 412 頁

(54)名稱

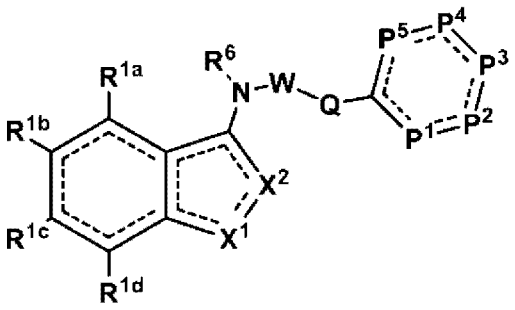
用於治療與ＳＴＩＮＧ活性相關之病狀的化合物及組合物

(57)摘要

本揭示案之特徵在於抑制（例如拮抗）干擾素基因刺激蛋白（STING）之化學實體（例如化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽、及/或水合物、及/或共晶體、及/或藥物組合）。該等化學實體可用於例如治療 STING 活化（例如 STING 信號傳導）增加（例如過度）促成個體（例如人類）之病狀、疾病或病症（例如癌症）之病變及/或症狀及/或進展的病狀、疾病或病症。本揭示案之特徵亦在於含有該等化學實體之組合物以及其使用及製備方法。

This disclosure features chemical entities (e.g., a compound or a pharmaceutically acceptable salt, and/or hydrate, and/or cocrystal, and/or drug combination of the compound) that inhibit (e.g., antagonize) Stimulator of Interferon Genes (STING). Said chemical entities are useful, e.g., for treating a condition, disease or disorder in which increased (e.g., excessive) STING activation (e.g., STING signaling) contributes to the pathology and/or symptoms and/or progression of the condition, disease or disorder (e.g., cancer) in a subject (e.g., a human). This disclosure also features compositions containing the same as well as methods of using and making the same.

特徵化學式：



式I

202136239

【發明摘要】

【中文發明名稱】　用於治療與STING活性相關之病狀的化合物及組合物

【英文發明名稱】　COMPOUNDS AND COMPOSITIONS FOR TREATING CONDITIONS ASSOCIATED WITH STING ACTIVITY

【中文】

本揭示案之特徵在於抑制（例如拮抗）干擾素基因刺激蛋白（STING）之化學實體（例如化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽、及/或水合物、及/或共晶體、及/或藥物組合）。該等化學實體可用於例如治療STING活化（例如STING信號傳導）增加（例如過度）促成個體（例如人類）之病狀、疾病或病症（例如癌症）之病變及/或症狀及/或進展的病狀、疾病或病症。本揭示案之特徵亦在於含有該等化學實體之組合物以及其使用及製備方法。

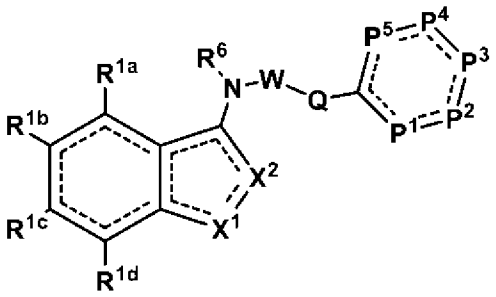
【英文】

This disclosure features chemical entities (e.g., a compound or a pharmaceutically acceptable salt, and/or hydrate, and/or cocrystal, and/or drug combination of the compound) that inhibit (e.g., antagonize) Stimulator of Interferon Genes (STING). Said chemical entities are useful, e.g., for treating a condition, disease or disorder in which increased (e.g., excessive) STING activation (e.g., STING signaling) contributes to the pathology and/or symptoms and/or progression of the condition, disease or disorder (e.g., cancer) in a subject (e.g., a human). This disclosure also features compositions containing the same as well as methods of using and making the same.

【指定代表圖】　　無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



式I

【發明說明書】

【中文發明名稱】　用於治療與STING活性相關之病狀的化合物及組合物

【英文發明名稱】　COMPOUNDS AND COMPOSITIONS FOR TREATING CONDITIONS ASSOCIATED WITH STING ACTIVITY

【技術領域】

相關申請案之交叉引用

【0001】本申請案主張2019年12月31日申請之美國臨時申請案序號62/955,839；及2020年10月12日申請之美國臨時申請案序號63/090,538之權益；其各自以全文引用的方式併入本文中。

【0002】本揭示案之特徵在於抑制（例如拮抗）干擾素基因刺激蛋白（STING）之化學實體（例如化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽、及/或水合物、及/或共晶體、及/或前藥、及/或互變異構體、及/或藥物組合）。該等化學實體可用於例如治療STING活化（例如STING信號傳導）增加（例如過度）促成個體（例如人類）之病狀、疾病或病症（例如癌症）之病變及/或症狀及/或進展的病狀、疾病或病症。本揭示案之特徵亦在於含有該等化學實體之組合物以及其使用及製備方法。

【先前技術】

【0003】STING，亦稱為跨膜蛋白173（TMEM173）及MPYS/MITA/ERIS，係人體中由TMEM173基因編碼之一種蛋白質。已顯示STING在先天性免疫中起作用。當細胞感染細胞內病原體，諸如病毒、分枝桿菌及細胞內寄生蟲時，STING誘導產生I型干擾素。由STING介導之I型干擾素以自分泌及旁分泌方式保護受感染細胞及鄰近細胞免受局部感染。

【0004】STING路徑在介導胞質DNA之識別方面起到關鍵作用。在此情形下，STING係一種定位於內質網（ER）之跨膜蛋白，充當2',3'環狀GMP-AMP（下文為cGAMP）之第二信使受體，該cGAMP係在dsDNA結合之後由cGAS產生。此外，STING亦可用作細菌環狀二核苷酸（CDN）及小分子促效劑之主要模式識別受體。內源性或原核CDN之識別係經由STING之羧基末端域進行，該域面朝細胞溶質且建立由STING均二聚體形成之V形結合袋。配位體誘導之STING活化引起其再定位至高基氏體，此係促進STING與TBK1相互作用的一個必不可少之過程。此蛋白質複合物又經由轉錄因子IRF-3傳導信號以誘導I型干擾素（IFN）及其他共調節抗病毒因子。此外，亦顯示，STING引起NF-κB及MAP激酶活化。在信號轉導起始之後，STING迅速地降解，此係被認為對於終止炎症反應而言至關重要之步驟。

【0005】STING過度活化與一小類單基因性自發炎病狀，即所謂I型干擾素病變相關。此等疾病之實例包含稱為STING相關之嬰兒期發病之血管病（SAVI）的臨床症候群，其係由TMEM173（STING之基因名稱）之功能獲得型突變引起。另外，STING涉及艾卡迪-戈緹耶斯氏症候群（Aicardi-Goutières Syndrome，AGS）及遺傳性狼瘡之發病。與SAVI相對，核酸代謝失調係AGS中連續先天性免疫活化之基礎。除此等遺傳病症之外，新出現的證據指明STING在諸如全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎及癌症之類眾多炎症相關病症中具有較為普遍的致病作用。因此，針對STING信號傳導路徑的基於小分子之藥理學干預措施在治療多種疾病方面具有巨大潛力。

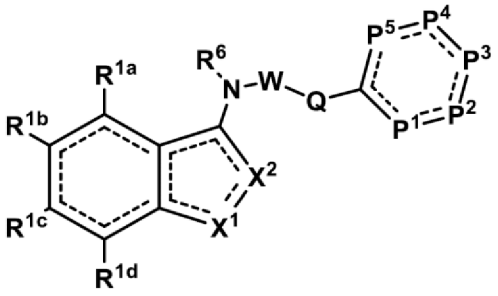
【發明內容】

【0006】本揭示案之特徵在於抑制（例如拮抗）干擾素基因刺激蛋白（STING）之化學實體（例如化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽、及/或

水合物、及/或共晶體、及/或前藥、及/或互變異構體、及/或藥物組合）。該等化學實體可用於例如治療STING活化（例如STING信號傳導）增加（例如過度）促成個體（例如人類）之病狀、疾病或病症（例如癌症）之病變及/或症狀及/或進展的病狀、疾病或病症。本揭示案之特徵亦在於含有該等化學實體之組合物以及其使用及製備方法。

【0007】STING之「拮抗劑」包含在蛋白質層面上直接結合或修飾STING，由此例如藉由抑制、阻斷或阻止促效劑介導之反應，改變分佈或以其他方式降低STING之活性的化合物。STING拮抗劑包含干擾或抑制STING信號傳導之化學實體。

【0008】在一個態樣中，特徵在於式(**I**)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽：



(**I**)

其中R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、X^1、X^2、R^6、W、Q、P^1、P^2、P^3、P^4及P^5可如本文中任何地方所定義。

【0009】在一個態樣中，特徵在於式(**I**)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，或其前藥，或其互變異構體，或前述之任何組合。「前藥」意欲指示一種化合物，其可在生理學條件下或藉由溶劑分解而轉化為本文所述之生物學活性化合物（例如式(**I**)化合物）。因此，術語「前藥」係指醫藥學上可接受之生物學活性化合物之前驅物。在一些態樣中，當向個體投與時，前藥無活性，但在活體內轉化為活性化合物，例如藉由水解。前藥化合物通常在哺乳動物生物體

中提供溶解性、組織相容性或延遲釋放之優勢（參見例如Bundgard, H., 《前藥設計（Design of Prodrugs）》 (1985), 第7-9、21-24頁(Elsevier, Amsterdam)。關於前藥之論述提供於以下中：Higuchi, T.等人, 「前藥作為新型遞送系統（Prodrugs as Novel Delivery Systems）」, 《A.C.S. 研討會系列（A.C.S. Symposium Series）》, 第14卷；及《藥物設計中之生物可逆性載劑（Bioreversible Carriers in Drug Design）》, 編者Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987，其均以全文引用的方式併入本文中。

【0010】在一個態樣中，特徵在於醫藥組合物，其包括本文所描述之化學個體（例如本文中大體上或具體描述的化合物或其醫藥學上可接受之鹽或含有其之組合物）及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0011】在一個態樣中，特徵在於用於抑制（例如拮抗）STING活性之方法，其包含使STING與本文所述之化學實體（例如本文中一般或特定描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或含有其之組合物）接觸。方法包含活體外方法，例如使包含一或多個含STING之細胞（例如先天性免疫細胞，例如肥大細胞、巨噬細胞、樹突狀細胞（DC）及自然殺手細胞）的樣品與該化學實體接觸。方法亦可包含活體內方法；例如將該化學實體投與患有STING信號傳導增加（例如過度）促成疾病之病變及/或症狀及/或進展之疾病的個體（例如人類）。

【0012】在一個態樣中，特徵在於治療藉由拮抗而STING改善之病狀、疾病或病症的方法，例如治療STING活化（例如STING信號傳導）增加（例如過度）促成個體（例如人類）之病狀、疾病或病症（例如癌症）之病變及/或症狀及/或進展的病狀、疾病或病症的方法。該等方法包含向需要此類治療之個體投與有效量的本文所述之化學實體（例如本文中一般或特定描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或含有其之組合物）。

【0013】在另一態樣中，特徵在於治療癌症之方法，其包括向需要此類治療之個體投與有效量的本文所描述之化學個體(例如本文中大體上或具體描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或含有其之組合物)。

【0014】在另一態樣中，特徵在於治療其他STING相關病狀，例如I型干擾素病變（例如STING相關之嬰兒期發病之血管病（SAVI））、艾卡迪-戈緹耶斯氏症候群（AGS）、遺傳性狼瘡及炎症相關病症，諸如全身性紅斑狼瘡及類風濕性關節炎的方法。 該等方法包含向需要此類治療之個體投與有效量的本文所述之化學實體（例如本文中一般或特定描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或含有其之組合物）。

【0015】在另一態樣中，特徵在於抑制有需要之個體中STING依賴性I型干擾素之產生的方法，其包含向該個體投與有效量的本文所述之化學實體（例如本文中一般或特定描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或含有其之組合物）。

【0016】在另一態樣中，特徵在於治療STING活化（例如STING信號傳導）增加（例如過度）促成疾病之病變及/或症狀及/或進展之疾病的方法。該等方法包含向需要此類治療之個體投與有效量的本文所述之化學實體（例如本文中一般或特定描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或含有其之組合物）。

【0017】在另一態樣中，特徵在於治療方法，其包含向個體投與有效量的本文所述之化學實體（例如本文中一般或特定描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或含有其之組合物）；其中該個體患有（或易患上）STING活化（例如信號傳導）增加（例如過度）促成疾病之病變及/或症狀及/或進展的疾病。

【0018】在另一態樣中，治療方法包含向個體投與本文所述之化學實體

（例如本文中一般或特定描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或含有其之組合物），其中該化學實體係以有效治療STING活化（例如STING信號傳導）增加（例如過度）促成疾病之病變及/或症狀及/或進展之疾病的量投與，由此治療該疾病。

【0019】在另一態樣中，為本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，用於治療由STING抑制調節之疾病、病狀或病症。

【0020】在另一態樣中，為本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，用於治療與增加的（例如過度的）STING活化相關之病狀、疾病或病症。

【0021】在另一態樣中，為本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，用於治療癌症。

【0022】在另一態樣中，為本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，用於治療選自由以下組成之群的癌症：黑色素瘤、子宮頸癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、尿道上皮癌、膀胱癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肉瘤、結腸直腸腺癌、胃腸道基質瘤、胃食道癌、結腸直腸癌、胰臟癌、腎癌、肝細胞癌、惡性間皮瘤、白血病、淋巴瘤、脊髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、移行細胞癌、神經母細胞瘤、漿細胞贅瘤、威爾姆氏腫瘤（Wilm's tumor）或肝細胞癌。

【0023】在另一態樣中，為本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，用於治療I型干擾素病變。

【0024】在另一態樣中，為本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，用於治療選自STING相關之嬰兒期發病之血管病（SAVI）之I型干擾素病變、艾卡迪-戈緹耶斯氏症候群（AGS）、遺傳性狼瘡及炎症相關病症，諸如全身性紅斑狼瘡及類風濕性關節炎。

【0025】在另一態樣中，為本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體之用途，其用於製造供治療與增加的（例如過度的）STING活化相關之病狀、疾病或病症用的藥物。

【0026】在另一態樣中，為本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體之用途，其用於製造供治療癌症用的藥物。

【0027】在另一態樣中，為本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體之用途，其用於製造供治療選自由以下組成之群的癌症用的藥物：黑色素瘤、子宮頸癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、尿道上皮癌、膀胱癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肉瘤、結腸直腸腺癌、胃腸道基質瘤、胃食道癌、結腸直腸癌、胰臟癌、腎癌、肝細胞癌、惡性間皮瘤、白血病、淋巴瘤、脊髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、移行細胞癌、神經母細胞瘤、漿細胞贅瘤、威爾姆氏腫瘤或肝細胞癌。

【0028】在另一態樣中，為本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體之用途，其用於製造供治療I型干擾素病變用的藥物。

【0029】在另一態樣中，為本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體之用途，其用於製造供治療以下各者用的藥物：選自STING相關之嬰兒期發病之血管病（SAVI）之I型干擾素病變、艾卡迪-戈緹耶斯氏症候群（AGS）、遺傳性狼瘡及炎症相關病症，諸如全身性紅斑狼瘡及類風濕性關節炎。

【0030】在另一態樣中，為本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體之用途，其用於治療由STING抑制調節之疾病、病狀或病症。

【0031】在另一態樣中，為本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體之用途，其用於治療與增加的（例如過度的）STING活化相關之病狀、疾病或病症。

【0032】在另一態樣中，為本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體之用途，其用於治療癌症。

【0033】在另一態樣中，為本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體之用途，其用於治療選自由以下組成之群的癌症：黑色素瘤、子宮頸癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、睪丸癌、尿道上皮癌、膀胱癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肉瘤、結腸直腸腺癌、胃腸道基質瘤、胃食道癌、結腸直腸癌、胰臟癌、腎癌、肝細胞癌、惡性間皮瘤、白血病、淋巴瘤、脊髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、移行細胞癌、神經母細胞瘤、漿細胞贅瘤、威爾姆氏腫瘤或肝細胞癌。

【0034】在另一態樣中，為本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體之用途，其用於治療I型干擾素病變。

【0035】在另一態樣中，為本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體之用途，其用於治療選自STING相關之嬰兒期發病之血管病（SAVI）之I型干擾素病變、艾卡迪-戈緹耶斯氏症候群（AGS）、遺傳性狼瘡及發炎相關病症，諸如全身性紅斑狼瘡及類風濕性關節炎。

【0036】實施例可包括以下特徵中之一或多個。

【0037】化學實體可與一或多種額外治療劑及/或方案組合投與。舉例而言，方法可進一步包含投與一或多種（例如兩種、三種、四種、五種、六種或更多種）額外藥劑。

【0038】化學實體可與一或多種額外治療劑及/或方案組合投與，該一或多種額外治療劑及/或方案可用於治療其他STING相關病狀，例如I型干擾素病變（例如STING相關之嬰兒期發病之血管病（SAVI））、艾卡迪-戈緹耶斯氏症候群（AGS）、遺傳性狼瘡及炎症相關病症，諸如全身性紅斑狼瘡及類風濕性關節炎。

【0039】化學實體可與一或多種額外癌症療法（例如手術、放射線療法、化學療法、毒素療法、免疫療法、冷凍療法或基因療法，或其組合；例如包含投與一或多種（例如兩種、三種、四種、五種、六種或更多種）額外化學治療劑之化學療法）組合投與。額外化學治療劑之非限制性實例係選自烷基化劑（例如順鉑（cisplatin）、卡鉑（carboplatin）、甲氮芥（mechlorethamine）、環磷醯胺（cyclophosphamide）、苯丁酸氮芥（chlorambucil）、異環磷醯胺（ifosfamide）及/或奧沙利鉑（oxaliplatin））；抗代謝物（例如硫唑嘌呤（azathioprine）及/或巰基嘌呤（mercaptopurine））；萜類（例如長春花生物鹼及/或紫杉烷；例如長春新鹼（Vincristine）、長春鹼（Vinblastine）、長春瑞賓（Vinorelbine）及/或長春地辛（Vindesine）紫杉醇（Taxol）、太平洋紫杉醇（Pacllitaxel）及/或多烯紫杉醇（Docetaxel））；拓樸異構酶（例如I型拓樸異構酶及/或2型拓樸異構酶；例如喜樹鹼（camptothecins），諸如伊立替康（irinotecan）及/或拓朴替康（topotecan）；安吖啶（amsacrine）、依託泊苷（etoposide）、磷酸依託泊苷（etoposide phosphate）及/或替尼泊苷（teniposide）；細胞毒性抗生素（例如放射菌素（actinomycin）、蒽環黴素（anthracyclines）、小紅莓（doxorubicin）、道諾黴素（daunorubicin）、伐柔比星（valrubicin）、艾達黴素（idarubicin）、表柔比星（epirubicin）、博萊黴素（bleomycin）、普卡黴素（plicamycin）及/或絲裂黴素（mitomycin））；激素（例如促黃體激素釋放激素促效劑；例如來匹盧定（leuprolidine）、戈舍瑞林（goserelin）、曲普瑞林（triptorelin）、組胺瑞林（histrelin）、比卡魯胺（bicalutamide）、氟他胺（flutamide）及/或尼魯胺（nilutamide））；抗體（例如阿昔單抗（Abciximab）、阿達木單抗（Adalimumab）、阿侖單抗（Alemtuzumab）、阿利珠單抗（Atlizumab）、巴利昔單抗（Basiliximab）、貝利單抗（Belimumab）、貝伐單抗（Bevacizumab）、本妥昔單抗（Bretuximab

vedotin）、康納單抗（Canakinumab）、西妥昔單抗（Cetuximab）、賽妥珠單抗（Ceertolizumab pegol）、達利珠單抗（Daclizumab）、德諾單抗（Denosumab）、艾庫組單抗（Eculizumab）、艾法珠單抗（Efalizumab）、吉妥珠單抗（Gemtuzumab）、戈利木單抗（Golimumab）、戈利木單抗（Golimumab）、替伊莫單抗（Ibritumomab tiuxetan）、英利昔單抗（Infliximab）、伊派利單抗（Ipilimumab）、莫羅單抗-CD3（Muromonab-CD3）、那他珠單抗（Natalizumab）、奧伐木單抗（Ofatumumab）、奧馬珠單抗（Omalizumab）、帕利珠單抗（Palivizumab）、帕尼單抗（Panitumuab）、蘭比珠單抗（Ranibizumab）、利妥昔單抗（Rituximab）、托西利單抗（Tocilizumab）、托西莫單抗（Tositumomab）及/或曲妥珠單抗（Trastuzumab））；抗血管生成劑；細胞介素；血栓劑；生長抑制劑；抗蠕蟲劑；以及靶向選自由以下組成之群的免疫檢查點受體的免疫檢查點抑制劑：CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1、PD-1 - PD-L2、介白素-2（IL-2）、吲哚胺2,3-雙加氧酶（IDO）、IL-10、轉型生長因子-β（TGFβ）、T細胞免疫球蛋白及黏蛋白3（TIM3或HAVCR2)、半乳糖凝集素9-TIM3、磷脂醯絲胺酸-TIM3、淋巴細胞活化基因3蛋白（LAG3）、MHC II類-LAG3、4-1BB-4-1BB配位體、OX40-OX40配位體、GITR、GITR配位體-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40配位體、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM-BTLA、HVEM-CD160、HVEM-LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80-PDL-1、PDL2-CD80、CD244、CD48-CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOS配位體、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、嗜乳脂蛋白（包含BTNL2）、Siglec家族、TIGIT及PVR家族成員、KIR、ILT及LIR、NKG2D及NKG2A、MICA及MICB、CD244、CD28、CD86-CD28、CD86-CTLA、CD80-CD28、CD39、CD73腺苷-CD39-CD73、CXCR4-CXCL12、磷脂醯絲胺酸、TIM3、磷脂醯絲胺

酸-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、神經菌毛素、CD160、CD30及CD155（例如CTLA-4或PD1或PD-L1）。

【0040】個體可患有癌症；例如個體已進行及/或正在進行及/或即將進行一或多種癌症療法。

【0041】癌症之非限制性實例包括黑色素瘤、子宮頸癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、尿道上皮癌、膀胱癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肉瘤、結腸直腸腺癌、胃腸道基質腫瘤、胃食管癌、大腸直腸癌、胰臟癌、腎癌、肝細胞癌、惡性間皮瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、移行細胞癌、神經母細胞瘤、漿細胞贅瘤、威爾姆氏腫瘤或肝細胞癌。在某些實施例中，癌症可為難治性癌症。

【0042】化學實體可經腫瘤內投與。

【0043】該等方法可進一步包括鑑別個體。

【0044】其他實施例包括實施方式及/或申請專利範圍中所描述之實施例。

另外的定義

【0045】為便於理解本文所闡述之揭示內容，下文定義許多額外術語。一般而言，本文所使用之命名法及本文所描述之有機化學、醫藥化學及藥理學中之實驗室程序係此項技術中熟知且常用之命名法及實驗室程序。除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語一般具有與本揭示案所屬領域之一般熟習此項技術者通常所理解相同的含義。在本說明書通篇及附件中提到之專利、申請案、公開之申請案以及其他出版物各自以全文引用的方式併入本文中。

【0046】如本文所使用，術語「STING」意謂包含但不限於核酸、多核苷酸、寡核苷酸、有義及反義多核苷酸股、互補序列、肽、多肽、蛋白質、同

源及/或直系同源STING分子、同功異型物、前驅體、突變體、變異體、衍生物、剪接變異體、對偶基因、不同物種以及其活性片段。

【0047】如本文所用，關於調配物、組合物或成分之術語「可接受」意謂對所治療之個體的整體健康不具有持續有害作用。

【0048】「API」係指活性醫藥成分。

【0049】如本文所使用，術語「有效量」或「治療有效量」係指在一定程度上減輕所治療之疾病或病狀之一或多種症狀的所投與之化學實體的足夠量。結果包含減輕及/或緩解疾病之徵象、症狀或病因、或生物系統之任何其他所希望的改變。舉例而言，用於治療用途之「有效量」係使疾病症狀臨床上顯著減輕所需的包括如本文所揭示之化合物之組合物的量。在任何個別情況下的適當「有效」量係使用任何適合技術，諸如劑量遞增研究來確定。

【0050】術語「賦形劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」意謂醫藥學上可接受之物質、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、載劑、溶劑或囊封物質。在一個實施例中，就以下而言，各組分為「醫藥學上可接受的」：與醫藥調配物之其他成分相容且適用於與人類及動物之組織或器官接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應、免疫原性或其他問題或併發症，與合理益處/風險比相稱。*參見例如《雷明頓:醫藥科學和實踐（Remington: The Science and Practice of Pharmacy）》，第21版*; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005；*《藥物賦形劑手冊（Handbook of Pharmaceutical Excipients）》，第6版；* Rowe*等人編輯*; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009；*《醫藥添加劑手冊（Handbook of Pharmaceutical Additives）》，第3版*; Ash及Ash編輯; Gower Publishing Company: 2007；*《醫藥預調配物及調配物（Pharmaceutical Preformulation and Formulation）》，第2版；*Gibson編輯; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009。

【0051】術語「醫藥學上可接受之鹽」係指這樣一種化合物調配物，該調配物不會對投與其之生物體產生顯著刺激且不會消除該化合物之生物活性及特性。在某些情況下，醫藥上可接受之鹽藉由使本文所述之化合物與諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、柳酸及其類似物之酸反應獲得。在一些情況下，醫藥學上可接受之鹽藉由使本文所述之具有酸性基團之化合物與鹼反應以形成鹽或藉由預先確定之其他方法來獲得，該鹽諸如銨鹽；鹼金屬鹽，諸如鈉鹽或鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鈣鹽或鎂鹽；有機鹼之鹽，諸如二環己胺；*N*-甲基-D-還原葡糖胺；參(羥基甲基)甲胺及與諸如精胺酸、離胺酸之胺基酸的鹽及其類似物。藥理學上可接受之鹽不受特定限制，只要其可用於藥劑即可。本文所述之化合物與鹼形成之鹽的實例包含以下：其與無機鹼，諸如鈉、鉀、鎂、鈣及鋁之鹽；其與有機鹼，諸如甲胺、乙胺及乙醇胺之鹽；其與鹼性胺基酸，諸如離胺酸及鳥胺酸之鹽；及銨鹽。鹽可為酸加成鹽，其具體實例為與以下形成之酸加成鹽：礦物酸，諸如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸及磷酸；有機酸，諸如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸及乙磺酸；酸性胺基酸，諸如天冬胺酸及麩胺酸。

【0052】術語「醫藥組合物」係指本文所述之化合物與其他化學組分（在本文中通稱為「賦形劑」），諸如載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑及/或增稠劑之混合物。醫藥組合物有助於將化合物投與至生物體。此項技術中存在多種投與化合物之技術，包含但不限於：經直腸、口服、經靜脈內、氣霧劑、非經腸、經眼、經肺及表面投與。

【0053】術語「個體」係指動物，包含（但不限於）靈長類動物(例如人類)、猴、牛、豬、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠或小鼠。術語「個體」及「患者」在本文中關於例如哺乳動物個體（諸如人類）時可互換使用。

【0054】在治療疾病或病症之情況下，術語「治療（Treat/treating/treatment）」意謂包含緩解或消除病症、疾病或病狀或與該病症、疾病或病狀有關之症狀中之一或多者；或減緩疾病、病症或病狀或一或多種其症狀之進展、擴散或惡化。「癌症治療」係指以下作用中之一或多者：（1）在一定程度上抑制腫瘤生長，包含（i）減緩及（ii）完全的生長阻滯；（2）減少腫瘤細胞數目；（3）維持腫瘤尺寸；（4）減小腫瘤尺寸；（5）抑制，包含（i）減少、（ii）減緩或（iii）完全防止腫瘤細胞浸潤於周邊器官中；（6）抑制，包含（i）減少、（ii）減緩或（iii）完全防止轉移；（7）增強抗腫瘤免疫反應，其可（i）維持腫瘤尺寸，（ii）減小腫瘤尺寸，（iii）減緩腫瘤生長，（iv）減少、減緩或防止侵襲及/或（8）在一定程度上減輕與病症相關之一或多種症狀的嚴重程度或數目。

【0055】術語「鹵基」係指氟（F）、氯（Cl）、溴（Br）或碘（I）。

【0056】術語「烷基」係指含有指定數目個碳原子之飽和脂族直鏈或分支鏈烴基。舉例而言，$C_{1\text{-}10}$指示基團可在其中具有1至10個（包含端點）碳原子。烷基可未經取代或經一或多個取代基取代。非限制性實例包含甲基、乙基、異丙基、三級丁基、正己基。如在本文中使用之術語「飽和」意謂在組成碳原子與氫及/或如本文所定義之其他取代基所佔據的其他可用化合價之間僅存在單鍵。

【0057】術語「鹵烷基」係指一或多個氫原子經獨立選擇之鹵基置換之烷基。

【0058】術語「烷氧基」係指-O-烷基（例如$-OCH_3$）。

【0059】術語「伸烷基」係指二價烷基（例如$-CH_2-$）。

【0060】術語「烯基」係指具有一或多個碳-碳雙鍵之直鏈或分支鏈烴鏈。烯基部分含有指定數目個碳原子。舉例而言，$C_{2\text{-}6}$指示基團可在其中具有2

至6個（包含端點）碳原子。烯基可未經取代或經一或多個取代基取代。

【0061】術語「炔基」係指具有一或多個碳-碳參鍵之直鏈或分支鏈脂族烴鏈。炔基部分含有指定數目個碳原子。舉例而言，C_{2-6}指示基團可在其中具有2至6個（包含端點）碳原子。炔基可未經取代或經一或多個取代基取代。

【0062】術語「芳基」係指6-20個碳之單環、雙環、三環或多環基團，其中該系統中之至少一個環係芳族環（例如6個碳之單環、10個碳之雙環或14個碳之三環芳環系統）；且其中每個環之0、1、2、3或4個原子可經取代基取代。芳基之實例包含苯基、萘基、四氫萘基、二氫-1H-茚基及其類似基團。

【0063】如本文所使用，術語「環烷基」係指具有例如3至20個環碳，較佳地具有3至16個環碳，且更佳地具有3至12個環碳或3-10個環碳或3-6個環碳之環狀飽和烴基，其中環烷基可視情況經取代。環烷基之實例包含但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。環烷基可包含多個稠合及/或橋接環。稠合/橋接環烷基之非限制性實例包含：雙環[1.1.0]丁基、雙環[2.1.0]戊基、雙環[1.1.1]戊基、雙環[3.1.0]己基、雙環[2.1.1]己基、雙環[3.2.0]庚基、雙環[4.1.0]庚基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[3.1.1]庚基、雙環[4.2.0]辛基、雙環[3.2.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基及其類似基團。環烷基亦包含螺環（例如螺環雙環，其中兩個環僅經由一個原子連接）。螺環環烷基之非限制性實例包含螺[2.2]戊基、螺[2.5]辛基、螺[3.5]壬基、螺[3.5]壬基、螺[3.5]壬基、螺[4.4]壬基、螺[2.6]壬基、螺[4.5]癸基、螺[3.6]癸基、螺[5.5]十一烷基及其類似基團。如本文所使用，術語「飽和」意謂在組成碳原子之間僅存在單鍵。

【0064】如本文所使用，術語「環烯基」意謂具有3至20個環碳，較佳地具有3至16個環碳，且更佳地具有3至12個環碳或3-10個環碳或3-6個環碳之部分不飽和環狀烴基，其中環烯基可視情況經取代。環烯基之實例包含但不限於環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。作為部分不飽和環狀烴基，環烯基

可具有任何不飽和度，條件為環中存在一或多個雙鍵；環系統中之環均不為芳環；且環烯基總體上不完全飽和。環烯基可包含多個稠環及/或橋接環及/或螺環。

【0065】如本文所使用，術語「雜芳基」意謂具有5至20個環原子，或具有5、6、9、10或14個環原子且在環狀陣列中具有6、10或14個共用π電子之單環、雙環、三環或多環基團；其中該系統中之至少一個環系芳環，且該系統中之至少一個環含有一或多個獨立地選自由N、O及S組成之群的雜原子（但未必為含有雜原子之環，例如四氫異喹啉基，例如四氫喹啉基）。雜芳基可未經取代或經一或多個取代基取代。雜芳基之實例包含噻吩基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、噁二唑基、吡咯基、咪唑基、三唑基、噻二唑基、吡唑基、異噁唑基、噻二唑基、哌喃基、吡咁基、嘧啶基、嗒咁基、三咁基、噻唑基苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并三唑基、啐啉基、吲唑基、吲哚基、異喹啉基、異噻唑基、唑啶基、嘌呤基、噻吩并吡啶基、吡啶并[2,3-*d*]嘧啶基、吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、喹唑啉基、喹啉基、噻吩并[2,3-*c*]吡啶基、吡唑并[3,4-*b*]吡啶基、吡唑并[3,4-*c*]吡啶基、吡唑并[4,3-*c*]吡啶基、吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、四唑基、吮烷基、2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己烯基、苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯基、苯并[*d*]噻唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、四氫喹啉基、2,3-二氫苯并[*b*][1,4]噁噻咁基、異吲哚啉基及其他。在一些實施例中，雜芳基係選自噻吩基、吡啶基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、異吲哚啉基、哌喃基、吡咁基及嘧啶基。

【0066】術語「雜環基」係指具有3-16個環原子之單環、雙環、三環或多環飽和環系統（例如5-8員單環、8-12員雙環或11-14員三環環系統），若為單環，則其具有1-3個雜原子；若為雙環，則其具有1-6個雜原子，或若為三環或多環，則其具有1-9個雜原子，該等雜原子選自O、N或S（例如碳原子，以及在

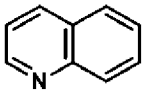
單環、雙環或三環情況下分別具有1-3個、1-6個或1-9個N、O或S之雜原子），其中每個環之0、1、2或3個原子可經取代基取代。雜環基之實例包括哌啉基、吡咯啶基、二噁烷基、嗎啉基、四氫呋喃基及其類似基團。雜環基可包含多個稠合及橋接環。稠合/橋連雜環基之非限制性實例包含：2-氮雜雙環[1.1.0]丁基、2-氮雜雙環[2.1.0]戊基、2-氮雜雙環[1.1.1]戊基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、5-氮雜雙環[2.1.1]己基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚基、八氫環戊[c]吡咯基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚基、7-氮雜雙環[2.2.1]庚基、6-氮雜雙環[3.1.1]庚基、7-氮雜雙環[4.2.0]辛基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、3-氮雜雙環[3.2.1]辛基、2-氧雜雙環[1.1.0]丁基、2-氧雜雙環[2.1.0]戊基、2-氧雜雙環[1.1.1]戊基、3-氧雜雙環[3.1.0]己基、5-氧雜雙環[2.1.1]己基、3-氧雜雙環[3.2.0]庚基、3-氧雜雙環[4.1.0]庚基、7-氧雜雙環[2.2.1]庚基、6-氧雜雙環[3.1.1]庚基、7-氧雜雙環[4.2.0]辛基、2-氧雜雙環[2.2.2]辛基、3-氧雜雙環[3.2.1]辛基及其類似基團。雜環基亦包含螺環（例如螺環雙環，其中兩個環僅經由一個原子連接）。螺環雜環基之非限制性實例包含2-氮雜螺[2.2]戊基、4-氮雜螺[2.5]辛基、1-氮雜螺[3.5]壬基、2-氮雜螺[3.5]壬基、7-氮雜螺[3.5]壬基、2-氮雜螺[4.4]壬基、6-氮雜螺[2.6]壬基、1,7-二氮雜螺[4.5]癸基、7-氮雜螺[4.5]癸基、2,5-二氮雜螺[3.6]癸基、3-氮雜螺[5.5]十一烷基、2-氧雜螺[2.2]戊基、4-氧雜螺[2.5]辛基、1-氧雜螺[3.5]壬基、2-氧雜螺[3.5]壬基、7-氧雜螺[3.5]壬基、2-氧雜螺[4.4]壬基、6-氧雜螺[2.6]壬基、1,7-二氧雜螺[4.5]癸基、2,5-二氧雜螺[3.6]癸基、1-氧雜螺[5.5]十一烷基、3-氧雜螺[5.5]十一烷、3-氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一碳烷基及其類似基團。如在本文中使用之術語「飽和」意謂在組成環原子與氫及/或如本文所定義之其他取代基所佔據的其他可用化合價之間僅存在單鍵。

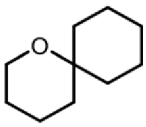
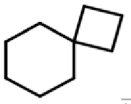
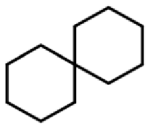
【0067】 如本文所使用，術語「雜環烯基」意謂具有3-16個環原子之部分不飽和環系統（例如5-8員單環、8-12員雙環或11-14員三環環系統），若為單

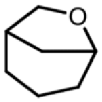
環，則其具有1-3個雜原子；若為雙環，則其具有1-6個雜原子，或若為三環或多環，則其具有1-9個雜原子，該等雜原子選自O、N或S（例如碳原子，以及在單環、雙環或三環情況下分別具有1-3個、1-6個或1-9個N、O或S之雜原子），其中各環之0、1、2或3個原子可經取代基取代。雜環烯基之實例包含但不限於四氫吡啶基、二氫吡咯基、二氫吡啶基、二氫吡咯基、二氫呋喃基、二氫噻吩基。作為部分不飽和環狀基團，雜環烯基可具有任何不飽和度，條件為環中存在一或多個雙鍵，環系統中之環均不為芳環；且雜環烯基總體上不完全飽和。雜環烯基可包含多個稠環及/或橋接環及/或螺環。

【0068】如本文所使用，當描述環為「芳環」時，其意謂該環具有連續的離域π電子系統。通常，平面外π電子的數量對應於休克爾規則（Hückel rule）（4n + 2）。此類環之實例包含：苯、吡啶、嘧啶、吡咯、嗒咯、吡啶酮、吡咯、吡唑、噁唑、噻唑、異噁唑、異噻唑及其類似物。

【0069】如本文所使用，當描述環為「部分不飽和」時，其意謂該環具有一或多個額外不飽和度（除了歸因於環本身之不飽和度；例如組成環原子之間的一或多個雙鍵或三鍵），條件為該環非芳環。此類環之實例包含：環戊烯、環己烯、環庚烯、二氫吡啶、四氫吡啶、二氫吡咯、二氫呋喃、二氫噻吩及其類似物。

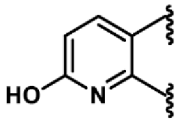
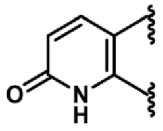
【0070】為避免疑問，且除非另有說明，否則對於含有足以形成雙環或更高級環系統（例如三環、多環系統）數量之環原子的環及環系統（例如本文所述之芳基、雜芳基、雜環基、雜環烯基、環烯基、環烷基及其類似基團），應理解，此類環及環狀基團涵蓋具有稠環之環及環狀基團，包含其中稠合點位於以下各者上之環及環狀基團：（i）相鄰環原子（例如[x.x.0]環系統，其中0代表零原子橋（例如  ））；（ii）單環原子（螺-稠環系統）（例如


、

或

），或（iii）環原子的連續陣列（所有橋長度均大於0的橋接環系統）（例如

、

或

）。

【0071】另外，構成本發明實施例之化合物之原子意欲包括此類原子之所有同位素形式。如本文所使用，同位素包括具有相同原子數但具有不同質量數之原子。作為一般實例而非限制，氫同位素包含氘及氚，且碳同位素包含^{13}C及^{14}C。

【0072】此外，本文一般或特定揭示之化合物意欲包含所有互變異構形式。因此，舉例而言，含有以下部分之化合物：

涵蓋含有以下部分之互變異構形式：

。類似地，描述為視情況經羥基取代之吡啶基或嘧啶基部分涵蓋吡啶酮或嘧啶酮互變異構形式。

【0073】本發明之一或多個具體實例的細節闡述於附圖及以下實施方式中。本發明之其他特徵及優勢將自本說明書及附圖以及申請專利範圍顯而易知。

【圖式簡單說明】

【0074】無

【實施方式】

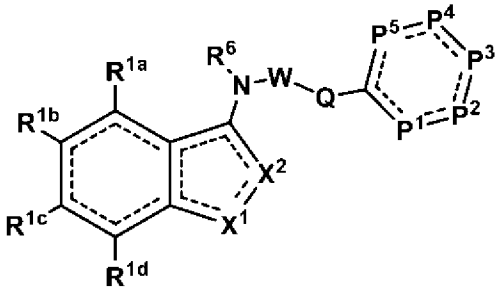
具體實施方式

【0075】本揭示案之特徵在於抑制（例如拮抗）干擾素基因刺激蛋白（STING）之化學實體（例如化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽、及/或

水合物、及/或共晶體、及/或前藥、及/或互變異構體、及/或藥物組合）。該等化學實體可用於例如治療STING活化（例如STING信號傳導）增加（例如過度）促成個體（例如人類）之病狀、疾病或病症（例如癌症）之病變及/或症狀及/或進展的病狀、疾病或病症。本揭示案之特徵亦在於含有該等化學實體之組合物以及其使用及製備方法。

式I化合物

【0076】在一個態樣中，本揭示案提供式**(I)**化合物：



式I

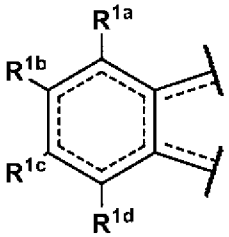
或其醫藥學上可接受之鹽或其互變異構體，其中：

$\mathbf{X^1}$選自由以下組成之群：O、S、N、$\mathbf{NR^2}$及$\mathbf{CR^1}$；

$\mathbf{X^2}$選自由以下組成之群：O、S、N、$\mathbf{NR^4}$及$\mathbf{CR^5}$；

各═獨立地為單鍵或雙鍵，其限制條件為：

包括$\mathbf{X^1}$及$\mathbf{X^2}$之五員環為雜芳基；



6員環 為芳族環；且

且包括$\mathbf{P^1}$、$\mathbf{P^2}$、$\mathbf{P^3}$、$\mathbf{P^4}$及$\mathbf{P^5}$之環為芳族環；

$\mathbf{P^1}$、$\mathbf{P^2}$、$\mathbf{P^3}$、$\mathbf{P^4}$及$\mathbf{P^5}$係根據**(AA)**或**(BB)**定義：

(AA)

$\mathbf{P^1}$、$\mathbf{P^2}$、$\mathbf{P^3}$、$\mathbf{P^4}$及$\mathbf{P^5}$中之各者獨立地選自由以下組成之群：N、CH、$\mathbf{CR^7}$

及CR^c，其限制條件為P^1、P^2、P^3、P^4及P^5中之1-2者為獨立選擇之CR^7；或

(BB)

P^1不存在，由此提供5員環，

P^2、P^3、P^4及P^5中之各者獨立地選自由以下組成之群：O、S、N、NH、NR^d、NR^7、CH、CR^7及CR^c，其限制條件為P^2、P^3、P^4及P^5中之1-3者為O、S、N、NH、NR^d或NR^7；且P^2、P^3、P^4及P^5中之1-2者為獨立選擇之NR^7或CR^7；

各R^7獨立地選自由以下組成之群：$-R^8$及$-L^3-R^9$；

R^8及R^9獨立地選自由以下組成之群：

（a）C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其各自視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代；

（b）3-12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基或雜環烯基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代；

（c）5-12個環原子之雜芳基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜芳基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代；及

（d）視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代之C_{6-10}芳基；

$-L^3$選自由以下組成之群：-O-、$-C_{1-4}$伸烷基、-S-、-NH-、$S(O)_{1-2}$、C(=O)NH、NHC(=O)、C(=O)O、OC(=O)、C(=O)、$NHS(O)_2$及$S(O)_2NH$；

$R^{7'}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵基；-CN；$-NO_2$；-OH；視情況經1-2個獨立選擇之R^a取代之$-C_{1-4}$烷基；$-C_{2-4}$烯基；$-C_{2-4}$炔基；$-C_{1-4}$鹵烷基；視情況經1-2個獨立選擇之R^a取代之$-C_{1-6}$烷氧基；$-C_{1-6}$鹵烷氧基；$S(O)_{1-2}(C_{1-4}$烷基)；$-NR'R''$；側氧基；$-S(O)_{1-2}(NR'R'')$；$-C_{1-4}$硫代烷氧基；

-C(=O)(C_{1-4}烷基)；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；及-C(=O)N(**R'**)(**R''**)，

W選自由以下組成之群：

（**i**）C(=O)；（**ii**）C(=S)；（**iii**）$S(O)_{1-2}$；（**iv**）C(=N$\mathbf{R^d}$)或C(=N-CN)；（**v**）C(=NH)；（**vi**）C(=C-NO_2)；（**vii**）S(=O)(=N($\mathbf{R^d}$))；及（**viii**）S(=O)(=NH)；

Q選自由以下組成之群：NH、N(C_{1-6}烷基)、*-NH-(C_{1-3}伸烷基)-及*-N(C_{1-6}烷基)-(C_{1-3}伸烷基)-，其中該C_{1-6}烷基視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代，且星號表示與**W**之連接點；

$\mathbf{R^{1a}}$、$\mathbf{R^{1b}}$、$\mathbf{R^{1c}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-6}烷基；C_{2-6}烯基；C_{2-6}炔基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-$S(O)_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；-S(O)(=NH)(C_{1-4}烷基)；SF_5；-N$\mathbf{R^eR^f}$；-OH；-$S(O)_{1-2}$(N**R'R''**)；-C_{1-4}硫代烷氧基；-NO_2；-C(=O)(C_{1-4}烷基)；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；及-C(=O)N(**R'**)(**R''**)；

$\mathbf{R^2}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：

（**i**）H；

（**ii**）C_{1-6}烷基，其視情況經1-3個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代；

（**iii**）視情況經1-3個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之-C(O)(C_{1-6}烷基)；

（**iv**）視情況經1-3個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之-C(O)O(C_{1-4}烷基)；

（**v**）-CON(**R'**)(**R''**)；

（**vi**）-$S(O)_{1-2}$(N**R'R''**)；

（**vii**）視情況經1-3個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之- $S(O)_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；

（**viii**）-OH；

（**ix**）C_{1-4}烷氧基；及

（**x**）-$\mathbf{L^4}$-$\mathbf{L^5}$-$\mathbf{R^i}$；

$\mathbf{R^4}$選自由以下組成之群：H及視情況經1-3個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-6}烷

基；

R^{5}選自由以下組成之群：H；鹵基；-OH；-C_{1-4}烷基；-C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；-CON(**R'**)(**R''**)；-S(O)$_{1-2}$(N**R'R''**)；-S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；氰基；及C_{3-6}環烷基或C_{3-6}環烯基，其各自視情況經1-4個獨立選擇之C_{1-4}烷基取代；

R^{6}選自由以下組成之群：H；視情況經1-3個獨立選擇之**R**^{a}取代之C_{1-6}烷基；-OH；C_{1-4}烷氧基；C(=O)H；C(=O)(C_{1-4}烷基)；視情況經1-4個獨立選擇之C_{1-4}烷基取代之C_{6-10}芳基；及5-10個環原子之雜芳基，其中1-4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(**R**^{d})、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜芳基環視情況經1-4個獨立選擇之C_{1-4}烷基取代；

R^{a}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：-OH；-F；-Cl；-Br；-N**R**^{e}**R**^{f}；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；-CON(R')(R")；-S(O)$_{1-2}$(NR'R")；-S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；氰基；及C_{3-6}環烷基或C_{3-6}環烯基，各自視情況經1-4個獨立選擇之C_{1-4}烷基取代；

R^{b}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：視情況經1-6個獨立選擇之**R**^{a}取代之C_{1-10}烷基；C_{1-4}鹵烷基；-OH；側氧基；-F；-Cl；-Br；-N**R**^{e}**R**^{f}；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-C(=O)(C_{1-10}烷基)；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；-C(=O)N(R')(R")；-S(O)$_{1-2}$(NR'R")；-S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；氰基；及-**L**^{1}-**L**^{2}-**R**^{h}；

R^{c}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；視情況經1-6個獨立選擇之**R**^{a}取代之C_{1-10}烷基；C_{2-6}烯基；C_{2-6}炔基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；-N**R**^{e}**R**^{f}；-OH；-S(O)$_{1-2}$(N**R'R''**)；-C_{1-4}硫代烷氧基；-NO_2；-C(=O)(C_{1-10}烷基)；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；-C(=O)N(**R'**)(**R''**)；及-**L**^{1}-**L**^{2}-**R**^{h}；

R^{d}選自由以下組成之群：視情況經1-3個各自獨立地選自由以下組成之群

的取代基取代之C_{1-6}烷基：鹵基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、OH及C_{3-6}環烷基；C_{3-6}環烷基C_{3-6}環烯基，其各自視情況經1-3個各自獨立地選自由鹵基及OH組成之群的取代基取代；-C(O)(C_{1-4}烷基)；-C(O)O(C_{1-4}烷基)；-CON(**R'**)(**R''**)；-S(O)$_{1-2}$N(**R'**)(**R''**)；- S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；-OH；及C_{1-4}烷氧基；

$\mathbf{R^e}$及$\mathbf{R^f}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；C_{1-6}烷基；C_{1-6}鹵烷基；C_{3-6}環烷基或C_{3-6}環烯基；-C(O)(C_{1-4}烷基)；-C(O)O(C_{1-4}烷基)；-CON(**R'**)(**R''**)；-S(O)$_{1-2}$N(**R'**)(**R''**)；- S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；-OH；及C_{1-4}烷氧基；或

$\mathbf{R^e}$及$\mathbf{R^f}$與其各自所連接之氮原子一起形成3-8個環原子之環，其中該環具有：（a）1-7個環碳原子，其各自經1-2個獨立地選自由H及C_{1-3}烷基組成之群的取代基取代；及（b）0-3個環雜原子（除了連接至$\mathbf{R^e}$及$\mathbf{R^f}$之氮原子之外），其各自獨立地選自由N($\mathbf{R^d}$)、NH、O及S組成之群；

-$\mathbf{L^1}$為鍵或C_{1-3}伸烷基；-$\mathbf{L^2}$為-O-、-N(H)-、-S(O)$_{0-2}$-或鍵；

$\mathbf{R^h}$選自由以下組成之群：

- C_{3-8}環烷基或C_{3-8}環烯基，其各自視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；
- 雜環基或雜環烯基，其中該雜環基或雜環烯基具有3-16個環原子，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$，其中該雜環基或雜環烯基視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；
- 5-10個環原子之雜芳基，其中1-4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜芳基環視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；視情況經1-2個獨立選

擇之$\mathbf{R}^a$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；及

● 視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代的C6-10芳基：鹵基；視情況經1-2個獨立選擇之Ra取代之C1-4烷基；C1-4鹵烷基；氰基；C1-4烷氧基；及C1-4鹵烷氧基；

$-\mathbf{L}^4-$選自由以下組成之群：鍵、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NH-、C(O)N$\mathbf{R}^d$、$S(O)_{1-2}$、$S(O)_{1-2}NH$及$S(O)_{1-2}N\mathbf{R}^d$；

$-\mathbf{L}^5-$選自由以下組成之群：鍵及C_{1-4}伸烷基；

$\mathbf{R}^i$選自由以下組成之群：

● C_{3-8}環烷基或C_{3-8}環烯基，其各自視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N$\mathbf{R}^e\mathbf{R}^f$；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R}^a$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

● 雜環基或雜環烯基，其中該雜環基或雜環烯基具有3-16個環原子，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R}^d$)、O及$S(O)_{0-2}$，其中該雜環基或雜環烯基視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N$\mathbf{R}^e\mathbf{R}^f$；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R}^a$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

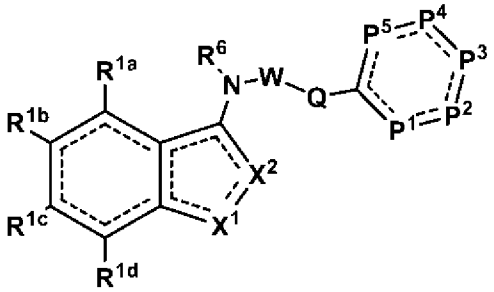
● 5-10個環原子之雜芳基，其中1-4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R}^d$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基環視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N$\mathbf{R}^e\mathbf{R}^f$；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R}^a$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；及

● C_{6-10}芳基，其視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N$\mathbf{R}^e\mathbf{R}^f$；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R}^a$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；且

R'及**R''**在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；-OH；C_{1-4}烷基；視情況經1-2個選自由以下組成之群的取代基取代之C_{6-10}芳基：鹵基、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基；及5-10個環原子之雜芳基，其中1-4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(**R**^{d})、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基環視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、-OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、N(C_{1-4}烷基)$_2$、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基；

或**R'**及**R''**與其各自所連接之氮原子一起形成3-8個環原子之環，其中該環具有：（a）1-7個環碳原子，其各自經1-2個獨立地選自由H及C_{1-3}烷基組成之群的取代基取代；及（b）0-3個環雜原子（除了連接至**R'**及**R''**之氮原子之外），其各自獨立地選自由N(H)、N(C_{1-6}烷基)、O及S組成之群。

【0077】在一個態樣中，本揭示案提供式**(I)**化合物：



式I

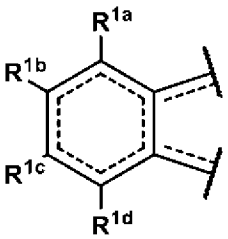
或其醫藥學上可接受之鹽或其互變異構體，其中：

X^{1}選自由以下組成之群：O、S、N、N**R**^{2}及C**R**^{1}；

X^{2}選自由以下組成之群：O、S、N、N**R**^{4}及C**R**^{5}；

各═獨立地為單鍵或雙鍵，其限制條件為：

包括**X**^{1}及**X**^{2}之五員環為雜芳基；



6員環　　為芳族環；且

且包括P^1、P^2、P^3、P^4及P^5之環為芳族環；

P^1、P^2、P^3、P^4及P^5係根據**(AA)**或**(BB)**定義：

(AA)

P^1、P^2、P^3、P^4及P^5中之各者獨立地選自由以下組成之群：N、CH、CR^7及CR^c，其限制條件為P^1、P^2、P^3、P^4及P^5中之1-2者為獨立選擇之CR^7；或

(BB)

P^1不存在，由此提供5員環，

P^2、P^3、P^4及P^5中之各者獨立地選自由以下組成之群：O、S、N、NH、NR^d、NR^7、CH、CR^7及CR^c，其限制條件為P^2、P^3、P^4及P^5中之1-3者為O、S、N、NH、NR^d或NR^7；且P^2、P^3、P^4及P^5中之1-2者為獨立選擇之NR^7或CR^7；

各R^7獨立地選自由以下組成之群：$-R^8$及$-L^3-R^9$；

R^8及R^9獨立地選自由以下組成之群：

（**a**）C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其各自視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代；

（**b**）3-12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基或雜環烯基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代；

（**c**）5-12個環原子之雜芳基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜芳基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代；及

（**d**）視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代之C_{6-10}芳基；

$-L^3$選自由以下組成之群：-O-、$-CH_2-$、-S-、-NH-、$S(O)_{1-2}$、C(=O)NH、NHC(=O)、C(=O)O、OC(=O)、C(=O)、$NHS(O)_2$及$S(O)_2NH$；

$\mathbf{R^{7'}}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：

鹵基；-CN；-NO_2；-OH；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之-C_{1-4}烷基；-C_{2-4}烯基；-C_{2-4}炔基；-C_{1-4}鹵烷基；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；-N**R'R''**；側氧基；-S(O)$_{1-2}$(N**R'R''**)；-C_{1-4}硫代烷氧基；-C(=O)(C_{1-4}烷基)；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；及-C(=O)N(**R'**)(**R''**)，

W選自由以下組成之群：

（**i**）C(=O)；（**ii**）C(=S)；（**iii**）S(O)$_{1-2}$；（**iv**）C(=N$\mathbf{R^d}$)或C(=N-CN)；（**v**）C(=NH)；（**vi**）C(=C-NO_2)；（**vii**）S(=O)(=N($\mathbf{R^d}$))；及（**viii**）S(=O)(=NH)；

Q選自由以下組成之群：NH、N(C_{1-6}烷基)、*-NH-(C_{1-3}伸烷基)-及*-N(C_{1-6}烷基)-(C_{1-3}伸烷基)-，其中該C_{1-6}烷基視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代，且星號表示與**W**之連接點；

$\mathbf{R^{1a}}$、$\mathbf{R^{1b}}$、$\mathbf{R^{1c}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-6}烷基；C_{2-6}烯基；C_{2-6}炔基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；-S(O)(=NH)(C_{1-4}烷基)；SF_5；-N$\mathbf{R^eR^f}$；-OH；-S(O)$_{1-2}$(N**R'R''**)；-C_{1-4}硫代烷氧基；-NO_2；-C(=O)(C_{1-4}烷基)；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；及-C(=O)N(**R'**)(**R''**)；

$\mathbf{R^2}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：

（**i**）H；

（**ii**）C_{1-6}烷基，其視情況經1-3個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代；

（**iii**）視情況經1-3個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之-C(O)(C_{1-6}烷基)；

（**iv**）視情況經1-3個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之-C(O)O(C_{1-4}烷基)；

（**v**）-CON(**R'**)(**R''**)；

（**vi**）-S(O)$_{1-2}$(N**R'R''**)；

（**vii**）視情況經1-3個獨立選擇之**R**[a]取代之- S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；

（**viii**）-OH；

（**ix**）C_{1-4}烷氧基；及

（**x**）-**L**[4]-**L**[5]-**R**[i]；

R[4]選自由以下組成之群：H及視情況經1-3個獨立選擇之**R**[a]取代之C_{1-6}烷基；

R[5]選自由以下組成之群：H；鹵基；-OH；-C_{1-4}烷基；-C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；-CON(**R'**)(**R''**)；-S(O)$_{1-2}$(N**R'R''**)；-S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；氰基；及C_{3-6}環烷基或C_{3-6}環烯基，其各自視情況經1-4個獨立選擇之C_{1-4}烷基取代；

R[6]選自由以下組成之群：H；視情況經1-3個獨立選擇之**R**[a]取代之C_{1-6}烷基；-OH；C_{1-4}烷氧基；C(=O)H；C(=O)(C_{1-4}烷基)；視情況經1-4個獨立選擇之C_{1-4}烷基取代之C_{6-10}芳基；及5-10個環原子之雜芳基，其中1-4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(**R**[d])、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜芳基環視情況經1-4個獨立選擇之C_{1-4}烷基取代；

R[a]在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：-OH；-F；-Cl；-Br；-N**R**[e]**R**[f]；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；-CON(R')(R")；-S(O)$_{1-2}$(NR'R")；-S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；氰基；及C_{3-6}環烷基或C_{3-6}環烯基，各自視情況經1-4個獨立選擇之C_{1-4}烷基取代；

R[b]在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：視情況經1-6個獨立選擇之**R**[a]取代之C_{1-10}烷基；C_{1-4}鹵烷基；-OH；側氧基；-F；-Cl；-Br；-N**R**[e]**R**[f]；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-C(=O)(C_{1-10}烷基)；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；-C(=O)N(R')(R")；-S(O)$_{1-2}$(NR'R")；-S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；氰基；及-**L**[1]-**L**[2]-**R**[h]；

R[c]在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：

鹵基；氰基；視情況經1-6個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-10}烷基；C_{2-6}烯基；C_{2-6}炔基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；$-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$烷基)；$-N\mathbf{R^eR^f}$；-OH；$-S(O)_{1-2}(N\mathbf{R'R''})$；$-C_{1-4}$硫代烷氧基；$-NO_2$；$-C(=O)(C_{1-10}$烷基)；$-C(=O)O(C_{1-4}$烷基)；-C(=O)OH；$-C(=O)N(\mathbf{R'})(\mathbf{R''})$；及$-\mathbf{L^1}-\mathbf{L^2}-\mathbf{R^h}$；

$\mathbf{R^d}$選自由以下組成之群：視情況經1-3個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之C_{1-6}烷基：鹵基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基及OH；C_{3-6}環烷基C_{3-6}環烯基，其各自視情況經1-3個各自獨立地選自由鹵基及OH組成之群的取代基取代；$-C(O)(C_{1-4}$烷基)；$-C(O)O(C_{1-4}$烷基)；$-CON(\mathbf{R'})(\mathbf{R''})$；$-S(O)_{1-2}(N\mathbf{R'R''})$；$-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$烷基)；-OH；及$C_{1-4}$烷氧基；

$\mathbf{R^e}$及$\mathbf{R^f}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；C_{1-6}烷基；C_{1-6}鹵烷基；C_{3-6}環烷基或C_{3-6}環烯基；$-C(O)(C_{1-4}$烷基)；$-C(O)O(C_{1-4}$烷基)；$-CON(\mathbf{R'})(\mathbf{R''})$；$-S(O)_{1-2}(N\mathbf{R'R''})$；$-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$烷基)；-OH；及$C_{1-4}$烷氧基；或

$\mathbf{R^e}$及$\mathbf{R^f}$與其各自所連接之氮原子一起形成3-8個環原子之環，其中該環具有：（a）1-7個環碳原子，其各自經1-2個獨立地選自由H及C_{1-3}烷基組成之群的取代基取代；及（b）0-3個環雜原子（除了連接至$\mathbf{R^e}$及$\mathbf{R^f}$之氮原子之外），其各自獨立地選自由$N(\mathbf{R^d})$、NH、O及S組成之群；

$-\mathbf{L^1}$為鍵或C_{1-3}伸烷基；$-\mathbf{L^2}$為-O-、-N(H)-、$-S(O)_{0-2}$-或鍵；

$\mathbf{R^h}$選自由以下組成之群：

- C_{3-8}環烷基或C_{3-8}環烯基，其各自視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；
- 雜環基或雜環烯基，其中該雜環基或雜環烯基具有3-16個環原子，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(\mathbf{R^d})$、O及$S(O)_{0-2}$，其中該雜環基或雜環烯基視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群

的取代基取代：鹵基；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R}^{a}$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

● 5-10個環原子之雜芳基，其中1-4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R}^{d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基環視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R}^{a}$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；及

● 視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代的C_{6-10}芳基：鹵基；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R}^{a}$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

-$\mathbf{L}^{4}$-選自由以下組成之群：鍵、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NH-、C(O)N$\mathbf{R}^{d}$、$S(O)_{1-2}$、$S(O)_{1-2}$NH及$S(O)_{1-2}$N$\mathbf{R}^{d}$；

-$\mathbf{L}^{5}$-選自由以下組成之群：鍵及C_{1-4}伸烷基；

$\mathbf{R}^{i}$選自由以下組成之群：

● C_{3-8}環烷基或C_{3-8}環烯基，其各自視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N$\mathbf{R}^{e}\mathbf{R}^{f}$；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R}^{a}$取代之$C_{1-4}$烷基；$C_{1-4}$鹵烷基；氰基；$C_{1-4}$烷氧基；及$C_{1-4}$鹵烷氧基；

● 雜環基或雜環烯基，其中該雜環基或雜環烯基具有3-16個環原子，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R}^{d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，其中該雜環基或雜環烯基視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N$\mathbf{R}^{e}\mathbf{R}^{f}$；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R}^{a}$取代之$C_{1-4}$烷基；$C_{1-4}$鹵烷基；氰基；$C_{1-4}$烷氧基；及$C_{1-4}$鹵烷氧基；

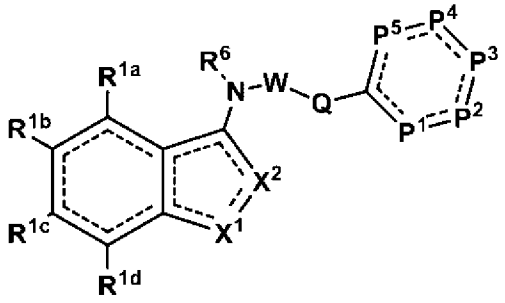
● 5-10個環原子之雜芳基，其中1-4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R}^{d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基環視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N$\mathbf{R}^{e}\mathbf{R}^{f}$；視情況

經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

- C_{6-10}芳基，其視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；$N\mathbf{R^eR^f}$；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；且

R'及**R''**在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；-OH；C_{1-4}烷基；視情況經1-2個選自由以下組成之群的取代基取代之C_{6-10}芳基：鹵基、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基；及5-10個環原子之雜芳基，其中1-4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、$N(\mathbf{R^d})$、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基環視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、-OH、NH_2、$NH(C_{1-4}烷基)$、$N(C_{1-4}烷基)_2$、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基；或**R'**及**R''**與其各自所連接之氮原子一起形成3-8個環原子之環，其中該環具有：（a）1-7個環碳原子，其各自經1-2個獨立地選自由H及C_{1-3}烷基組成之群的取代基取代；及（b）0-3個環雜原子（除了連接至**R'**及**R''**之氮原子之外），其各自獨立地選自由N(H)、$N(C_{1-6}烷基)$、O及S組成之群。

【0078】在一個態樣中，本揭示案提供式**(I)**化合物：



式I

或其醫藥學上可接受之鹽或其互變異構體，

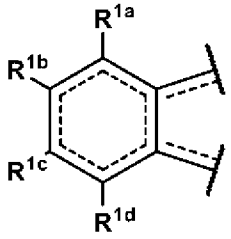
$\mathbf{X^1}$選自由以下組成之群：O、S、N、$N\mathbf{R^2}$及$C\mathbf{R^1}$；

$\mathbf{X^2}$選自由以下組成之群：O、S、N、$N\mathbf{R^4}$及$C\mathbf{R^5}$；

各┅獨立地為單鍵或雙鍵，其限制條件為：

包括X^1及X^2之五員環為雜芳基；

6員環為芳族環：



；及

包括P^1、P^2、P^3、P^4及P^5之環為芳族環；

P^1、P^2、P^3、P^4及P^5係根據**(AA)**或**(BB)**定義：

(AA)

P^1、P^2、P^3、P^4及P^5中之各者獨立地選自由以下組成之群：N、CH、CR^7及CR^c，其限制條件為：

P^1、P^2、P^3、P^4及P^5中之1-2者為獨立選擇之CR^7；或

(BB)

P^1不存在（由此提供5員環），

P^2、P^3、P^4及P^5中之各者獨立地選自由以下組成之群：O、S、N、NH、NR^d、NR^7、CH、CR^7及CR^c；

其限制條件為P^2、P^3、P^4及P^5中之1-3者為O、S、N、NH、NR^d或NR^7；且

P^2、P^3、P^4及P^5中之1-2者為獨立選擇之NR^7或CR^7；

各R^7獨立地選自由以下組成之群：$-R^8$及$-L^3-R^9$；

R^8及R^9獨立地選自由以下組成之群：

（**a**）C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其各自視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代，

（**b**）3-12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1-3個環原子為各自獨立地

選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基或雜環烯基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代；

（**c**）5-12個環原子之雜芳基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜芳基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代；及

（**d**）視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代之C_{6-10}芳基；

$\mathbf{-L^3}$選自由以下組成之群：-O-、$-CH_2-$、-S-、-NH-、$S(O)_{1-2}$、C(=O)NH、NHC(=O)、C(=O)O、OC(=O)、C(=O)、$NHS(O)_2$及$S(O)_2NH$；

$\mathbf{R^{7'}}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：

鹵基；-CN；$-NO_2$；-OH；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之$-C_{1-4}$烷基；$-C_{2-4}$烯基；$-C_{2-4}$炔基；$-C_{1-4}$鹵烷基；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之$-C_{1-6}$烷氧基；$-C_{1-6}$鹵烷氧基；$S(O)_{1-2}(C_{1-4}$烷基)；-N**R'R''**；側氧基；$-S(O)_{1-2}$(N**R'R''**)；$-C_{1-4}$硫代烷氧基；-C(=O)(C_{1-4}烷基)；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；及-C(=O)N(**R'**)(**R''**)，

W選自由以下組成之群：

（**i**）C(=O)；（**ii**）C(=S)；（**iii**）$S(O)_{1-2}$；（**iv**）C(=N$\mathbf{R^d}$)或C(=N-CN)；（**v**）C(=NH)；（**vi**）C(=C-NO_2)；（**vii**）S(O)N($\mathbf{R^d}$)；及（**viii**）S(O)NH；

Q選自由以下組成之群：NH、N(C_{1-6}烷基)、*-NH-(C_{1-3}伸烷基)-及*-N(C_{1-6}烷基)-(C_{1-3}伸烷基)-，其中該C_{1-6}烷基視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代，且星號表示與**W**之連接點；

$\mathbf{R^{1a}}$、$\mathbf{R^{1b}}$、$\mathbf{R^{1c}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-6}烷基；C_{2-6}烯基；C_{2-6}炔基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；$-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$烷基)；$-S(O)(=NH)(C_{1-4}$烷基)；SF_5；-N$\mathbf{R^eR^f}$；-OH；$-S(O)_{1-2}$(N**R'R''**)；$-C_{1-4}$硫代烷氧基；$-NO_2$；$-C(=O)(C_{1-4}$烷

基)；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；及-C(=O)N(**R'**)(**R''**)；

R^2在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：

（**i**）H；

（**ii**）C_{1-6}烷基，其視情況經1-3個獨立選擇之**R^a**取代；

（**iii**）視情況經1-3個獨立選擇之**R^a**取代之-C(O)(C_{1-6}烷基)；

（**iv**）視情況經1-3個獨立選擇之**R^a**取代之-C(O)O(C_{1-4}烷基)；

（**v**）-CON(**R'**)(**R''**)；

（**vi**）-S(O)$_{1-2}$(N**R'R''**)；

（**vii**）視情況經1-3個獨立選擇之**R^a**取代之- S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；

（**viii**）-OH；

（**ix**）C_{1-4}烷氧基；及

（**x**）-**L^4**-**L^5**-**R^i**；

R^4選自由以下組成之群：H及視情況經1-3個獨立選擇之**R^a**取代之C_{1-6}烷基；

R^5選自由以下組成之群：H；鹵基；-OH；-C_{1-4}烷基；-C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；-CON(**R'**)(**R''**)；-S(O)$_{1-2}$(N**R'R''**)；-S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；氰基；及C_{3-6}環烷基或C_{3-6}環烯基，其各自視情況經1-4個獨立選擇之C_{1-4}烷基取代；

R^6選自由以下組成之群：H；視情況經1-3個獨立選擇之**R^a**取代之C_{1-6}烷基；-OH；C_{1-4}烷氧基；C(=O)H；C(=O)(C_{1-4}烷基)；視情況經1-4個獨立選擇之C_{1-4}烷基取代之C_{6-10}芳基；及5-10個環原子之雜芳基，其中1-4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(**R^d**)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜芳基環視情況經1-4個獨立選擇之C_{1-4}烷基取代；

R^a在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：-OH；-F；-Cl；-Br；-

NR^eR^f；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；-CON(R')(R")；-S(O)$_{1-2}$(NR'R")；-S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；氰基；及C_{3-6}環烷基或C_{3-6}環烯基，各自視情況經1-4個獨立選擇之C_{1-4}烷基取代；

$\mathbf{R^b}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：視情況經1-6個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-10}烷基；C_{1-4}鹵烷基；-OH；側氧基；-F；-Cl；-Br；-NR^eR^f；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-C(=O)(C_{1-10}烷基)；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；-C(=O)N(R')(R")；-S(O)$_{1-2}$(NR'R")；-S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；氰基；及-$\mathbf{L^1}$-$\mathbf{L^2}$-$\mathbf{R^h}$；

$\mathbf{R^c}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：

（a）鹵基；（b）氰基；（c）視情況經1-6個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-10}烷基；（d）C_{2-6}烯基；（e）C_{2-6}炔基；（g）C_{1-4}烷氧基；（h）C_{1-4}鹵烷氧基；（i）-S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；（j）-NR^eR^f；（k）-OH；（l）-S(O)$_{1-2}$(N**R'R"**)；（m）-C_{1-4}硫代烷氧基；（n）-NO_2；（o）-C(=O)(C_{1-10}烷基)；（p）-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；（q）-C(=O)OH；（r）-C(=O)N(**R'**)(**R"**)；及（s）-$\mathbf{L^1}$-$\mathbf{L^2}$-$\mathbf{R^h}$；

$\mathbf{R^d}$選自由以下組成之群：視情況經1-3個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之C_{1-6}烷基：鹵基及OH；C_{3-6}環烷基C_{3-6}環烯基，其各自視情況經1-3個各自獨立地選自由鹵基及OH組成之群的取代基取代；-C(O)(C_{1-4}烷基)；-C(O)O(C_{1-4}烷基)；-CON(**R'**)(**R"**)；-S(O)$_{1-2}$(N**R'R"**)；- S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；-OH；及C_{1-4}烷氧基；

$\mathbf{R^e}$及$\mathbf{R^f}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；C_{1-6}烷基；C_{1-6}鹵烷基；C_{3-6}環烷基或C_{3-6}環烯基；-C(O)(C_{1-4}烷基)；-C(O)O(C_{1-4}烷基)；-CON(**R'**)(**R"**)；-S(O)$_{1-2}$(N**R'R"**)；- S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；-OH；及C_{1-4}烷氧基；或$\mathbf{R^e}$及$\mathbf{R^f}$與其各自所連接之氮原子一起形成3-8個環原子之環，其中該環具有：（a）1-7個環碳原子，其各自經1-2個獨立地選自由H及C_{1-3}烷基組成之群的取代基取代；及（b）0-3個環雜原子（除了連接至$\mathbf{R^e}$及$\mathbf{R^f}$之氮原子之外），其各自獨立地

選自由N($\mathbf{R}^{d}$)、NH、O及S組成之群；

-$\mathbf{L}^{1}$-為鍵或C_{1-3}伸烷基；-$\mathbf{L}^{2}$-為-O-、-N(H)-、-$S(O)_{0-2}$-或鍵；

$\mathbf{R}^{h}$選自由以下組成之群：

- C_{3-8}環烷基或C_{3-8}環烯基，其各自視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R}^{a}$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；
- 雜環基或雜環烯基，其中該雜環基或雜環烯基具有3-16個環原子，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R}^{d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，其中該雜環基或雜環烯基視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R}^{a}$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；
- 5-10個環原子之雜芳基，其中1-4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R}^{d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基環視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R}^{a}$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；及
- 視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代的C_{6-10}芳基：鹵基；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R}^{a}$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

-$\mathbf{L}^{4}$-選自由以下組成之群：鍵、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NH-、C(O)N$\mathbf{R}^{d}$、$S(O)_{1-2}$、$S(O)_{1-2}$NH及$S(O)_{1-2}$N$\mathbf{R}^{d}$；

-$\mathbf{L}^{5}$-選自由以下組成之群：鍵及C_{1-4}伸烷基；

$\mathbf{R}^{i}$選自由以下組成之群：

- C_{3-8}環烷基或C_{3-8}環烯基，其各自視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N$\mathbf{R}^{e}\mathbf{R}^{f}$；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R}^{a}$取代之

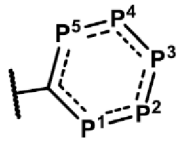
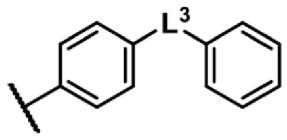
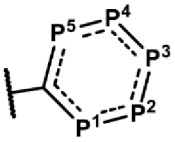
C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

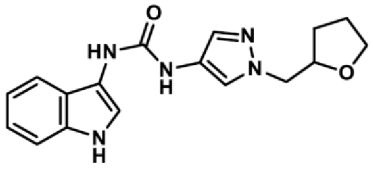
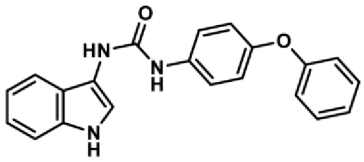
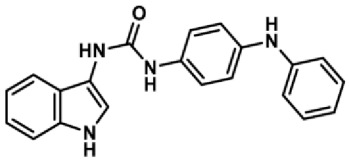
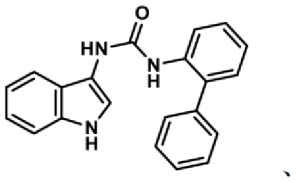
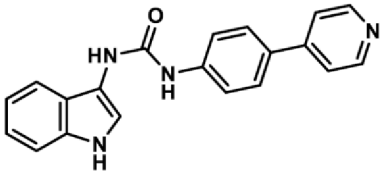
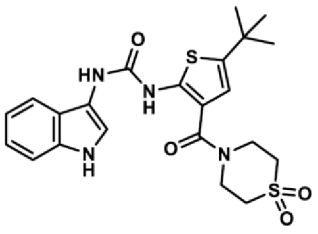
- 雜環基或雜環烯基，其中該雜環基或雜環烯基具有3-16個環原子，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R}^{d}$)、O及S$(O)_{0-2}$，其中該雜環基或雜環烯基視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N$\mathbf{R}^{e}\mathbf{R}^{f}$；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R}^{a}$取代之$C_{1-4}$烷基；$C_{1-4}$鹵烷基；氰基；$C_{1-4}$烷氧基；及$C_{1-4}$鹵烷氧基；
- 5-10個環原子之雜芳基，其中1-4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R}^{d}$)、O及S$(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基環視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N$\mathbf{R}^{e}\mathbf{R}^{f}$；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R}^{a}$取代之$C_{1-4}$烷基；$C_{1-4}$鹵烷基；氰基；$C_{1-4}$烷氧基；及$C_{1-4}$鹵烷氧基；
- C_{6-10}芳基，其視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N$\mathbf{R}^{e}\mathbf{R}^{f}$；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R}^{a}$取代之$C_{1-4}$烷基；$C_{1-4}$鹵烷基；氰基；$C_{1-4}$烷氧基；及$C_{1-4}$鹵烷氧基；且

R'及**R''**在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；-OH；C_{1-4}烷基；視情況經1-2個選自由以下組成之群的取代基取代之C_{6-10}芳基：鹵基、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基；及5-10個環原子之雜芳基，其中1-4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R}^{d}$)、O及S$(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基環視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、-OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、N(C_{1-4}烷基)$_2$、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基；或**R'**及**R''**與其各自所連接之氮原子一起形成3-8個環原子之環，其中該環具有：（a）1-7個環碳原子，其各自經1-2個獨立地選自由H及C_{1-3}烷基組成之群的取代基取代；及（b）0-3個環雜原子（除了連接至**R'**及**R''**之氮原子之外），其各自獨立地選自由N(H)、N(C_{1-6}烷基)、O及S組成之群。

【0079】在一些實施例中，限制條件為：

（a） 當X^1為NR^2；X^2為CH；R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}及R^6為H；W為C(=O)；Q為NH；且P^1、P^2、P^3、P^4及P^5係根據（AA）定義時；則：

- 當  部分為  時，R^2不可為$CH_2CH_2OCH_3$、CH_3、CH_2CH_3或SO_2-(對甲苯基)；且-L^3為-O-、-NH-或C(=O)，且
- 當  部分為嘧啶基或吡啶基時，R^2不可為$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$或$CH_2CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$，$R^7$為$R^8$，且$R^8$為未經取代之苯基；且

（b） 該化合物不為：  、  、  、  、  、  或。

變數P^1、P^2、P^3、P^4及P^5

當P^1、P^2、P^3、P^4及P^5如根據(AA)所定義時之實施例

【0080】在一些實施例中，P^1、P^2、P^3、P^4及P^5係根據**(AA)**定義。

【0081】在一些實施例中，P^1、P^2、P^3、P^4及P^5中之一者為N。

【0082】在一些實施例中，P^1、P^2、P^3、P^4及P^5中之兩者為N。

【0083】在一些實施例中，P^1、P^2、P^3、P^4及P^5中之各者獨立地選自由以

下組成之群：CH、CR^7及CR^c。

【0084】在一些實施例中，P^1、P^2、P^3、P^4及P^5中之一者為CR^7。

【0085】在某些此等實施例中，P^3為CR^7。

【0086】在一些實施例中，P^4為N。在某些實施例中，P^3為CR^7；且P^4為N。

【0087】在一些實施例中，P^1、P^2及P^5中之各者獨立地選自由CH及CR^c組成之群。在某些實施例中，P^3為CR^7；P^4為N；且P^1、P^2及P^5中之各者獨立地選自由CH及CR^c組成之群。

【0088】在一些實施例中，P^1、P^2及P^5中之一者為N；且P^1、P^2及P^5中之其餘各者獨立地選自由CH及CR^c組成之群。在某些實施例中，P^3為CR^7；P^4為N；且P^1、P^2及P^5中之一者為N；且P^1、P^2及P^5中之其餘各者獨立地選自由CH及CR^c組成之群。

【0089】在一些實施例中，P^1為N。

【0090】在某些此等實施例中，P^2、P^4及P^5中之各者獨立地選自由以下組成之群：CH及CR^c。

【0091】在某些其他實施例中，P^2、P^4及P^5中之一者為N；且P^2、P^4及P^5中之其餘各者獨立地選自由CH及CR^c組成之群。

【0092】在某些實施例中，P^3為CR^7；P^4為N；且P^1、P^2及P^5中之各者獨立地選自由CH及CR^c組成之群。

【0093】在某些實施例中，P^3為CR^7；P^4為N；P^1為N；且P^2及P^5中之各者獨立地選自由CH及CR^c組成之群。

【0094】在某些實施例中，P^3為CR^7；P^4為N；P^5為N；且P^2及P^1中之各者獨立地選自由CH及CR^c組成之群。

【0095】在某些實施例中，P^3為CR^7；且P^1、P^2、P^4及P^5中之各者獨立地

選自由CH及CR^c組成之群。

【0096】在某些實施例中，P^3為CR^7；P^1為N；且P^2、P^4及P^5中之各者獨立地選自由CH及CR^c組成之群。

【0097】在某些實施例中，P^3為CR^7；P^4及P^2為N；且P^1及P^5 中之各者獨立地選自由CH及CR^c組成之群。

【0098】在一些實施例中，P^4為CR^7。

【0099】在某些此等實施例中，P^1、P^2、P^3及P^5中之各者獨立地選自由以下組成之群：N、CH及CR^c。作為非限制性實例，P^1、P^2、P^3及P^5中之各者可獨立地選自由CH及CR^c組成之群。

【0100】在某些其他實施例中，P^1、P^2、P^3及P^5中之一者為N；且P^1、P^2、P^3及P^5中之其餘各者獨立地選自由CH及CR^c組成之群。

【0101】在某些實施例中，P^4為CR^7；P^3為N；且P^1、P^2及P^5中之各者獨立地選自由CH及CR^c組成之群。

【0102】在某些實施例中，P^4為CR^7；P^2為N；且P^1、P^3及P^5中之各者獨立地選自由CH及CR^c組成之群。

當P^1、P^2、P^3、P^4及P^5如根據(BB)所定義時之實施例

【0103】在一些實施例中，P^1、P^2、P^3、P^4及P^5如根據(BB)所定義。

【0104】在一些實施例中，P^2、P^3、P^4及P^5中之一者為CR^7或NR^7。舉例而言，P^3為CR^7或NR^7。在某些此等實施例中，P^2、P^3、P^4及P^5中之其餘各者獨立地選自由以下組成之群：CH、CR^c、S、N、NH及NR^d，其限制條件為P^2、P^3、P^4及P^5中之1-3者（例如1-2者）為S、N、NH或NR^d。

【0105】在某些實施例中，P^3為CR^7或NR^7；且P^2、P^4及P^5中之各者獨立地選自由以下組成之群：O、S、N、NH、NR^d、CH及CR^c，其限制條件為P^2、P^3、P^4及P^5中之1-3者為O、S、N、NH、NR^d或NR^7。

【0106】在某些此等實施例中，P^3為NR^7；且P^2、P^4及P^5中之各者獨立地選自由以下組成之群：O、S、N、NH、NR^d、CH及CR^c。

【0107】在某些前述實施例中，P^3為NR^7；且P^2、P^4及P^5中之各者獨立地選自由以下組成之群：N、CH及CR^c。

【0108】在某些實施例中，P^3為NR^7；P^2為CH或CR^c（例如CH）；P^4為N；且P^5為CH或CR^c（例如CH）。

【0109】在某些實施例中，P^3為NR^7；P^2為N；P^4為CH或CR^c，諸如CH；且P^5為CH或CR^c，諸如CH。

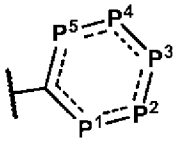
【0110】在某些實施例中，P^3為NR^7；P^2為CH或CR^c，諸如C；P^4為CH或CR^c，諸如CH；且P^5為N。

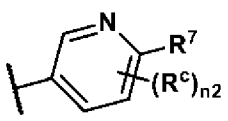
【0111】在某些實施例中，P^3為CR^7；且P^2、P^4及P^5中之各者獨立地選自由以下組成之群：CH、CR^c、S、N、NH及NR^d，其限制條件為P^2、P^4及P^5中之1-2者（例如2者）為S、N、NH或NR^d。

【0112】在某些實施例中，P^3為CR^7；P^2為NH、NR^d或S（例如S）；P^5為N；且P^4為CH或CR^c（例如CH）。

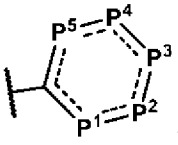
【0113】在某些實施例中，P^3為CR^7；P^2為NH、NR^d或S（例如S）；P^5為CH或CR^c；且P^4為N。

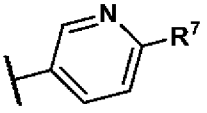
P^1、P^2、P^3、P^4及P^5之非限制性組合

【0114】在一些實施例中， 

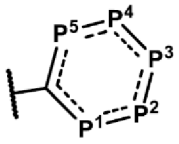
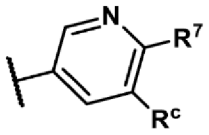
部分具有下式： 

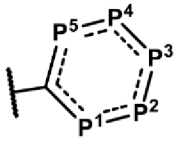
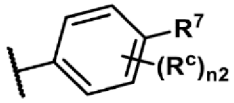
，其中**n2**為0、1或2。

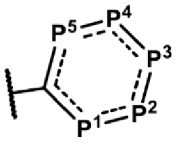
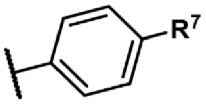
【0115】在某些實施例中， 

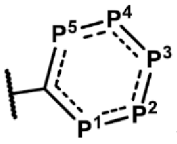
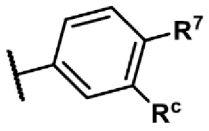
部分具有下式： 

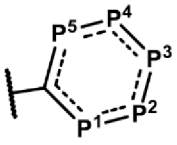
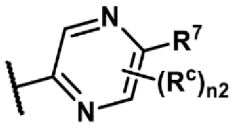
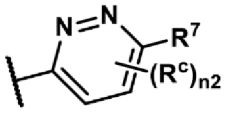
。

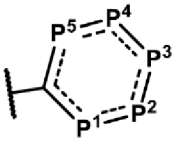
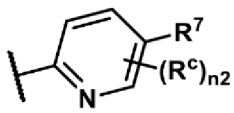
【0116】在某些實施例中，  部分具有下式：  。

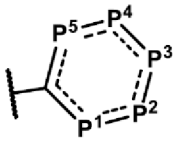
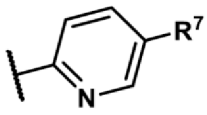
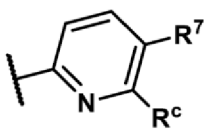
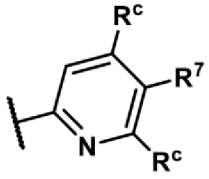
【0117】在一些實施例中，  部分具有下式：  ，其中**n2**為0、1或2。

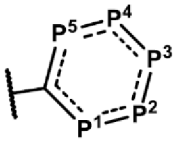
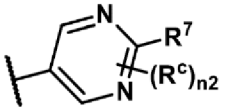
【0118】在某些此等實施例中，  部分具有下式：  。

【0119】在某些實施例中，  部分具有下式：  。

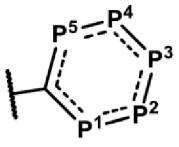
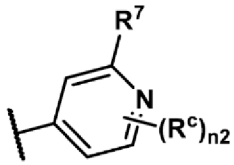
【0120】在一些實施例中，  部分具有下式：  或  ，其中**n2**為0、1或2。

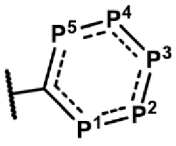
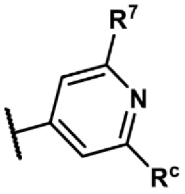
【0121】在一些實施例中，  部分具有下式：  ，其中**n2**為0、1或2。

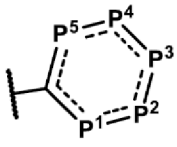
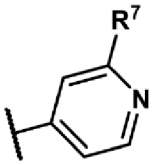
【0122】在某些此等實施例中，  部分具有下式：  、  或  。

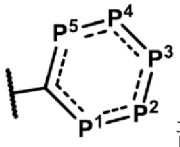
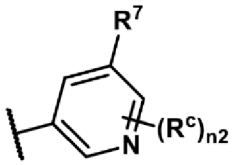
【0123】在一些實施例中，  部分具有下式：  ，其

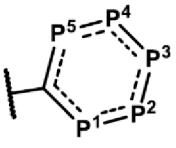
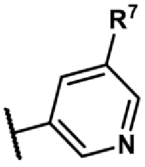
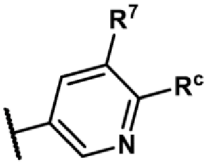
中**n2**為0、1或2。

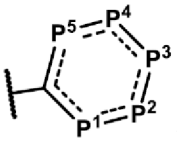
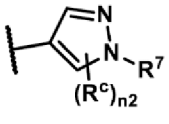
【0124】在一些實施例中，  部分具有下式：  ，其中**n2**為0、1或2。

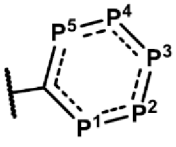
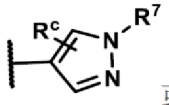
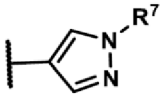
【0125】在某些此等實施例中，  部分具有下式：  。

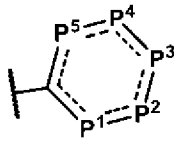
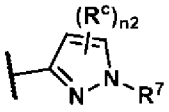
【0126】在某些實施例中，  部分具有下式：  。

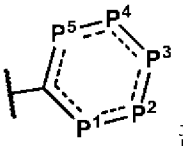
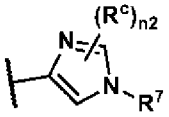
【0127】在一些實施例中，  部分具有下式：  。

【0128】在某些此等實施例中，  部分具有下式：  或  。

【0129】在一些實施例中，  部分具有下式：  ，其中**n2**為0或1，諸如0。

【0130】在某些此等實施例中，  部分具有下式：  或  。

【0131】在一些實施例中，  部分具有下式：  ，其中**n2**為0或1，諸如0。

【0132】在一些實施例中，  部分具有下式：  ，其中**n2**為0或1，諸如0。

變數R^7

【0133】在一些實施例中，R^7為R^8。

【0134】在一些實施例中，R^8選自由以下組成之群：

（**a**）C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其各自視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代；及

（**b**）3-12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基或雜環烯基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代。

【0135】在某些實施例中，R^8選自由以下組成之群：

（**a**）C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其各自經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代；及

（**b**）3-12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基或雜環烯基環之一或多個環碳原子經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代。

【0136】在某些實施例中，R^8為C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其各自經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代。

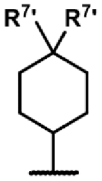
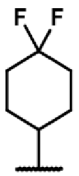
【0137】在某些實施例中，R^8為C_{4-10}環烷基或C_{4-10}環烯基，其各自經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代。

【0138】在某些此等實施例中，$\mathbf{R^8}$為C_{4-8}環烷基或C_{4-8}環烯基，其各自經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

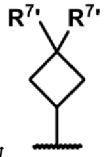
【0139】在某些此等實施例中，$\mathbf{R^8}$為C_{4-8}環烷基，其經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

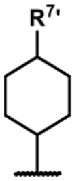
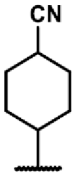
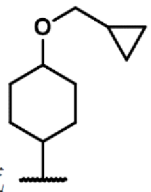
【0140】在某些實施例中，$\mathbf{R^8}$為C_{4-8}環烷基，其經1-3個$\mathbf{R^{7'}}$取代。

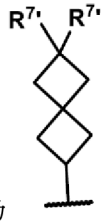
【0141】在某些此等實施例中，$\mathbf{R^8}$為環己基，其經1-3個（例如1或2個）$\mathbf{R^{7'}}$取代。

【0142】作為前述實施例之非限制性實例，$\mathbf{R^8}$可為  （例如  ）。

【0143】在某些實施例中，R^8為環丁基，其經1-3個（例如1或2個）$\mathbf{R^{7'}}$取代。

【0144】作為前述實施例之非限制性實例，$\mathbf{R^8}$可為  （例如 ）。

【0145】作為另一非限制性實例，$\mathbf{R^8}$可為  （例如  或  ）。

【0146】在某些實施例中，$\mathbf{R^8}$為螺環C_{6-12}環烷基，其經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。在某些此等實施例中，$\mathbf{R^8}$為  （例如 ）。

【0147】在某些實施例中，$\mathbf{R^8}$為3-12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基或雜環烯基環之一或多個環碳原子經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取

代。

【0148】在某些實施例中，$\mathbf{R^8}$為4-10個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基或雜環烯基環之一或多個環碳原子經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

【0149】在某些實施例中，$\mathbf{R^8}$為4-8個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基或雜環烯基環之一或多個環碳原子經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

【0150】在某些此等實施例中，$\mathbf{R^8}$為4-8個環原子之雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

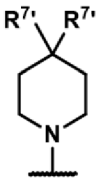
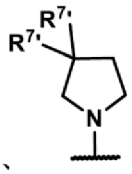
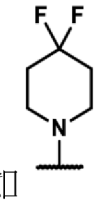
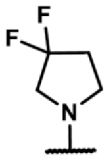
【0151】在某些實施例中，$\mathbf{R^8}$為4-6個環原子之雜環基，其中1-2個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子經1-3個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

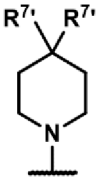
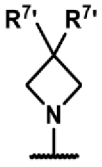
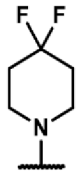
【0152】在某些此等實施例中，$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：氮雜環丁基、氧雜環丁基、吡咯啶基、四氫呋喃基、二氧雜環己烷基（例如1,3-二氧雜環己烷基）、哌啶基、哌啡基、嗎啉基及四氫哌喃基，其各自經1-3個（例如1或2個）獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

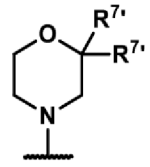
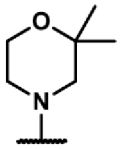
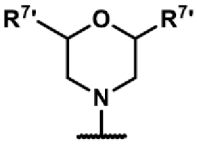
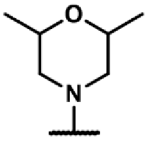
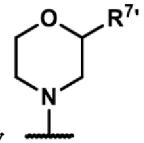
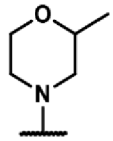
【0153】在某些前述實施例中，$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：氮雜環丁基、氧雜環丁基、吡咯啶基、四氫呋喃基、哌啶基、哌啡基、嗎啉基及四氫哌喃基，其各自經1-3個（例如1或2個）獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

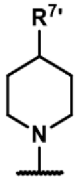
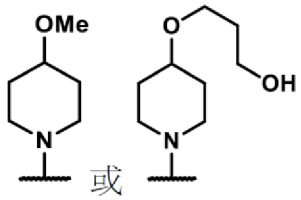
【0154】在某些實施例中，$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：氮雜環丁基、吡咯啶基及哌啶基，其各自經1-3個（例如1或2個）獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

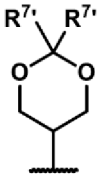
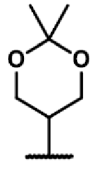
【0155】在某些實施例中，$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：氮雜環丁基、吡咯啶基、嗎啉基及哌啶基，其各自經1-3個（例如1或2個）獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

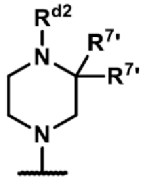
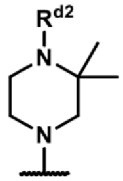
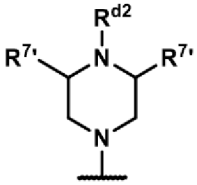
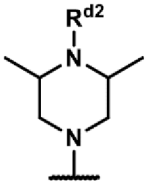
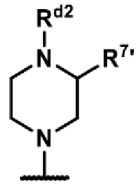
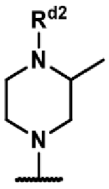
【0156】作為非限制性實例，$\mathbf{R^8}$可選自由以下組成之群：  、  及 （例如  、  及 ）。

【0157】作為前述實施例之非限制性實例，$\mathbf{R^8}$可選自由以下組成之群：  及  （例如  及 ）。

【0158】作為另外的非限制性實例，$\mathbf{R^8}$可選自由以下組成之群：  （例如  ）、  （例如  ）及  （例如  ）。

【0159】作為另一非限制性實例，$\mathbf{R^8}$可選自由以下組成之群：  （例如  ）及 （例如 ，其中$\mathbf{R^{7'}}$為C_{1-4}鹵烷基，諸如-CF_3）。

【0160】作為另一非限制性實例，$\mathbf{R^8}$可為$\mathbf{R^8}$為  （例如  ）。

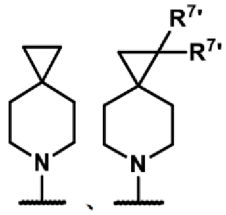
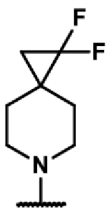
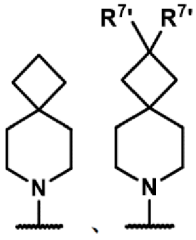
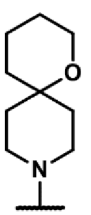
【0161】作為另外的非限制性實例，R^8可選自由以下組成之群：  （例如  ）、  （例如  ）及  （例如  ），其中R^{d2}為H或R^d。

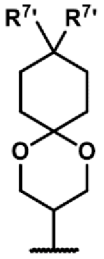
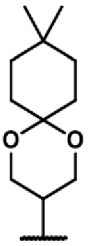
【0162】在某些實施例中，R^8為6-12個環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及S(O)$_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代。

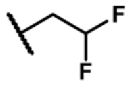
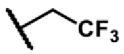
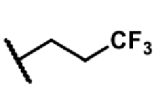
【0163】在某些前述實施例中，R^8選自由以下組成之群：2-氮雜螺[3.3]庚基、1-氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一烷基、6-氮雜螺[2.5]辛基、1,5-二氧雜螺[5.5]十一烷基、7-氮雜螺[3.5]壬基及2,6-二氮雜螺[3.3]庚基，其各自在一或多個環碳原子處視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代，其中環氮視情況經R^d取代。

【0164】在某些此等實施例中，R^8選自由以下組成之群：2-氮雜螺[3.3]庚基、1-氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一烷基及6-氮雜螺[2.5]辛基，其各自在環碳原子處視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代。

【0165】作為前述實施例之非限制性實例，R^8可為 ，諸如： 。

【0166】作為另外的非限制性實例，R^8可選自由以下組成之群：  、  （例如  ）、 （例如  ）及。

【0167】作為另外的非限制性實例，$\mathbf{R^8}$可為  （例如  ）。

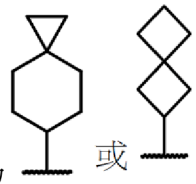
【0168】作為另外的非限制性實例，$\mathbf{R^8}$可為 ，視情況其中$\mathbf{R^d}$為視情況經1-3個各自獨立地選自由鹵基、C_{1-3}烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基組成之群的取代基取代之C_{1-6}烷基，諸如其中$\mathbf{R^d}$為經1-3個獨立選擇之鹵基（例如  、  或  ）取代之C_{2-4}烷基。

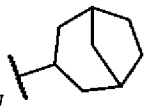
【0169】在某些實施例中，$\mathbf{R^8}$為6-12個環原子之橋連雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。舉例而言，$\mathbf{R^8}$可為 ，其視情況在一或多個環碳原子處經1-2個$\mathbf{R^{7'}}$取代。

【0170】在某些實施例中，$\mathbf{R^8}$為未經取代之C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基。

【0171】在某些此等實施例中，$\mathbf{R^8}$為未經取代之C_{3-8}（例如C_{3-5}或C_{7-8}）單環環烷基。舉例而言，$\mathbf{R^8}$可為未經取代之C_{4-6}單環環烷基，諸如環丁基或環戊基。作為另一非限制性實例，$\mathbf{R^8}$可為環己基。

【0172】在某些實施例中，$\mathbf{R^8}$為未經取代之C_{7-12}雙環環烷基。

【0173】在某些此等實施例中，$\mathbf{R^8}$為未經取代之C_{7-12}螺環環烷基。作為前述實施例之非限制性實例，$\mathbf{R^8}$可為  或 。

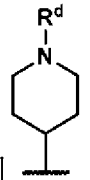
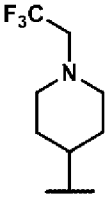
【0174】在某些實施例中，$\mathbf{R^8}$為未經取代之C_{7-12}橋連雙環環烷基。作為前述實施例之非限制性實例，$\mathbf{R^8}$可為  。

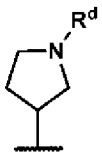
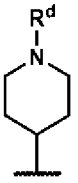
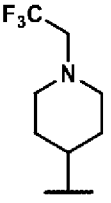
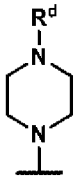
【0175】在某些實施例中，$\mathbf{R^8}$為3-12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$。

【0176】在某些實施例中，$\mathbf{R^8}$為3-8個環原子之單環雜環基，其中1-2個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$。

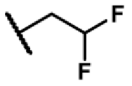
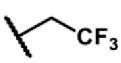
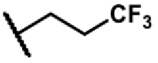
【0177】在某些此等實施例中，$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：氮雜環丁基、氧雜環丁基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、哌啶基、哌咔基、嗎啉基、氮雜卓基及氧雜環庚基，其中環氮原子視情況經$\mathbf{R^d}$取代。

【0178】在某些前述實施例中，$\mathbf{R^8}$為氮雜環丁基、吡咯啶基、哌啶基、哌咔基、嗎啉基或氧雜環庚基，其中環氮原子視情況經$\mathbf{R^d}$取代。

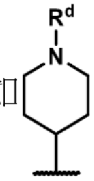
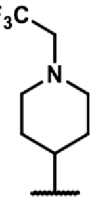
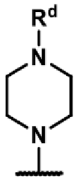
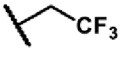
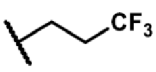
【0179】作為前述實施例之非限制性實例，$\mathbf{R^8}$可為嗎啉基、哌啶基（例如  ，諸如  ）或氧雜環庚基，其中環氮原子視情況經$\mathbf{R^d}$取代。

【0180】在某些實施例中，$\mathbf{R^8}$為氮雜環丁基（例如 ）、吡咯啶基（例如  ）、哌啶基（例如  ，諸如  ）或哌咔基（例如  ），其中環氮原子經$\mathbf{R^d}$取代，

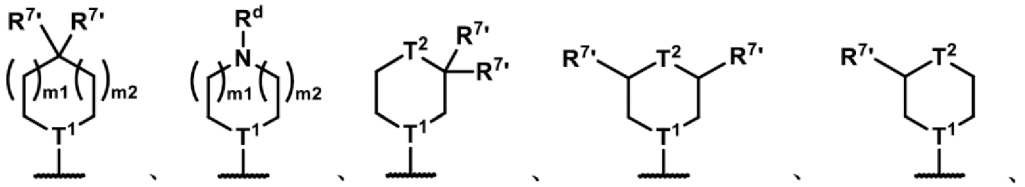
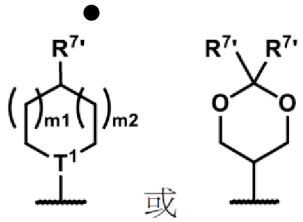
視情況其中$\mathbf{R^d}$為視情況經1-3個各自獨立地選自由鹵基、C_{1-3}烷氧基及C_{1-}

$_3$鹵烷氧基組成之群的取代基取代之C_{1-6}烷基，諸如其中$\mathbf{R^d}$為經1-3個獨立選擇之鹵基（例如  、  或  ）取代之C_{2-4}烷基。

【0181】在某些實施例中，$\mathbf{R^8}$為吡咯啶基、哌啶基或哌啡基，其中環氮原子經$\mathbf{R^d}$取代。

【0182】在某些此等實施例中，$\mathbf{R^8}$為哌啶基（例如  ，諸如  ）或哌啡基（例如  ），其中環氮原子經$\mathbf{R^d}$取代，視情況其中$\mathbf{R^d}$為視情況經1-3個各自獨立地選自由鹵基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基組成之群的取代基取代之C_{1-6}烷基，諸如其中$\mathbf{R^d}$為經1-3個獨立選擇之鹵基（例如  或  ）取代之C_{2-4}烷基。

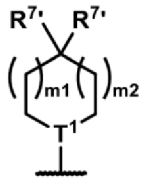
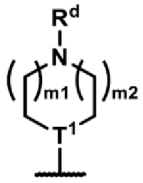
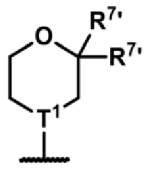
【0183】在某些實施例中，$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：

-  、  或，其中$\mathbf{m1}$及$\mathbf{m2}$獨立地為0、1或2；$\mathbf{T^1}$為CH或N；且$\mathbf{T^2}$為CH_2、NH、$N\mathbf{R^d}$或O；
- 6-12個環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代；及
- 螺環C_{6-12}環烷基，其視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代，

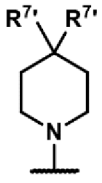
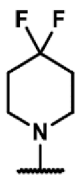
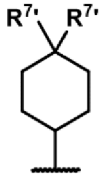
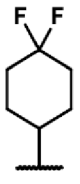
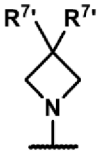
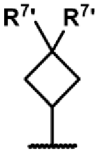
視情況其中各**R$^{7'}$**獨立地選自由以下組成之群：C_{1-3}烷基；C_{1-3}鹵烷基；及鹵基，諸如其中各**R$^{7'}$**獨立地選自由甲基、CF_3及-F組成之群；且

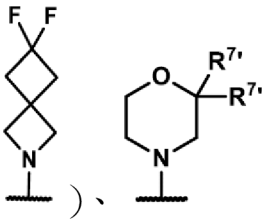
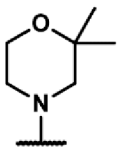
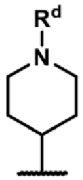
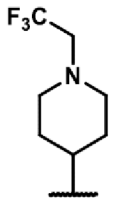
視情況其中**R^{d}**為視情況經1-3個獨立選擇之鹵基（諸如-F）取代之C_{1-6}烷基，諸如C_{2-4}烷基。

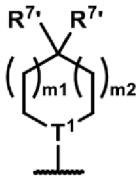
【0184】在某些實施例中，**R^{8}**選自由以下組成之群：

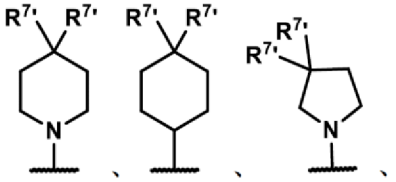
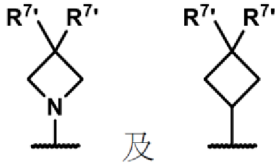
-  、  或  、，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2，且**T^{1}**為CH或N；及
- 6-12個環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R^{d}**)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之**R$^{7'}$**取代，諸如： ，

視情況其中各**R$^{7'}$**獨立地選自由以下組成之群：C_{1-3}烷基及鹵基，諸如甲基及-F；且視情況其中**R^{d}**為視情況經1-3個獨立選擇之鹵基（諸如-F）取代之C_{1-6}烷基，諸如C_{2-4}烷基。

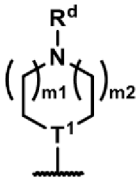
【0185】在某些此等實施例中，**R^{8}**選自由以下組成之群：  （例如  ）、  （例如  ）、  （例如 ）、  （ ）、 （例

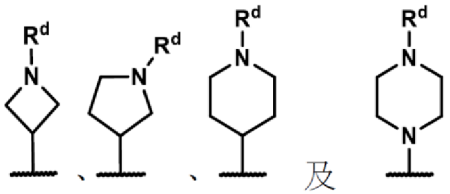

如）、（例如  ）及  （例如  ）。


【0186】在某些實施例中，**R**[8]為，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2，且**T**[1]為CH或N，諸如：

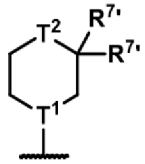
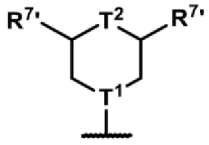
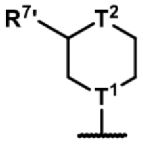
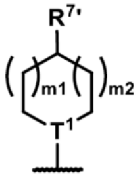
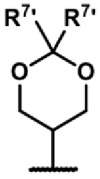
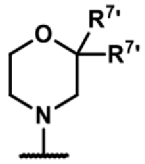
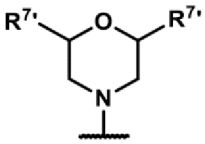
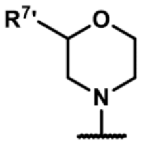
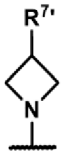
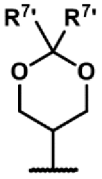
其中**R**[8]選自由以下組成之群：  、  及；

視情況其中各**R**[7']獨立地選自由以下組成之群：C_{1-3}烷基；C_{1-3}鹵烷基；及鹵基，諸如其中各**R**[7']獨立地選自由甲基、CF_3及-F組成之群，諸如其中各**R**[7']為獨立選擇之鹵基，諸如-F。


【0187】在某些實施例中，**R**[8]為，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2，且**T**[1]為CH或N，諸如：其中**R**[8]選自由以下組成之群：


及；

視情況其中**R**[d]為視情況經1-3個獨立選擇之鹵基（諸如-F）取代之C_{1-6}烷基，諸如C_{2-4}烷基。

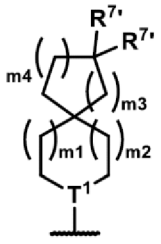
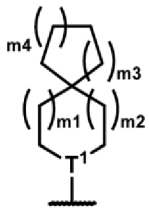
【0188】在某些實施例中，$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：  、  、  、  或  ，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2；$\mathbf{T^1}$為CH或N；且$\mathbf{T^2}$為CH_2、NH、NR^d或O；諸如：其中$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：  、  、  、  及  ；

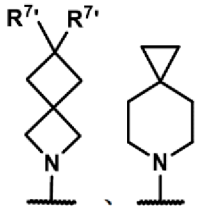
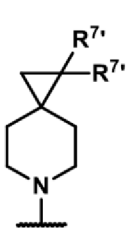
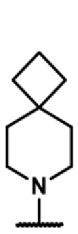
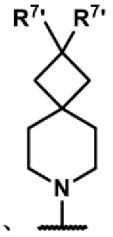
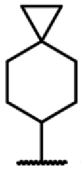
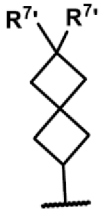
視情況其中各$\mathbf{R^{7'}}$獨立地選自由C_{1-3}烷基及C_{1-3}鹵烷基組成之群。

【0189】在某些實施例中，$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：

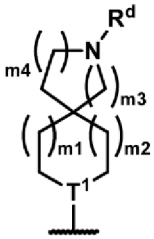
- 6-12個環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、$N(\mathbf{R^d})$、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代；及
- 螺環C_{6-12}環烷基，其視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代；

視情況其中各$\mathbf{R^{7'}}$獨立地選自由以下組成之群：C_{1-3}烷基；C_{1-3}鹵烷基；及鹵基，諸如其中各$\mathbf{R^{7'}}$獨立地選自由甲基、CF_3及-F組成之群。

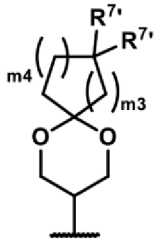
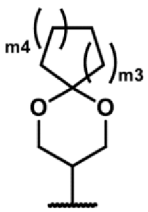
【0190】在某些此等實施例中，$\mathbf{R^8}$為  或  ，其中**m1**、**m2**、**m3**及**m4**獨立地為0、1或2，其限制條件為$\mathbf{m1+m2+m3+m4} \leq 6$，且$\mathbf{T^1}$為CH

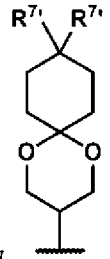
或N，諸如：其中**R**[8]選自由以下組成之群：  、、  、  、  、  、 及  ；

視情況其中各**R**[7']獨立地選自由以下組成之群：C_{1-3}烷基；C_{1-3}鹵烷基；及鹵基，諸如其中各**R**[7']獨立地選自由甲基、CF_3及-F組成之群，諸如：其中各**R**[7']為獨立選擇之鹵基，諸如-F。

【0191】在某些實施例中，**R**[8]為  ，其中**m1**、**m2**、**m3**及**m4**獨立地為0、1或2，其限制條件為**m1+m2+m3+m4** ≤ 6，且**T**[1]為CH或N，諸如：其中**R**[8]為 ；

視情況其中**R**[d]為視情況經1-3個獨立選擇之鹵基（諸如-F）取代之C_{1-6}烷基，諸如C_{2-4}烷基。

【0192】在某些實施例中，**R**[8]為  或  ，其中**m3**及**m4**獨

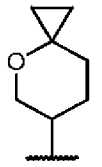


立地為0、1或2，其限制條件為**m3+m4** ≤ 4，諸如：其中**R**[8]為 ；

視情況其中各**R**[7']獨立地選自由以下組成之群：C_{1-3}烷基；C_{1-3}鹵烷基；及鹵基，諸如其中各**R**[7']獨立地選自由甲基、CF_3及-F組成之群，諸如：其中各**R**[7']為獨立選擇之鹵基，諸如-F。

【0193】在某些實施例中，**R**[8]為7-12個環原子之雙環或多環雜環基或雜環烯基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(**R**[d])、O及$S(O)_{0-2}$。

【0194】在某些此等實施例中，**R**[8]為7-12個環原子之雙環或多環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(**R**[d])、O及$S(O)_{0-2}$。

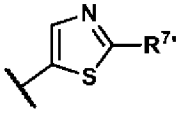
【0195】作為前述實施例之非限制性實例，**R**[8]可為  。

【0196】在某些實施例中，**R**[8]為5-12個環原子之雜芳基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R**[d])、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜芳基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之**R**[7']取代。

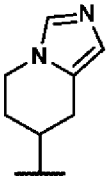
【0197】在某些實施例中，**R**[8]為5-6個環原子之雜芳基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R**[d])、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜芳基環之一或多個環碳原子經1-2個獨立選擇之**R**[7']取代。

【0198】在某些此等實施例中，**R**[8]為5個環原子之雜芳基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R**[d])、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜芳基環之一或多個環碳原子視情況經1-2個獨立選擇之**R**[7']取代。

【0199】在某些前述實施例中，$\mathbf{R^8}$為吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、三唑基，其各自視情況在一或多個環碳原子處經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代且視情況在環氮原子處經一個$\mathbf{R^d}$取代。

【0200】作為前述實施例之非限制性實例，$\mathbf{R^8}$可為視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代之噻唑基（例如  ）。

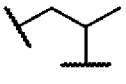
【0201】在某些實施例中，$\mathbf{R^8}$為7-12個環原子之雙環雜芳基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜芳基環之一或多個環碳原子經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

【0202】作為前述實施例之非限制性實例，$\mathbf{R^8}$可為  。

【0203】在某些實施例中，$\mathbf{R^8}$為視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代之C_{6-10}芳基。

【0204】在某些此等實施例中，$\mathbf{R^8}$為視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代之苯基（例如未經取代之苯基）。

【0205】在一些實施例中，$\mathbf{R^7}$為$\mathbf{-L^3-R^9}$。

【0206】在某些此等實施例中，$\mathbf{-L^3}$為-O-。在某些實施例中，$\mathbf{-L^3}$為-NH-。在某些實施例中，$\mathbf{-L^3}$為-S-或S(O)$_{1-2}$。在某些實施例中，$\mathbf{-L^3}$為-CH_2-。在某些實施例中，$\mathbf{-L^3}$選自由以下組成之群：C(=O)NH、NHC(=O)、C(=O)O、OC(=O)、C(=O)、NHS(O)$_2$及S(O)$_2$NH。在某些實施例中，$\mathbf{-L^3}$為C_{1-4}伸烷基，諸如CH_2或  ，其中***aa***為與$\mathbf{R^9}$之連接點。

【0207】在某些實施例中（當$\mathbf{R^7}$為$\mathbf{-L^3-R^9}$時），$\mathbf{R^9}$選自由以下組成之群：

（**a**） C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其各自視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取

代，及

（**b**） 3-12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基或雜環烯基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

【0208】 在某些實施例中，$\mathbf{R^9}$為C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其各自視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

【0209】 在某些此等實施例中，$\mathbf{R^9}$為C_{4-8}環烷基，其視情況經1-2個$\mathbf{R^{7'}}$取代。

【0210】 作為非限制性實例，$\mathbf{R^9}$可為環丁基、環戊基、環己基或螺[3.3]庚基，其各自視情況經1-2個$\mathbf{R^{7'}}$取代（例如未經取代）。

【0211】 在某些實施例中，$\mathbf{R^9}$為3-12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及S(O)$_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基或雜環烯基環之一或多個環碳原子經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

【0212】 在某些此等實施例中，$\mathbf{R^9}$為4-8個環原子之雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

【0213】 作為前述實施例之非限制性實例，$\mathbf{R^9}$選自由以下組成之群：氮雜環丁基、氧雜環丁基、吡咯啶基、四氫呋喃基、哌啶基、哌啡基、嗎啉基及氮雜卓基，其各自視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代（例如未經取代）。

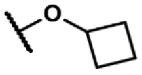
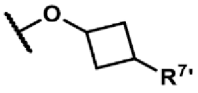
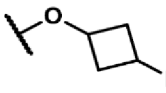
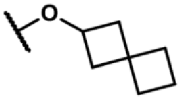
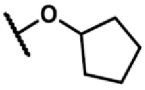
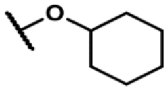
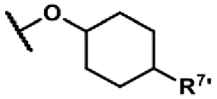
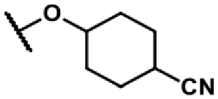
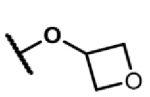
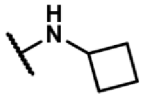
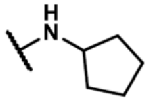
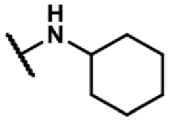
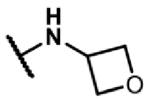
【0214】 在某些實施例中，$\mathbf{R^7}$為$\mathbf{L^3}$-$\mathbf{R^9}$；$\mathbf{L^3}$為-O-或-NH-；且$\mathbf{R^9}$選自由以下組成之群：

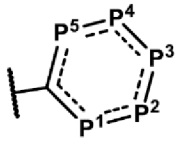
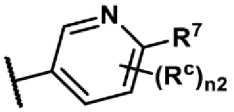
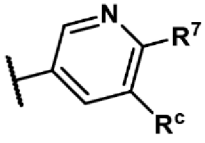
視情況經1-2個$\mathbf{R^{7'}}$取代之C_{4-8}環烷基；及

4-8個環原子之雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、

N(**R**^{d})、O及S(O)$_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-2個獨立選擇之**R**$^{7'}$取代。

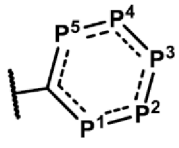
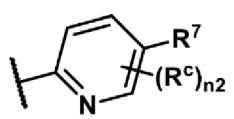
【0215】在某些此等實施例中，**R**^{7}為**L**^{3}-**R**^{9}；**L**^{3}為-O-或-NH-；且**R**^{9}選自由以下組成之群：環丁基、環戊基、環己基及氧雜環丁基，其各自視情況經1-2個獨立選擇之**R**$^{7'}$取代（例如未經取代）。舉例而言，**L**^{3}可為-O-。

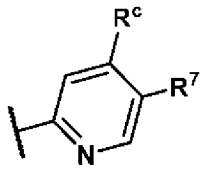
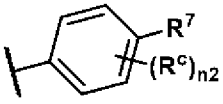
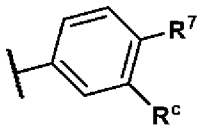
【0216】當**R**^{7}為-**L**^{3}-**R**^{9}時，**R**^{7}之非限制性實例可包含：  、  （例如  ）、  、  、  、  （例如  ）、  、  、  、  或  。

【0217】在某些實施例中，  部分具有下式：  （例如  ），其中**n2**為0、1或2；且**R**^{7}為**R**^{8}，其中**R**^{8}選自由以下組成之群：

C$_{4-8}$環烷基，其視情況經1-4個獨立選擇之**R**$^{7'}$取代；及

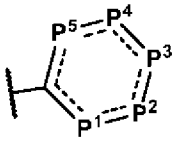
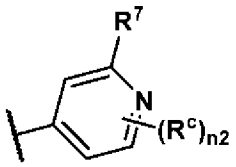
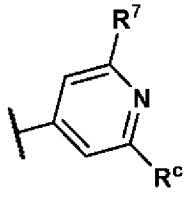
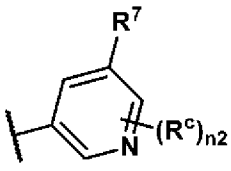
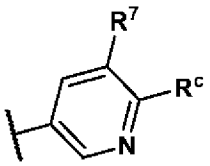
4-12個（例如4-8個）環原子之雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R**^{d})、O及S(O)$_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之**R**$^{7'}$取代。

【0218】在某些實施例中，  部分具有下式： 

（例如  ）或  （例如  ），其中**n2**為0、1或2；且R^7為R^8，其中R^8選自由以下組成之群：

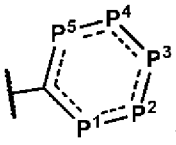
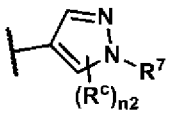
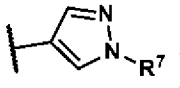
C_{4-8}環烷基，其視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代；及

4-12個（例如4-8個）環原子之雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代。

【0219】在某些實施例中，  部分具有下式：  （例如  ）或  （例如  ），其中**n2**為0、1或2；且R^7為R^8，其中R^8選自由以下組成之群：

C_{4-8}環烷基，其視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代；及

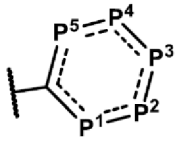
4-8個環原子之雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代。

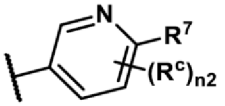
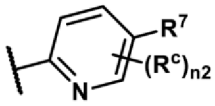
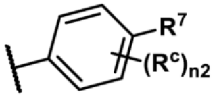
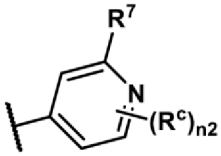
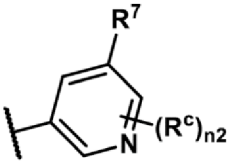
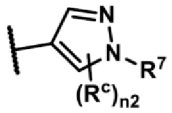
【0220】在某些實施例中，  部分具有下式：  （例如  ），其中**n2**為0或1（例如0）；且R^7為R^8，其中R^8選自由以下組成之群：

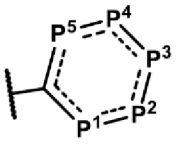
C_{4-8}環烷基，其視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代；及

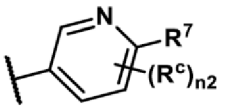
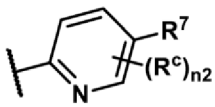
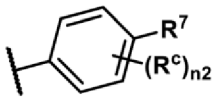
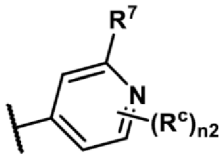
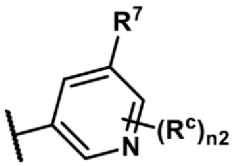
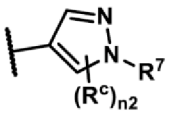
4-8個環原子之雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、

N(**R**^{d})、O及S(O)$_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之**R**$^{7'}$取代。

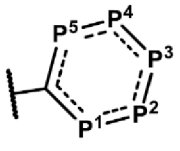
【0221】在某些實施例中（當  部分具有下式：

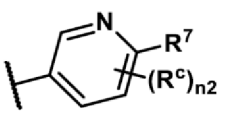
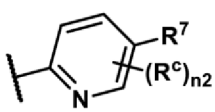
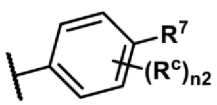
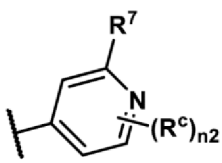
 、  、  、  、  或  時），**n2**為0。

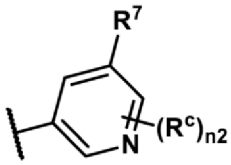
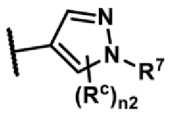
【0222】在某些實施例中（當  部分具有下式：

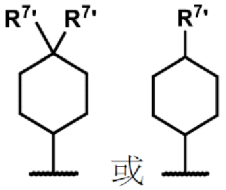
 、  、  、  、  或  時），**n2**為1。

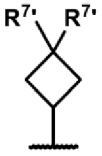
【0223】在某些此等實施例中，**R**^{c}位於**R**^{7}之鄰位。

【0224】在某些實施例中（當  部分具有下式：

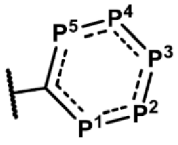
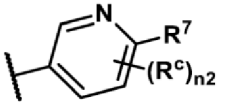
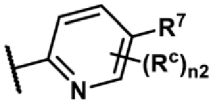
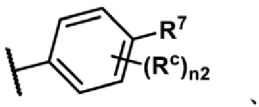
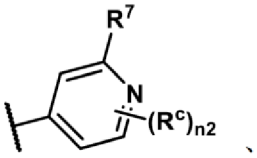
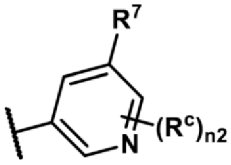
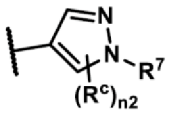
 、  、  、  、


或

時），R^7為R^8；且R^8為經1-3個$R^{7'}$取代之C_{4-8}環烷基。

【0225】在某些此等實施例中，R^8為經1-3個$R^{7'}$取代之環己基，諸如

或

。在某些實施例中，R^8為經1-3個$R^{7'}$取代之環丁基，諸如

，諸如

。

【0226】在某些實施例中（當

部分具有下式：

、

、

、

、

或

時），R^7為R^8；且R^8為4-8個環原子之雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代。

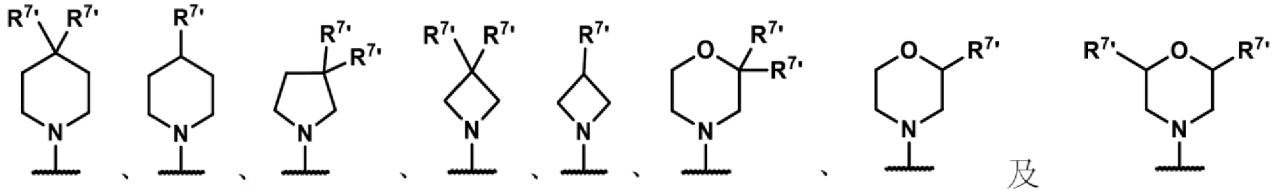
【0227】在某些此等實施例中，R^8為4-6個環原子之雜環基，其中1-2個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子經1-3個獨立選擇之$R^{7'}$取代。

【0228】在某些實施例中，R^8選自由以下組成之群：氮雜環丁基、氧雜環丁基、吡咯啶基、四氫呋喃基、哌啶基、哌啡基、嗎啉基及四氫哌喃基，其

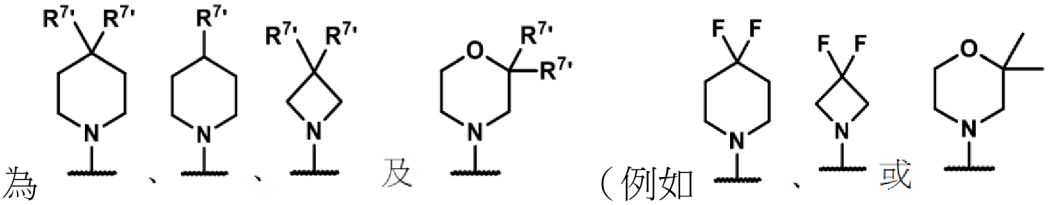
各自經1-3個（例如1或2個）獨立選擇之**R**$^{7'}$取代。

【0229】在某些實施例中，**R**^{8}選自由以下組成之群：氮雜環丁基、吡咯啶基及哌啶基，其各自經2-4個（例如2個）獨立選擇之**R**$^{7'}$取代。

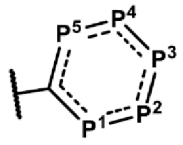
【0230】作為前述實施例之非限制性實例，**R**^{8}可選自由以下組成之群：

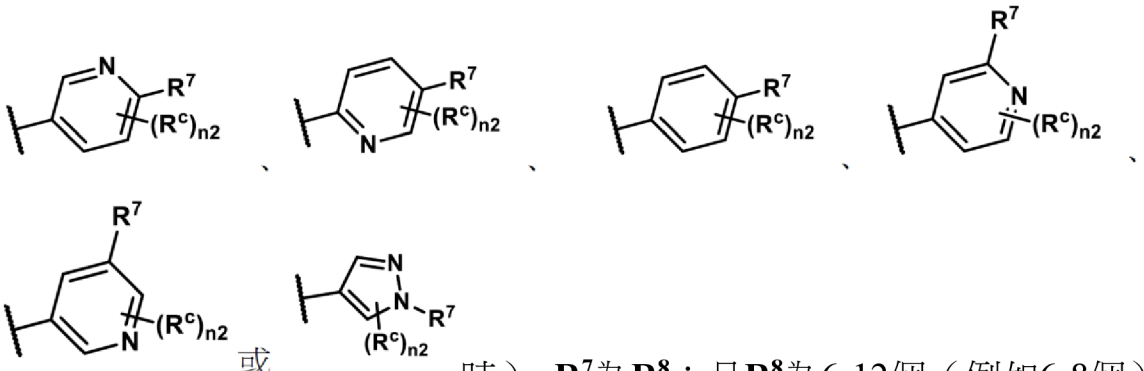


（例如 、 、 、 、 、 、 、 或 ）。舉例而言，**R**^{8}可為 、 、 、 及 （例如 、 、 或 ）。

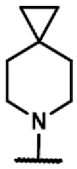
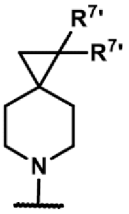
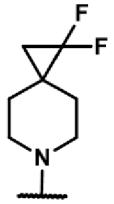


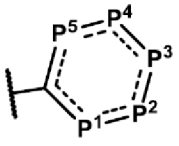
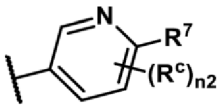
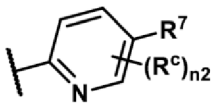
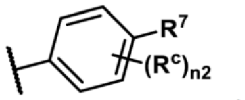
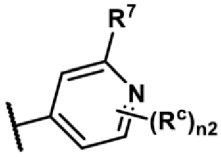
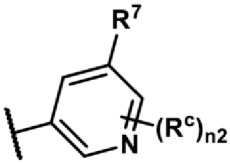
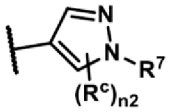
【0231】在某些實施例中（當 部分具有下式：

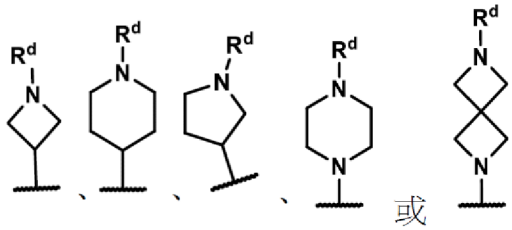
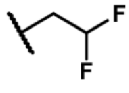
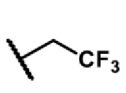
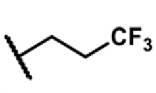


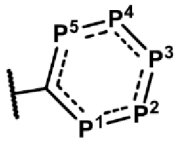
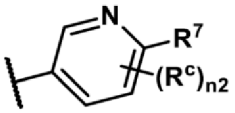
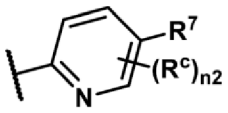
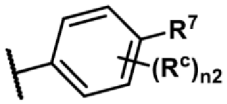
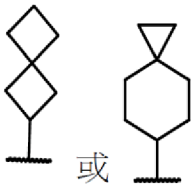


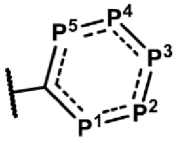
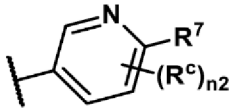
時），**R**^{7}為**R**^{8}；且**R**^{8}為6-12個（例如6-8個）環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R**^{d})、O及S(O)$_{0\text{-}2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個

獨立選擇之**R**$^{7'}$取代，諸如： （例如 ）、  或  （例如  ）。

【0232】在某些實施例中（當  部分具有下式：  、  、  、  、  或  時），**R**^{7}為**R**^{8}；且**R**^{8}為4-8個環原子之雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R**^{d})、O及S(O)$_{0-2}$組成之群的雜原子，其限制條件為**R**^{8}含有環N(**R**^{d})基團。

【0233】在某些此等實施例中，**R**^{8}選自由以下組成之群：氮雜環丁基、吡咯啶基、哌啶基、哌啡基及2,6-二氮雜螺[3.3]庚基，其中環氮原子經**R**^{d}取代，諸如其中**R**^{8}為  或，視情況其中**R**^{d}為視情況經1-3個各自獨立地選自由鹵基、C$_{1-3}$烷氧基及C$_{1-3}$鹵烷氧基組成之群的取代基取代之C$_{1-6}$烷基，諸如其中**R**^{d}為經1-3個獨立選擇之鹵基（例如  、  或  ）取代之C$_{2-4}$烷基。

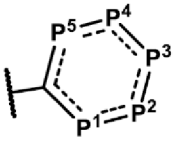
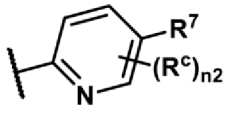
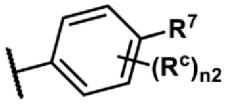
【0234】在某些實施例中（當  部分具有下式：  、  或  時），**R**[7]為**R**[8]；且**R**[8]為未經取代之C_{4-6}單環環烷基（例如環戊基、環丁基或環己基）；或**R**[8]為未經取代之C_{7-8}雙環（例如螺環）環烷基（例如  或）。

【0235】在某些實施例中，  部分具有下式：  ，其中**n2**為0、1或2；且**R**[7]為**-L**[3]**-R**[9]，其中：

L[3]為-NH-或-O-；且**R**[9]選自由以下組成之群：

視情況經1-2個**R**[7']取代之C_{4-8}環烷基；及

4-8個環原子之雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R**[d])、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-2個獨立選擇之**R**[7']取代。

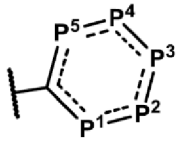
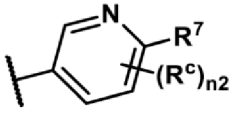
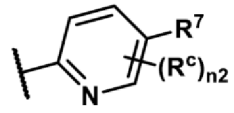
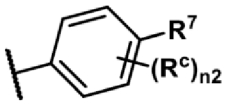
【0236】在某些實施例中，  部分具有下式：  或  ，其中**n2**為0、1或2；且**R**[7]為**-L**[3]**-R**[9]，其中：

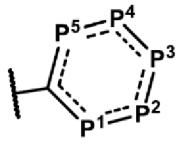
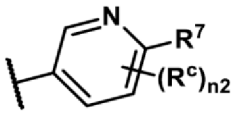
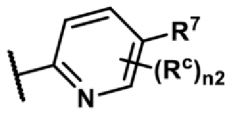
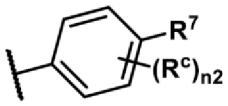
L[3]為-NH-或-O-；且**R**[9]選自由以下組成之群：

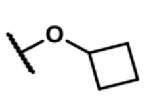
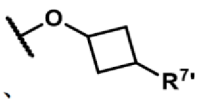
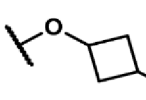
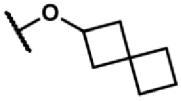
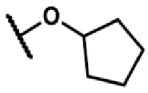
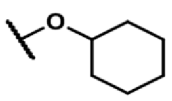
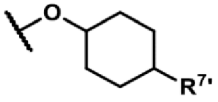
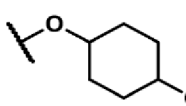
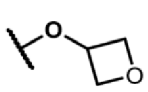
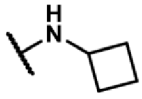
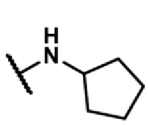
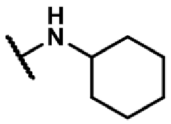
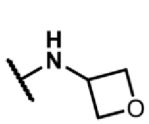
視情況經1-2個**R**[7']取代之C_{4-8}環烷基；及

4-8個環原子之雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R**[d])、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視

情況經1-2個獨立選擇之**R**$^{7'}$取代。

【0237】在某些實施例中（當  部分具有下式：  、  或  時），**R**^{7}為**L**^{3}-**R**^{9}；**L**^{3}為-O-或-NH-；且**R**^{9}選自由以下組成之群：環丁基、環戊基、環己基及氧雜環丁基，其各自視情況經1-2個獨立選擇之**R**$^{7'}$取代（例如未經取代）。在某些此等實施例中，**L**^{3}為-O-。

【0238】在某些實施例中（當  部分具有下式：  、  或  時），

R^{7}為  、  （例如  ）、  、  、  、  （例如  ）、  、  、  、  或  。

變數R$^{7'}$

【0239】在某些實施例中，各**R**$^{7'}$當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-OH、視情況經**R**^{a}取代之-C_{1-4}烷基、-C_{1-4}鹵烷基、視情況經**R**^{a}取代之-C_{1-6}烷氧基、-C_{1-6}鹵烷氧基、S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)、-N**R'R''**、-S(O)$_{1-2}$(N**R'R''**)、-C_{1-4}硫代烷氧基、-C(=O)(C_{1-4}烷基)、-C(=O)O(C_{1-4}烷基)、-C(=O)OH及-C(=O)N(**R'**)(**R''**)。

【0240】在某些實施例中，各$\mathbf{R^{7'}}$當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、視情況經$\mathbf{R^a}$取代之-C_{1-4}烷基、-C_{1-4}鹵烷基、視情況經$\mathbf{R^a}$取代之-C_{1-6}烷氧基、-C_{1-6}鹵烷氧基、S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)、-N$\mathbf{R'R''}$、-S(O)$_{1-2}$(N$\mathbf{R'R''}$)、-C_{1-4}硫代烷氧基、-C(=O)(C_{1-4}烷基)、-C(=O)O(C_{1-4}烷基)及-C(=O)N($\mathbf{R'}$)($\mathbf{R''}$)。

【0241】在某些實施例中，各$\mathbf{R^{7'}}$當存在時獨立地為鹵基。舉例而言，各$\mathbf{R^{7'}}$當存在時可為-F。

【0242】在某些實施例中，各$\mathbf{R^{7'}}$當存在時獨立地為C_{1-3}烷基，諸如甲基。

【0243】在某些實施例中，各$\mathbf{R^{7'}}$當存在時為獨立選擇之C_{1-3}鹵烷基，諸如-CF_3。

【0244】在某些實施例中，在一次出現時，$\mathbf{R^{7'}}$為視情況經$\mathbf{R^a}$取代之-C_{1-4}烷基，諸如未經取代之C_{1-4}烷基（例如甲基、乙基、正丙基），或$\mathbf{R^{7'}}$為經$\mathbf{R^a}$取代之-C_{1-4}烷基（例如經OH或C_{3-6}環烷基取代之-C_{1-4}烷基）。

【0245】在某些實施例中，一次出現之$\mathbf{R^{7'}}$為-CN。

【0246】在某些實施例中，一次出現之$\mathbf{R^{7'}}$為視情況經$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-6}烷氧基，諸如未經取代之C_{1-6}烷氧基（例如甲氧基）；或經$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-6}烷氧基（例如經OH或C_{3-6}環烷基取代之-C_{1-4}烷氧基）。

【0247】在一次出現之$\mathbf{R^{7'}}$之某些前述實施例中，每次其餘出現之$\mathbf{R^{7'}}$當存在時獨立地為鹵基（例如-F）。

【0248】在某些實施例中，各$\mathbf{R^c}$當存在時獨立地選自由以下組成之群：（a）鹵基；（b）氰基；（c）視情況經1-6個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-10}烷基；（g）C_{1-4}烷氧基；（h）C_{1-4}鹵烷氧基；（i）-S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；（j）-N$\mathbf{R^eR^f}$；（k）-OH；（l）-S(O)$_{1-2}$(N$\mathbf{R'R''}$)；（m）-C_{1-4}硫代烷氧基；（n）-NO_2；（o）-C(=O)(C_{1-10}烷基)；（p）-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；（q）-C(=O)OH；及（r）-

C(=O)N(**R'**)(**R''**)。

【0249】在某些實施例中，各**R^c**當存在時獨立地選自由以下組成之群：（a）鹵基；（b）氰基；（c）視情況經1-6個獨立選擇之-F或-Cl取代之C_{1-10}烷基；（g）C_{1-4}烷氧基；（h）C_{1-4}鹵烷氧基；（i）-$S(O)_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；及-C(=O)(C_{1-10}烷基)。

【0250】在某些實施例中，各**R^c**獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}烷氧基。

【0251】在某些實施例中，各**R^c**為獨立選擇之鹵基（例如-F或-Cl）、C_{1-4}烷基（例如CH_3）或CF_3。舉例而言，各**R^c**可為-F。作為另一非限制性實例，各**R^c**可為-Cl。

變數Q及W

【0252】在一些實施例中，**Q**為NH。

【0253】在一些實施例中，**Q**為N(C_{1-3}烷基)，其中該C_{1-3}烷基視情況經1-2個獨立選擇之**R^a**取代（例如**Q**為NMe或$NCH_2CH_2CH_2OH$）。

【0254】在一些實施例中，**Q**為*-NH-(C_{1-3}伸烷基)-，其中星號表示與**W**之連接點。

【0255】在一些實施例中，**W**為C(=O)。

【0256】在一些實施例中，**W**為$S(O)_2$、C(=S)或C(=N**R^d**)。

【0257】在一些實施例中，**W**為C(=C-NO_2)或C(=N-CN)。

【0258】在某些實施例中，**Q**為NH；且**W**為C(=O)。

變數X^1、X^2

【0259】在一些實施例中，X^1為NR^2。在某些實施例中，X^1為NH。

【0260】在一些實施例中，X^2為CR^5。在某些實施例中，X^2為CH。

【0261】在某些實施例中，X^1為NR^2；且X^2為CR^5。在某些此等實施例

中，$\mathbf{X^1}$為NH；且$\mathbf{X^2}$為CH。

$\mathbf{R^{1a}$、$\mathbf{R^{1b}$、$\mathbf{R^{1c}$及$\mathbf{R^{1d}$

【0262】在一些實施例中，$\mathbf{R^{1a}$、$\mathbf{R^{1b}$、$\mathbf{R^{1c}$及$\mathbf{R^{1d}$中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-6}烷基；C_{2-6}烯基；C_{2-6}炔基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；$-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$烷基)；$-S(O)(=NH)(C_{1-4}$烷基)；SF_5；$-N\mathbf{R^e}\mathbf{R^f}$；-OH；$-S(O)_{1-2}(N\mathbf{R'}\mathbf{R''})$；$-C_{1-4}$硫代烷氧基；$-NO_2$；$-C(=O)(C_{1-4}$烷基)；$-C(=O)O(C_{1-4}$烷基)；及$-C(=O)N(\mathbf{R'})(\mathbf{R''})$。

【0263】在某些實施例中，$\mathbf{R^{1a}$、$\mathbf{R^{1b}$、$\mathbf{R^{1c}$及$\mathbf{R^{1d}$中之各者為H。

【0264】在某些其他實施例中，$\mathbf{R^{1a}$、$\mathbf{R^{1b}$、$\mathbf{R^{1c}$及$\mathbf{R^{1d}$中之1-2者不為H；且$\mathbf{R^{1a}$、$\mathbf{R^{1b}$、$\mathbf{R^{1c}$及$\mathbf{R^{1d}$中之其餘各者為H。

【0265】在某些實施例中，$\mathbf{R^{1a}$、$\mathbf{R^{1b}$、$\mathbf{R^{1c}$及$\mathbf{R^{1d}$中之一者不為H；且$\mathbf{R^{1a}$、$\mathbf{R^{1b}$、$\mathbf{R^{1c}$及$\mathbf{R^{1d}$中之其餘各者為H。

【0266】在某些實施例中，$\mathbf{R^{1a}$、$\mathbf{R^{1b}$、$\mathbf{R^{1c}$及$\mathbf{R^{1d}$中之兩者不為H；且$\mathbf{R^{1a}$、$\mathbf{R^{1b}$、$\mathbf{R^{1c}$及$\mathbf{R^{1d}$中之其餘各者為H。

【0267】在某些實施例中，$\mathbf{R^{1a}$為H或鹵基。舉例而言，$\mathbf{R^{1a}$可為H。

【0268】在某些實施例中，$\mathbf{R^{1d}$為H或鹵基。舉例而言，$\mathbf{R^{1d}$可為H。

【0269】在某些實施例中，$\mathbf{R^{1b}$不為H；$\mathbf{R^{1a}$、$\mathbf{R^{1c}$及$\mathbf{R^{1d}$中之各者為H。

【0270】在某些實施例中，$\mathbf{R^{1b}$及$\mathbf{R^{1c}$中之各者不為H；且$\mathbf{R^{1a}$及$\mathbf{R^{1d}$中之各者為H。

【0271】在某些實施例中，$\mathbf{R^{1b}$為鹵基，諸如-F、-Cl或-Br。舉例而言，$\mathbf{R^{1b}$可為-F或-Cl（例如-F）。舉例而言，$\mathbf{R^{1b}$可為-F。作為另一非限制性實例，$\mathbf{R^{1b}$可為-Cl。

【0272】在某些實施例中，$\mathbf{R^{1b}$為視情況經1-2個$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-6}烷基，諸如未經取代之C_{1-6}烷基。

【0273】在某些實施例中，$\mathbf{R^{1b}}$為C_{1-4}鹵烷基（例如-CF_3或-CHF_2）。

【0274】在某些實施例中，$\mathbf{R^{1b}}$為-CN。

【0275】在某些實施例中，$\mathbf{R^{1b}}$為-SF_5。

【0276】在某些實施例中，$\mathbf{R^{1b}}$為C_{1-4}硫代烷氧基（例如SMe）。

【0277】在某些實施例中，$\mathbf{R^{1b}}$為$S(O)_2(C_{1-4}$烷基)（例如$S(O)_2$Me）。

【0278】在某些實施例中，$\mathbf{R^{1b}}$為C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}鹵烷氧基（例如$OCHF_2$）。

【0279】在某些實施例中，$\mathbf{R^{1c}}$為鹵基（例如-F）。

【0280】在某些實施例中，$\mathbf{R^{1c}}$選自由C_{1-6}烷基及C_{1-4}鹵烷基組成之群。

【0281】在某些實施例中，$\mathbf{R^{1c}}$選自由以下組成之群：C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基（例如$OCHF_2$）、-CN、-SF_5、C_{1-4}硫代烷氧基（例如SMe）及$S(O)_2(C_{1-4}$烷基)（例如$S(O)_2$Me）。

【0282】在某些實施例中，$\mathbf{R^{1b}}$及$\mathbf{R^{1c}}$中之各者為獨立選擇之鹵基；且$\mathbf{R^{1a}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之各者為H。舉例而言，$\mathbf{R^{1b}}$及$\mathbf{R^{1c}}$中之各者可為-F。

【0283】在某些實施例中，$\mathbf{R^{1c}}$為H；且$\mathbf{R^{1b}}$為鹵基，諸如-F或-Cl，諸如-Cl；且$\mathbf{R^{1a}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之各者為H。

【0284】在某些實施例中，$\mathbf{R^{1c}}$為鹵基；$\mathbf{R^{1b}}$選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基（例如$OCHF_2$）、-CN、-SF_5、C_{1-4}硫代烷氧基（例如SMe）及$S(O)_2(C_{1-4}$烷基)（例如$S(O)_2$Me）；且$\mathbf{R^{1a}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之各者為H。舉例而言，$\mathbf{R^{1c}}$為-F。

【0285】在某些實施例中，$\mathbf{R^{1c}}$為H；$\mathbf{R^{1b}}$選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基（例如$OCHF_2$）、-CN、-SF_5、C_{1-4}硫代烷氧基（例如SMe）及$S(O)_2(C_{1-4}$烷基)（例如$S(O)_2$Me）；且$\mathbf{R^{1a}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之各者為H。

變數R^2

【0286】在一些實施例中，**R^2**為H。

【0287】在一些實施例中，**R^2**選自由以下組成之群：

（**iii**）視情況經1-3個獨立選擇之**R^a**取代之-C(O)(C_{1-6}烷基)；

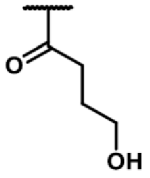
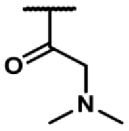
（**iv**）視情況經1-3個獨立選擇之**R^a**取代之-C(O)O(C_{1-4}烷基)；

（**v**）-CON(**R'**)(**R''**)；

（**vi**）-$S(O)_{1-2}$(N**R'R''**)；及

（**vii**）視情況經1-3個獨立選擇之**R^a**取代之- $S(O)_{1-2}$(C_{1-4}烷基)。

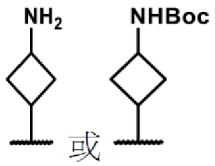
【0288】在某些實施例中，**R^2**為視情況經1-3個獨立選擇之**R^a**取代之-C(O)(C_{1-6}烷基)。在某些此等實施例中，**R^2**之各**R^a**取代基獨立地為-F、-Cl、-OH或-N**R^eR^f**。

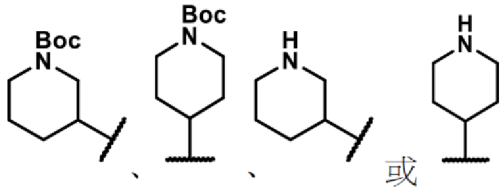
【0289】作為前述實施例之非限制性實例，**R^2**可選自由以下組成之群：C(=O)Me、  及  。

【0290】在某些實施例中，**R^2**為視情況經1-3個獨立選擇之**R^a**取代之-$S(O)_{1-2}$(C_{1-4}烷基)（例如$S(O)_2$Me）。

【0291】在某些實施例中，**R^2**為-**L^4**-**L^5**-**R^i**。在某些此等實施例中，-**L^4**為鍵。在某些實施例中，-**L^4** is C(=O)。在某些實施例中，-**L^4** is $S(O)_2$。在某些實施例中，-**L^5**為鍵。在某些其他實施例中，-**L^5**為C_{1-4}伸烷基（例如C_{1-2}伸烷基）。

【0292】在某些實施例中（當**R^2**為-**L^4**-**L^5**-**R^i**時），**R^i**選自由以下組成之群：（a）視情況經1-4個獨立地選自由鹵基組成之群的取代基取代之C_{3-8}環烷基；OH；N**R^eR^f**；視情況經1-2個獨立選擇之**R^a**取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；

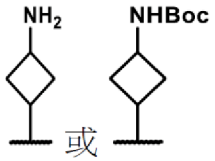
氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基（例如$\mathbf{R^i}$為  ，其中「Boc」表示三級丁氧基羰基）；且

（b）雜環基，其中該雜環基具有3-8個環原子，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$，其中該雜環基視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N$\mathbf{R^eR^f}$；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基（例如$\mathbf{R^i}$為  ，其中「Boc」表示三級丁氧基羰基）。

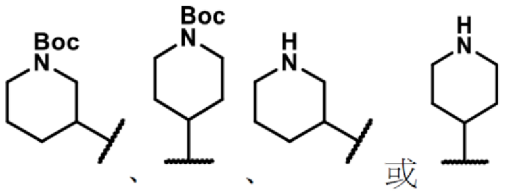
【0293】在某些實施例中（當$\mathbf{R^2}$為-$\mathbf{L^4}$-$\mathbf{L^5}$-$\mathbf{R^i}$時），$\mathbf{R^i}$選自由以下組成之群：（a）5-6個環原子之雜芳基，其中1-2個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜芳基環視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N$\mathbf{R^eR^f}$；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基（例如$\mathbf{R^i}$為視情況經1-2個獨立地選自以下之取代基取代之吡啶基、嘧啶基或吡唑基：鹵基；C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基）；及

（b）C_{6-10}芳基，其視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N$\mathbf{R^eR^f}$；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基（例如視情況經1-2個獨立地選自以下之取代基取代之苯基：鹵基；C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基）。

【0294】在某些實施例中，R^2為-L^4-L^5-R^i；L^4為鍵；L^5為鍵或C_{1-4}伸烷基；且R^i選自由以下組成之群：

（a）C_{3-8}環烷基，其視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；NR^eR^f；視情況經1-2個獨立選擇之R^a取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基（例如 

，其中「Boc」表示三級丁氧基羰基）；

（b）雜環基，其中該雜環基具有3-8個環原子，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(R^d)、O及S(O)$_{0-2}$，其中該雜環基視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；NR^eR^f；視情況經1-2個獨立選擇之R^a取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基（例如（例如 

，其中「Boc」表示三級丁氧基羰基）；

（c）5-6個環原子之雜芳基，其中1-2個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(R^d)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜芳基環視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；NR^eR^f；視情況經1-2個獨立選擇之R^a取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基（例如視情況經1-2個獨立地選自以下之取代基取代之吡啶基、嘧啶基或吡唑基：鹵基；C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基）；及

（d）C_{6-10}芳基，其視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；NR^eR^f；視情況經1-2個獨立選擇之R^a取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵

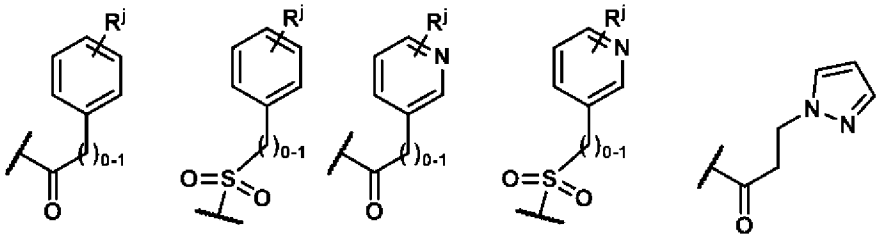
烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基（例如視情況經1-2個獨立地選自以下之取代基取代之苯基：鹵基；C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基）。

【0295】在某些實施例中（當$\mathbf{R^2}$為$\mathbf{-L^4-L^5-R^i}$時），$\mathbf{R^2}$為$\mathbf{-L^4-L^5-R^i}$；$\mathbf{L^4}$為C(=O)或$S(O)_2$；$\mathbf{L^5}$為鍵或C_{1-4}伸烷基；且$\mathbf{R^i}$選自由以下組成之群：

（c）5-6個環原子之雜芳基，其中1-2個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基環視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N$\mathbf{R^eR^f}$；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基（例如視情況經1-2個獨立地選自以下之取代基取代之吡啶基、嘧啶基或吡唑基：鹵基；C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基）；及

（d）C_{6-10}芳基，其視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N$\mathbf{R^eR^f}$；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基（例如視情況經1-2個獨立地選自以下之取代基取代之苯基：鹵基；C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基）。

【0296】作為非限制性實例，$\mathbf{R^2}$可選自由以下組成之群：



，其中$\mathbf{R^j}$為H；鹵基；C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；或C_{1-4}鹵烷氧基。

變數$\mathbf{R^5}$

【0297】在一些實施例中，**R**^{5}為H。

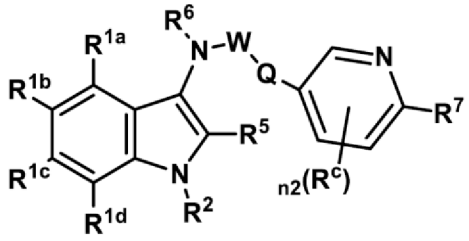
變數R^6

【0298】在一些實施例中，**R**^{6}為H。

【0299】在一些實施例中，**R**^{6}為C_{1-3}烷基。

非限制性組合

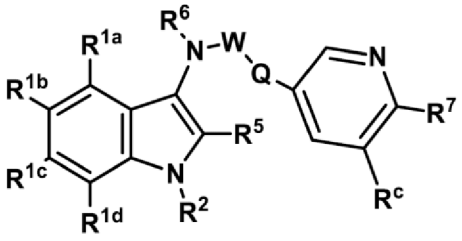
【0300】在一些實施例中，化合物為式**(I-1)**化合物：



(I-1)

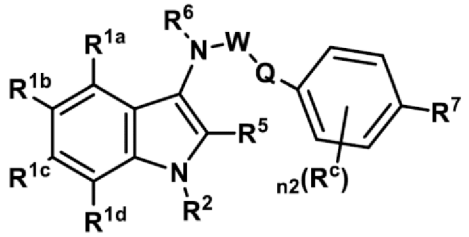
或其醫藥學上可接受之鹽，其中**n2**為0、1或2。

【0301】在某些此等實施例中，化合物具有式**(I-1-1)**：



。

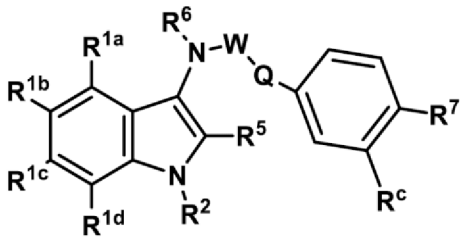
【0302】在一些實施例中，化合物為式**(I-2)**化合物：



(I-2)

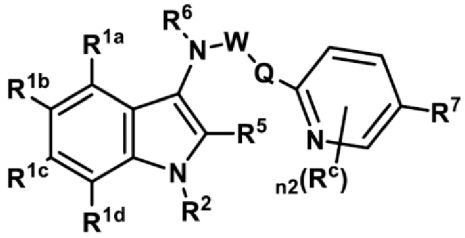
或其醫藥學上可接受之鹽，其中**n2**為0、1或2。

【0303】在某些此等實施例中，化合物具有式**(I-2-1)**：



。

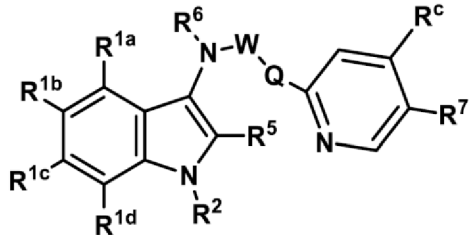
【0304】在一些實施例中，化合物為式**(I-3)**化合物：



(I-3)

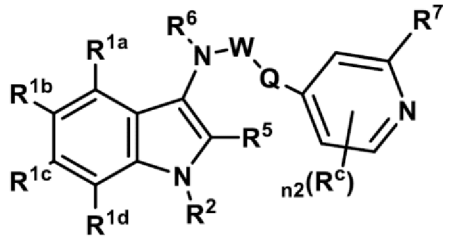
或其醫藥學上可接受之鹽，其中**n2**為0、1或2。

【0305】在某些此等實施例中，化合物具有式**(I-3-1)**：



。

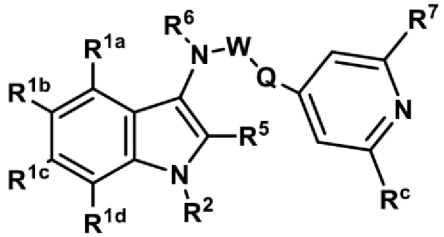
【0306】在一些實施例中，化合物為式**(I-4)**化合物：



(I-4)

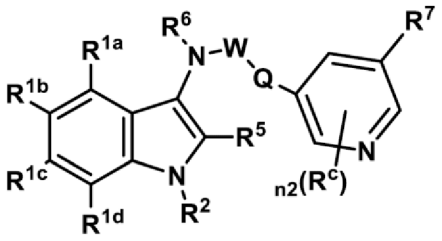
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：**n2**為0、1或2。

【0307】在某些此等實施例中，化合物具有式**(I-4-1)**：



。

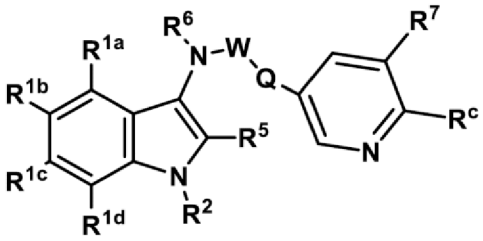
【0308】在一些實施例中，化合物為式**(I-5)**化合物：



(I-5)

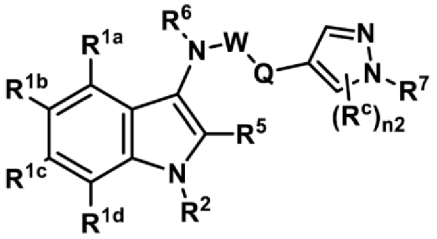
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：**n2**為0、1或2。

【0309】在某些此等實施例中，化合物具有式**(I-5-1)**：



。

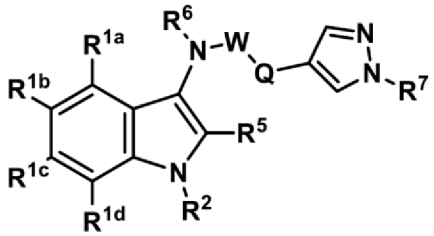
【0310】在一些實施例中，化合物為式**(I-6)**化合物：



(I-6)

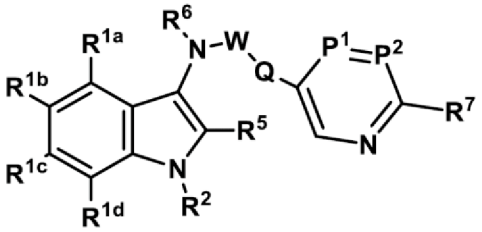
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：**n2**為0或1。

【0311】在某些此等實施例中，化合物具有式**(I-6-1)**：



。

【0312】在一些實施例中，化合物為式**(I-7)**化合物：



(I-7)

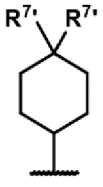
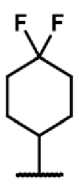
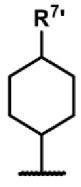
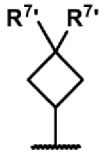
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：P^1及P^2中之一者為N；且P^1及P^2中之另一者為CH或CR^c（例如CH）。

【0313】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中，R^7為-R^8。

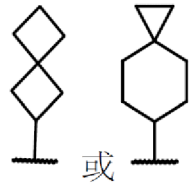
【0314】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中(當R^7為-R^8時)，R^8為C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其各自視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代。

【0315】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中（當R^7為-R^8時），R^8為經1-3個$R^{7'}$取代之C_{4-8}環烷基。

【0316】在某些此等實施例中，R^8為經1-3個$R^{7'}$取代之環己基。在某些實施例中，R^8為經1-3個$R^{7'}$取代之環丁基。

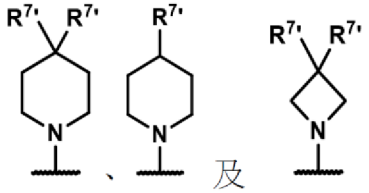
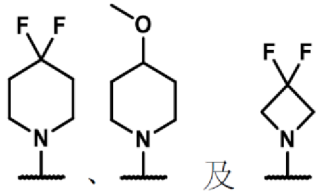
【0317】作為前述實施例之非限制性實例，R^8可為  （例如  ）或  。作為另一非限制性實例，R^8可為  ，諸如 。

【0318】在某些實施例中，R^8為未經取代之C_{4-6}單環環烷基（例如環戊

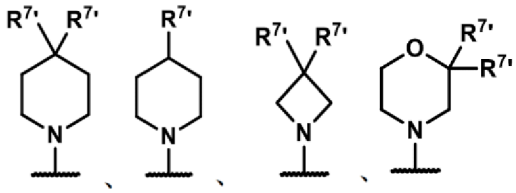
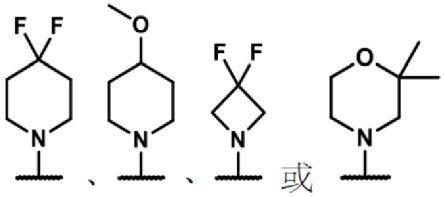
基、環丁基或環己基）；或**R**^{8}為未經取代之C_{7-8}雙環（例如螺環）環烷基（例如  ）。

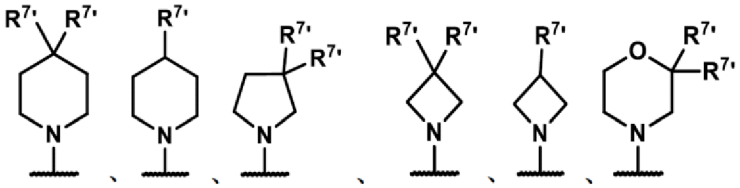
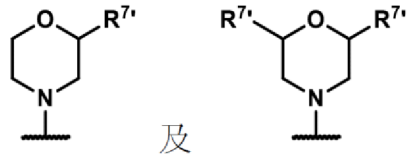
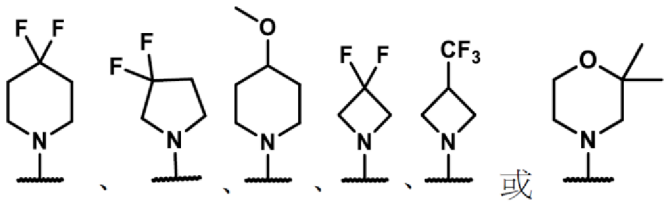
【0319】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中（當**R**^{7}為-**R**^{8}時），**R**^{8}為4-12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R**^{d})、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基或雜環烯基環之一或多個環碳原子經1-4個獨立選擇之**R**$^{7'}$取代。

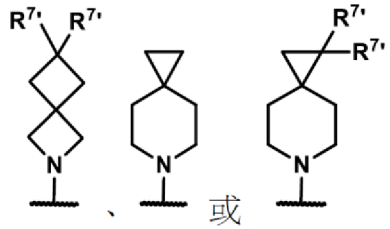
【0320】在某些此等實施例中，**R**^{8}為4-8個環原子之雜環基，其中1-2個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R**^{d})、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子經1-3個獨立選擇之**R**$^{7'}$取代。

【0321】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中（當**R**^{7}為-**R**^{8}時），**R**^{8}選自由以下組成之群：氮雜環丁基、氧雜環丁基、吡咯啶基、四氫呋喃基、哌啶基、哌啡基、嗎啉基及四氫哌喃基，其各自經1-3個（例如2個）獨立選擇之**R**$^{7'}$取代（例如**R**^{8}選自由以下組成之群：  、及  、及））。

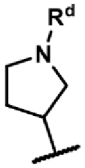
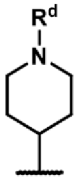
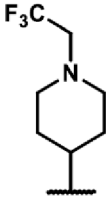
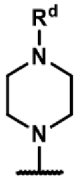
【0322】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中（當**R**^{7}為-**R**^{8}時），**R**^{8}選自由以下組成之群：氮雜環丁基、氧雜環丁基、吡咯啶基、四氫呋喃基、哌啶基、哌啡基、嗎啉基及四氫哌喃基，其各自在一或多

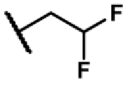
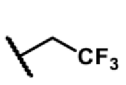
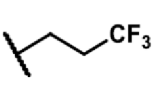
個環碳原子處經1-3個（例如2個）獨立選擇之**R**$^{7'}$取代（例如**R**^{8}選自由以下組成之群：  （例如  ））。

【0323】舉例而言，**R**^{8}可選自由以下組成之群：例如**R**^{8}選自由以下組成之群：  、  及（例如  ）。

【0324】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中，當**R**^{7}為-**R**^{8}時，**R**^{8}為6-12個環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R**^{d})、O及S(O)$_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之**R**$^{7'}$取代，諸如：  ，視情況其中各**R**$^{7'}$為獨立選擇之鹵基，諸如-F。

【0325】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中，當**R**^{7}為-**R**^{8}時，**R**^{8}為3-8個環原子之單環雜環基，其中1-2個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(**R**^{d})、O及S(O)$_{0-2}$。

【0326】在某些此等實施例中，R^8為氮雜環丁基（例如 ）、氧雜環丁基、吡咯啶基（例如  ）、四氫呋喃基、四氫哌喃基、哌啶基（例如  ，諸如  ）、哌啡基（例如  ）、嗎啉基及氮雜卓基，其中環氮原子視情況經R^d取代。

【0327】在某些此等實施例中，R^d為視情況經1-3個各自獨立地選自由鹵基、C_{1-3}烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基組成之群的取代基取代之C_{1-6}烷基，諸如其中R^d為經1-3個獨立選擇之鹵基（例如  、  或  ）取代之C_{2-4}烷基。

【0328】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中，R^7為$-L^3-R^9$。

【0329】在某些此等實施例中，L^3為-O-。

【0330】在某些實施例中，L^3為-NH-。

【0331】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中，當R^7為$-L^3-R^9$時，R^9為C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其各自視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代。

【0332】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例

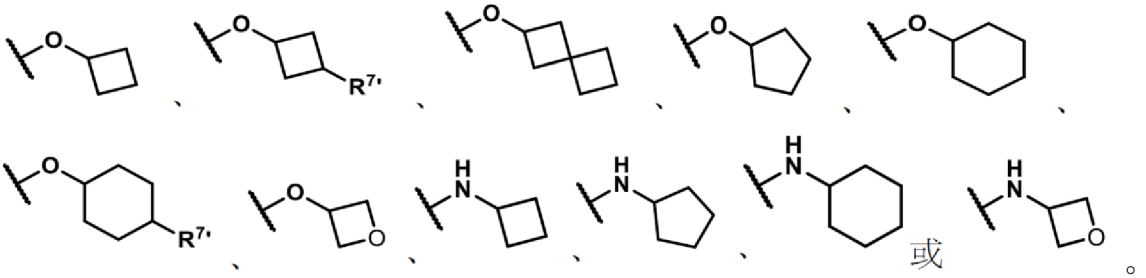
中，當R^7為$-L^3-R^9$時，R^9為視情況經1-2個獨立選擇之$R^{7'}$取代之C_{4-8}環烷基。

【0333】在某些此等實施例中，R^9為環丁基、環戊基、環己基或螺[3.3]庚基，其各自視情況經1-2個獨立選擇之$R^{7'}$取代（例如未經取代）。

【0334】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中，當R^7為$-L^3-R^9$時，R^9為4-8個環原子之雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-2個獨立選擇之$R^{7'}$取代。

【0335】在某些實施例中，R^9選自由以下組成之群：氮雜環丁基、氧雜環丁基、吡咯啶基、四氫呋喃基、哌啶基、哌啡基、嗎啉基及氮雜卓基，其各自視情況經1-2個獨立選擇之$R^{7'}$取代（例如未經取代）。

【0336】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中，當R^7為$-L^3-R^9$時，R^7為



或。

【0337】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中，$R^{7'}$當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-OH、視情況經R^a取代之$-C_{1-4}$烷基、$-C_{1-4}$鹵烷基、視情況經R^a取代之$-C_{1-6}$烷氧基、$-C_{1-6}$鹵烷氧基、$S(O)_{1-2}(C_{1-4}$烷基)、-N**R'R''**、$-S(O)_{1-2}$(N**R'R''**)、$-C_{1-4}$硫代烷氧基、-C(=O)(C_{1-4}烷基)、-C(=O)O(C_{1-4}烷基)、-C(=O)OH及-C(=O)N(**R'**)(**R''**)。

【0338】在某些此等實施例中，各$\mathbf{R^{7'}}$當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、視情況經$\mathbf{R^a}$取代之-C_{1-4}烷基、-C_{1-4}鹵烷基、視情況經$\mathbf{R^a}$取代之-C_{1-6}烷氧基、-C_{1-6}鹵烷氧基、S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)、-N**R'R''**、-S(O)$_{1-2}$(N**R'R''**)、-C_{1-4}硫代烷氧基、-C(=O)(C_{1-4}烷基)、-C(=O)O(C_{1-4}烷基)及-C(=O)N(**R'**)(**R''**)。舉例而言，各$\mathbf{R^{7'}}$當存在時可為-F。作為另一非限制性實例，各$\mathbf{R^{7'}}$當存在時為獨立選擇之C_{1-3}烷基，諸如甲基。作為另一非限制性實例，各$\mathbf{R^{7'}}$當存在時為獨立選擇之C_{1-3}鹵烷基，諸如-CF_3。

【0339】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中，一次出現之$\mathbf{R^{7'}}$選自由以下組成之群：

視情況經$\mathbf{R^a}$取代之-C_{1-4}烷基，諸如未經取代之C_{1-4}烷基（例如甲基、乙基、正丙基）；經$\mathbf{R^a}$取代之-C_{1-4}烷基（例如經OH或C_{3-6}環烷基取代之-C_{1-4}烷基）；-CN；視情況經$\mathbf{R^a}$取代之-C_{1-6}烷氧基，諸如未經取代之C_{1-6}烷氧基（例如甲氧基）；或經$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-6}烷氧基（例如經OH或C_{3-6}環烷基取代之-C_{1-4}烷氧基）；且

各其餘的$\mathbf{R^{7'}}$當存在時獨立地為鹵基（例如-F）。

【0340】在式**(I-1)**、**(I-2)**、**(I-3)**、**(I-4)**、**(I-5)**、**(I-6)**或**(I-7)**之某些實施例中，**n2**為0。

【0341】在式**(I-1)**、**(I-2)**、**(I-3)**、**(I-4)**、**(I-5)**、**(I-6)**或**(I-7)**之某些實施例中，**n2**為1或2。舉例而言，**n2**可為1。

【0342】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中，各$\mathbf{R^c}$當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；C_{1-10}烷基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；-C(=O)(C_{1-10}烷基)；

及-C(=O)O(C_{1-4}烷基)。

【0343】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中，當**n2**為1或2時，各$\mathbf{R^c}$當存在時獨立地選自由以下組成之群：（a）鹵基；（b）氰基；（c）C_{1-10}烷基；（g）C_{1-4}烷氧基；（h）C_{1-4}鹵烷氧基；（i）-S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；及-C(=O)(C_{1-10}烷基)。

【0344】在某些此等實施例中，各$\mathbf{R^c}$當存在時為鹵基（例如-F、-Br或-Cl）或氰基。舉例而言，$\mathbf{R^c}$可為-F。作為另一非限制性實例，$\mathbf{R^c}$可為-Cl。

【0345】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中，**Q**為NH。

【0346】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中，**Q**為N(C_{1-3}烷基)，其中該C_{1-3}烷基視情況經$\mathbf{R^a}$取代。

【0347】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中，**Q**為*-NH-(C_{1-3}伸烷基)，其中該星號表示與**W**之連接點。

【0348】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中，**W**為C(=O)。

【0349】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中，**W**為C(=C-NO_2)或C(=N-CN)。

【0350】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、

(I-4)（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中，**W**為$S(O)_2$、C(=S)或C(=N**R**^{d})。

【0351】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中，**Q**為NH；且**W**為C(=O)。

【0352】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中，**R**^{1a}、**R**^{1b}、**R**^{1c}及**R**^{1d}中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個**R**^{a}取代之C_{1-6}烷基；C_{2-6}烯基；C_{2-6}炔基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-$S(O)_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；-S(O)(=NH)(C_{1-4}烷基)；SF_5；-N**R**^{e}**R**^{f}；-OH；-$S(O)_{1-2}$(N**R'R''**)；-C_{1-4}硫代烷氧基；-NO_2；-C(=O)(C_{1-4}烷基)；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；及-C(=O)N(**R'**)(**R''**)。

【0353】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中，**R**^{1a}、**R**^{1b}、**R**^{1c}及**R**^{1d}中之各者為H。

【0354】在某些其他實施例中，**R**^{1a}、**R**^{1b}、**R**^{1c}及**R**^{1d}中之1-2者不為H；且**R**^{1a}、**R**^{1b}、**R**^{1c}及**R**^{1d}中之其餘各者為H。

【0355】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中，**R**^{1a}及**R**^{1d}中之各者獨立地選自由H及鹵基組成之群。舉例而言，**R**^{1a}及**R**^{1d}中之各者可為H。

【0356】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中，**R**^{1b}不為H；**R**^{1a}、**R**^{1c}及**R**^{1d}中之各者為H。

【0357】在某些此等實施例中，**R^{1b}**為鹵基（例如-F或-Cl（例如-F））。

【0358】在某些其他實施例中，**R^{1b}**選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基（例如$OCHF_2$）、-CN、-SF_5、C_{1-4}硫代烷氧基（例如SMe）及$S(O)_2(C_{1-4}$烷基)（例如$S(O)_2$Me）；且**R^{1a}**及**R^{1d}**中之各者為H。

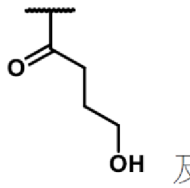
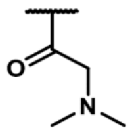
【0359】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中，**R^{1b}**及**R^{1c}**中之各者不為H；且**R^{1a}**及**R^{1d}**中之各者為H。

【0360】在某些此等實施例中，**R^{1c}**為鹵基（例如-F）；**R^{1b}**選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基（例如$OCHF_2$）、-CN、-SF_5、C_{1-4}硫代烷氧基（例如SMe）及$S(O)_2(C_{1-4}$烷基)（例如$S(O)_2$Me）；且**R^{1a}**及**R^{1d}**中之各者為H。

【0361】在某些其他實施例中，**R^{1b}**及**R^{1c}**中之各者為獨立選擇之鹵基。舉例而言，**R^{1b}**及**R^{1c}**中之各者為-F。

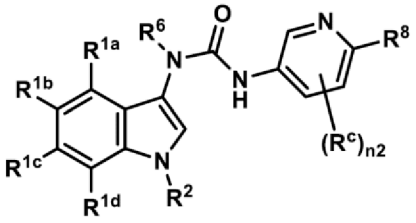
【0362】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中，**R^{2}**為H。

【0363】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中，**R^{2}**為視情況經1-3個獨立選擇之**R^{a}**取代之-C(O)(C_{1-6}烷基)；或視情況經1-3個獨立選擇之**R^{a}**取代之-$S(O)_{1-2}(C_{1-4}$烷基)（例如$S(O)_2$Me）。

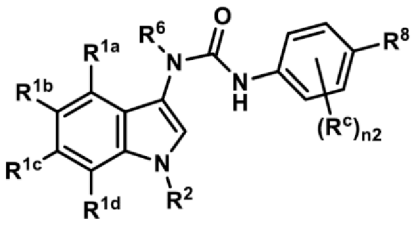
【0364】作為前述實施例之非限制性實例，**R^{2}**可選自由以下組成之群：C(=O)Me、$S(O)_2$Me、  及  。

【0365】在式**(I-1)**（例如**I-1-1**）、**(I-2)**（例如**I-2-1**）、**(I-3)**（例如**I-3-1**）、**(I-4)**（例如**I-4-1**）、**(I-5)**（例如**I-5-1**）、**(I-6)**（例如**I-6-1**）或**(I-7)**之某些實施例中，R^6為H。

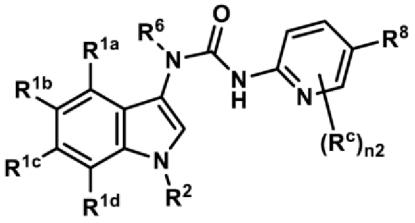
【0366】在某些實施例中，式**(I)**化合物為式**(I-1a)**、**(I-2a)**、**(I-3a)**、**(I-4a)**、**(I-5a)**或**(I-6a)**化合物：



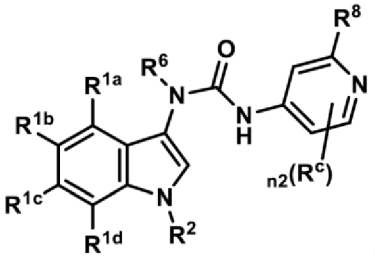
(I-1a)



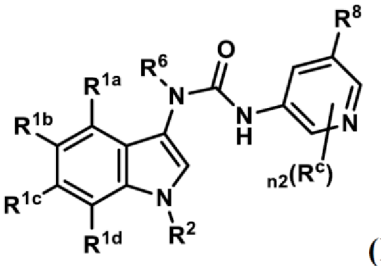
(I-2a)



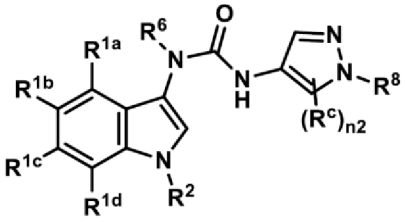
(I-3a)



(I-4a)



(I-5a)



(I-6a)

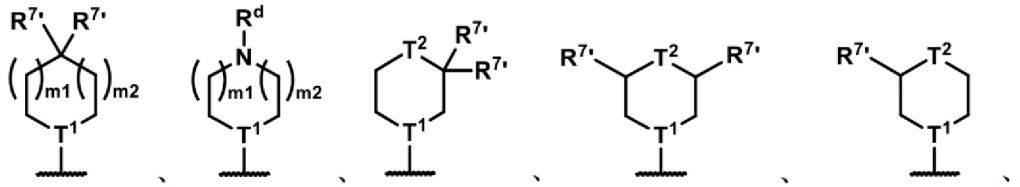
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

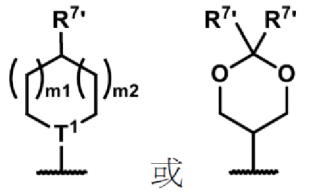
$\mathbf{R^{1a}}$、$\mathbf{R^{1b}}$、$\mathbf{R^{1c}}$、$\mathbf{R^{1d}}$中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

n2為0、1或2；

各$\mathbf{R^c}$當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}烷氧基；

$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：



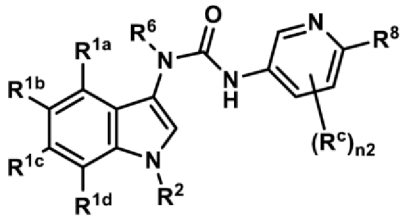


或

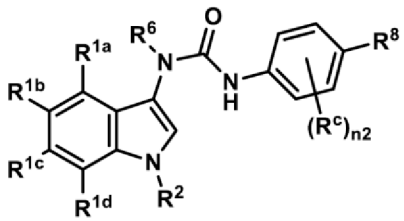
，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2；T^1為CH或N；且T^2為CH_2、NH、NR^d或O；

- 6-12個環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代；及
- 螺環C_{6-12}環烷基，其視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代。

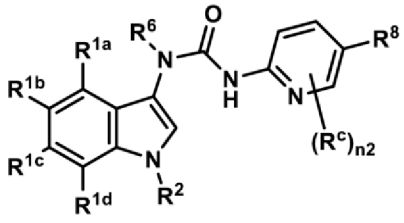
【0367】在某些實施例中，式**(I)**化合物為式**(I-1a)**、**(I-2a)**或**(I-3a)**化合物：



(I-1a)



(I-2a)



(I-3a)

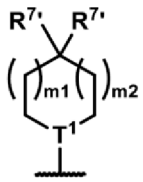
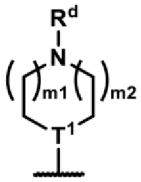
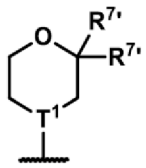
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個R^a取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

n2為0、1或2；

各$\mathbf{R^c}$當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}烷氧基；

$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：

-  、  或  、，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2，且$\mathbf{T^1}$為CH或N；及
- 6-12個環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

【0368】在某些實施例中，化合物具有式**(I-1a)**。在某些實施例中，化合物具有式**(I-2a)**。在某些實施例中，化合物具有式**(I-3a)**。

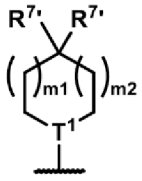
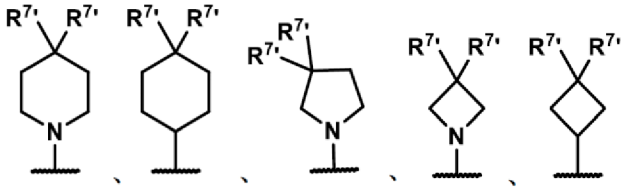
【0369】在式**(I-1a)**、**(I-2a)**、**(I-3a)**、**(I-4a)**、**(I-5a)**或**(I-6a)**之某些實施例中，$\mathbf{R^2}$為H。在式**(I-1a)**、**(I-2a)**、**(I-3a)**、**(I-4a)**、**(I-5a)**或**(I-6a)**之某些實施例中，$\mathbf{R^6}$為H。

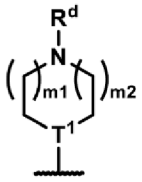
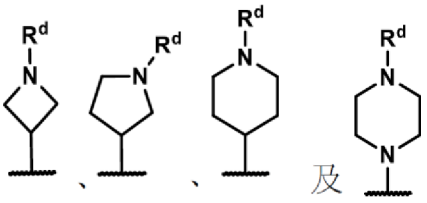
【0370】在式**(I-1a)**、**(I-2a)**、**(I-3a)**、**(I-4a)**、**(I-5a)**或**(I-6a)**之某些實施例中，**n2**為1；且$\mathbf{R^c}$位於$\mathbf{R^8}$之鄰位。在某些實施例中，$\mathbf{R^c}$為鹵基，諸如-Cl。在某些實施例中，$\mathbf{R^c}$為C_{1-3}烷基，諸如甲基。

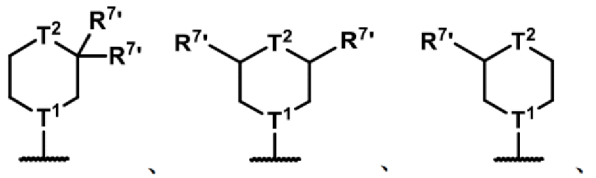
【0371】在式**(I-1a)**、**(I-2a)**、**(I-3a)**、**(I-4a)**、**(I-5a)**或**(I-6a)**之某些實施例中，$\mathbf{R^{1a}}$及$\mathbf{R^{1d}}$為H；且$\mathbf{R^{1c}}$為H或鹵基。

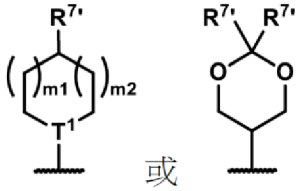
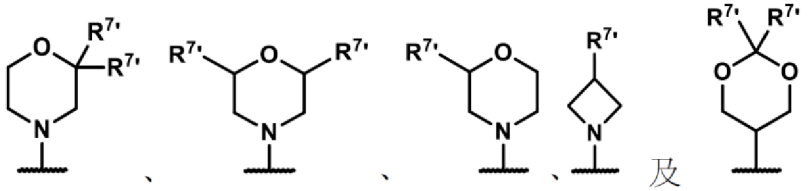
【0372】在式**(I-1a)**、**(I-2a)**、**(I-3a)**、**(I-4a)**、**(I-5a)**或**(I-6a)**之某些實施例中，$\mathbf{R^{1b}}$為鹵基，諸如-F或-Cl。在式**(I-1a)**、**(I-2a)**或**(I-3a)**之某些實施例中，$\mathbf{R^{1b}}$為C_{1-6}烷基或C_{1-4}鹵烷基，諸如甲基或$-CHF_2$。

【0373】在式**(I-1a)**、**(I-2a)**、**(I-3a)**、**(I-4a)**、**(I-5a)**或**(I-6a)**之某些實施例

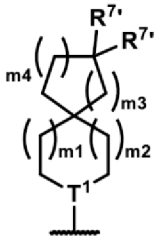
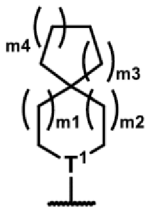
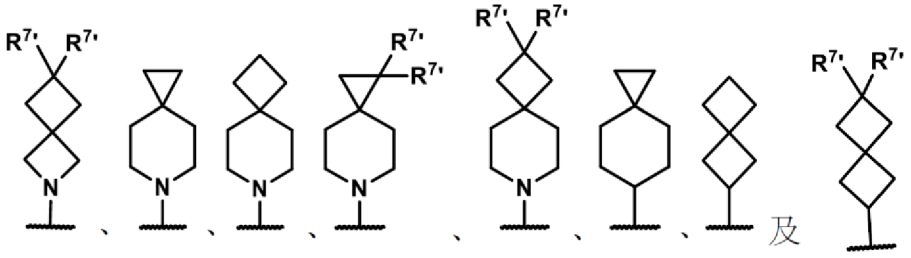
中，R^8為  ，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2，且T^1為CH或N。舉例而言，R^8可選自由以下組成之群：  。

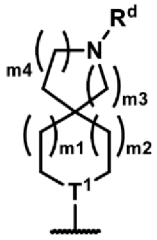
【0374】在式**(I-1a)**、**(I-2a)**、**(I-3a)**、**(I-4a)**、**(I-5a)**或**(I-6a)**之某些實施例中，R^8為  ，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2，且T^1為CH或N。舉例而言，R^8可選自由以下組成之群：  。

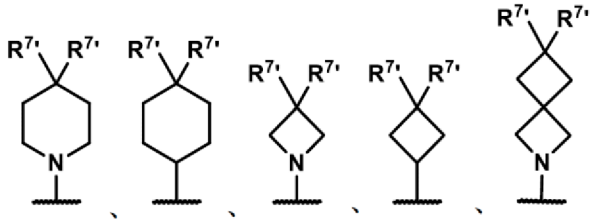
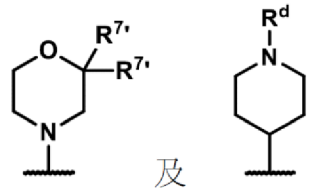
【0375】在式**(I-1a)**、**(I-2a)**、**(I-3a)**、**(I-4a)**、**(I-5a)**或**(I-6a)**之某些實施例中，R^8選自由以下組成之群： 

 或，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2，T^1為CH或N；且T^2為CH_2、NH、NR^d或O。舉例而言，R^8可選自由以下組成之群：  。

【0376】在式**(I-1a)**、**(I-2a)**、**(I-3a)**、**(I-4a)**、**(I-5a)**或**(I-6a)**之某些實施例

中，**R**[8]為  或  ，其中**m1**、**m2**、**m3**及**m4**獨立地為0、1或2，其限制條件為**m1+m2+m3+m4** ≤ 6，且**T**[1]為CH或N。舉例而言，**R**[8]可選自由以下組成之群：  。

【0377】在式**(I-1a)**、**(I-2a)**、**(I-3a)**、**(I-4a)**、**(I-5a)**或**(I-6a)**之某些實施例中，**R**[8]為  ，其中**m1**、**m2**、**m3**及**m4**獨立地為0、1或2，其限制條件為**m1+m2+m3+m4** ≤ 6，且**T**[1]為CH或N。舉例而言，**R**[8]可為 。

【0378】在式**(I-1a)**、**(I-2a)**、**(I-3a)**、**(I-4a)**、**(I-5a)**或**(I-6a)**之某些實施例中，**R**[8]選自由以下組成之群：  、  及 。

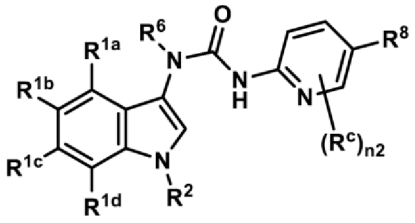
【0379】在式**(I-1a)**、**(I-2a)**、**(I-3a)**、**(I-4a)**、**(I-5a)**或**(I-6a)**之某些實施例中，各**R**[7']獨立地選自由C_{1-3}烷基；C_{1-3}鹵烷基；及鹵基組成之群，諸如其中各

$R^{7'}$獨立地選自由甲基、CF_3及-F組成之群；且R^d為視情況經1-3個獨立選擇之鹵基（諸如-F）取代之C_{1-6}烷基，諸如C_{2-4}烷基。

【0380】在式**(I-1a)**、**(I-2a)**、**(I-3a)**、**(I-4a)**、**(I-5a)**或**(I-6a)**之某些實施例中，各$R^{7'}$獨立地選自由C_{1-3}烷基及鹵基，諸如甲基及-F組成之群。

【0381】在式**(I-1a)**、**(I-2a)**、**(I-3a)**、**(I-4a)**、**(I-5a)**或**(I-6a)**之某些實施例中，R^d為視情況經1-3個獨立選擇之鹵基（諸如-F）取代之C_{1-6}烷基，諸如C_{2-4}烷基。

【0382】在某些實施例中，式**(I)**化合物為式**(I-3a)**化合物：



(I-3a)

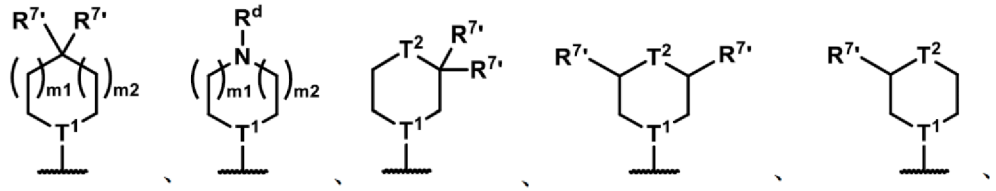
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

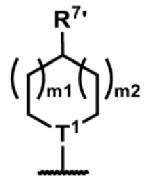
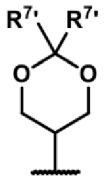
R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個R^a取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

n2為0、1或2；

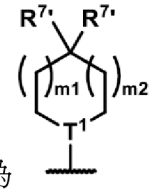
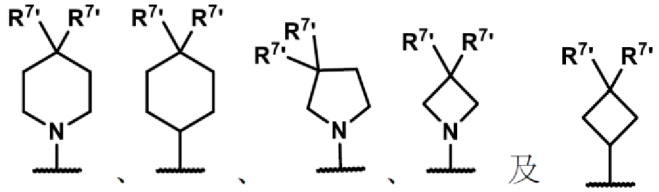
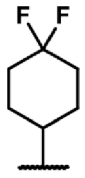
各R^c當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}烷氧基；

R^8選自由以下組成之群：

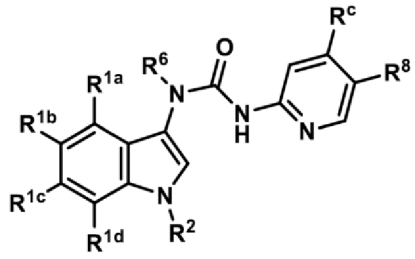
- 


或

，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2；T^1為CH或N；且T^2為CH_2、NH、NR^d或O；

- 6-12個環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代；及
- 螺環C_{6-12}環烷基，其視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代。

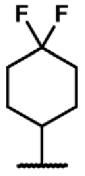
【0383】在式**(I-3a)**之某些實施例中，R^8為

；且視情況其中各$R^{7'}$為獨立選擇之鹵基，諸如-F。在某些此等實施例中，R^8選自由以下組成之群：

，且視情況其中各$R^{7'}$為-F。舉例而言，R^8可為

。

【0384】在式**(I-3a)**之某些實施例中，R^{1a}及R^{1d}為H；R^{1b}為鹵基，諸如-F；R^{1c}為-H或鹵基，諸如-H或-F；且R^2為H。

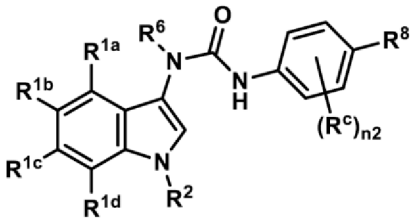
【0385】在式**(I-3a)**之某些實施例中，化合物具有式**(I-3a-1)**：

。

【0386】在式**(I-3a)**或式**(I-3a-1)**之某些實施例中，R^c為鹵基，諸如-F或-

Cl。

【0387】在式**(I-3a)**或式**(I-3a-1)**之某些實施例中，R^8為  ；及/或R^{1a}及R^{1d}為H；及/或R^{1b}為-F；及/或R^{1c}為-H或-F；及/或R^2為H；及/或R^c為鹵基。

【0388】在某些實施例中，式**(I)**化合物為式**(I-2a)**化合物：



(I-2a)

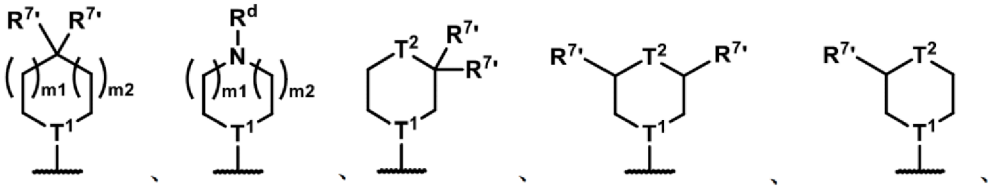
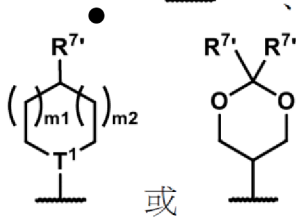
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個R^a取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

n2為0、1或2；

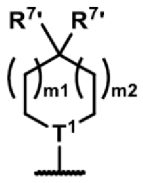
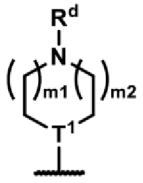
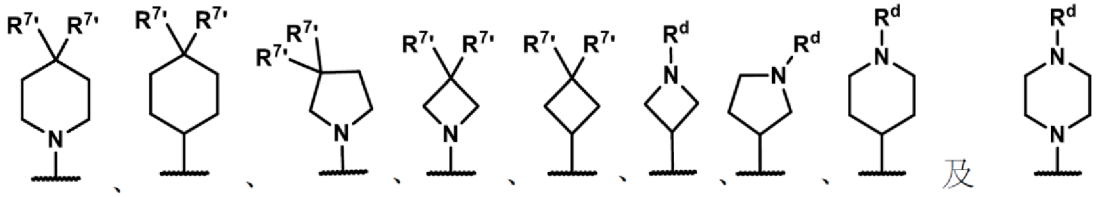
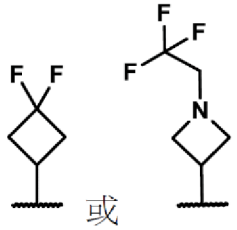
各R^c當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}烷氧基；

R^8選自由以下組成之群：

-  、  或，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2；T^1為CH或N；且T^2為CH_2、NH、NR^d或O；
- 6-12個環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、

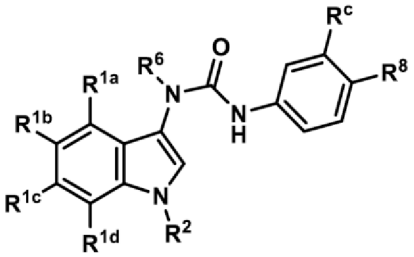
N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代；及

- 螺環C_{6-12}環烷基，其視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

【0389】在式**(I-2a)**之某些實施例中，$\mathbf{R^8}$為  或  ；且視情況其中各$\mathbf{R^{7'}}$為獨立選擇之鹵基，諸如-F；且視情況其中$\mathbf{R^d}$為經1-3個獨立選擇之鹵基（諸如-F）取代之C_{2-4}烷基。在某些此等實施例中，$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：  及 ；且視情況其中各$\mathbf{R^{7'}}$為-F；且視情況其中$\mathbf{R^d}$為經1-3個-F取代之C_{2-4}烷基。舉例而言，$\mathbf{R^8}$可為  或 。

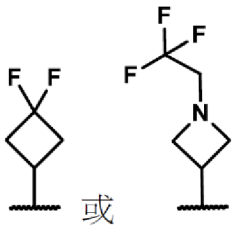
【0390】在式**(I-2a)**之某些實施例中，$\mathbf{R^{1a}}$、$\mathbf{R^{1d}}$及$\mathbf{R^{1c}}$各為H；$\mathbf{R^{1b}}$為-H或鹵基，諸如-H、-Cl或-F；且$\mathbf{R^2}$為H。

【0391】在式**(I-2a)**之某些實施例中，化合物具有式**(I-2a-1)**：

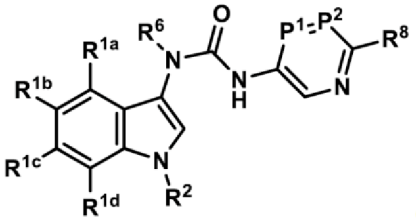


。

【0392】在式**(I-2a)**或**(I-2a-1)**之某些實施例中，$\mathbf{R^c}$為鹵基。

【0393】 在式**(I-2a)**或**(I-2a-1)**之某些實施例中，**R**[8]為  或 ；及/或**R**[1a]、**R**[1d]及**R**[1c]為H；及/或**R**[1b]為-H、-Cl或-F；及/或**R**[2]為H；及/或**R**[c]為鹵基。

【0394】 在某些實施例中，式**(I)**化合物為式**(I-7a)**化合物：



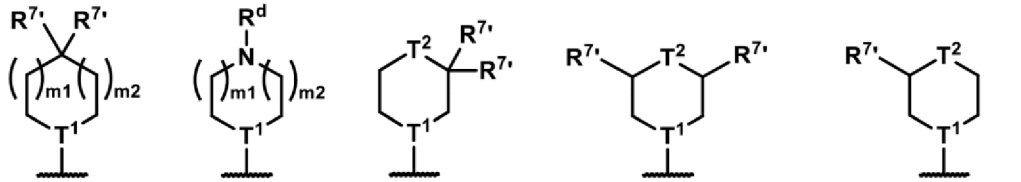
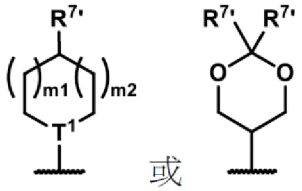
(I-7a)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

P[1]及**P**[2]中之一者為N；且**P**[1]及**P**[2]中之另一者為CH；

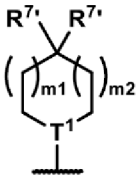
R[1a]、**R**[1b]、**R**[1c]、**R**[1d]中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個**R**[a]取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

R[8]選自由以下組成之群：

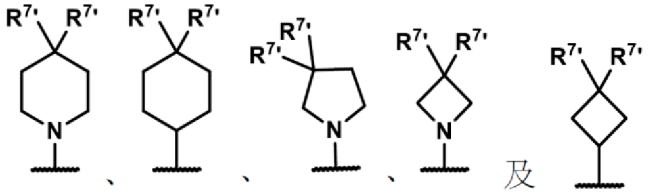
-  、  或 ，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2；**T**[1]為CH或N；且**T**[2]為CH_2、NH、N**R**[d]或O；

- 6-12個環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R**[d])、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之**R**[7']取代；及

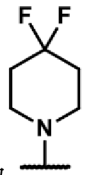
- 螺環C_{6-12}環烷基，其視情況經1-4個獨立選擇之**R$^{7'}$**取代。



【0395】在式**(I-7a)**之某些實施例中，**R^{8}**為 ；且視情況其中各**R$^{7'}$**為獨立選擇之鹵基，諸如-F。在某些此等實施例中，**R^{8}**選自由以下組成之群：

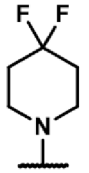


；且視情況其中各**R$^{7'}$**為-F。舉例而言，**R^{8}**為 。

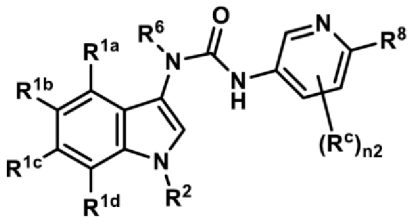


【0396】在式**(I-7a)**之某些實施例中，**R^{1a}**、**R^{1d}**及**R^{1c}**為H；**R^{1b}**為鹵基，諸如-Cl；且**R^{2}**為H。

在式**(I-7a)**之某些實施例中，**R^{8}**為 ；及/或**R^{1a}**、**R^{1d}**及**R^{1c}**為H；及/或**R^{1b}**為-Cl；及/或**R^{2}**為H。



【0397】在某些實施例中，式**(I)**化合物為式**(I-1a)**化合物：



(I-1a)

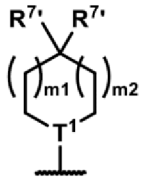
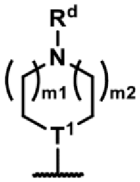
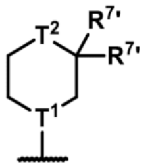
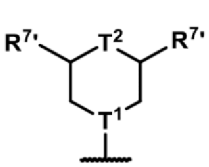
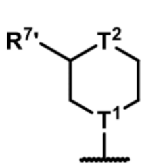
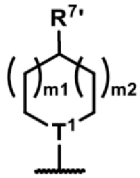
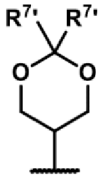
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

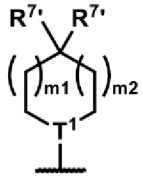
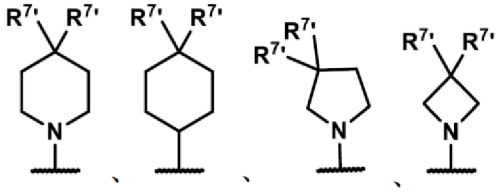
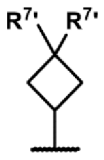
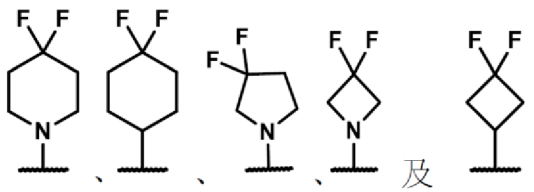
R^{1a}、**R^{1b}**、**R^{1c}**、**R^{1d}**中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個**R^{a}**取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

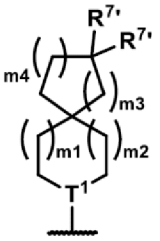
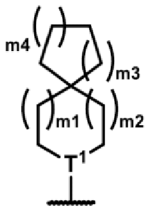
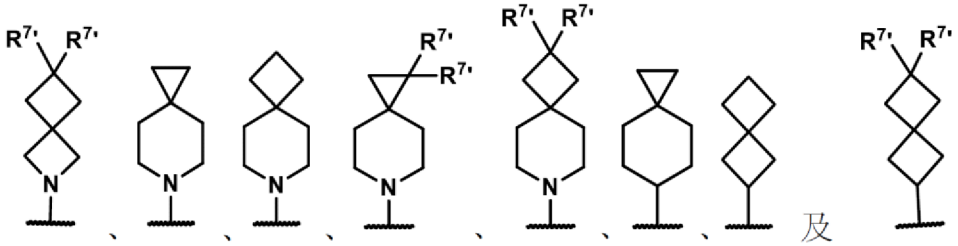
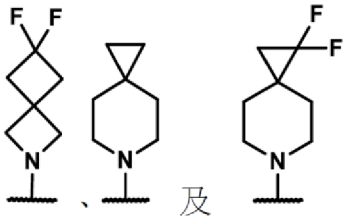
n2為0、1或2；

各$\mathbf{R^c}$當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}烷氧基；

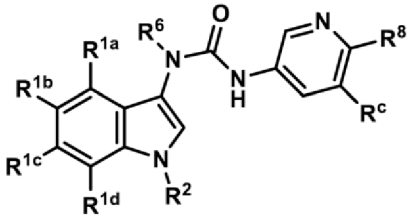
$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：

-  、  、  、  、  、  或  ，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2；$\mathbf{T^1}$為CH或N；且$\mathbf{T^2}$為CH_2、NH、N$\mathbf{R^d}$或O；
- 6-12個環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代；及
- 螺環C_{6-12}環烷基，其視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

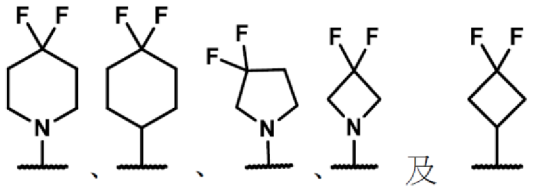
【0398】在式**(I-1a)**之某些實施例中，$\mathbf{R^8}$為  ；且視情況其中各$\mathbf{R^{7'}}$為獨立選擇之鹵基，諸如-F。在某些此等實施例中，$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：  及  ；且視情況其中各$\mathbf{R^{7'}}$為-F。舉例而言，$\mathbf{R^8}$可選自由以下組成之群：  。

【0399】在式**(I-1a)**之某些實施例中，**R^8**為  或  ，其中：**m1**、**m2**、**m3**及**m4**獨立地為0、1或2，其限制條件為**m1+m2+m3+m4** ≤ 6；**T^1**為CH或N；且各**$R^{7'}$**獨立地選自由以下組成之群：C_{1-3}烷基；C_{1-3}鹵烷基；及鹵基，諸如甲基、CF_3及-F。在某些此等實施例中，**R^8**選自由以下組成之群：  及 ；且視情況其中各**$R^{7'}$**為-F。舉例而言，**R^8**可選自由以下組成之群：  。

【0400】在式**(I-1a)**之某些實施例中，**R^{1a}**及**R^{1d}**為H；**R^{1b}**為鹵基，諸如-F或-Cl；**R^{1c}**為-H或鹵基，諸如-H、-F或-Cl；且**R^2**為H。

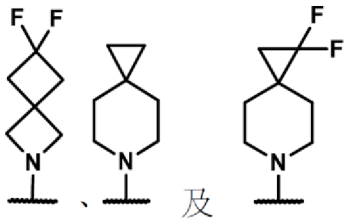
【0401】在式**(I-1a)**之某些實施例中，化合物具有式**(I-1a-1)**：  。

【0402】在式**(I-1a)**或**(I-1a-1)**之某些實施例中，**R^c**為鹵基，諸如-F或-Cl。

【0403】在式**(I-1a)**或**(I-1a-1)**之某些實施例中，**R^8**選自由以下組成之群：  ；及/或**R^{1a}**及**R^{1d}**為H；及/或**R^{1b}**為-F或-Cl；及/

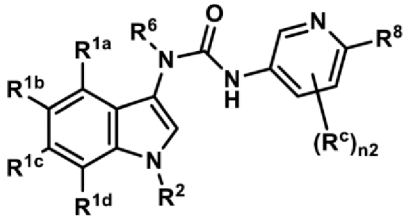
或**R**^{1c}為-H、-F或-Cl；及/或**R**^{2}為H；及/或**R**^{c}為鹵基。

【0404】在式**(I-1a)**或**(I-1a-1)**之某些實施例中，**R**^{8}選自由以下組成之群：



；及/或**R**^{1a}及**R**^{1d}為H；及/或**R**^{1b}為-F或-Cl；及/或**R**^{1c}為-H、-F或-Cl；及/或**R**^{2}為H；及/或**R**^{c}為鹵基。

【0405】在某些實施例中，式**(I)**化合物為式**(I-1a)**化合物：



(I-1a)

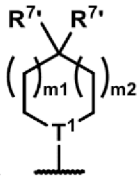
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{1a}、**R**^{1b}、**R**^{1c}、**R**^{1d}中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個**R**^{a}取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

R^{2}為H；

n2為0、1或2；

各**R**^{c}當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}烷氧基；

R^{8}為  ，其中：

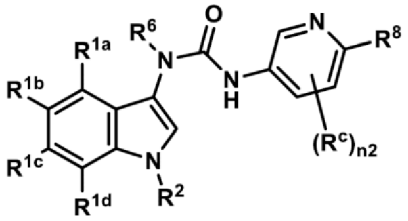
m1及**m2**獨立地為0、1或2；

T^{1}為CH或N；且

各**R**$^{7'}$獨立地選自由以下組成之群：C_{1-3}烷基；C_{1-3}鹵烷基；及鹵基，諸如

甲基、CF_3及-F。

【0406】在某些此等實施例中，化合物為式**(I-1a)**化合物：



(I-1a)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

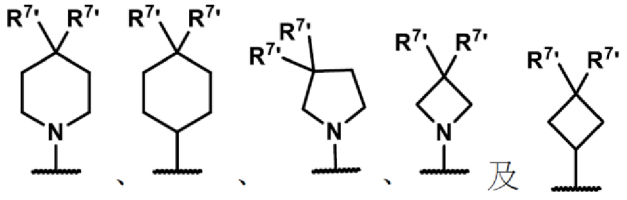
R^{1a}及**R^{1d}**為H；

R^{1b}及**R^{1c}**中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個**R^a**取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

R^2為H；

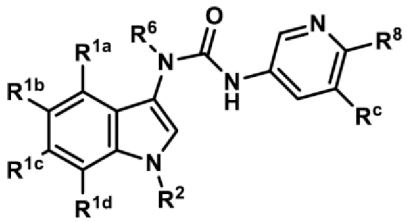
n2為0、1；

R^c當存在時選自由鹵基及氰基組成之群；

R^8選自由以下組成之群：  ；且

各**$R^{7'}$**獨立地為鹵基或C_{1-3}烷基，諸如-F或C_{1-3}烷基。

【0407】在某些前述實施例中，化合物為式**(I-1a-1)**化合物：



(I-1a-1)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

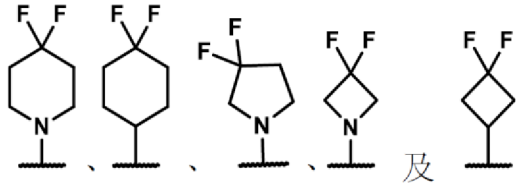
R^{1a}及**R^{1d}**為H；

R^{1b}為鹵基；

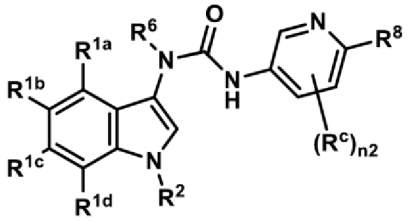
R^{1c}為H或鹵基；

R^2為H；

R^c選自由以下組成之群：-F、-Cl、-Br及氰基；且

R^8選自由以下組成之群：  。

【0408】在某些實施例中，式**(I)**化合物為式**(I-1a)**化合物：



(I-1a)

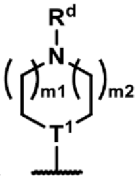
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個R^a取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

R^2為H；

n2為0、1或2；

各R^c當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}烷氧基；

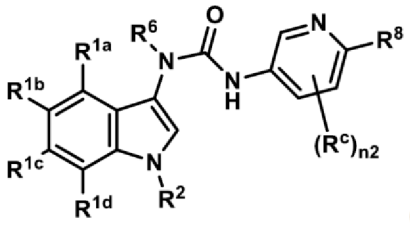
R^8為  ，其中：

m1及**m2**獨立地為0、1或2；

T^1為CH或N；且

R^d為視情況經1-3個獨立選擇之鹵基（諸如-F）取代之C_{1-6}烷基，諸如C_{2-4}烷基。

【0409】在某些此等實施例中，化合物為式**(I-1a)**化合物：



(I-1a)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

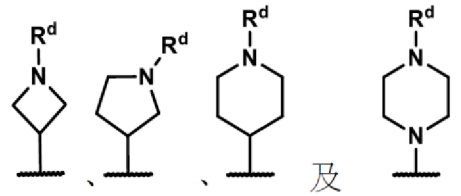
R^{1a}及**R**^{1d}為H；

R^{1b}及**R**^{1c}中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個**R**^{a}取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

R^{2}為H；

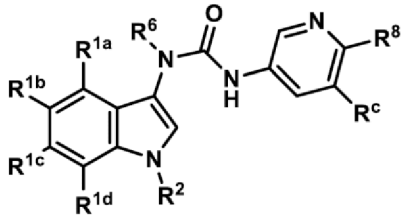
n2為0、1；

R^{c}當存在時選自由鹵基及氰基組成之群；

R^{8}選自由以下組成之群：  ；且

R^{d}為視情況經1-3個獨立選擇之鹵基（諸如-F）取代之C_{2-4}烷基。

【0410】在某些前述實施例中，化合物為式**(I-1a-1)**化合物：



(I-1a-1)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

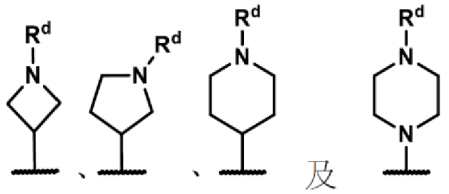
R^{1a}及**R**^{1d}為H；

R^{1b}為鹵基；

R^{1c}為H或鹵基；

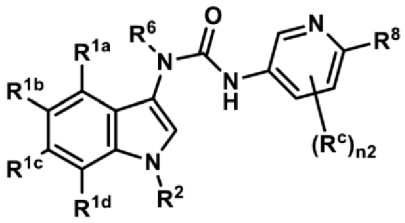
R^{2}為H；

R^c選自由以下組成之群：-F、-Cl、-Br及氰基；

R^8選自由以下組成之群：  ；且

R^d為經1-3個獨立選擇之鹵基（諸如-F）取代之C_{2-4}烷基。

【0411】在某些實施例中，式**(I)**化合物為式**(I-1a)**化合物：



(I-1a)

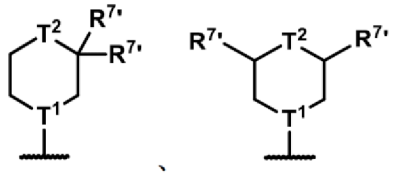
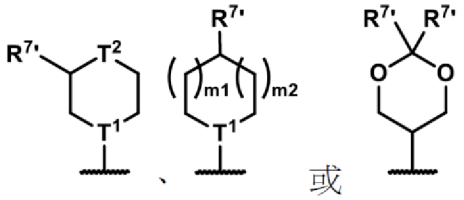
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個R^a取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

R^2為H；

n2為0、1或2；

各R^c當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}烷氧基；

R^8選自由以下組成之群：  、  或，其中：

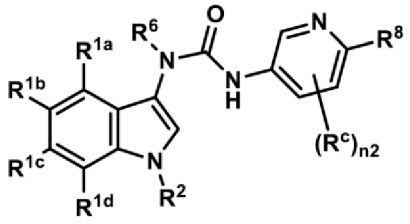
m1及**m2**獨立地為0、1或2；

T^1為CH或N；

$\mathbf{T^2}$為CH_2、NH、$N\mathbf{R^d}$或O；且

各$\mathbf{R^{7'}}$獨立地選自由C_{1-3}烷基及C_{1-3}鹵烷基組成之群。

【0412】在某些此等實施例中，化合物為式**(I-1a)**化合物：



(I-1a)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

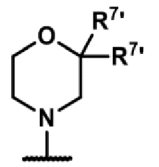
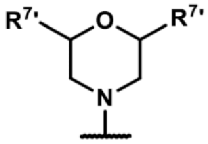
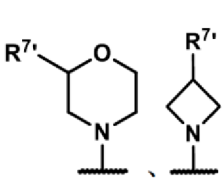
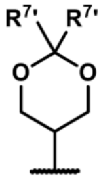
$\mathbf{R^{1a}}$及$\mathbf{R^{1d}}$為H；

$\mathbf{R^{1b}}$及$\mathbf{R^{1c}}$中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

$\mathbf{R^2}$為H；

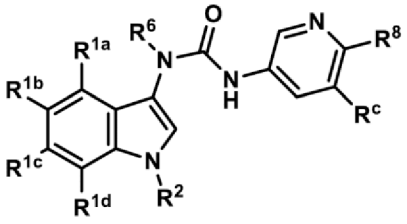
n2為0、1；

$\mathbf{R^c}$當存在時選自由鹵基及氰基組成之群；

$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：  、  、  、及  ；且

各$\mathbf{R^{7'}}$獨立地選自由C_{1-3}烷基及C_{1-3}鹵烷基組成之群。

【0413】在某些前述實施例中，化合物為式**(I-1a-1)**化合物：



(I-1a-1)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

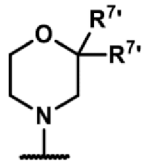
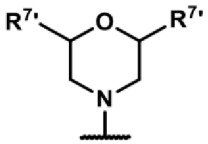
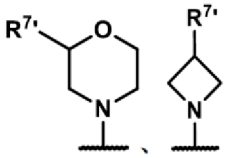
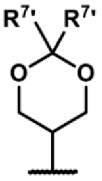
R^{1a}及**R**^{1d}為H；

R^{1b}為鹵基；

R^{1c}為H或鹵基；

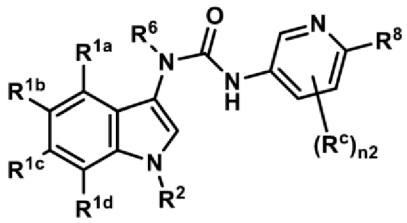
R^{2}為H；

R^{c}選自由以下組成之群：-F、-Cl、-Br及氰基；

R^{8}選自由以下組成之群：  、  、  、  及；且

各**R**$^{7'}$獨立地選自由C_{1-3}烷基及C_{1-3}鹵烷基組成之群。

【0414】在某些實施例中，式**(I)**化合物為式**(I-1a)**化合物：



(I-1a)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

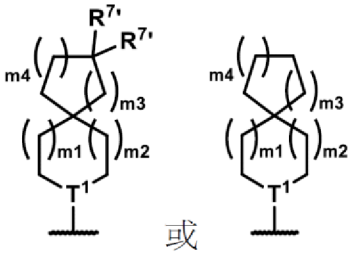
R^{1a}、**R**^{1b}、**R**^{1c}、**R**^{1d}中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個**R**^{a}取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

R^{2}為H；

n2為0、1或2；

各**R**^{c}當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}烷

氧基；

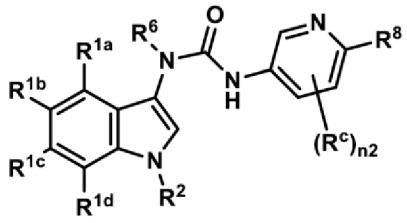
R⁸為  或 ，其中：

m1、**m2**、**m3**及**m4**獨立地為0、1或2，其限制條件為**m1+m2+m3+m4** ≤ 6；

T¹為CH或N；且

各**R⁷'**獨立地選自由以下組成之群：C_{1-3}烷基；C_{1-3}鹵烷基；及鹵基，諸如甲基、CF_3及-F。

【0415】在某些此等實施例中，化合物為式**(I-1a)**化合物：



(I-1a)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

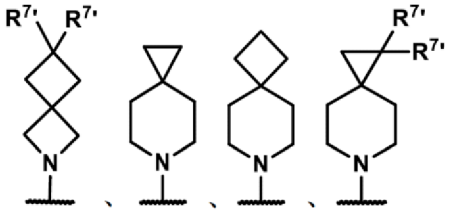
R^1a及**R^1d**為H；

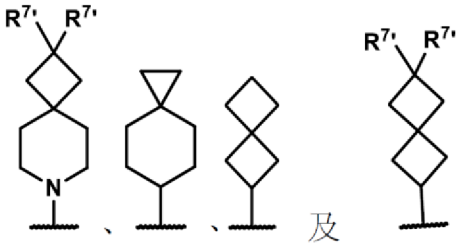
R^1b及**R^1c**中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個**R^a**取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

R²為H；

n2為0、1；

R^c當存在時選自由鹵基及氰基組成之群；

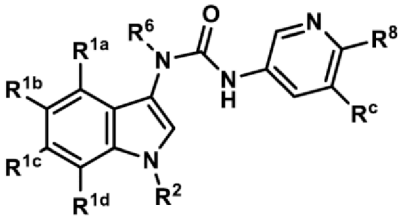
R⁸選自由以下組成之群：  、



；且

各**R$^{7'}$**獨立地選自由C_{1-3}烷基及鹵基，諸如甲基及-F組成之群。

【0416】在某些前述實施例中，化合物為式**(I-1a-1)**化合物：



(I-1a-1)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

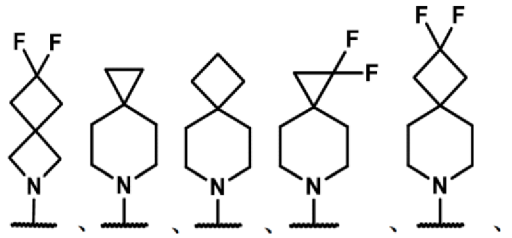
R^{1a}及**R^{1d}**為H；

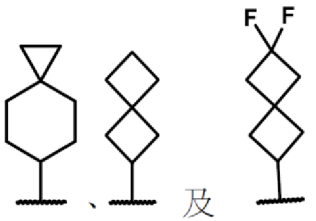
R^{1b}為鹵基；

R^{1c}為H或鹵基；

R^{2}為H；

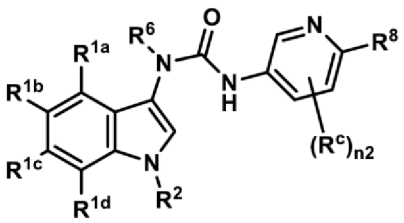
R^{c}選自由以下組成之群：-F、-Cl、-Br及氰基；且

R^{8}選自由以下組成之群： 



。

【0417】在某些實施例中，式**(I)**化合物為式**(I-1a)**化合物：



(I-1a)

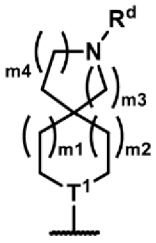
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{1a}、**R^{1b}**、**R^{1c}**、**R^{1d}**中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個**R^a**取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

R^2為H；

n2為0、1或2；

各**R^c**當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}烷氧基；

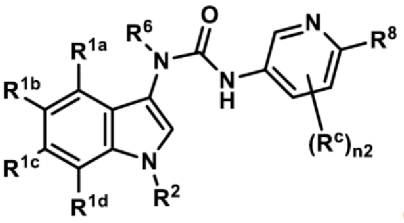
R^8為  ，其中：

m1、**m2**、**m3**及**m4**獨立地為0、1或2，其限制條件為**m1+m2+m3+m4** ≤ 6；

T^1為CH或N；且

R^d為視情況經1-3個獨立選擇之鹵基（諸如-F）取代之C_{1-6}烷基，諸如C_{2-4}烷基。

【0418】在某些此等實施例中，化合物為式**(I-1a)**化合物：



(I-1a)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{R^{1a}}$及$\mathbf{R^{1d}}$為H；

$\mathbf{R^{1b}}$及$\mathbf{R^{1c}}$中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個$\mathbf{R^{a}}$取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

$\mathbf{R^{2}}$為H；

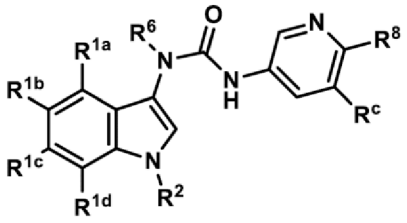
n2為0、1；

$\mathbf{R^{c}}$當存在時選自由鹵基及氰基組成之群；

$\mathbf{R^{8}}$為 ；且

$\mathbf{R^{d}}$為視情況經1-3個獨立選擇之鹵基（諸如-F）取代之C_{2-4}烷基。

【0419】在某些前述實施例中，化合物為式**(I-1a-1)**化合物：



(I-1a-1)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{R^{1a}}$及$\mathbf{R^{1d}}$為H；

$\mathbf{R^{1b}}$為鹵基；

$\mathbf{R^{1c}}$為H或鹵基；

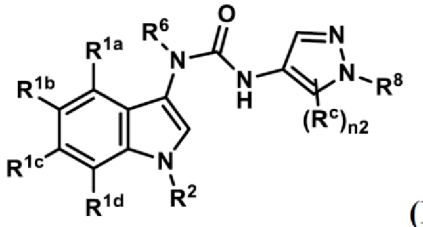
$\mathbf{R^{2}}$為H；

$\mathbf{R^{c}}$選自由以下組成之群：-F、-Cl、-Br及氰基；且

$\mathbf{R^{8}}$為 ；且

R^{d}為經1-3個獨立選擇之鹵基（諸如-F）取代之C_{2-4}烷基。

【0420】 在某些實施例中，式**(I)**化合物為式**(I-6a)**化合物：



(I-6a)

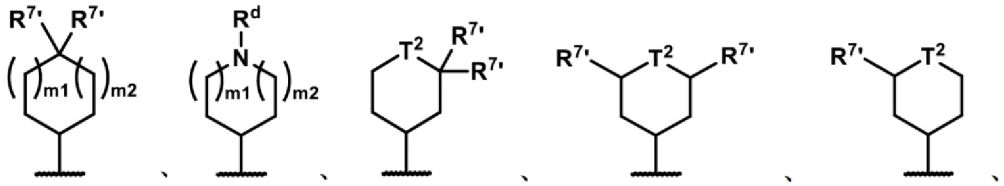
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

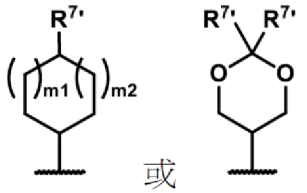
R^{1a}、**R^{1b}**、**R^{1c}**、**R^{1d}**中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個**R^{a}**取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

n2為0、1或2；

各**R^{c}**當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}烷氧基；

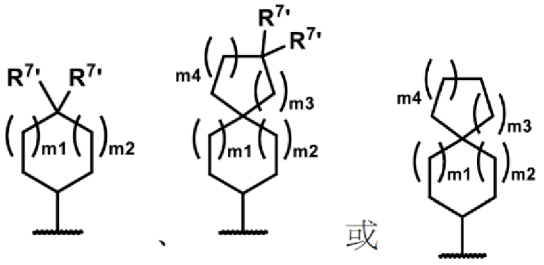
R^{8}選自由以下組成之群：



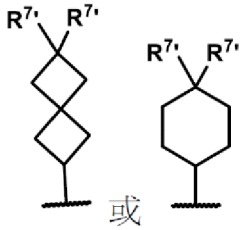
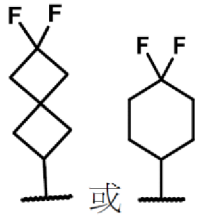
- 
或，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2；且**T^{2}**為CH_2、NH、N**R^{d}**或O；

- 6-12個環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R^{d}**)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之**R$^{7'}$**取代；及

- 螺環C_{6-12}環烷基，其視情況經1-4個獨立選擇之**R$^{7'}$**取代。

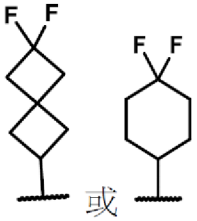
在式**(I-6a)**之某些實施例中，**R^8**為  ，其中：**m1**、**m2**、**m3**及**m4**獨立地為0、1或2，其限制條件為**m1+m2+m3+m4** ≤ 6；且

各**$R^{7'}$**獨立地選自由以下組成之群：C_{1-3}烷基；C_{1-3}鹵烷基；及鹵基，諸如甲基、CF_3及-F。

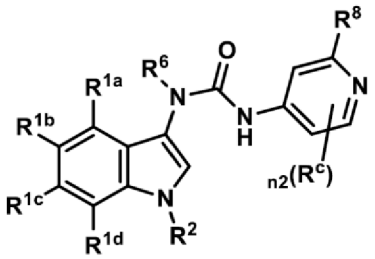
【0421】 在某些此等實施例中，**R^8**為  。舉例而言，**R^8**可為  。

【0422】 在式**(I-6a)**之某些實施例中，**R^{1a}**、**R^{1d}**及**R^{1c}**為H；**R^{1b}**為鹵基，諸如-Cl；且**R^2**為H。

【0423】 在式**(I-6a)**之某些實施例中，**n2**為0。

【0424】 在式**(I-6a)**之某些實施例中，**n2**為0；及/或**R^8**為  ；及/或**R^{1a}**、**R^{1d}**及**R^{1c}**為H；及/或**R^{1b}**為-Cl；及/或**R^2**為H。

【0425】 在某些實施例中，式**(I)**化合物為式**(I-4a)**化合物：



(I-4a)

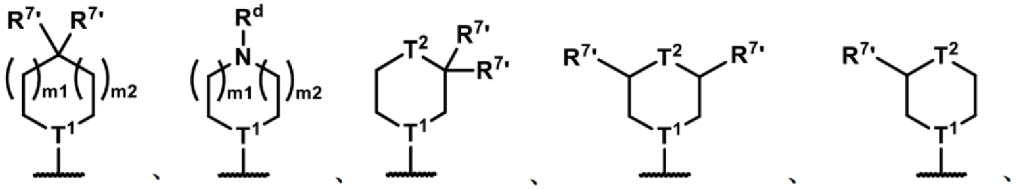
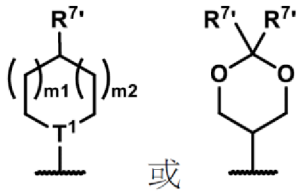
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

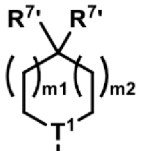
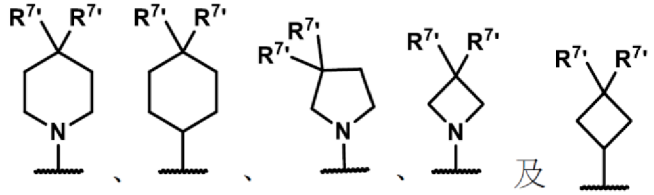
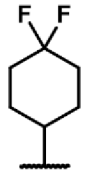
R^{1a}、**R^{1b}**、**R^{1c}**、**R^{1d}**中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個**R^a**取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

n2為0、1或2；

各**R^c**當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}烷氧基；

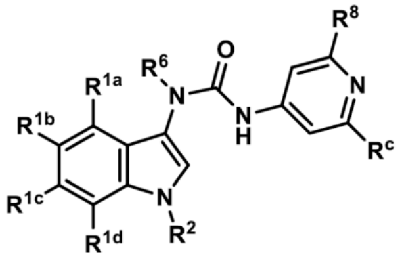
R^8選自由以下組成之群：

- 

或，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2；**T^1**為CH或N；且**T^2**為CH_2、NH、N**R^d**或O；
- 6-12個環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R^d**)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之**$R^{7'}$**取代；及
- 螺環C_{6-12}環烷基，其視情況經1-4個獨立選擇之**$R^{7'}$**取代。

【0426】在式**(I-4a)**之某些實施例中，R^8為  ；且視情況其中各$R^{7'}$為獨立選擇之鹵基，諸如-F。在某些此等實施例中，R^8選自由以下組成之群：  ；且視情況其中各$R^{7'}$為-F。舉例而言，R^8可為  。

【0427】在式**(I-4a)**之某些實施例中，R^{1a}及R^{1d}為H；R^{1b}為鹵基，諸如-F或-Cl；R^{1c}為H或鹵基，諸如-H或-F；且R^2為H。

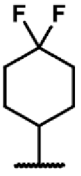
【0428】在式**(I-4a)**之某些實施例中，**n2**為1；且化合物具有式**(I-4a-1)**：



。

【0429】在式**(I-4a)**或式**(I-4a-1)**之某些實施例中，R^c為鹵基。

【0430】在式**(I-4a)**之某些實施例中，**n2**為0。

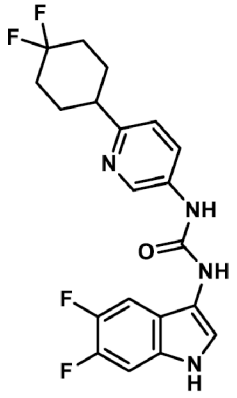
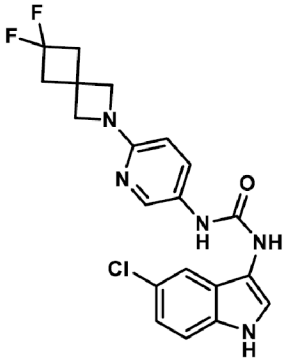
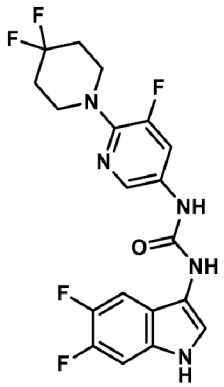
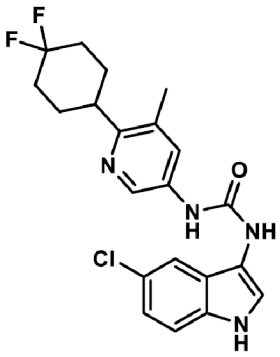
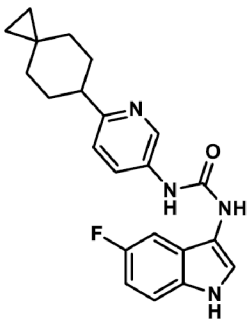
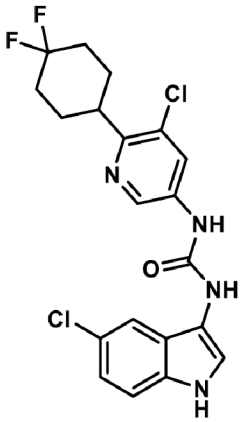
【0431】在式**(I-4a)**或式**(I-4a-1)**之某些實施例中，R^8為  ；及/或R^{1a}及R^{1d}為H；及/或R^{1b}為-F或-Cl；及/或R^{1c}為-H或-F；及/或R^2為H。

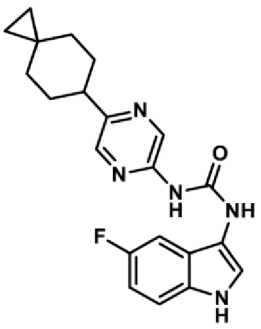
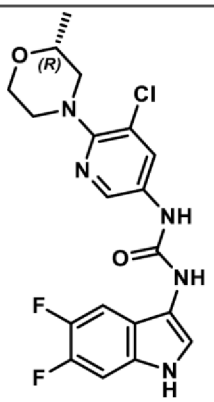
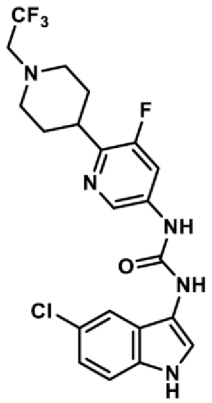
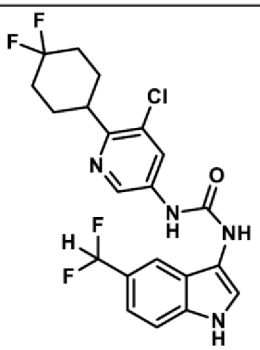
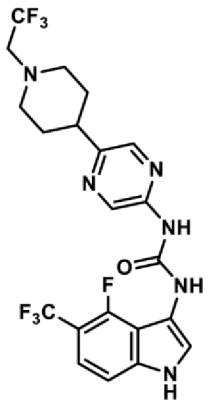
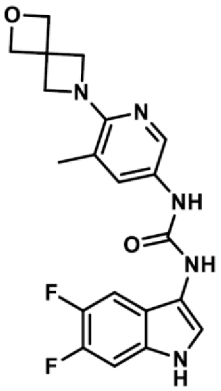
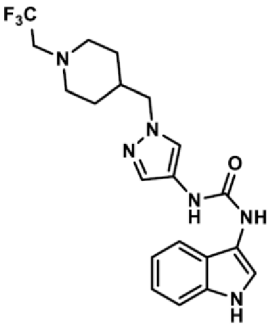
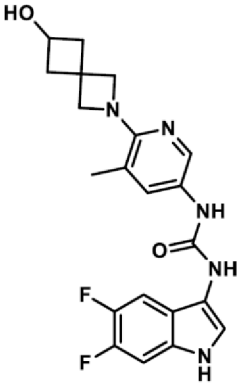
【0432】在式**(I-1a)**（例如**I-1a-1**）、**(I-2a)**（例如**I-2a-1**）、**(I-3a)**（例如**I-3a-1**）、**(I-4a)**（例如**I-4a-1**）、**(I-5a)**、**(I-6a)**或**(I-7a)**之某些實施例中，R^6為H。

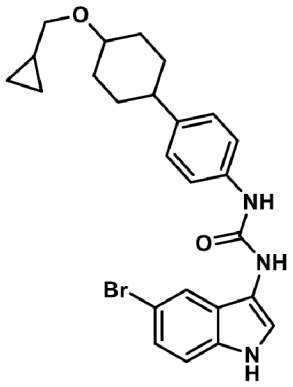
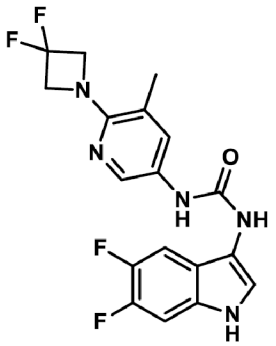
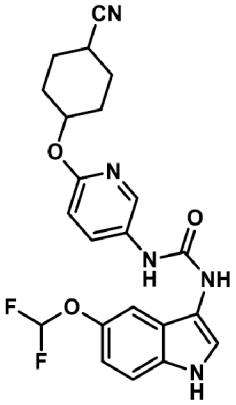
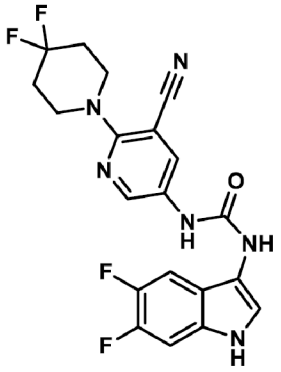
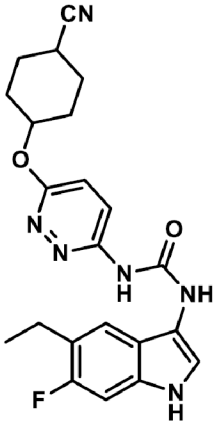
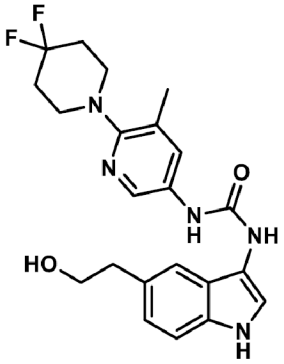
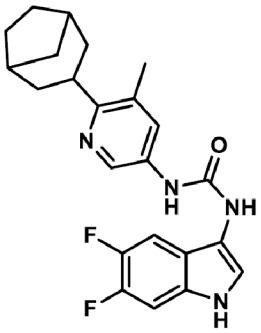
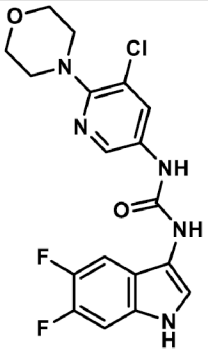
非限制性例示性式I化合物

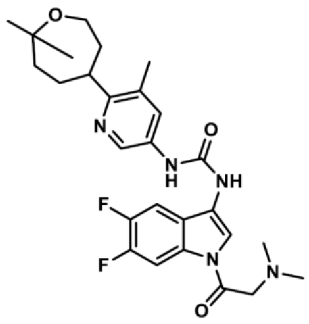
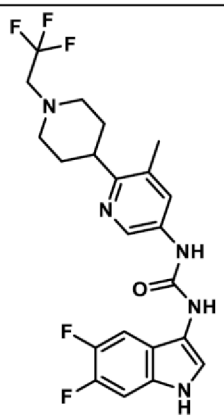
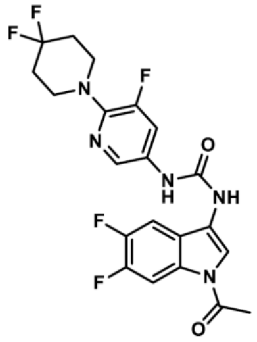
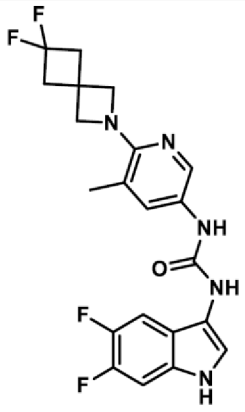
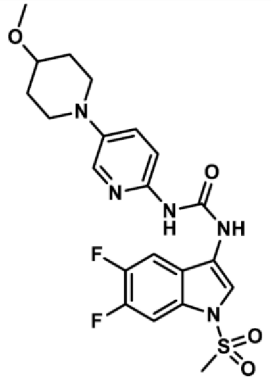
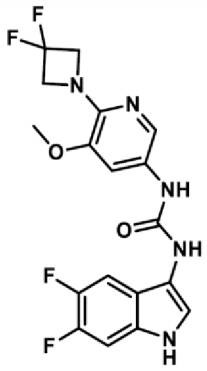
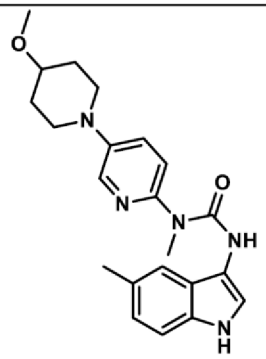
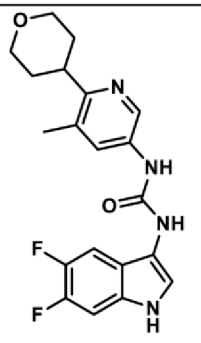
【0433】在一些實施例中，化合物選自由以下組成之群：**表C1**中所述之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

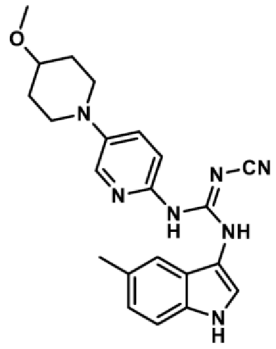
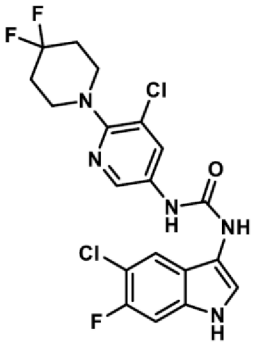
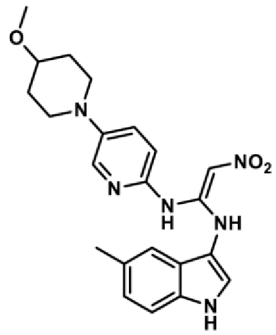
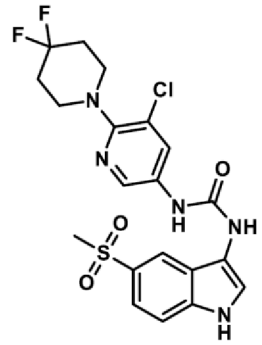
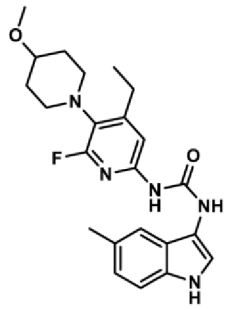
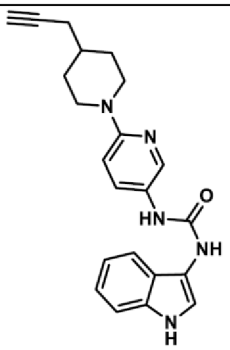
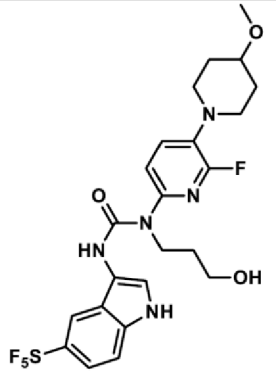
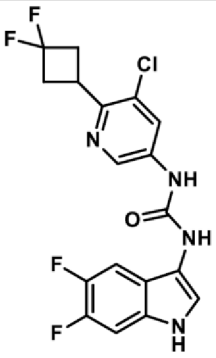
表C1

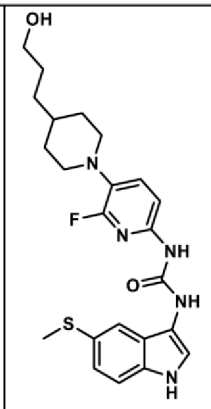
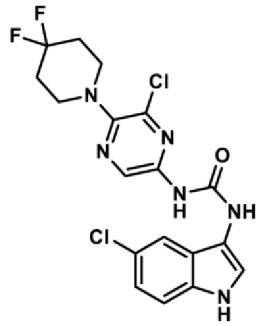
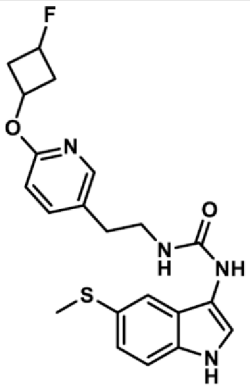
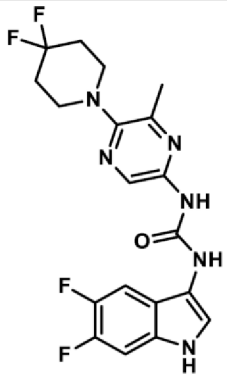
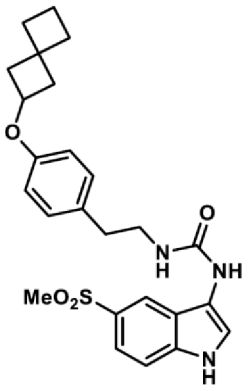
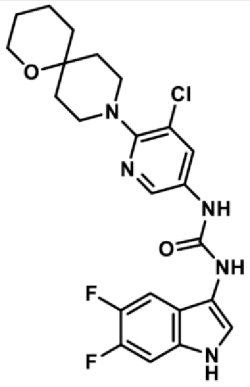
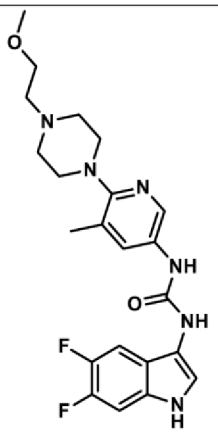
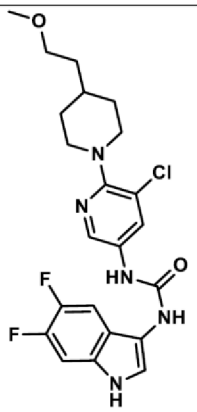
化合物編號	結構	化合物編號	結構
101		155	
102		156	
103		157	

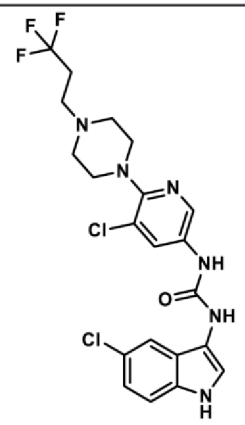
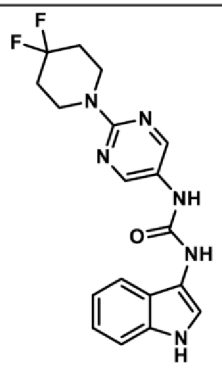
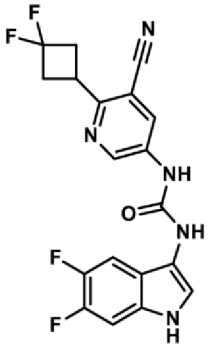
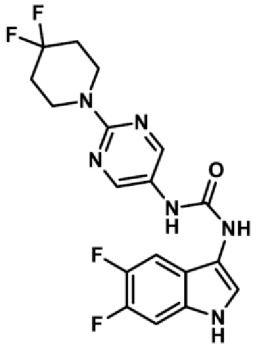
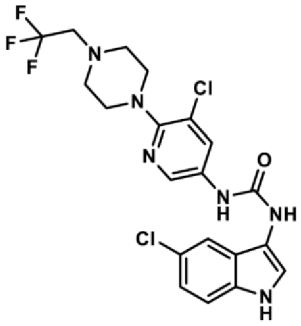
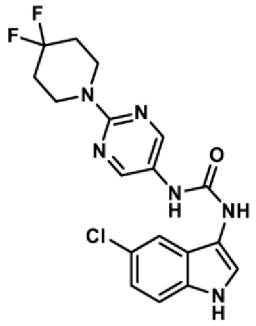
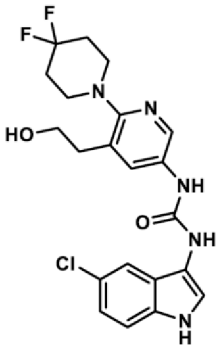
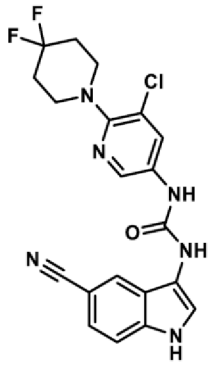
104		158	
105		159	
106		160	
107		161	

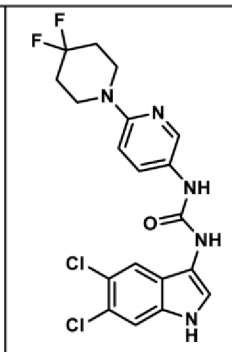
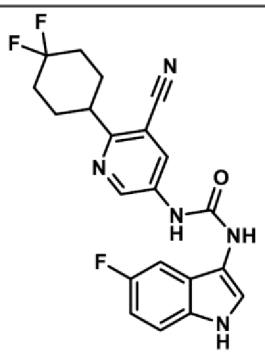
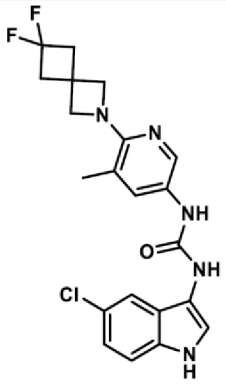
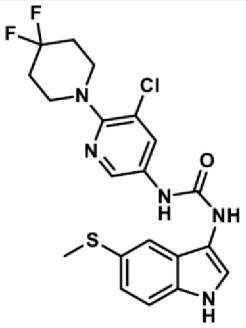
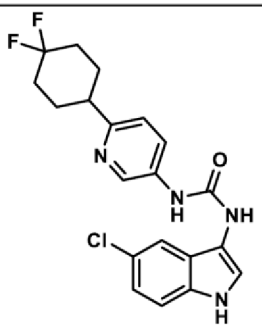
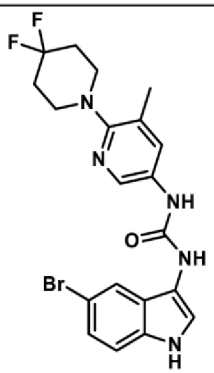
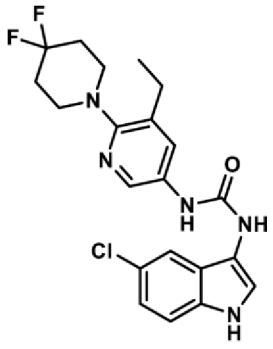
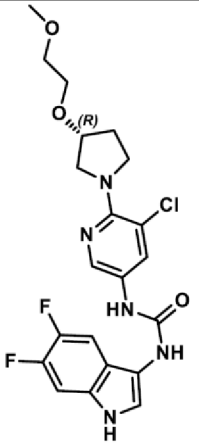
108		162	
109		163	
110		164	
111		165	

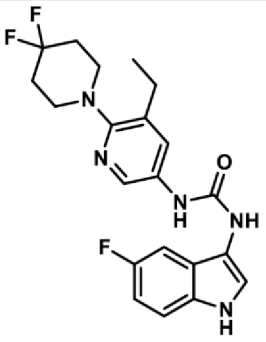
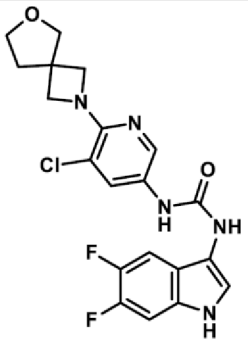
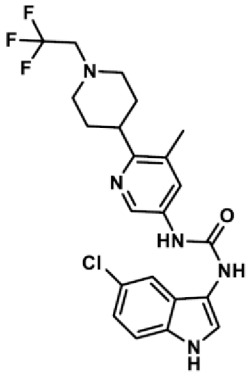
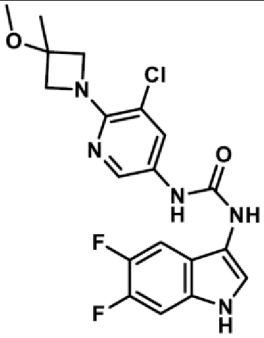
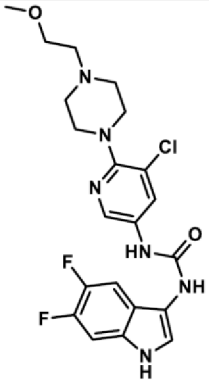
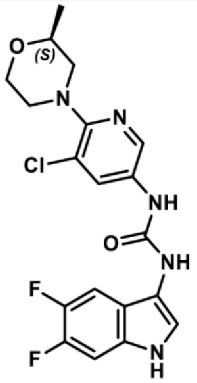
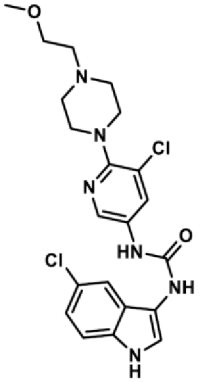
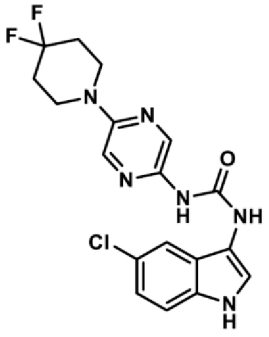
112		166	
113		167	
114		168	
115		169	

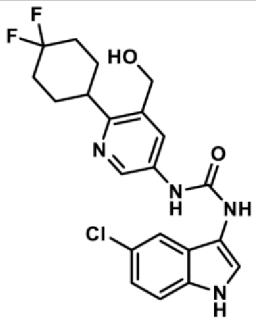
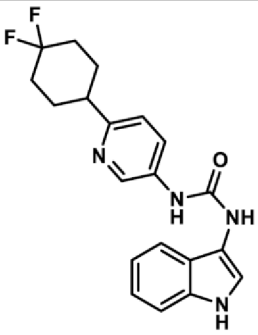
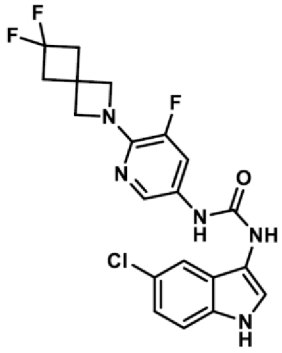
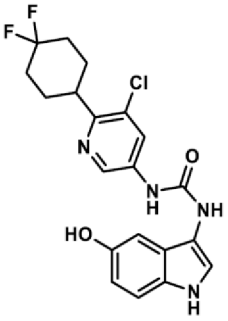
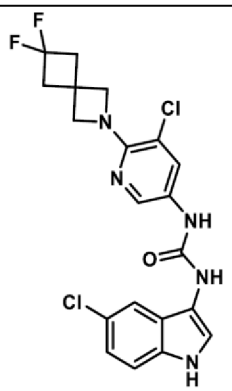
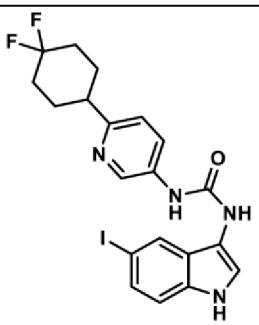
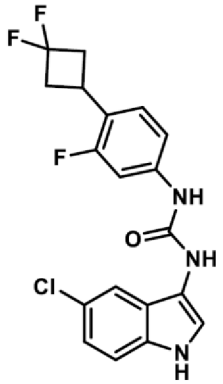
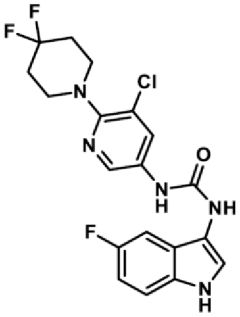
116		170	
117		171	
118		172	
119		173	

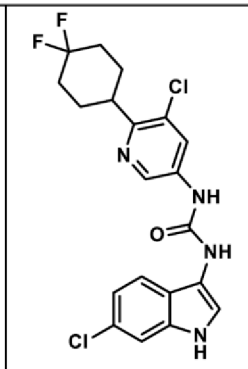
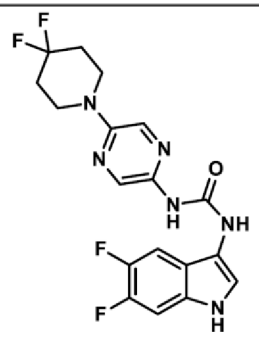
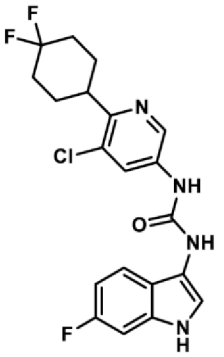
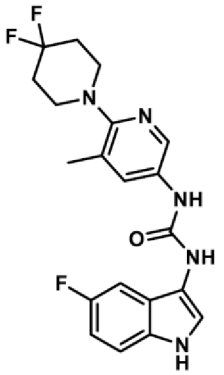
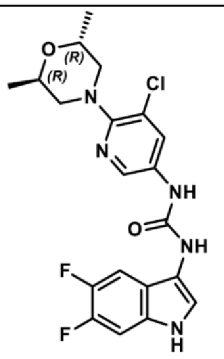
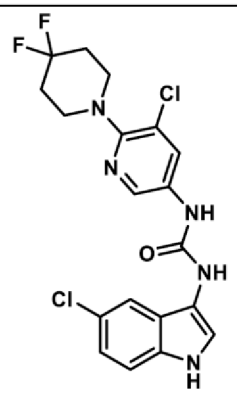
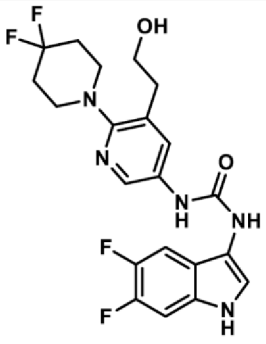
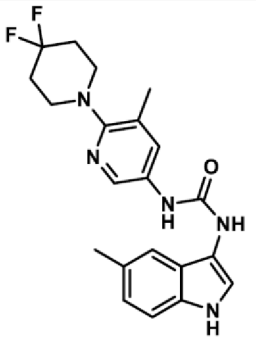
120		174	
121		175	
122		176	
123		177	

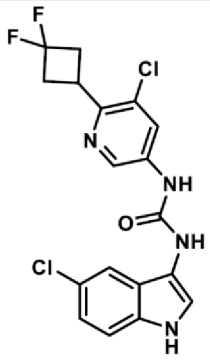
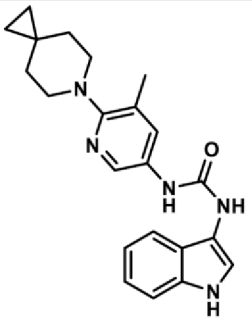
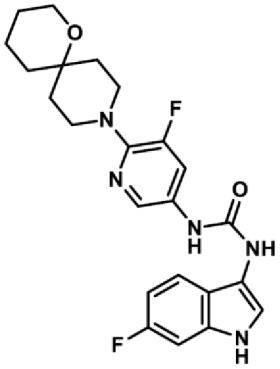
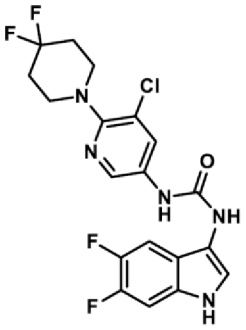
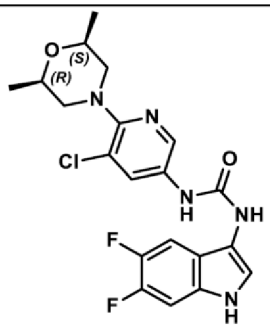
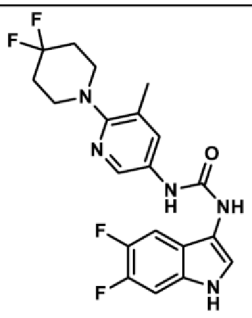
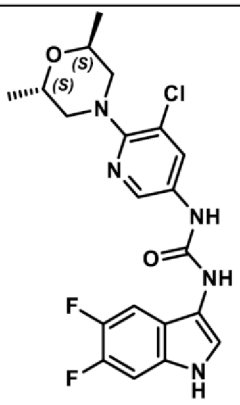
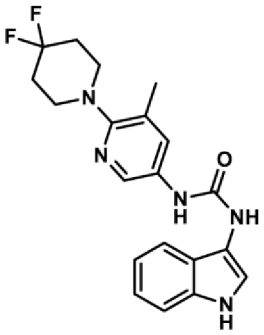
124		178	
125		179	
126		180	
127		181	

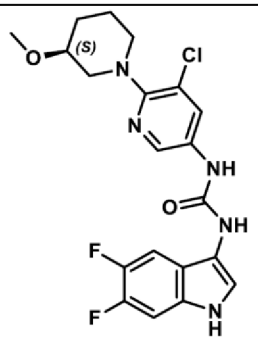
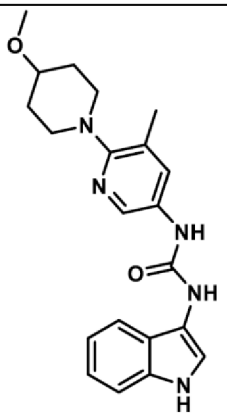
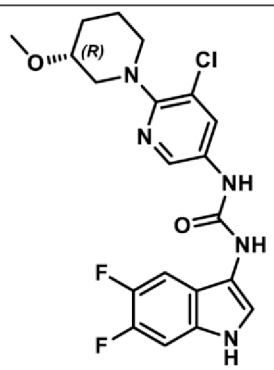
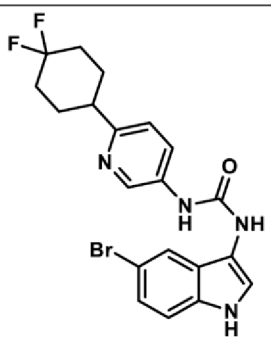
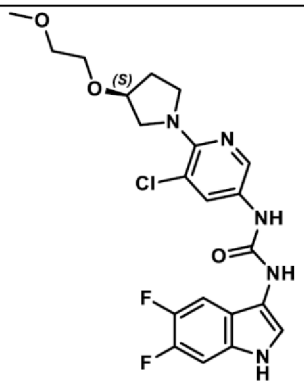
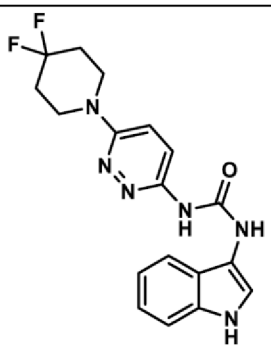
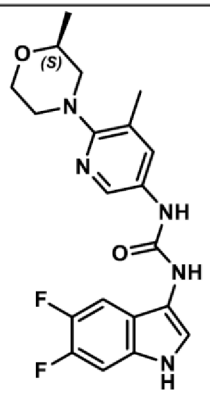
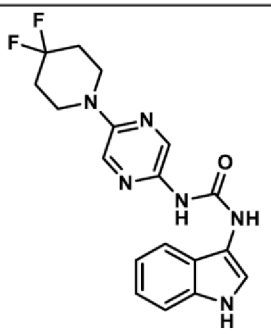
128		182	
129		183	
130		184	
131		185	

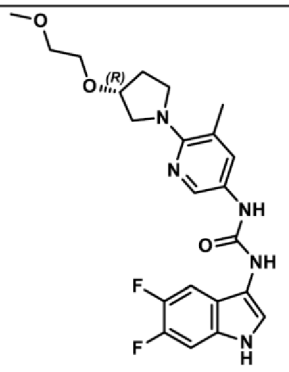
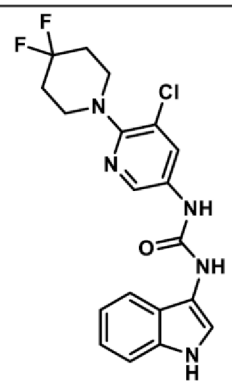
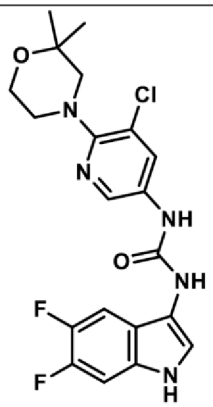
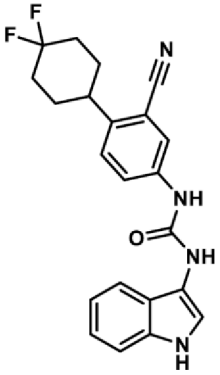
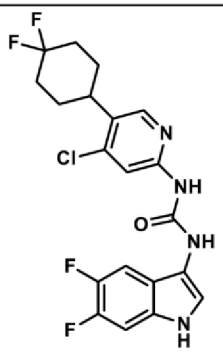
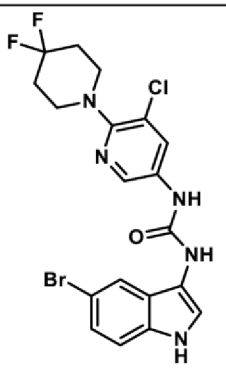
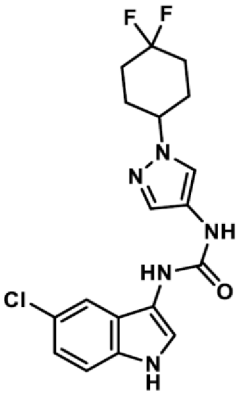
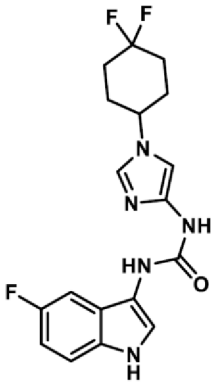
132		186	
133		187	
134		188	
135		189	

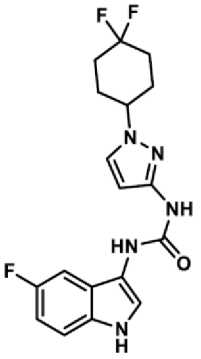
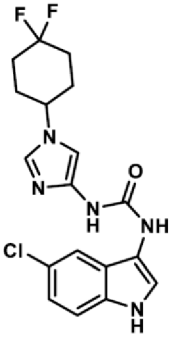
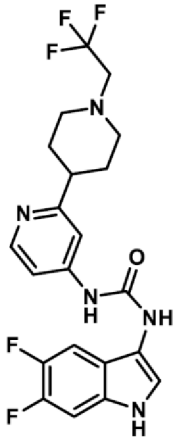
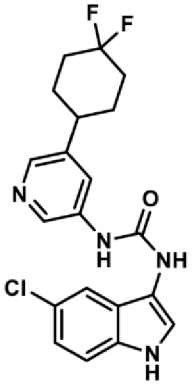
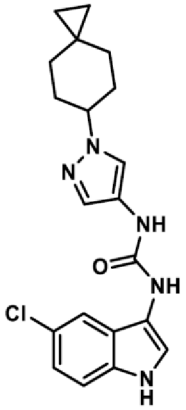
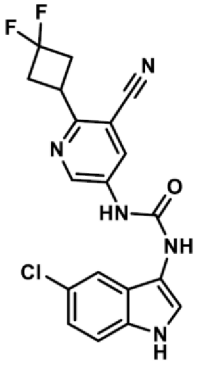
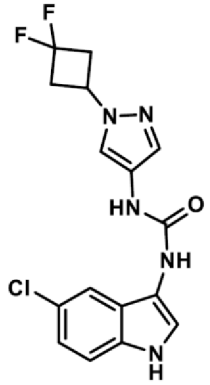
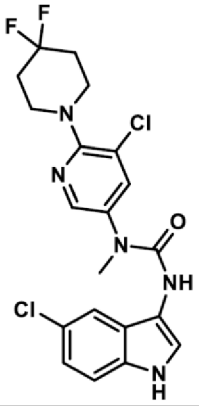
136		190	
137		191	
138		192	
139		193	

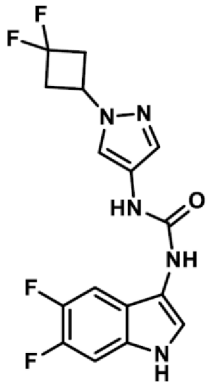
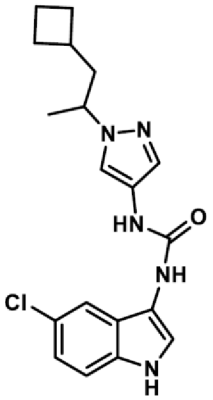
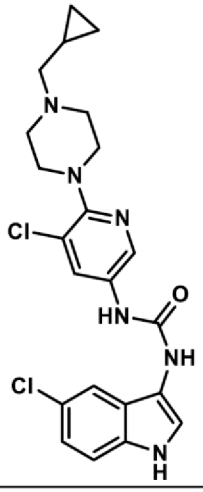
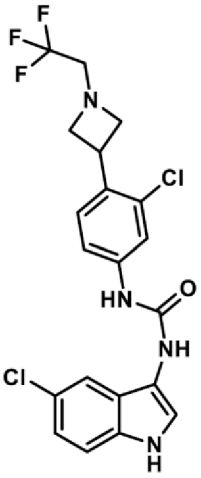
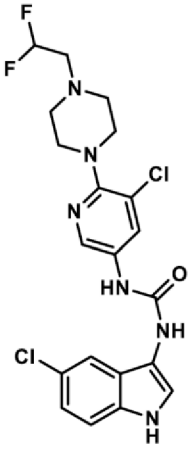
140		194	
141		195	
142		196	
143		197	

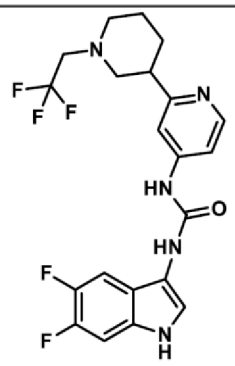
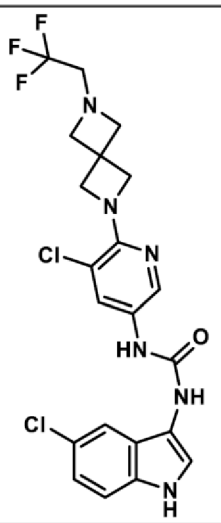
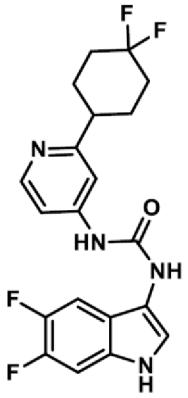
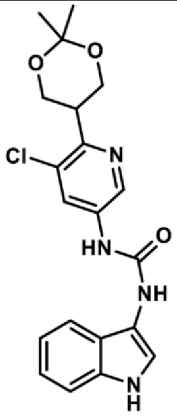
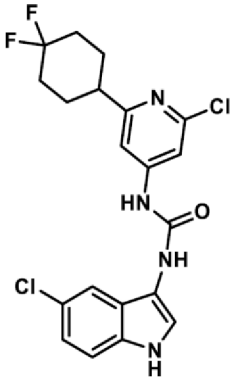
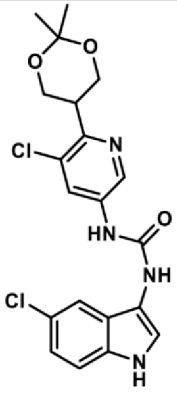
144		198	
145		199	
146		200	
147		201	

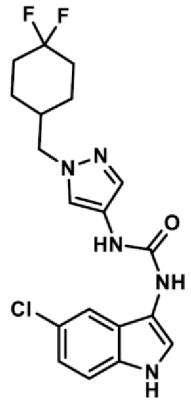
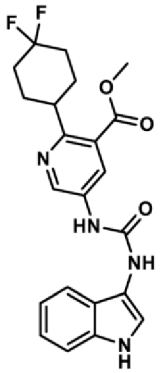
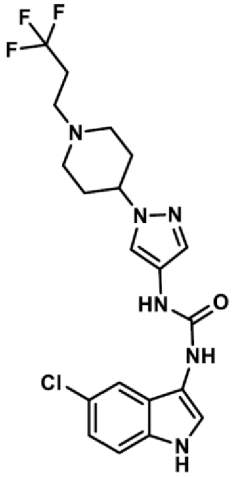
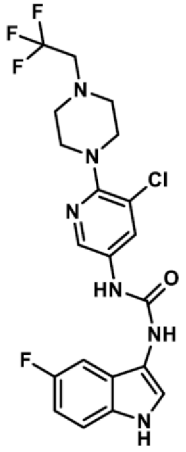
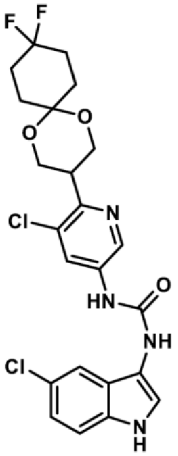
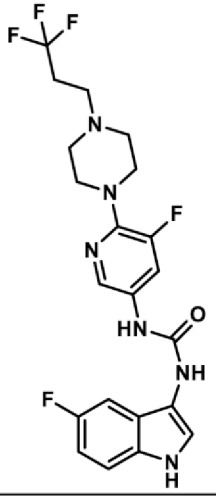
148		202	
149		203	
150		204	
151		205	

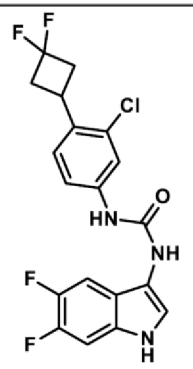
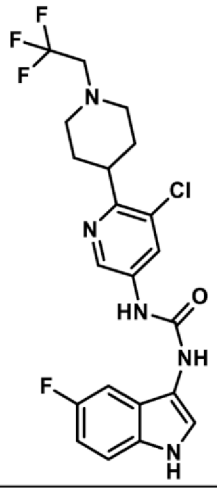
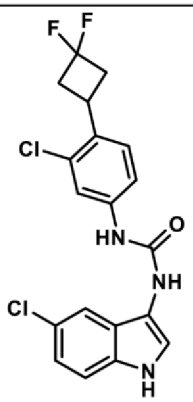
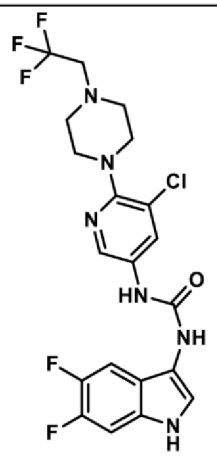
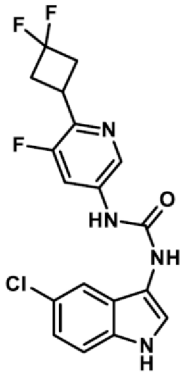
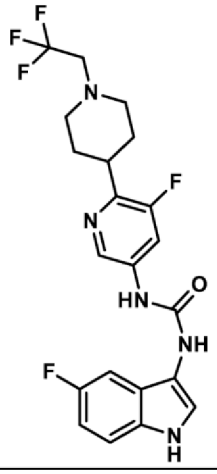
152		206	
153		207	
154		208	
209		210	

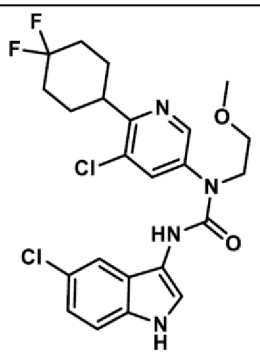
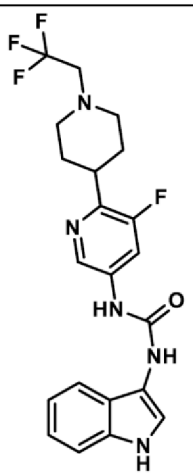
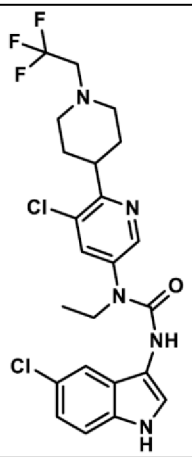
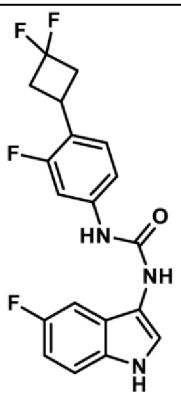
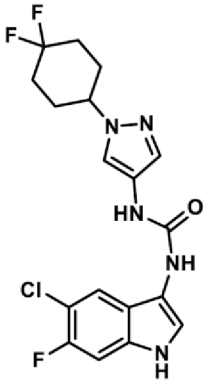
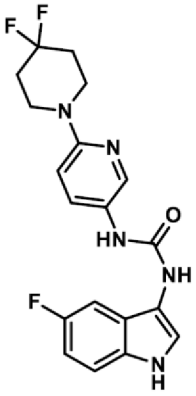
211		212	
213		256	
214		257	
215		258	

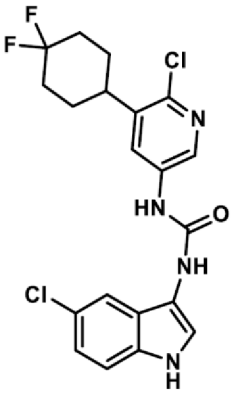
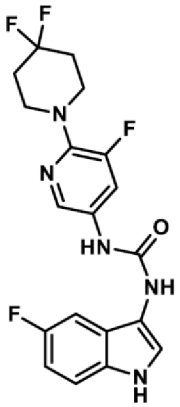
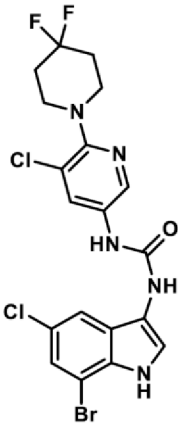
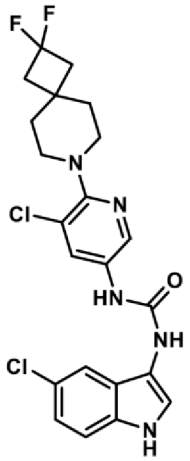
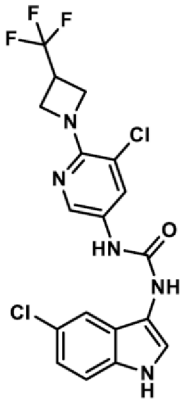
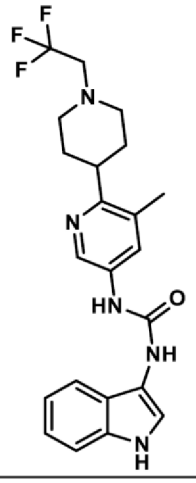
216			
217		260	
218		261	

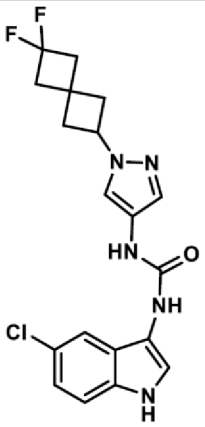
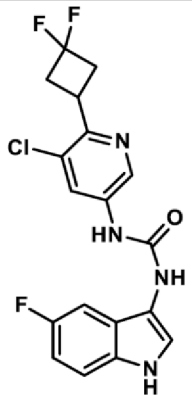
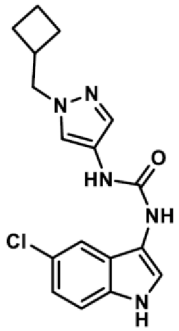
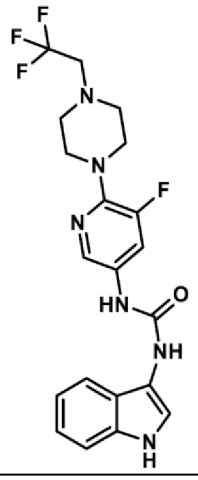
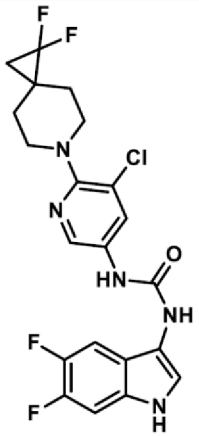
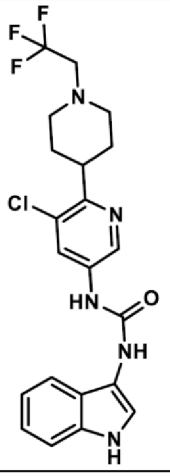
219		262	
220		263	
221		264	

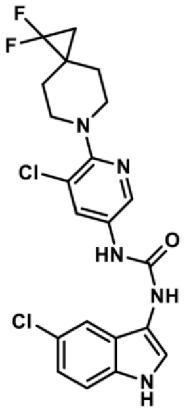
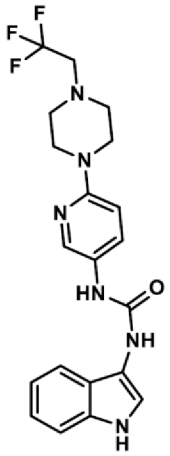
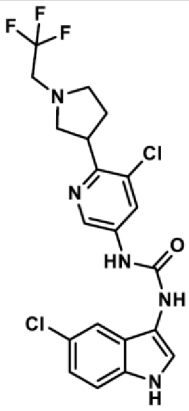
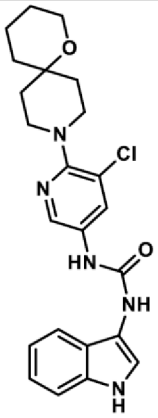
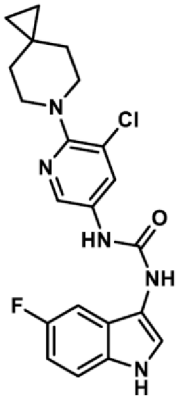
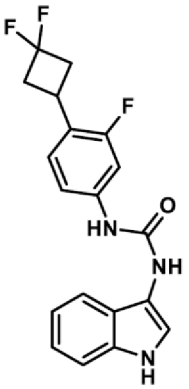
222		265	
223		266	
224		267	

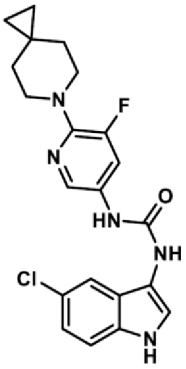
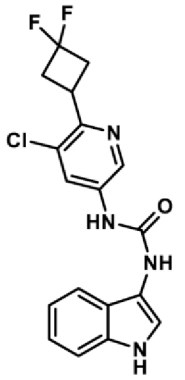
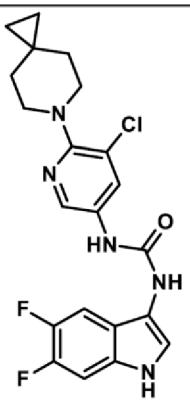
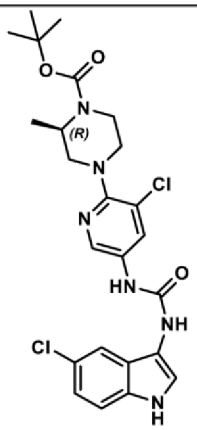
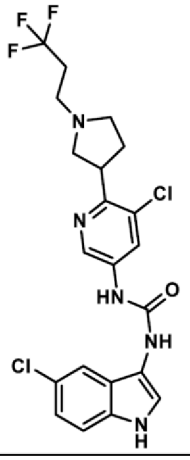
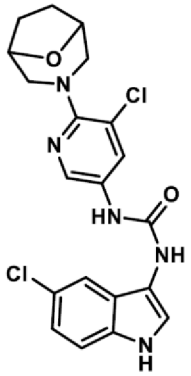
225		268	
226		269	
227		270	

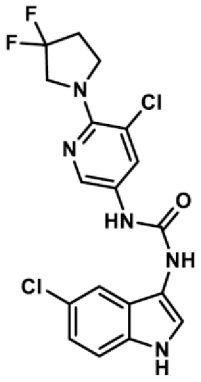
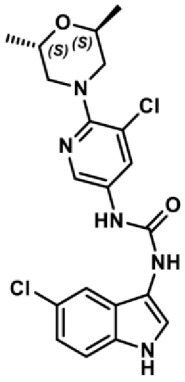
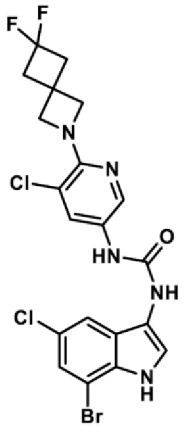
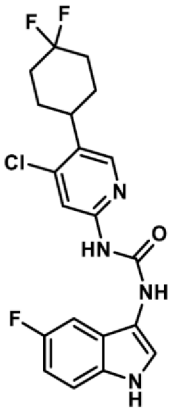
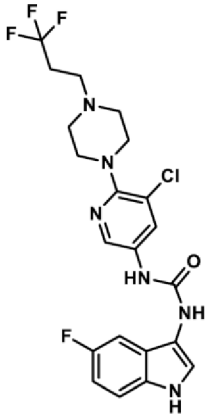
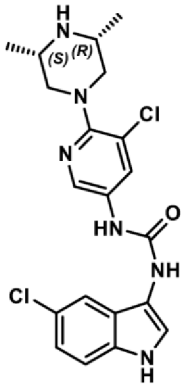
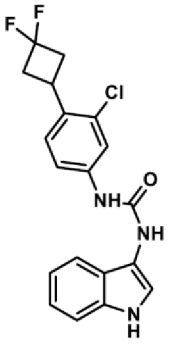
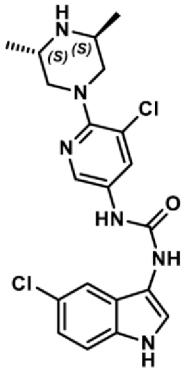
228		271	
229		272	
230		273	

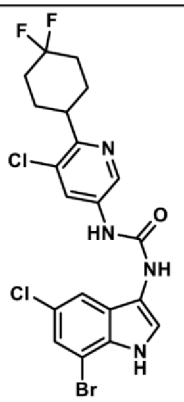
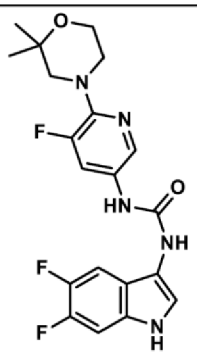
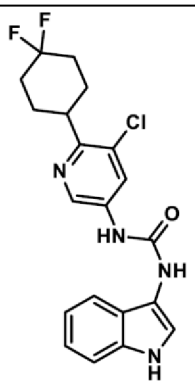
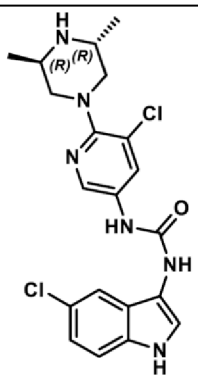
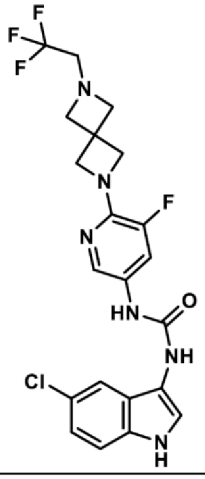
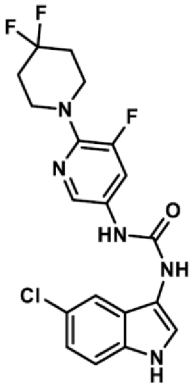
231		274	
232		275	
233		276	

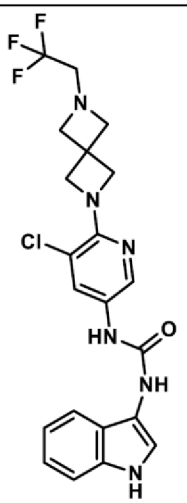
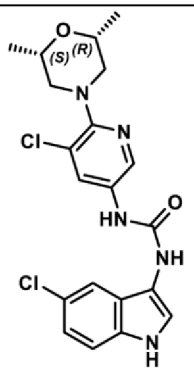
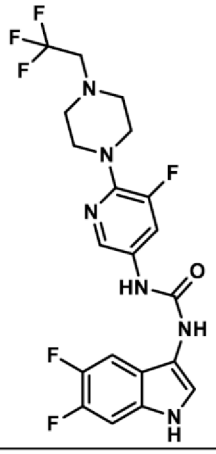
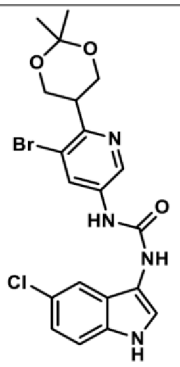
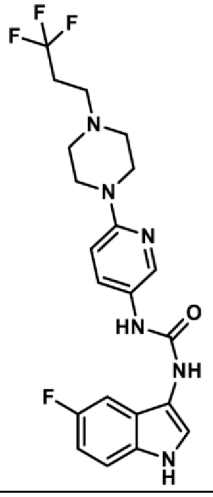
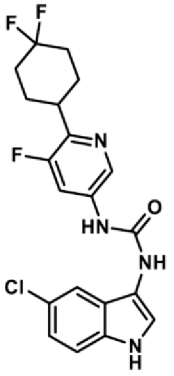
234		277	
235		278	
236		279	

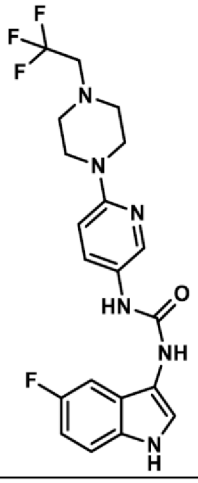
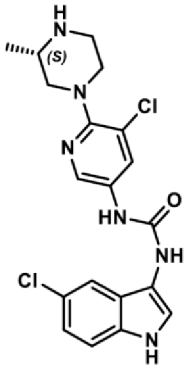
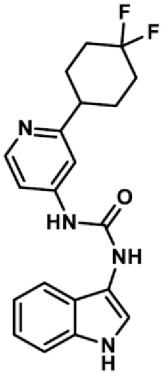
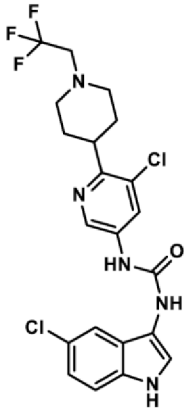
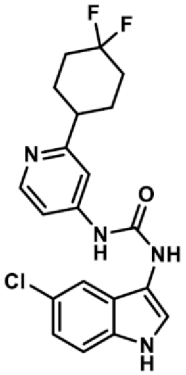
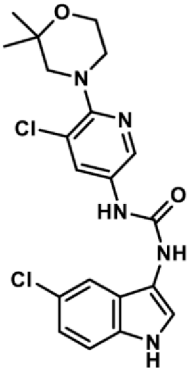
237		280	
238		281	
239		282	

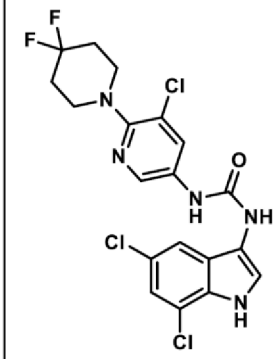
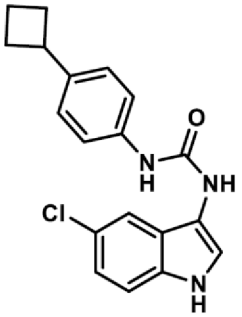
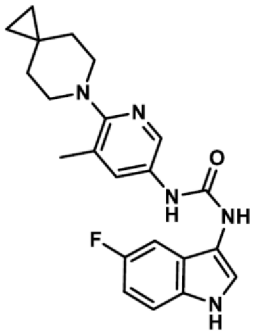
240		283	
241		284	
242		285	

243		286	
244		287	
245		288	
246		289	

247		290	
248		291	
249		292	

250		293	
251		294	
252		295	

253		296	
254		297	
255		298	

299		300	
301			

醫藥組合物及投藥

通則

【0434】在一些實施例中，化學實體（例如抑制（例如拮抗）STING之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽、及/或水合物、及/或共晶體、及/或藥物組合）係以醫藥組合物形式投與，該醫藥組合物包含化學實體及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑，以及視情況存在之如本文所述之一或多種額外治療劑。

【0435】在一些實施例中，化學實體可與一或多種習知醫藥賦形劑組合投與。醫藥學上可接受之賦形劑包含（但不限於）離子交換劑；氧化鋁；硬脂酸鋁；卵磷脂；自乳化藥物遞送系統（SEDDS），諸如d-α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯；醫藥劑型中所用之界面活性劑，諸如Tweens、泊洛沙姆(poloxamer)或其他類似聚合物遞送基質；血清蛋白，諸如人類血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽、tris、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀；飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合

物；水、鹽或電解質，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉；鋅鹽；膠態二氧化矽；三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啶酮；纖維素類物質；聚乙二醇；羧甲基纖維素鈉；聚丙烯酸酯；蠟；聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段共聚物；及羊毛脂。環糊精諸如α-環糊精、β-環糊精及γ環糊精，或化學改質衍生物諸如羥基烷基環糊精，包含2-羥丙基-β-環糊精及3-羥丙基-β-環糊精，或其他增溶衍生物亦可用於增強本文所描述之化合物之遞送。β可製備含有在0.005%至100%範圍內之如本文所述之化學實體且其餘部分由無毒賦形劑構成的劑型或組合物。所涵蓋組合物可含有0.001%至100%的本文所提供之化學實體，在一個實施例中，0.1%至95%，在另一實施例中，75%至85%，在另一實施例中，20%至80%。製備此類劑型之實際方法為熟習此項技術者已知或為顯而易見的；舉例而言，參見《*雷明頓:醫藥科學和實踐（Remington: The Science and Practice of Pharmacy）*》, 第22版（Pharmaceutical Press, London, UK.2012）。

投藥途徑及組合物組分

【0436】在一些實施例中，本文所述之化學實體或其醫藥組合物可藉由任何可接受之投藥途徑投與有需要之個體。可接受之投藥途徑包含但不限於經頰、皮膚、子宮頸內、竇道內(endosinusial)、氣管內、經腸、硬膜外（epidural）、間質、腹內、動脈內、支氣管內、囊內、腦內、腦池內、冠狀動脈內、皮內、管內、十二指腸內、硬膜內、表皮內、食道內、胃內、齒齦內、迴腸內、淋巴管內、髓內、腦膜內、肌肉內、卵巢內、腹膜內、前列腺內、肺內、竇內(intrasinal)、脊柱內、滑膜內、睾丸內、鞘內、小管內、腫瘤內、子宮內、血管內、靜脈內、經鼻、鼻胃管、經口、非經腸、經皮、硬膜外（peridural）、經直腸、呼吸道（吸入）、皮下、舌下、黏膜下、表面、經皮、經黏膜、經氣管、輸尿管、尿道及陰道。在某些實施例中，較佳投藥途徑為非經腸（例如腫瘤內）。

【0437】組合物可經調配用於非經腸投藥，例如，經調配用於經由靜脈內、肌肉內、皮下或甚至腹膜內途徑注射。通常，此類組合物可製備為可注射劑形式，如液體溶液或懸浮液形式；亦可製備為適用於在注射之前添加液體後製備溶液或懸浮液之固體形式；且製劑亦可乳化。根據本揭示案，熟習此項技術者將已知此類調配物之製備。

【0438】適用於可注射使用之醫藥形式包含無菌水溶液或分散液；包含芝麻油、花生油或丙二醇水溶液之調配物；及用於無菌可注射溶液或分散液之臨時製備的無菌粉末。在所有情況下，形式必須無菌且必須係流體，達到其可易於注射之程度。其亦應在製造及儲存條件下穩定且必須防腐保存以防諸如細菌及真菌之微生物的污染作用。

【0439】載劑亦可為含有例如水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇以及類似物）、其適合混合物及植物油的溶劑或分散介質。舉例而言，可藉由使用諸如卵磷脂之包衣、在分散液之情況下藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持適當的流動性。可藉由各種抗菌劑及抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞及其類似物來預防微生物之作用。在許多情況下，較佳包含等張劑，例如糖或氯化鈉。可藉由在組合物中使用延遲吸收劑（例如單硬脂酸鋁及明膠）來延長可注射組合物之吸收。

【0440】無菌可注射溶液係如下製備：將所需量之活性化合物視需要與上文列舉之各種其他成分一起併入適當溶劑中，隨後過濾滅菌。一般而言，分散液藉由將多種滅菌活性成分併入含有基本分散介質及來自上文所列之彼等成分之所需其他成分的無菌媒劑中來製備。在無菌粉末用於製備無菌可注射溶液之情況下，較佳製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥技術，其由先前無菌過濾溶液得到活性成分加上任何其他所需成分之粉末。

【0441】腫瘤內注射液論述於例如Lammers等人，《腫瘤內注射對基於

HPMA共聚物之藥物遞送系統之生物分佈及治療潛力的影響（Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems）》《腫瘤（Neoplasia.）》**2006,** *10*, 788-795。

【0442】可作為凝膠、乳膏、灌腸劑或直腸栓劑用於直腸組合物中的藥理學上可接受之賦形劑包含但不限於以下中之任一或多者：可可脂甘油酯、合成聚合物（諸如聚乙烯吡咯啶酮）、PEG（如PEG軟膏）、甘油、甘油明膠、氫化植物油、泊洛沙姆、各種分子量之聚乙二醇與聚乙二醇之脂肪酸酯的混合物凡士林、無水羊毛脂、鯊魚肝油、糖精鈉、薄荷醇、甜杏仁油、山梨糖醇、苯甲酸鈉、anoxid SBN、香草精油、氣霧劑、苯氧基乙醇中之對羥基苯甲酸酯、甲基對氧基苯甲酸鈉、丙基對氧基苯甲酸鈉、二乙胺、卡波姆（carbomer）、卡波莫（carbopol）、甲基氧基苯甲酸酯、聚乙二醇十六基十八基醚、辛醯基辛酸酯椰油醯酯（cocoyl caprylocaprate）、異丙醇、丙二醇、液體石蠟、三仙膠、羧基-偏亞硫酸氫鹽、乙二胺四乙酸鈉、苯甲酸鈉、偏亞硫酸氫鉀、葡萄柚種子提取物、甲基磺醯基甲烷（MSM）、乳酸、甘胺酸、維生素（諸如維生素A及E）以及乙酸鉀。

【0443】在某些實施例中，可藉由將本文所述之化學實體與適合的非刺激性賦形劑或載劑，諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟混合來製備栓劑，該等賦形劑或載劑在環境溫度下為固體但在體溫下為液體且因此在直腸中融化且釋放活性化合物。在其他實施例中，用於直腸投藥之組合物呈灌腸劑形式。

【0444】在其他實施例中，本文所述之化合物或其醫藥組合物適用於藉助於經口投與(例如固體或液體劑型)局部遞送至消化道或胃腸道。

【0445】用於經口投與之固體劑型包含膠囊劑、錠劑、丸劑、粉劑及粒劑。在此類固體劑型中，化學實體與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑混合，

諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣及/或以下各者：a）填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；b）黏合劑，諸如羧甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠；c）保濕劑，諸如甘油；d）崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e）溶解延遲劑，諸如石蠟；f）吸收促進劑，諸如四級銨化合物；g）濕潤劑，諸如鯨蠟醇及甘油單硬脂酸酯；h）吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土，以及i）潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉，以及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包括緩衝劑。類似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖或牛乳糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之軟填充及硬填充明膠膠囊中的填充劑。

【0446】在一個實施例中，組合物將呈諸如丸劑或錠劑之單位劑型的形式，且因此，該組合物除含有本文所提供之化學實體以外，亦可含有稀釋劑，諸如乳糖、蔗糖、磷酸二鈣或其類似物；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或其類似物；及黏合劑，諸如澱粉、阿拉伯膠、聚乙烯吡咯啶酮、明膠、纖維素、纖維素衍生物或其類似物。在另一種固體劑型中，粉末、藥丸、溶液或懸浮液（例如在碳酸伸丙酯、植物油、PEG、泊洛沙姆124或三酸甘油酯中）囊封於膠囊（明膠或纖維素類膠囊）中。亦涵蓋本文提供之一或多種化學實體或額外活性劑物理上分離的單位劑型；例如具有各藥物之顆粒的膠囊（或膠囊中的錠劑）；二層錠劑；二室明膠膠囊等。亦涵蓋腸衣或延遲釋放口服劑型。

【0447】其他生理學上可接受之化合物包含濕潤劑、乳化劑、分散劑或特別適用於防止微生物生長或作用之防腐劑。各種防腐劑係熟知的且包含例如苯酚及抗壞血酸。

【0448】在某些實施例中，賦形劑係無菌的且一般不含不合需要的物質。此等組合物可藉由習知、熟知之滅菌技術來滅菌。對於各種口服劑型賦形

劑，諸如錠劑及膠囊，不需要無菌。USP/NF標準通常係足夠的。

【0449】在某些實施例中，固體口服劑型可進一步包含在化學上及/或結構上使組合物易於將化學實體遞送至胃部或胃腸道下部，例如升結腸及/或橫結腸及/或遠端結腸及/或小腸之一或多種組分。例示性調配技術描述於例如Filipski, K.J.等人, *《醫藥化學當前論題（*Current Topics in Medicinal Chemistry*）》*, **2013**, *13*, 776-802中，其以全文引用之方式併入本文中。

【0450】實例包含胃腸道上部靶向技術，例如Accordion Pill（Intec Pharma）、浮動膠囊及能夠黏附至黏膜壁之物質。

【0451】其他實例包含胃腸道下部靶向技術。針對靶向腸道中之各個區域，數種腸溶/pH反應性包衣及賦形劑係可用的。此等物質通常係經設計以在特定pH範圍下溶解或腐蝕之聚合物，基於所需藥物釋放之胃腸道區域來選擇。此等物質亦用以在活性成分可能刺激胃腸道上部之情況下保護酸不穩定藥物免遭胃液破壞或限制暴露（例如羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯系列、Coateric（聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯）、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、乙酸羥丙基甲基纖維素丁二酸酯（hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate）、Eudragit系列（甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物）及Marcoat）。其他技術包含對胃腸道中之局部菌群起反應之劑型、控壓式結腸遞送膠囊及脈衝塞囊（Pulsincap）。

【0452】眼部組合物可包含不限於以下任一或多者：黏稠元（例如羧甲基纖維素、甘油、聚乙烯吡咯啶酮、聚乙二醇）；穩定劑（例如普洛尼克（Pluronic）（三嵌段共聚物）、環糊精）；防腐劑（例如苯紮氯銨（Benzalkonium chloride）、ETDA、SofZia（硼酸、丙二醇、山梨糖醇以及氯化鋅；Alcon Laboratories, Inc.）、Purite (穩定的氧氯複合物；Allergan, Inc.））。

【0453】表面用組合物可包含軟膏及乳膏。軟膏係通常基於石蠟脂或其他石油衍生物之半固體製劑。含有所選活性劑之乳膏通常係黏稠液體或半固體

乳液，常常為水包油或油包水的。乳膏基質通常係水可洗的，且含有油相、乳化劑及水相。油相，有時亦稱作「內部」相，一般包括石蠟脂及脂肪醇，諸如十六醇或十八醇；儘管非必需，但水相之體積通常超過油相，且一般含有保濕劑。乳膏調配物中之乳化劑一般係非離子、陰離子、陽離子或兩性界面活性劑。與其他載劑或媒劑相同，軟膏基質應為惰性、穩定、無刺激性且不致敏的。

【0454】在前述實施例中之任一者中，本文所述之醫藥組合物可包含以下中之一或多者：脂質、雙層間交聯多層囊泡、生物可降解聚(D,L-乳酸-共-乙醇酸) [PLGA]類或聚酐類奈米粒子或微米粒子，及奈米多孔粒子負載型脂質雙層。

劑量

【0455】劑量可取決於患者需求、所治療病狀之嚴重程度及所採用之特定化合物而變化。針對特定情況之適當劑量可由熟習醫學技術者來確定。總日劑量可分成多份且在一天內按多份投與或藉由提供連續遞送之方式投與。

【0456】在一些實施例中，本文所述之化合物投與的劑量係約0.001 mg/Kg至約500 mg/Kg（例如約0.001 mg/Kg至約200 mg/Kg；約0.01 mg/Kg至約200 mg/Kg；約0.01 mg/Kg至約150 mg/Kg；約0.01 mg/Kg至約100 mg/Kg；約0.01 mg/Kg至約50 mg/Kg；約0.01 mg/Kg至約10 mg/Kg；約0.01 mg/Kg至約5 mg/Kg；約0.01 mg/Kg至約1 mg/Kg；約0.01 mg/Kg至約0.5 mg/Kg；約0.01 mg/Kg至約0.1 mg/Kg；約0.1 mg/Kg至約200 mg/Kg；約0.1 mg/Kg至約150 mg/Kg；約0.1 mg/Kg至約100 mg/Kg；約0.1 mg/Kg至約50 mg/Kg；約0.1 mg/Kg至約10 mg/Kg；約0.1 mg/Kg至約5 mg/Kg；約0.1 mg/Kg至約1 mg/Kg；約0.1 mg/Kg至約0.5 mg/Kg）。

方案

【0457】前述劑量可每天（例如以單次劑量或以兩次或更多個分次劑量）或非每天（例如每隔一天、每兩天、每三天、每週一次、每週兩次、每兩週一次、每月一次）投與。

【0458】在一些實施例中，本文所述之化合物之投藥時間段係1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間。在另一實施例中，停止投與的時段為1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間。在一個實施例中，將治療性化合物投與個體，持續一定時間段，隨後隔開一段時間。在另一實施例中，在第一時間段裏投與治療性化合物且在第一時間段後為第二時間段，其中在第二時間段期間停止投藥，隨後開始第三時間段的治療性化合物投與，且接著在第三時間段後的第四時間段停止投藥。在此實施例的一態樣中，重複治療性化合物投與時段、隨後停止投與時段，達確定或未確定的時間段。在另一實施例中，投藥時段持續1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間。在另一實施例中，停止投與時段為1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間。

治療方法

【0459】在一些實施例中，提供了用於治療患有STING活性（例如STING信號傳導）增加（例如過度）促成病狀、疾病或病症（例如免疫病症、癌症）之病變及/或症狀及/或進展的病狀、疾病或病症之個體的方法。

適應症

【0460】在一些實施例中，該病狀、疾病或病症係癌症。癌症之非限制性實例包含黑色素瘤、癌瘤、淋巴瘤、母細胞瘤、肉瘤及白血病或淋巴惡性病。更具體言之，此類癌症之實例包含乳癌；結腸癌；直腸癌、大腸直腸癌；腎臟或腎癌、透明細胞癌；肺癌，包含小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌及肺鱗狀細胞癌；鱗狀細胞癌（例如上皮鱗狀細胞癌）；子宮頸癌；卵巢癌；前列腺癌；前列腺腫瘤；肝癌；膀胱癌；腹膜癌；肝細胞癌；胃（gastric/stomach）癌，包含胃腸癌、胃腸基質瘤；胰臟癌；頭頸癌；神經膠母細胞瘤；視網膜母細胞瘤；星形細胞瘤；卵泡膜細胞瘤；男性細胞瘤；肝細胞瘤；血液科惡性疾病，包含非霍奇金氏淋巴瘤（non-Hodgkins lymphoma，NHL）、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良病症、骨髓增生病、慢性骨髓性白血病及急性血液科惡性疾病；子宮內膜或子宮癌、子宮內膜異位症、子宮內膜基質肉瘤；纖維肉瘤；絨毛膜癌；唾液腺癌；外陰癌；甲狀腺癌；食道癌；肝癌；肛門癌；陰莖癌；鼻咽癌；喉癌；卡波西氏肉瘤（Kaposi's sarcoma）；肥大細胞肉瘤；卵巢肉瘤；子宮肉瘤；黑色素瘤；惡性間皮瘤；皮膚癌；神經鞘瘤；少突神經膠質瘤；神經母細胞瘤；神經外胚層腫瘤；橫紋肌肉瘤；成骨性肉瘤；平滑肌肉瘤；尤文氏肉瘤（Ewing Sarcoma）；周邊原始神經外胚層瘤；泌尿道癌；甲狀腺癌；威爾姆氏腫瘤（Wilm's tumor）；以及與斑痣性錯構瘤相關之異常血管增殖、水腫（諸如與腦腫瘤相關之水腫）及梅格斯氏症候群（Meigs'syndrome）。在一些情況下，癌症係黑色素瘤。

【0461】在一些實施例中，該病狀、疾病或病症係神經病症，其包含涉

及中樞神經系統（腦、腦幹及小腦）、周邊神經系統（包含顱神經）及自主神經系統（其部分位於中樞及周邊神經系統中）之病症。此類神經病症之非限制性實例包含獲得性癲癇性失語；急性播散性腦脊髓炎；腎上腺腦白質營養不良；年齡相關之黃斑變性；胼胝體發育不良；認知障礙症；艾卡迪症候群（Aicardi syndrome）；亞歷山大氏病（Alexander disease）；阿爾珀斯氏病（Alpers'disease）；交替性偏癱；阿茲海默氏病（Alzheimer's disease）；血管性癡呆；肌肉萎縮性側索硬化；無腦；安格爾曼氏症候群（Angelman syndrome）；血管瘤病；缺氧症；失語；精神性失用症；蜘蛛膜囊腫；蜘蛛膜炎；阿諾德-奇阿畸形（Anronl-Chiari malformation）；動靜脈畸形；亞斯伯格症候群（Asperger syndrome）；共濟失調毛細管擴張症；注意力不足過動症；自閉症；自主神經功能障礙；背痛；巴藤病（Batten disease）；白塞氏病（Behcet's disease）；伯耳面癱（Bell's palsy）；良性特發性眼瞼痙攣；良性病灶；肌萎縮；良性顱內高壓；貝瓦克氏病（Binswanger's disease）；眼瞼痙攣；布洛赫-蘇茲貝格症候群（Bloch Sulzberger syndrome）；臂叢神經損傷；腦膿腫；腦損傷；腦瘤（包含多形性膠質母細胞瘤）；脊柱腫瘤；布朗-斯誇氏症候群（Brown-Sequard syndrome）；卡納萬病（Canavan disease）；腕隧道症候群；灼性神經痛；中樞性疼痛症候群；中央腦橋脊髓溶解；頭顱疾病；腦動脈瘤；腦動脈硬化；腦萎縮；腦性巨人症；腦性麻痺；恰克-馬利-杜斯氏病（Charcot-Marie-Tooth disease）；化學療法誘發的神經病及神經性疼痛；基亞里畸形（Chiari malformation）；舞蹈病；慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病；慢性疼痛；慢性區域疼痛症候群；考芬勞立症候群（Coffin Lowry syndrome）；昏迷，包含持續性植物狀態；先天性雙側面癱；皮質基底核退化症；顱動脈炎；顱縫早閉；庫賈氏病（Creutzfeldt-Jakob disease）；累積性外傷病症；庫欣氏症候群（Cushing's syndrome）；巨細胞包涵體病；細胞巨大病毒感染；舞眼舞足症候

群；丹迪-沃爾克症候群（Dandy-Walker syndrome）；道森病（Dawson disease）；迪·摩斯爾症候群（De Morsier's syndrome）；克-代二氏麻痹（Dejerine-Klumke palsy）；癡呆症；皮肌炎；糖尿病性神經病變；彌漫性硬化症；自主神經失調；書寫困難；誦讀困難；肌張力障礙；早期嬰兒癲癇性腦病；空泡蝶鞍症候群；腦炎；腦膨出；腦三叉神經血管瘤病；癲癇症；歐勃氏麻痹（Erb's palsy）；特發性震顫；法布里氏病（Fabry's disease）；法爾症候群（Fahr's syndrome）；昏厥；家族性痙攣性麻痹；發熱性癲癇；費舍爾症候群（Fisher syndrome）；弗里德賴希共濟失調（Friedreich's ataxia）；額顳葉型癡呆症及其他「tau蛋白病」；高歇氏病（Gaucher's disease）；格斯特曼氏症候群（Gerstmann's syndrome）；巨大細胞動脈炎；巨大細胞性包涵體病；球樣細胞腦白質營養不良；格-巴二氏症候群（Guillain-Barre syndrome）；HTLV-1相關脊髓病；霍勒沃頓-斯帕茲病（Hallervorden-Spatz disease）；頭部損傷；頭痛；半側面肌痙攣；遺傳性痙攣性截癱；多神經炎型遺傳性共濟失調；耳部帶狀疱疹；帶狀疱疹；平山症候群（Hirayama syndrome）；HIV相關癡呆症及神經病（亦為AIDS的神經表現）；前腦無裂畸形；亨廷頓氏病（Huntington's disease）及其他多麩醯胺酸重複疾病；腦內積水；腦積水；皮質醇增多症；低氧症；免疫介導性腦脊髓炎；包涵體肌炎；色素失禁症；嬰兒植烷酸貯積症、嬰兒雷夫蘇姆病（infantile refsum disease）；嬰兒痙攣；發炎性肌病；顱內囊腫；顱內高壓；朱伯特症候群（Joubert syndrome）；卡恩斯-塞爾症候群（Kearns-Sayre syndrome）；甘乃迪病（Kennedy disease）金斯布林納氏症候群（Kinsbourne syndrome）；克-費二氏症候群（Klippel Feil syndrome）；克拉培病（Krabbe disease）；庫格爾伯格-威蘭德病（Kugelberg-Welander disease）；庫魯病（kuru）；拉福拉病（Lafora disease）；蘭伯特-伊頓重肌無力症候群（Lambert-Eaton myasthenic syndrome）；蘭道-克萊夫納症候群（Landau-Kleffner

syndrome）；延髓外側（瓦倫堡（Wallenberg））症候群；學習障礙；萊氏病（Leigh's disease）；林-戈綜合征（Lennox-Gustaut syndrome）；萊施-奈恩症候群（Lesch-Nyhan syndrome）；腦白質營養不良；路易體性癡呆；平腦症；閉鎖症候群；葛雷克氏病（Lou Gehrig's disease）（即，運動神經元疾病或肌肉萎縮性側索硬化）；椎間盤病變；萊姆病-神經系統後遺症（Lyme disease-neurological sequelae）；馬查多-約瑟夫病（Machado-Joseph disease）；巨腦；巨腦症；梅-羅二氏症候群（Melkersson-Rosenthal syndrome）；美尼爾氏病（Menieres disease）；腦膜炎；門克斯病（Menkes disease）；異染性腦白質營養不良；小頭畸形；偏頭痛；米勒費舍爾症候群（Miller Fisher syndrome）；短暫缺血發作；粒線體肌病；牟比士症候群（Mobius syndrome）；單肢肌萎縮；運動神經元疾病；煙霧病（Moyamoya disease）；黏多醣貯積症；多梗塞性癡呆；多灶性運動神經病；多發性硬化症及其他脫髓鞘病症；具有體位性低血壓的多發性系統萎縮症；肌營養不良症；重症肌無力；彌漫性脫髓鞘硬化；嬰兒肌痙攣腦病；肌陣攣；肌病；先天性肌強直；發作性睡病；神經纖維瘤；神經阻滯劑惡性症候群；AIDS之神經表現；狼瘡之神經後遺症；神經肌強直；神經元蠟樣脂褐質沈積症；經元移行障礙；尼曼-匹克病（Niemann-Pick disease）；奧沙利文-麥克勞德症候群（O'Sullivan-McLeod syndrome）；枕神經痛；隱匿性脊柱閉合不全序列；大田原症候群（Ohtahara Syndrome）；橄欖體腦橋小腦萎縮；斜視性眼陣攣肌陣攣；視神經炎；直立性低血壓；過度使用症候群；感覺異常；帕金森氏病（Parkinson's disease）；先天性副肌強直症；副腫瘤病；陣發性發作；帕羅症候群（Parry Romberg syndrome）；佩-梅氏病（Pelizaeus-Merzbacher disease）；週期性麻痹；周圍神經病；疼痛性神經病及神經性疼痛；持續性植物狀態；廣泛性發育障礙；強光噴嚏反射；植烷酸貯積病；匹克病（Pick's disease）；夾神經；垂體瘤；多發性肌炎；腦穿通；脊髓灰質炎後症候群；疱疹後遺神經痛；

感染後腦脊髓炎；體位性低血壓；普-威二氏症候群（Prader-Willi syndrome）；原發性側索硬化；朊病毒病；進行性面偏側萎縮；進行性多灶性腦白質病；進行性硬化性灰質營養不良；進行性核上麻痹；假性腦瘤；藍榭-亨特症候群（I及II型）；拉斯穆森氏腦炎（Rasmussen's encephalitis）；反射性交感神經失養症症候群、雷夫蘇姆病；重複性運動障礙；重複性應力損傷；不寧腿症候群；逆轉錄病毒相關性脊髓病；雷特氏症候群（Rett syndrome）；雷氏症候群（Reye's syndrome）；聖維特斯舞蹈病（Saint Vitus dance）；桑多霍夫病（Sandhoff disease）；謝耳德氏病（Schilder's disease）；腦裂畸形；視-隔發育不良；搖晃嬰兒症候群；帶狀疱疹；夏伊-德爾格症候群（Shy-Drager syndrome）；休格連氏症候群（Sjögren's syndrome）；睡眠呼吸暫停；索托氏症候群（Soto's Syndrome）；痙攣；脊柱裂；脊髓損傷；脊髓腫瘤；脊髓性肌萎縮；僵人症候群；中風；斯特奇-韋伯症候群（Sturge-Weber syndrome）；亞急性硬化性全腦炎；皮質下動脈硬化性腦病；西登哈姆舞蹈病（Sydenham chorea）；暈厥；脊髓空洞病；遲發性運動不能；泰-薩克斯病（Tay-Sachs disease）；顳動脈炎；脊髓栓繫症候群；湯姆森氏病（Thomsen disease）；胸廓出口症候群；三叉神經痛（Tic Douloureux）；托德氏麻痹（Todd's paralysis）；妥瑞氏症候群（Tourette syndrome）；短暫局部缺血發作；傳染性海綿狀腦病；橫貫性脊髓炎；創傷性腦損傷；痙攣症；三叉神經痛（trigeminal neuralgia）；熱帶痙攣性癱瘓；結節性硬化症；血管性癡呆（多梗塞性癡呆）；血管炎，包含顳動脈炎；逢希伯-林道病（Von Hippel - Lindau disease）；瓦倫堡氏症候群（Wallenberg's syndrome）；韋德尼希-霍夫曼病（Werdnig-Hoffman disease）；韋斯特（West syndrome）；揮鞭症；威廉姆斯症候群（Williams syndrome）；威爾頓氏病（Wildon's disease）；肌萎縮側索硬化及澤爾韋格症候群（Zellweger syndrome）。

【0462】在一些實施例中，病狀、疾病或病症為STING相關病狀，例如I

型干擾素病變（例如STING相關之嬰兒期發病之血管病（SAVI））、艾卡迪-戈緹耶斯氏症候群（AGS）、遺傳性狼瘡及炎症相關病症，諸如全身性紅斑狼瘡及類風濕性關節炎。在某些實施例中，該病狀、疾病或病症係自體免疫性疾病（例如胞質DNA觸發性自發炎疾病）。非限制性實例包含類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化、包括克羅恩氏病（Crohn disease，CD）及潰瘍性結腸炎（UC）之發炎性腸病（IBD），為具有多基因易感性之慢性發炎病狀。在某些實施例中，該病狀係發炎性腸病。在某些實施例中，該病狀係克羅恩氏病、自體免疫性結腸炎、醫原性自體免疫性結腸炎、潰瘍性結腸炎、由一或多種化學治療劑誘發之結腸炎、由過繼細胞療法治療誘發之結腸炎、與一或多種同種免疫性疾病（諸如移植物抗宿主疾病，例如急性移植物抗宿主疾病及慢性移植物抗宿主疾病）相關之結腸炎、放射性腸炎、膠原性結腸炎、淋巴細胞性結腸炎、顯微鏡下結腸炎及放射性腸炎。在此等實施例中之某些中，該病狀係同種免疫性疾病（諸如移植物抗宿主疾病，例如急性移植物抗宿主疾病及慢性移植物抗宿主疾病）、乳糜瀉、大腸急躁症、類風濕性關節炎、狼瘡、硬皮病、牛皮癬、皮膚T細胞淋巴瘤、葡萄膜炎及黏膜炎（例如口腔黏膜炎、食道黏膜炎或腸黏膜炎）。

【0463】在一些實施例中，藉由STING調節免疫系統提供對包含由外來因素引起之疾病在內之疾病的治療。可藉由本發明方法治療及/或預防的由外來因素引起之示例性感染包含細菌（例如革蘭氏陽性或革蘭氏陰性細菌）感染、真菌感染、寄生蟲感染及病毒感染。在本發明之一個實施例中，感染係細菌感染（例如大腸桿菌、肺炎克雷伯氏桿菌（*Klebsiella pneumoniae*）、綠膿桿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）、沙門氏菌屬（*Salmonella spp.*）、金黃色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*）、鏈球菌屬（*Streptococcus spp.*）或抗萬古黴素腸球菌（*vancomycin-resistant enterococcus*）引起之感染）或敗血症。在另一個實施例

中，感染係真菌感染（例如由黴菌、酵母或高等真菌引起之感染）。在又另一個實施例中，感染係寄生蟲感染（例如由單細胞或多細胞寄生蟲，包含藍氏賈第鞭毛蟲（*Giardia duodenalis*）、小球隱胞子蟲（*Cryptosporidium parvum*）、環孢子蟲（*Cyclospora cayetanensis*）及弓形蟲（*Toxoplasma gondiz*）引起之感染）。在又另一個實施例中，感染係病毒感染（例如由與AIDS、禽流感、水痘、唇疱疹、感冒、胃腸炎、腺熱、流感、麻疹、腮腺炎、咽炎、肺炎、風疹、SARS及下呼吸道或上呼吸道感染（例如呼吸道融合病毒）相關之病毒引起的感染）。

【0464】在一些實施例中，該病狀、疾病或病症係B型肝炎（參見例如WO 2015/061294）。

【0465】在一些實施例中，該病狀、疾病或病症係選自心血管疾病（包含例如心肌梗塞）。

【0466】在一些實施例中，該病狀、疾病或病症係老年性黃斑變性。

【0467】在一些實施例中，該病狀、疾病或病症係黏膜炎，又稱為口炎，其可因單獨或組合之化學療法或放射線療法以及由暴露於放射線療法環境外部之放射引起的損傷而發生。

【0468】在一些實施例中，該病狀、疾病或病症係葡萄膜炎，葡萄膜炎係葡萄膜之炎症（例如前葡萄膜炎，例如虹膜睫狀體炎或虹膜炎；中間葡萄膜炎（又稱為睫狀體扁平部炎）；後葡萄膜炎；或脈絡膜視網膜炎，例如全葡萄膜炎）。

【0469】在一些實施例中，該病狀、疾病或病症係選自由以下組成的群組：癌症、神經病症、自體免疫性疾病、B型肝炎、葡萄膜炎、心血管疾病、老年性黃斑變性及黏膜炎。

【0470】又其他實例可包括本文及以下在所涵蓋之組合療法方案中論述

之適應症。

聯合療法

【0471】本揭示案涵蓋單藥療法方案以及組合療法方案兩者。

【0472】在一些實施例中，本文所述之方法可進一步包含與投與本文所述之化合物組合投與一或多種額外療法（例如一或多種額外治療劑及/或一或多種治療方案）。

【0473】在某些實施例中，本文所述之方法可進一步包含投與一或多種額外癌症療法。

【0474】一或多種額外癌症療法可包含（不限於）手術、放射線療法、化學療法、毒素療法、免疫療法、冷凍療法、癌症疫苗（例如HPV疫苗、B型肝炎疫苗、Oncophage、Provenge）及基因療法以及其組合。免疫療法包含但不限於授受細胞療法、幹細胞及/或樹突狀細胞之衍生、輸血、灌洗及/或其他治療，包含但不限於冷凍腫瘤。

【0475】在一些實施例中，該一或多種額外癌症療法係化學療法，其可包含投與一或多種額外化學治療劑。

【0476】在某些實施例中，額外化學治療劑係免疫調節部分，例如免疫檢查點抑制劑。在此等實施例中之某些中，免疫檢查點抑制劑靶向選自由以下組成的群組之免疫檢查點受體：CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1、PD-1-PD-L2、介白素-2（IL-2）、吲哚胺2,3-雙加氧酶（IDO）、IL-10、轉型生長因子-β（TGFβ）、T細胞免疫球蛋白及黏蛋白3（TIM3或HAVCR2）、半乳糖凝集素9-TIM3、磷脂醯絲胺酸-TIM3、淋巴球活化基因3蛋白質（LAG3）、II類MHC-LAG3、4-1BB-4-1BB配位體、OX40-OX40配位體、GITR、GITR配位體-GITR、CD27、CD70至CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40配位體、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM-BTLA、HVEM-CD160、

HVEM-LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80-PDL-1、PDL2-CD80、CD244、CD48-CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOS配位體、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、包含BTNL2之嗜乳脂蛋白、Siglec家族、TIGIT及PVR家族成員、KIR、ILT及LIR、NKG2D及NKG2A、MICA及MICB、CD244、CD28、CD86-CD28、CD86-CTLA、CD80-CD28、CD39、CD73腺苷-CD39-CD73、CXCR4-CXCL12、磷脂醯絲胺酸、TIM3、磷脂醯絲胺酸-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、神經菌毛素、CD160、CD30及CD155；例如CTLA-4或PD1或PD-L1）。參見例如Postow, M. *《臨床腫瘤學雜誌（J. Clin. Oncol.）》* **2015**, *33*, 1。

【0477】在此等實施例中之某些中，免疫檢查點抑制劑選自由以下組成的群組：烏瑞魯單抗（Urelumab）、PF-05082566、MEDI6469、TRX518、瓦里木單抗（Varlilumab）、CP -870893、派姆單抗（Pembrolizumab）（PD1）、納武單抗（Nivolumab）（PD1）、阿特珠單抗（Atezolizumab）（先前為MPDL3280A）（PDL1）、MEDI4736（PD-L1）、阿維魯單抗（Avelumab）（PD-L1）、PDR001（PD1）、BMS-986016、MGA271、利瑞路單抗（Lirilumab）、IPH2201、艾瑪圖單抗（Emactuzumab）、INCB024360、高倫替布（Galunisertib）、尤洛庫單抗（Ulocuplumab）、BKT140、巴維昔單抗（Bavituximab）、CC-90002、貝伐單抗（Bevacizumab）及MNRP1685A，及MGA271。

【0478】在某些實施例中，額外化學治療劑係烷基化劑。烷基化劑之所以如此命名係因為其能夠在細胞中，包含但不限於癌細胞中存在之條件下使許多親核性官能基烷基化。在另一實施例中，烷基化劑包含但不限於順鉑、卡鉑、甲氮芥、環磷醯胺、苯丁酸氮芥、異環磷醯胺及/或奧沙利鉑。在一實施例中，烷基化劑可藉由與生物學上重要的分子中之胺基、羧基、硫氫基及磷酸酯

基形成共價鍵而削弱細胞功能來起作用，或其可藉由修飾細胞DNA來工作。在另一實施例中，烷基化劑係合成的、半合成的或衍生物。

【0479】在某些實施例中，額外化學治療劑係抗代謝物。抗代謝物偽裝成DNA之構造片段嘌呤或嘧啶，且通常在（細胞週期之）「S」期期間防止此等物質併入DNA中，阻止正常發育及分裂。抗代謝物亦可影響RNA合成。在一實施例中，抗代謝產物包含但不限於硫唑嘌呤及/或巰基嘌呤。在另一實施例中，抗代謝物係合成的、半合成的或衍生物。

【0480】在某些實施例中，額外化學治療劑係植物生物鹼及/或類萜。此等生物鹼來源於植物且一般藉由防止微管功能而阻止細胞分裂。在一實施例中，植物生物鹼及/或類萜係長春花生物鹼、鬼臼毒素（podophyllotoxin）及/或紫杉烷。一般而言，在細胞週期之M期期間，長春花生物鹼一般與微管蛋白上之特異性位點結合，抑制微管蛋白組裝成微管。在一實施例中，長春花生物鹼來源於（但不限於）四時花（Madagascar periwinkle）、日日春（Catharanthus roseus）（以前稱為長春花（Vinca rosea））。在一實施例中，長春花生物鹼包含但不限於長春新鹼、長春鹼、長春瑞賓及/或長春地辛。在一實施例中，紫杉烷包含但不限於紫杉醇、太平洋紫杉醇及/或多烯紫杉醇。在另一實施例中，植物生物鹼或類萜係合成的、半合成的或衍生物。在另一實施例中，鬼臼毒素為（但不限於）依託泊苷及/或替尼泊苷。在一個實施例中，紫杉烷係（不限於）多烯紫杉醇及/或奧他賽（ortataxel）。[021]在一實施例中，癌症治療劑為拓樸異構酶。拓樸異構酶係維持DNA之拓樸結構的必需酶。藉由擾亂恰當的DNA超螺旋化，I型或II型拓樸異構酶之抑制干擾DNA之轉錄與複製。在另一實施例中，拓樸異構酶係（不限於）I型拓樸異構酶抑制劑或II型拓樸異構酶抑制劑。在一個實施例中，I型拓樸異構酶抑制劑係但不限於喜樹鹼。在另一實施例中，喜樹鹼係（不限於）依昔替康（exatecan）、伊立替康、勒托替康

（lurtotecan）、拓朴替康、BNP 1350、CKD 602、DB 67（AR67）及/或ST 1481。在一實施例中，II型拓樸異構酶抑制劑為（但不限於）表鬼臼毒素（epipodophyllotoxin）。在另一實施例中，表鬼臼毒素係但不限於安吖啶、依託泊苷、磷酸依託泊苷及/或替尼泊苷。在另一實施例中，拓樸異構酶係合成的、半合成的或衍生物，包含自然界中發現之彼等物質，諸如但不限於表鬼臼毒素，其係天然存在於美國鬼臼（American Mayapple）（盾葉鬼臼（Podophyllum peltatum））之根中的物質。

【0481】在某些實施例中，額外化學治療劑係芪類。在另一實施例中，芪類包含但不限於白藜蘆醇（Resveratrol）、白皮杉醇（Piceatannol）、赤松素（Pinosylvin）、紫檀芪（Pterostilbene）、α-葡萄素（Alpha-Viniferin）、白蘞素A（Ampelopsin A）、白蘞素E、葡萄素糖苷C（Diptoindonesin C）、葡萄素糖苷F、ε-葡萄素、氟索醇（Flexuosol）A、買麻藤素H（Gnetin H）、漢斯亞醇（Hemsleyanol）D、霍畢酚（Hopeaphenol）、反-葡萄素糖苷B（Trans-Diptoindonesin B）、白皮烯醇糖苷（Astringin）、雲杉新甙（Piceid）及葡萄素糖苷A。在另一實施例中，芪類係合成的、半合成的或衍生物。

【0482】在某些實施例中，額外化學治療劑係細胞毒性抗生素。在一實施例中，細胞毒性抗生素係（不限於）放射菌素、蒽二酮、蒽環黴素、沙立度胺（thalidomide）、二氯乙酸、菸鹼酸、2-去氧葡萄糖及/或氯苯吩吡（chlofazimine）。在一實施例中，放射菌素係(不限於)放線菌素D、枯草菌素、黏菌素（colistin）（多黏菌素E）及/或多黏菌素B。在另一實施例中，蒽二酮係（不限於）米托蒽醌（mitoxantrone）及/或匹蒽醌（pixantrone）。在另一實施例中，蒽環黴素係（不限於）博萊黴素、小紅莓（阿德力黴素（Adriamycin））、道諾黴素（柔紅黴素（daunomycin））、表柔比星、伊達比星、絲裂黴素、普卡黴素及/或伐柔比星。在另一實施例中，細胞毒性抗生素係合成的、半合成的或

衍生物。

【0483】在某些實施例中，額外化學治療劑係選自內皮生長抑素、血管生成素、血管生長抑素、趨化激素、血管抑素、血管生長抑素（纖維蛋白溶酶原片段）、基底膜膠原蛋白衍生之抗血管生成因子（腫瘤抑制素、血管能抑制素或抑制蛋白）、抗血管生成抗凝血酶III、信號轉導抑制劑、軟骨衍生之抑制劑（CDI）、CD59補體片段、纖維結合蛋白片段、gro-β、肝素酶、肝素六醣片段、人類絨膜促性腺激素（hCG）、干擾素α/β/γ、干擾素誘導型蛋白質（IP-10）、介白素-12、半光胺酸捲曲區5（纖維蛋白溶酶原片段）、金屬蛋白酶抑制劑（TIMP）、2-甲氧雌二醇、胎盤核糖核酸酶抑制劑、纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑、血小板因子-4（PF4）、促乳素16 kD片段、增殖蛋白相關蛋白質（PRP）、各種類視黃素、四氫皮質醇-S、血小板反應蛋白-1（TSP-1）、轉型生長因子-β（TGF-β）、血管抑制素、血管新生抑制素（鈣網蛋白片段）及其類似物。

【0484】在某些實施例中，額外化學治療劑係選自乙酸阿比特龍（abiraterone acetate）、六甲蜜胺（altretamine）、脫水長春花鹼（anhydrovinblastine）、奧瑞他汀（auristatin）、貝瑟羅汀（bexarotene）、比卡魯胺（bicalutamide）、BMS 184476、2,3,4,5,6-五氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)苯磺醯胺、博萊黴素、N,N-二甲基-L-纈胺醯基-L-纈胺醯基-N-甲基-L-纈胺醯基-L-脯胺醯基-1-脯胺酸-三級丁基醯胺、惡病質素、西馬多丁（cemadotin）、苯丁酸氮芥（chlorambucil）、環磷醯胺、3',4'-二去氫-4'-去氧-8'-諾維斯汀（3',4'-didehydro-4'-deoxy-8'-norvin-caleukoblastine）、多烯紫杉醇（docetaxol）、多西他賽（doxetaxel）、環磷醯胺、卡鉑、卡莫司汀（carmustine）、順鉑、克瑞托欣（cryptophycin）、環磷醯胺、阿糖胞苷（cytarabine）、達卡巴啡（dacarbazine，DTIC）、放線菌素D、道諾黴素、地西他濱海兔毒素（decitabine dolastatin）、小

紅莓（阿德力黴素）、依託泊苷、5-氟尿嘧啶、非那雄安（finasteride）、氟他胺（flutamide）、羥基脲（hydroxyurea）及羥基脲紫杉烷（hydroxyureataxanes）、異環磷醯胺、利阿唑（liarozole）、氯尼達明（lonidamine）、洛莫司汀（lomustine）（CCNU）、MDV3100、甲氮芥（氮芥）、美法侖（melphalan）、羥乙基磺酸米伏布林（mivobulin isethionate）、根瘤菌素（rhizoxin）、塞尼氟（sertenef）、鏈脲菌素（streptozocin）、絲裂黴素、甲胺喋呤（methotrexate）、紫杉烷、尼魯胺（nilutamide）、奧那司酮（onapristone）、太平洋紫杉醇、潑尼氮芥（prednimustine）、丙卡巴肼（procarbazine）、RPR109881、磷酸斯穆斯汀（stramustine phosphate）、他莫昔芬（tamoxifen）、他索那明（tasonermin）、紫杉醇、維甲酸（tretinoin）、長春鹼、長春新鹼、硫酸長春地辛及長春氟寧（vinflunine）。

【0485】在某些實施例中，額外化學治療劑係鉑、順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、甲氮芥、環磷醯胺、苯丁酸氮芥、硫唑嘌呤、巰基嘌呤、長春新鹼、長春鹼、長春瑞賓、長春地辛、依託泊苷及替尼泊苷、太平洋紫杉醇、多烯紫杉醇、伊立替康、拓朴替康、安吖啶、依託泊苷、磷酸依託泊苷、替尼泊苷、5-氟尿嘧啶、甲醯四氫葉酸、甲胺喋呤、吉西他濱（gemcitabine）、紫杉烷、甲醯四氫葉酸（leucovorin）、絲裂黴素C、喃氟啶-尿嘧啶（tegafur-uracil）、艾達黴素、氟達拉濱（fludarabine）、米托蒽醌、異環磷醯胺及小紅莓。額外藥劑包含哺乳動物雷帕黴素目標蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）之抑制劑，包含但不限於雷帕黴素、依維莫司（everolimus）、坦羅莫司（temsirolimus）及地磷莫司（deforolimus）。

【0486】在另其他實施例中，額外化學治療劑可選自以全文引用之方式併入本文中的美國專利7,927,613中所描繪之化學治療劑。

【0487】在一些實施例中，額外治療劑及/或方案為可用於治療其他

STING相關病狀，例如I型干擾素病變（例如STING相關之嬰兒期發病之血管病（SAVI））、艾卡迪-戈緹耶斯氏症候群（AGS）、遺傳性狼瘡及炎症相關病症，諸如全身性紅斑狼瘡及類風濕性關節炎之治療劑及/或方案。

【0488】用於治療類風濕性關節炎之額外治療劑及/或方案的非限制性實例包含非類固醇消炎藥（NSAID；例如布洛芬（ibuprofen）及萘普生（naproxen））、皮質類固醇（例如普賴松（prednisone））、疾病調節性抗風濕藥（DMARD；例如甲胺喋呤（Trexall®、Otrexup®、Rasuvo®、Rheumatrex®）、來氟米特（leflunomide）（Arava®）、羥基氯喹（氯奎寧（Plaquenil））、PF-06650833、艾拉莫德（iguratimod）、托法替尼（tofacitinib）（Xeljanz®）、ABBV-599、伊沃替尼（evobrutinib）及柳氮磺胺吡啶（sulfasalazine）（Azulfidine®））及生物製品（例如阿巴西普（abatacept）（Orencia®）、阿達木單抗（adalimumab）（Humira®）、阿那白滯素（anakinra）（Kineret®）、賽妥珠單抗（certolizumab）（Cimzia®）、依那西普（etanercept）（Enbrel®）、戈利木單抗（golimumab）（Simponi®）、英利昔單抗（infliximab）（Remicade®）、利妥昔單抗（rituximab）（Rituxan®）、托西利單抗（tocilizumab）（Actemra®）、沃巴利單抗（vobarilizumab）、賽瑞單抗（sarilumab）（Kevzara®）、塞庫金單抗（secukinumab）、ABP 501、CHS-0214、ABC-3373及托西利單抗（tocilizumab）（ACTEMRA®））。

【0489】用於治療狼瘡之額外治療劑及/或方案的非限制性實例包含類固醇、表面免疫調節劑（例如他克莫司（tacrolimus）軟膏（Protopic®）及吡美莫司（pimecrolimus）乳膏（Elidel®））、沙立度胺（Thalomid®）、非類固醇消炎藥（NSAID；例如布洛芬及萘普生）、抗瘧疾藥（例如羥基氯喹（氯奎寧））、皮質類固醇（例如普賴松）及免疫調節劑（例如伊沃替尼、伊伯度胺（iberdomide）、伏環孢素（voclosporin）、賽尼莫德（cenerimod）、硫唑嘌呤

（Imuran®）、環磷醯胺（Cytoxan®、Neosar®、Endoxan®）及環孢黴素（cyclosporine）（Neoral、Sandimmune®、Gengraf®）及黴酚酸嗎啉乙酯（mycophenolate mofetil））巴瑞替尼（baricitinb）、艾拉莫德（iguratimod）、非洛替尼（filogotinib）、GS-9876、雷帕黴素及PF-06650833），及生物製品（例如貝利單抗（belimumab）（Benlysta®）、阿尼弗洛單抗（anifrolumab）、普雷魯單抗（prezalumab）、MEDI0700、奧比珠單抗（obinutuzumab）、沃巴利單抗、盧利珠單抗（lulizumab）、阿塞西普、PF-06823859及魯普佐（lupizor）、利妥昔單抗、BT063、BI655064、BIIB059、阿地白介素（Proleukin®）、達皮羅珠單抗（dapirolizumab）、艾拉泰德（edratide）、IFN-α-金諾德（kinoid）、OMS721、RC18、RSLV-132、賽拉珠單抗（theralizumab）、XmAb5871及優特克單抗（ustekinumab）（Stelara®））。舉例而言，全身性紅斑狼瘡之非限制性治療包含非類固醇消炎藥（NSAID；例如布洛芬及萘普生）、抗瘧疾藥（例如羥基氯喹（氯奎寧））、皮質類固醇（例如普賴松）及免疫調節劑（例如伊伯度胺、伏環孢素、硫唑嘌呤（Imuran®）、環磷醯胺（Cytoxan®、Neosar®、Endoxan®）及環孢黴素（Neoral、Sandimmune®、Gengraf®）、及黴酚酸嗎啉乙酯、巴瑞替尼、非洛替尼及PF-06650833）、及生物製品（例如貝利單抗（Benlysta®）、阿尼弗洛單抗、普雷魯單抗、MEDI0700、沃巴利單抗、盧利珠單抗、阿塞西普、PF-06823859、魯普佐、利妥昔單抗、BT063、BI655064、BIIB059、阿地白介素（Proleukin®）、達皮羅珠單抗、艾拉泰德、IFN-α-金諾德、RC18、RSLV-132、賽拉珠單抗、XmAb5871及優特克單抗（Stelara®））。作為另一實例，皮膚狼瘡之治療之非限制性實例包含類固醇、免疫調節劑（例如他克莫司軟膏（Protopic®）及吡美莫司乳膏（Elidel®））、GS-9876、非洛替尼及沙立度胺（Thalomid®）。亦可投與用於治療藥物誘發之狼瘡及/或新生兒狼瘡的藥劑及方案。

【0490】用於治療STING相關之嬰兒期發病之血管病（SAVI）之額外治療劑及/或方案的非限制性實例包含JAK抑制劑（例如托法替尼、盧佐替尼（ruxolitinib）、非洛替尼及巴瑞替尼）。

【0491】用於治療艾卡迪-戈緹耶斯氏症候群（AGS）之額外治療劑及/或方案的非限制性實例包含物理療法、呼吸道併發症之治療、癲癇發作之抗痙攣療法、管飼法、核苷逆轉錄酶抑制劑（例如恩曲他濱（emtricitabine）（例如Emtriva®）、替諾福韋（tenofovir）（例如Viread®）、恩曲他濱/替諾福韋（例如Truvada®）、齊多夫定（zidovudine）、拉米夫定（lamivudine）及阿巴卡韋（abacavir））及JAK抑制劑（例如托法替尼、盧佐替尼、非洛替尼及巴瑞替尼）。

【0492】用於治療IBD之額外治療劑及/或方案的非限制性實例包含6-巰基嘌呤、AbGn-168H、ABX464、ABT-494、阿達木單抗、AJM300、阿利卡弗森（alicaforsen）、AMG139、安魯金單抗（anrukinzumab）、阿普司特（apremilast）、ATR-107（PF0530900）、自體CD34選擇之末梢血液幹細胞移植、硫唑嘌呤、柏替木單抗（bertilimumab）、BI 655066、BMS-936557、聚乙二醇化賽妥珠單抗（Cimzia®）、庫比莫德（cobitolimod）、皮質類固醇（例如普賴松、甲基普賴蘇穠、普賴松）、CP-690,550、CT-P13、環孢黴素、DIMS0150、E6007、E6011、伊拉斯莫（etrasimod）、艾托珠單抗（etrolizumab）、糞便微生物移植、非洛替尼、芬戈莫德（fingolimod）、非拉司特（firategrast）（SB-683699）（先前稱為T-0047）、GED0301、GLPG0634、GLPG0974、古賽庫單抗（guselkumab）、戈利木單抗、GSK1399686、HMPL-004（穿心蓮（*Andrographis paniculata*）提取物）、IMU-838、英利昔單抗（infliximab）、介白素2（IL-2）、傑納斯激酶（Janus kinase）（JAK）抑制劑、拉喹莫德（laquinimod）、馬賽替尼（masitinib）（AB1010）、基質金屬蛋白酶9

（MMP 9）抑制劑（例如GS-5745）、MEDI2070、美塞拉明（mesalamine）、甲胺喋呤、密利基單抗（mirikizumab）（LY3074828）、那他珠單抗（natalizumab）、NNC 0142-0000-0002、NNC0114-0006、奧紮尼莫（ozanimod）、皮非替尼（peficitinib）（JNJ-54781532）、PF-00547659、PF-04236921、PF-06687234、QAX576、RHB-104、利福昔明（rifaximin）、里森基單抗（risankizumab）、RPC1063、SB012、SHP647、柳氮磺胺吡啶、TD-1473、沙立度胺、替拉珠單抗（tildrakizumab）（MK 3222）、TJ301、TNF-Kinoid®、托法替尼、塔羅金單抗（tralokinumab）、TRK-170、優帕替尼（upadacitinib）、優特克單抗、UTTR1147A、V565、維特立珠單抗（vatelizumab）、VB-201、維多珠單抗（vedolizumab）及維魯迪姆（vidofludimus）。

【0493】用於治療大腸急躁症之額外治療劑及/或方案的非限制性實例包含阿洛司瓊（alosetron）、膽酸螯合劑（例如消膽胺（cholestyramine）、考來替潑（colestipol）、考來維侖（colesevelam））、氯離子通道活化劑（例如魯比前列酮（lubiprostone））、經包覆之薄荷油膠囊、地昔帕明（desipramine）、雙環維林（dicyclomine）、依巴司汀（ebastine）、艾沙度林（eluxadoline）、法尼醇X受體促效劑（例如奧貝膽酸（obeticholic acid））、糞便微生物群移植、氟西汀（fluoxetine）、加巴噴丁（gabapentin）、鳥苷酸環化酶-C促效劑（例如利那洛肽（linaclotide）、普卡那肽（plecanatide））、艾波度坦（ibodutant）、丙咪嗪（imipramine）、JCM-16021、洛哌丁胺（loperamide）、魯比前列酮、去甲替林（nortriptyline）、昂丹司瓊（ondansetron）、阿片類藥物、帕羅西汀（paroxetine）、吡那韋（pinaverium）、聚乙二醇、普瑞巴林（pregabalin）、益生菌、拉莫司瓊（ramosetron）、利福昔明（rifaximin）及坦潘諾爾（tanpanor）。

【0494】用於治療硬皮病之額外治療劑及/或方案的非限制性實例包含非類固醇消炎藥（NSAID；例如布洛芬及萘普生）、皮質類固醇（例如普賴松）、免疫調節劑（例如硫唑嘌呤、甲胺喋呤（Trexall®、Otrexup®、Rasuvo®、Rheumatrex®）、環磷醯胺（Cytoxan®、Neosar®、Endoxan®）及環孢黴素（Neoral®、Sandimmune®、Gengraf®）、抗胸腺細胞球蛋白、黴酚酸嗎啉乙酯、靜脈內免疫球蛋白、利妥昔單抗、西羅莫司（sirolimus）及阿法賽特（alefacept））、鈣通道阻斷劑（例如硝苯地平（nifedipine））、α阻斷劑、血清素受體拮抗劑、血管收縮素II受體抑制劑、他汀類（statins）、局部硝酸鹽、伊洛前列素（iloprost）、磷酸二酯酶5抑制劑（例如西地那非（sildenafil））、波生坦（bosentan）、四環素抗生素、內皮素受體拮抗劑、前列腺素類及酪胺酸激酶抑制劑（例如伊馬替尼（imatinib）、尼羅替尼（nilotinib）及達沙替尼（dasatinib））。

【0495】用於治療克羅恩氏病（CD）之額外治療劑及/或方案的非限制性實例包含阿達木單抗、自體CD34選擇之末梢血液幹細胞移植、6-巰基嘌呤、硫唑嘌呤、聚乙二醇化賽妥珠單抗（Cimzia®）、皮質類固醇（例如普賴松）、艾托珠單抗、E6011、糞便微生物移植、非洛替尼、古賽庫單抗、英利昔單抗、IL-2、JAK抑制劑、基質金屬蛋白酶9（MMP 9）抑制劑（例如GS-5745）、MEDI2070、美塞拉明、甲胺喋呤、那他珠單抗、奧紮尼莫、RHB-104、利福昔明、里森基單抗、SHP647、柳氮磺胺吡啶、沙立度胺、優帕替尼、V565及維多珠單抗。

【0496】用於治療UC之額外治療劑及/或方案的非限制性實例包含AbGn-168H、ABT-494、ABX464、阿普司特（apremilast）、PF-00547659、PF-06687234、6-巰基嘌呤、阿達木單抗、硫唑嘌呤、柏替木單抗（bertilimumab）、布拉奇單抗（brazikumab）（MEDI2070）、庫比莫德

（cobitolimod）、聚乙二醇化賽妥珠單抗（Cimzia®）、CP-690,550、皮質類固醇（例如multimax型布地奈德、甲基普賴蘇穠）、環孢黴素、E6007、伊拉斯莫、艾托珠單抗、糞便微生物移植、非洛替尼、古賽庫單抗、戈利木單抗、IL-2、IMU-838、英利昔單抗、基質金屬蛋白酶9（MMP9）抑制劑（例如GS-5745）、美塞拉明、美塞拉明、密利基單抗（LY3074828）、RPC1063、里森基單抗（BI 6555066）、SHP647、柳氮磺胺吡啶、TD-1473、TJ301、替拉珠單抗（MK 3222）、托法替尼、托法替尼、優特克單抗、UTTR1147A及維多珠單抗。

【0497】用於治療自體免疫性結腸炎之額外治療劑及/或方案的非限制性實例包含皮質類固醇（例如布地奈德、普賴松、普賴蘇穠、二丙酸倍氯米松（Beclometasone dipropionate））、苯乙哌啶（diphenoxylate）/阿托品（atropine）、英利昔單抗、洛哌丁胺（loperamide）、美塞拉明、TIP60抑制劑（參見例如美國專利申請公開案第2012/0202848號）及維多珠單抗。

【0498】用於治療醫原性自體免疫性結腸炎之額外治療劑及/或方案的非限制性實例包含皮質類固醇（例如布地奈德、普賴松、普賴蘇穠、二丙酸倍氯米松）、苯乙哌啶/阿托品、英利昔單抗、洛哌丁胺、TIP60抑制劑（參見例如美國專利申請公開案第2012/0202848號)及維多珠單抗。

【0499】用於治療由一或多種化學治療劑誘發之結腸炎之額外治療劑及/或方案的非限制性實例包含皮質類固醇（例如布地奈德、普賴松、普賴蘇穠、二丙酸倍氯米松）、苯乙哌啶/阿托品、英利昔單抗、洛哌丁胺、美塞拉明、TIP60抑制劑（參見例如美國專利申請公開案第2012/0202848號）及維多珠單抗。

【0500】用於治療由過繼細胞療法治療誘發之結腸炎之額外治療劑及/或方案的非限制性實例包含皮質類固醇（例如布地奈德、普賴松、普賴蘇穠、二丙酸倍氯米松）、苯乙哌啶/阿托品、英利昔單抗、洛哌丁胺、TIP60抑制劑（參

見例如美國專利申請公開案第2012/0202848號)及維多珠單抗。

【0501】用於治療與一或多種同種免疫性疾病相關之結腸炎之額外治療劑及/或方案的非限制性實例包含皮質類固醇（例如布地奈德、普賴松、普賴蘇穠、二丙酸倍氯米松）、柳氮磺胺吡啶及二十碳五烯酸。

【0502】用於治療放射性腸炎之額外治療劑及/或方案的非限制性實例包含替度魯肽（teduglutide）、阿米福汀（amifostine）、血管收縮素轉化酶（ACE）抑制劑（例如貝那普利（benazepril）、卡托普利（captopril）、依那普利（enalapril）、福辛普利（fosinopril）、賴諾普利（lisinopril）、莫西普利（moexipril）、培哚普利（perindopril）、喹那普利（quinapril）、雷米普利（ramipril）及曲多普利（trandolapril））、益生菌、硒補充劑、他汀類（例如阿托伐他汀（atorvastatin）、氟伐他汀（fluvastatin）、洛伐他汀（lovastatin）、普伐他汀（pravastatin）、羅素他汀（rosuvastatin）、辛伐他汀（simvastatin）及匹伐他汀（pitavastatin））、硫糖鋁（sucralfate）及維生素E。

【0503】用於治療膠原性結腸炎之額外治療劑及/或方案的非限制性實例包含6-巰基嘌呤、硫唑嘌呤、次水楊酸鉍、齒葉乳香樹（*Boswellia serrata*）提取物、消膽胺、考來替潑、皮質類固醇（例如布地奈德、普賴松、普賴蘇穠、二丙酸倍氯米松）、洛哌丁胺、美塞拉明、甲胺喋呤、益生菌及柳氮磺胺吡啶。

【0504】用於治療淋巴細胞性結腸炎之額外治療劑及/或方案的非限制性實例包含6-巰基嘌呤、硫唑嘌呤、次水楊酸鉍、消膽胺、考來替潑、皮質類固醇（例如布地奈德、普賴松、普賴蘇穠、二丙酸倍氯米松）、洛哌丁胺、美塞拉明、甲胺喋呤及柳氮磺胺吡啶。

【0505】用於治療顯微鏡下結腸炎之額外治療劑及/或方案的非限制性實例包含6-巰基嘌呤、硫唑嘌呤、次水楊酸鉍、齒葉乳香樹提取物、消膽胺、考

來替潑、皮質類固醇（例如布地奈德、普賴松、普賴蘇穠、二丙酸倍氯米松）、糞便微生物移植、洛哌丁胺、美塞拉明、甲胺喋呤、益生菌及柳氮磺胺吡啶。

【0506】用於治療同種免疫性疾病之額外治療劑及/或方案的非限制性實例包含子宮內血小板輸注、靜脈內免疫球蛋白、母體使用類固醇、阿巴西普、阿侖單抗、α1-抗胰蛋白酶、AMG592、抗胸腺細胞球蛋白、巴瑞替尼、巴利昔單抗、硼替佐米、本妥昔單抗、大麻二酚、皮質類固醇（例如甲基普賴松、普賴松）、環孢黴素、達西珠單抗（dacilzumab）、去纖苷（defribrotide）、地尼白介素（denileukin diftitox）、格拉吉伯（glasdegib）、依魯替尼（ibrutinib）、IL-2、英利昔單抗、伊他替尼（itacitinib）、LBH589、馬拉維若（maraviroc）、黴酚酸嗎啉乙酯、那他珠單抗（natalizumab）、內胡利珠單抗（neihulizumab）、噴司他丁、佩沃塔特（pevonedistat）、光生物調節、光除去法、盧佐替尼、西羅莫司、索尼得吉（sonidegib）、他克莫司、托西利單抗及維莫德吉。

【0507】用於治療多發性硬化症（MS）之額外治療劑及/或方案的非限制性實例包含阿侖單抗（Lemtrada®）、ALKS 8700、胺氯吡脒（amiloride）、ATX-MS-1467、硫唑嘌呤、巴氯芬（baclofen）（Lioresal®）、β干擾素（例如IFN-β-1a、IFN-β-1b）、克拉屈濱（cladribine）、皮質類固醇（例如甲基普賴蘇穠）、達利珠單抗、反丁烯二酸二甲酯（Tecfidera®）、芬戈莫德（Gilenya®）、氟西汀、乙酸格拉替美（glatiramer acetate）（Copaxone®）、羥基氯喹、異丁司特（ibudilast）、艾地苯醌（idebenone）、拉喹莫德、類脂酸、氯沙坦（losartan）、馬賽替尼、MD1003（生物素）、米托蒽醌、孟魯司特（montelukast）、那他珠單抗（Tysabri®）、NeuroVax™、奧克珠單抗（ocrelizumab）、奧伐木單抗、吡格列酮（pioglitazone）及RPC1063。

【0508】用於治療移植物抗宿主疾病之額外治療劑及/或方案的非限制性

實例包含阿巴西普、阿侖單抗、α1-抗胰蛋白酶、AMG592、抗胸腺細胞球蛋白、巴瑞替尼、巴利昔單抗、硼替佐米、本妥昔單抗、大麻二酚、皮質類固醇（例如甲基普賴松、普賴松）、環孢黴素、達西珠單抗、去纖苷、地尼白介素、格拉吉伯、依魯替尼、IL-2、伊馬替尼、英利昔單抗、伊他替尼、LBH589、馬拉維若、黴酚酸嗎啉乙酯、那他珠單抗、內胡利珠單抗、噴司他丁、佩沃塔特、光生物調節、光除去法、盧佐替尼、西羅莫司、索尼得吉、他克莫司、托西利單抗及維莫德吉。

【0509】用於治療急性移植物抗宿主疾病之額外治療劑及/或方案的非限制性實例包含阿侖單抗、α-1抗胰蛋白酶、抗胸腺細胞球蛋白、巴利昔單抗、本妥昔單抗、皮質類固醇（例如甲基普賴松、普賴松）、環孢黴素、達西珠單抗、去纖苷、地尼白介素、依魯替尼、英利昔單抗、伊他替尼、LBH589、黴酚酸嗎啉乙酯、那他珠單抗、內胡利珠單抗、噴司他丁、光除去法、盧佐替尼、西羅莫司、他克莫司及托西利單抗。

【0510】用於治療慢性移植物抗宿主疾病之額外治療劑及/或方案的非限制性實例包含阿巴西普、阿侖單抗、AMG592、抗胸腺細胞球蛋白、巴利昔單抗、硼替佐米、皮質類固醇（例如甲基普賴松、普賴松）、環孢黴素、達西珠單抗、地尼白介素、格拉吉伯（glasdegib）、依魯替尼、IL-2、伊馬替尼、英利昔單抗、黴酚酸嗎啉乙酯、噴司他丁、光生物調節、光除去法、盧佐替尼、西羅莫司、索尼得吉、他克莫司、托西利單抗及維莫德吉。

【0511】用於治療乳糜瀉之額外治療劑及/或方案的非限制性實例包含AMG 714、AMY01、黑麴黴（*Aspergillus niger*）脯胺醯基內切蛋白酶、BL-7010、CALY-002、GBR 830、Hu-Mik-β-1、IMGX003、KumaMax、乙酸拉瑞唑來（Larazotide Acetate）、Nexvan2®、胰脂肪酶、TIMP-GLIA、維多珠單抗及ZED1227。

【0512】用於治療牛皮癬之額外治療劑及/或方案的非限制性實例包含表面用皮質類固醇、表面用克里博羅（crisaborole）/AN2728、表面用SNA-120、表面用SAN021、表面用他匹那羅（tapinarof）、表面用托卡非尼（tocafinib）、表面用IDP-118、表面用M518101、表面用鈣泊三醇（calcipotriene）及二丙酸倍他米松（例如MC2-01乳膏及Taclonex®）、表面用P-3073、表面用LEO 90100（Enstilar®）、表面用二丙酸倍他米松（Sernivo®）、丙酸鹵貝他索（halobetasol propionate）（Ultravate®）、維生素D類似物（例如鈣泊三醇（Dovonex®）及促鈣三醇（calcitriol）（Vectical®））、蒽三酚（anthralin）（例如Dritho-scalp®及Dritho-crème®）、表面類視黃素（例如他紮羅汀（tazarotene）（例如Tazorac®及Avage®））、鈣調神經磷酸酶抑制劑（例如他克莫司（Prograf®）及吡美莫司（Elidel®））、水楊酸、煤焦油、增濕劑、光照療法（例如暴露於日光、UVB光照療法、窄帶UVB光照療法、戈克曼療法（Goeckerman therapy）、補骨脂素（psoralen）加紫外光A（PUVA）療法及準分子雷射）、類視黃素（例如阿曲汀（acitretin）（Soriatane®））、甲胺喋呤（Trexall®、Otrexup®、Rasuvo®、Rheumatrex®）、Apo805K1、巴瑞替尼、FP187、KD025、皮瑞索（prurisol）、VTP-43742、XP23829、ZPL-389、CF101（吡地諾松（piclidenoson））、LAS41008、VPD-737（瑟羅匹坦（serlopitant））、優帕替尼（ABT-494）、阿普司特（aprmilast）、托法替尼（tofacitibin）、環孢黴素（Neoral®、Sandimmune®、Gengraf®）、生物製品（例如依那西普（Enbrel®）、依那西普-szzs（Elrezi®）、英利昔單抗（Remicade®）、阿達木單抗（Humira®）、阿達木單抗-adbm（Cyltezo®）、優特克單抗（Stelara®）、戈利木單抗（Simponi®）、阿普司特（Otezla®）、塞庫金單抗（Cosentyx®）、聚乙二醇化賽妥珠單抗、塞庫金單抗、替拉珠單抗-asmn、英利昔單抗-dyyb、阿巴西普、伊科奇單抗（ixekizumab）（Taltz®）、ABP 710、BCD-057、BI695501、比美克單抗

（bimekizumab）（UCB4940）、CHS-1420、GP2017、古賽庫單抗（CNTO 1959）、HD203、M923、MSB11022、密利基單抗（LY3074828）、PF-06410293、PF-06438179、里森基單抗（BI655066）、SB2、SB4、SB5、siliq（布羅達單抗（brodalumab））、奈米路單抗（namilumab）（MT203、替拉珠單抗（tildrakizumab）（MK-3222）及伊科奇單抗（ixekizumab）（Taltz®））、硫鳥嘌呤及羥基脲（例如Droxia®及Hydrea®）。

【0513】用於治療皮膚T細胞淋巴瘤之額外治療劑及/或方案的非限制性實例包含光照療法（例如暴露於日光、UVB光照療法、窄帶UVB光照療法、戈克曼療法、補骨脂素加紫外光A（PUVA）療法及準分子雷射）、體外光除去法、放射線療法（例如點狀放射及全身電子束療法）、幹細胞移植、皮質類固醇、咪喹莫特（imiquimod）、貝沙羅汀凝膠（bexarotene gel）、表面用雙氯乙基硝基脲、甲氮芥凝膠、伏立諾他（vorinostat）（Zolinza®）、羅米地辛（romidepsin）（Istodax®）、普拉曲沙（pralatrexate）（Folotyn®）生物製品（例如阿侖單抗（Campath®）、本妥昔單抗（SGN-35）、莫格利珠單抗（mogamulizumab）及IPH4102）。

【0514】用於治療葡萄膜炎之額外治療劑及/或方案的非限制性實例包含皮質類固醇（例如玻璃體內曲安奈德可注射懸浮液）、抗生素、抗病毒劑（例如阿昔洛韋（acyclovir））、地塞米松、免疫調節劑（例如他克莫司、來氟米特、環磷醯胺（Cytoxan®、Neosar®、Endoxan®）及環孢黴素（Neoral®、Sandimmune®、Gengraf®）、苯丁酸氮芥、硫唑嘌呤、甲胺喋呤及黴酚酸嗎啉乙酯）、生物製品（例如英利昔單抗（Remicade®）、阿達木單抗（Humira®）、依那西普（Enbrel®）、戈利木單抗（Simponi®）、賽妥珠單抗（Cimzia®）、利妥昔單抗（Rituxan®）、阿巴西普（Orencia®）、巴利昔單抗（Simulect®）、阿那白滯素（Kineret®）、康納單抗（canakinumab）（Ilaris®）、格沃珠單抗

（gevokixumab）（XOMA052）、托西利單抗（Actemra®）、阿侖單抗（Campath®）、艾法珠單抗（Raptiva®）、LFG316、西羅莫司（Santen®）、阿巴西普、賽瑞單抗（sarilumab）（Kevzara®）及達利珠單抗（Zenapax®））、細胞毒性藥物、手術植入物（例如膚輕鬆插入物）及玻璃體切除術。

【0515】用於治療黏膜炎之額外治療劑及/或方案的非限制性實例包含AG013、SGX942（度曲泰德（dusquetide））、阿米福汀（amifostine）（Ethyol®）、冷凍療法、西帕科耳口含錠（cepacol lonzenges）、辣椒鹼口含錠、黏膜黏附劑（例如MuGard®）口服苯海拉明（例如Benadry®酏劑）、口服生物黏附劑（例如聚乙烯吡咯啶酮-玻尿酸鈉凝膠（Gelclair®））、口服潤滑劑（例如口服Balance®）、卡非索（caphosol）、德國甘菊（chamomilla recutita）漱口水、可食用葡萄植物胞外體、消毒用漱口水（例如葡糖酸氯己定（chlorhexidine gluconate）（例如Peridex®或Periogard®）、表面用疼痛舒解劑（例如利多卡因（lidocaine）、苯佐卡因（benzocaine）、鹽酸達克羅寧（dyclonine hydrochloride）、昔羅卡因（xylocaine）（例如黏性昔羅卡因2%）及Ulcerease®（0.6%苯酚））、皮質類固醇（例如普賴松）、止痛劑（例如布洛芬、萘普生、乙醯胺苯酚及阿片類藥物）、GC4419、帕利夫明（palifermin）（角質細胞生長因子；Kepivance®）、ATL-104、可樂定羅瑞德（clonidine lauriad）、IZN-6N4、SGX942、雷巴米特（rebamipide）、奈匹德明（nepidermin）、可溶性β-1,3/1,6葡聚糖、P276、LP-0004-09、CR-3294、ALD-518、IZN-6N4、槲皮素、包括歐洲越橘（vaccinium myrtillus）提取物之顆粒劑、博落回（*macleaya cordata*）生物鹼及紫松果菊（echinacea angustifolia）提取物（例如SAMITAL®）及胃腸用混合液（減酸劑，諸如氫氧化鋁及氫氧化鎂（例如Maalox）、抗真菌劑（例如耐絲菌素（nystatin））及鎮痛劑（例如颶風液（hurricane liquid））。舉例而言，口腔黏膜炎治療之非限制性實例包含

AG013、阿米福汀（Ethyol®）、冷凍療法、西帕科耳口含錠、黏膜黏附劑（例如MuGard®）口服苯海拉明（例如Benadry®酏劑）、口服生物黏附劑（例如聚乙烯吡咯啶酮-玻尿酸鈉凝膠（Gelclair®））、口服潤滑劑（例如口服Balance®）、卡非索、德國甘菊漱口水、可食用葡萄植物胞外體、消毒用漱口水（例如葡糖酸氯己定（例如Peridex®或Periogard®）、表面用疼痛舒解劑（例如利多卡因、苯佐卡因、鹽酸達克羅甯、昔羅卡因（例如黏性昔羅卡因2%）及Ulcerease®（0.6%苯酚））、皮質類固醇（例如普賴松）、止痛劑（例如布洛芬、萘普生、乙醯胺苯酚及阿片類藥物）、GC4419、帕利夫明（角質細胞生長因子；Kepivance®）、ATL-104、可樂定羅瑞德、IZN-6N4、SGX942、雷巴米特、奈匹德明、可溶性β-1,3/1,6葡聚糖、P276、LP-0004-09、CR-3294、ALD-518、IZN-6N4、槲皮素及胃腸用混合液（減酸劑，諸如氫氧化鋁及氫氧化鎂（例如Maalox）、抗真菌劑（例如耐絲菌素）及鎮痛劑（例如颶風液））。作為另一實例，食道黏膜炎治療之非限制性實例包含昔羅卡因（例如黏性昔羅卡因凝膠2%）。作為另一實例，腸黏膜炎治療、調節腸黏膜炎之治療及腸黏膜炎病徵及症狀之治療包含胃腸用混合液（減酸劑，諸如氫氧化鋁及氫氧化鎂（例如Maalox）、抗真菌劑（例如耐絲菌素）及鎮痛劑（例如颶風液））。

【0516】在某些實施例中，第二治療劑或方案在與化學實體接觸或投與化學實體之前(例如，約一小時前、或約6小時前、或約12小時前、或約24小時前、或約48小時前、或約1週前、或約1個月前)向個體投與。

【0517】在其他實施例中，第二治療劑或方案在與化學實體接觸或投與化學實體大約相同的時間向個體投與。藉助於實例，第二治療劑或方案及化學實體以同一劑型同時提供至個體。作為另一實例，第二治療劑或方案及化學實體以獨立劑型並行地提供給個體。

【0518】在其他實施例中，第二治療劑或方案在與化學實體接觸或投與

化學實體之後（例如在約一小時之後、或在約6小時之後、或在約12小時之後、或在約24小時之後、或在約48小時之後、或在約1週之後、或在約1個月之後）向個體投與。

患者選擇

【0519】在一些實施例中，本文所述之方法進一步包含鑑別需要此類治療之個體(例如患者)的步驟(例如藉助於切片檢查、內視鏡檢法或所屬領域中已知之其他習知方法)。在某些實施例中，STING蛋白質可充當某些類型癌症，例如結腸癌及前列腺癌之生物標記物。在其他實施例中，鑑別個體可包含分析患者之腫瘤微環境中T細胞之不存在及/或耗竭T細胞之存在，例如具有一或多個冷腫瘤之患者。此類患者可包含對檢查點抑制劑治療具有抗性之患者。在某些實施例中，此類患者可用本文中之化學實體治療，例如以將T細胞募集至腫瘤中，且在一些情況下，例如在T細胞耗竭後，進一步用一或多種檢查點抑制劑治療。

【0520】在一些實施例中，本文所述之化學實體、方法及組合物可投與某些耐治療性患者群（例如對檢查點抑制劑具有抗性之患者；例如具有一或多個冷腫瘤，例如缺乏T細胞或耗竭T細胞之腫瘤的患者）。

化合物製備

【0521】熟習此項技術者可瞭解，合成本文中各式之化合物的方法對於一般熟習此項技術者而言將係顯而易見的。可用於合成本文所述之化合物的合成化學轉化及保護基方法（保護及脫保護）係此項技術中已知的且包含諸如以下中所描述之方法：R.Larock, 《綜合有機轉化（Comprehensive Organic Transformations）》, VCH Publishers(1989)；T.W.Greene及RGM. Wuts, 《有機合成中之保護基（Protective Groups in Organic Synthesis）》, 第2版, John Wiley and Sons(1991)；L.Fieser及M.Fieser, 《費塞爾與菲澤有機合成試劑（Fieser and

Fieser's Reagents for Organic Synthesis)》, John Wiley and Sons(1994)；以及L.Paquette編,《有機合成用試藥百科事典（Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis)》, John Wiley and Sons(1995)，及其後續版本。用於製備本發明化合物之起始物質係已知的，藉由已知方法製備或可商購。熟習此項技術者亦將認識到，本文所描述之條件及試劑可與替代性此項技術中公認的等效物互換。舉例而言，在許多反應中，三乙胺可與其他鹼，諸如非親核性鹼（例如二異丙胺、1,8-二氮雜雙環十一碳-7-烯、2,6-二-三級丁基吡啶或四丁基磷氮烯）互換。

【0522】 熟習此項技術者將認識到可用以表徵本文所描述之化合物的多種分析方法，包含例如^{1}H NMR、異核NMR、質譜法、液相層析法及紅外光譜法。前述清單係可供熟習此項技術者使用之表徵方法之子集且不意欲為限制性的。

【0523】 為進一步說明前述內容，包含以下非限制性例示性合成流程。此等實例在申請專利範圍之範疇內的變化處於熟習此項技術者之眼界內，且視為屬於如本文描述及主張的本發明範疇內。讀者將認識到，熟悉本揭示案且熟習此項技術之熟練技術人員不需詳盡實例即能夠製備及使用本發明。

【0524】 以下縮寫具有指示的含義：

Ac=乙醯基	Et=乙基
ACN=乙腈	HPLC=高效液相層析
BINAP=2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯二萘	
Boc_2O=二碳酸二-三級丁酯	HMDS=六甲基二矽氮烷
Bu=丁基	LC-MS=液相層析-質譜分析
DAST=二乙胺基三氟化硫	Me=甲基
DCM=二氯甲烷	NMR=核磁共振
DMF=*N*,*N*-二甲基甲醯胺	RT=滯留時間
DMSO=二甲亞碸	TEA=三甲胺
DPPA=疊氮磷酸二苯酯	TFA=三氟乙酸

Dppf=雙(二苯基膦基)二茂鐵	THF=四氫呋喃
DEAD=偶氮二甲酸二乙酯 DIEA=乙基二異丙胺	Xphos=2-9二環己基膦基)-2,4,6-三異丙基聯苯
PTSA=對甲苯磺酸	T_3P=2,4,6三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷-2,4,6-三氧化物

實例

材料及方法

【0525】通常藉由TLC或LC-MS監測反應進程。產物屬性通常藉由LC-MS確定。LC-MS係使用以下方法之一記錄。

【0526】**方法AB**：Poroshell HPH-C18，50*3.0 mm，2.7 μm，4 μL注射，1.2 mL/min流動速率，90-900 amu掃描範圍，254 nm UV偵測。移動相A：水/0.04% $NH_3·H_2O$及移動相B（MPB）：ACN。1.99分鐘內10% MPB至95%，保持在95% MPB下0.6分鐘，0.2分鐘內95% MPB至10%，接著平衡至10% MPB，保持0.5分鐘。

【0527】**方法AH**：EVO C18，50 *3mm，2.0 μL注射，1.2 mL/min流動速率，90-900 amu掃描範圍，254 nm UV偵測。移動相A（MPA）：水/5 mM NH4HCO3及移動相B（MPB）：乙腈。溶離2.00分鐘內10% MPB至95%，保持在95% MPB下0.6分鐘，0.05分鐘內95% MPB至10%，接著平衡至10% MPB，保持0.25分鐘。

【0528】**LCMS方法A**：Kinetex EVO C18 100A，30 *3mm，0.5 μL注射，1.2 mL/min流動速率，90-900 amu掃描範圍，254 nm UV偵測。移動相A（MPA）：水/5mM NH_4HCO_3及移動相B（MPB）：乙腈。溶離2.0分鐘內10% MPB至95%，保持在95% MPB下0.30分鐘，0.10分鐘內95% MPB至10%。

【0529】**LCMS方法B**：Xselect CSH C18，50 *3mm，1.0 μL注射，1.2 mL/min流動速率，90-900 amu掃描範圍，254 nm UV偵測。移動相A（MPA）：

水/0.1% FA及移動相B（MPB）：乙腈/0.1% FA。溶離2.00分鐘內5% MPB至100%，保持在100% MPB下0.70分鐘，0.05分鐘內100% MPB至5%，接著平衡至5% MPB，保持0.15分鐘。

【0530】**LCMS方法C**：XBridge Shield RP18，50 *4.6mm，0.5 μL注射，1.2 mL/min流動速率，90-900 amu掃描範圍，254 nm UV偵測。移動相A（MPA）：水/0.04% NH3.H2O及移動相B（MPB）：乙腈。溶離2.00分鐘內10% MPB至95%，保持在95% MPB下0.79分鐘，0.06分鐘內95% MPB至10%，接著平衡至10% MPB，保持0.15分鐘。

【0531】**LCMS方法D**：Shim-pack XR-ODS，50 *3mm，0.3 μL注射，1.2 mL/min流動速率，30-2000 amu掃描範圍，254 nm UV偵測。移動相A（MPA）：水/0.05 TFA及移動相B（MPB）：乙腈/0.05% TFA。溶離1.10分鐘內5% MPB至100%，保持在100% MPB下0.60分鐘，0.05分鐘內100% MPB至5%，接著平衡至5% MPB，保持0.25分鐘。

【0532】**LCMS方法E**：Kinetex 2.6um EVO C18 100A，50*3 mm，0.6 μL注射，1.2 mL/min流動速率，30-2000 amu掃描範圍，254 nm UV偵測。移動相A（MPA）：水/5 mM NH_4HCO_3及移動相B（MPB）：乙腈。溶離1.20分鐘內10% MPB至95%，保持在95% MPB下0.50分鐘，0.05分鐘內95% MPB至10%，接著平衡至10% MPB，保持0.10分鐘。

【0533】**LCMS方法F**：EVO C18，50*3 mm，0.1 μL注射，1.2 mL/min流動速率，30-2000 amu掃描範圍，254 nm UV偵測。移動相A（MPA）：水/5 mM NH_4HCO_3及移動相B（MPB）：乙腈。溶離2.00分鐘內10% MPB至95%，保持在95% MPB下0.60分鐘，0.15分鐘內95% MPB至10%，接著平衡至10% MPB，保持0.25分鐘。

【0534】**LCMS方法G**：Titank C18，50*3 mm，0.5 μL注射，1.5 mL/min

流動速率，30-2000 amu掃描範圍，254 nm UV偵測。移動相A（MPA）：水/5 mM NH_4HCO_3及移動相B（MPB）：乙腈。溶離1.80分鐘內10% MPB至95%，保持在95% MPB下0.80分鐘，0.15分鐘內95% MPB至10%，接著平衡至10% MPB，保持0.25分鐘。

【0535】 **LCMS方法H**：Poroshell HPH C18，50*3 mm，0.5 μL注射，1.2 mL/min流動速率，30-2000 amu掃描範圍，254 nm UV偵測。移動相A（MPA）：水/5 mM NH_4HCO_3+5 mM NH_4OH及移動相B（MPB）：乙腈。溶離2.00分鐘內10% MPB至95%，保持在95% MPB下0.70分鐘，0.05分鐘內95% MPB至5%，接著平衡至5% MPB，保持0.25分鐘。

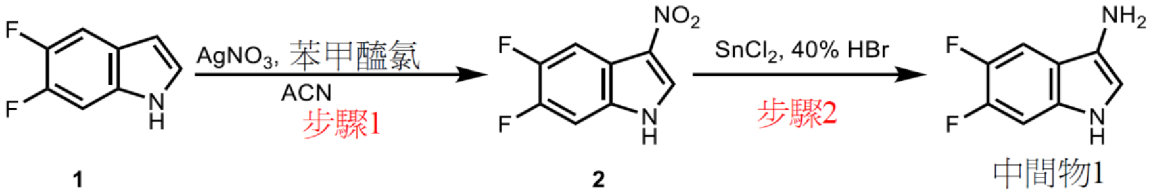
【0536】 **LCMS方法I**：HALOC18, 30 *3mm，0.5 μL注射，1.5 mL/min流動速率，30-2000 amu掃描範圍，254 nm UV偵測。移動相A（MPA）：水/0.05% TFA及移動相B（MPB）：乙腈/0.05% TFA。溶離1.20分鐘內5% MPB至100%，保持在100% MPB下0.60分鐘，0.02分鐘內100% MPB至5%，接著平衡至5% MPB，0.18分鐘。

【0537】 **LCMS方法J**：HALOC18，30 *3mm，0.5 μL注射，1.5 mL/min流動速率，30-2000 amu掃描範圍，254 nm UV偵測。移動相A（MPA）：水/0.1% FA及移動相B（MPB）：乙腈/0.1% FA。溶離1.20分鐘內5% MPB至100%，保持在100% MPB下0.60分鐘，0.02分鐘內100% MPB至5%，接著平衡至5% MPB，0.18分鐘。

【0538】 **NMR**係在BRUKER NMR 300.03 Mz、DUL-C-H、ULTRASHIELD™ 300、AVANCE II 300 B-ACS™ 120或BRUKER NMR 400.13 Mz、BBFO、ULTRASHIELD™ 400、AVANCE III 400、B-ACS™ 120上記錄。

例示性中間物之合成

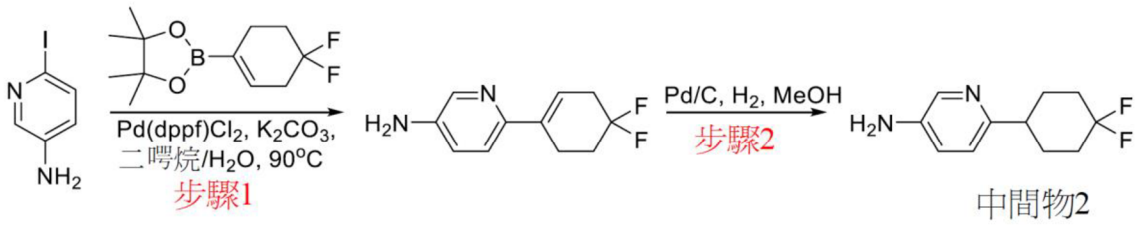
中間物1：5,6-二氟-1*H*-吲哚-3-胺



【0539】步驟1 - 5,6-二氟-3-硝基-1*H*-吲哚之合成：使5,6-二氟-1*H*-吲哚（5.0 g，32.7 mmol，1.0當量）溶解於CH_3CN（50.0 mL）中，且分批添加$AgNO_3$（6.1 g，36.0 mmol，1.1當量）。接著使所得溶液冷卻至0℃，且在5分鐘之後，添加苯甲醯氯（4.1 mL，36.0 mmol，1.1當量）。使所得溶液升溫至室溫，保持2小時，且接著藉由逐滴添加1 M Na_2CO_3水溶液將反應混合物之pH值調節至pH 8。將混合物用EtOAc（150 mL×3）萃取且將有機層合併且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（5/95）溶離，得到呈黃色固體狀之5,6-二氟-3-硝基-1*H*-吲哚（3.5 g，17.7 mmol）。LC-MS方法B，MS-ESI: 199.1 [M+H$^+$]。或者，殘餘物可藉由急驟矽膠層析法（ISCO®；24g SepaFlash®矽膠急驟管柱，溶離劑為0-100% EtOAc/石油醚梯度，30 mL/min）來純化，得到呈黃色固體狀之5,6-二氟-3-硝基-1H-吲哚（2.9 g，13.5 mmol）。MS-ESI, 199.1 [M+H$^+$]。

【0540】步驟2 - 5,6-二氟-1*H*-吲哚-3-胺（**中間物1**）之合成：將5,6-二氟-3-硝基-1*H*-吲哚（3.5 g，17.7 mmol，1.0當量）溶解於40% HBr/H_2O（40 mL）中，接著添加$SnCl_2$（16.8 g，88.5 mmol，5.0當量）且將反應混合物加熱至70℃後維持30分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，且藉由逐滴添加1 M NaOH水溶液將pH值調節至pH 8。將混合物用DCM（150 mL×5）萃取且將合併之有機層真空濃縮。殘餘物未經進一步純化直接用於下一步。LCMS方法B，MS-ESI: 169.1 [M+H$^+$]。

中間物2：(6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-胺)之合成



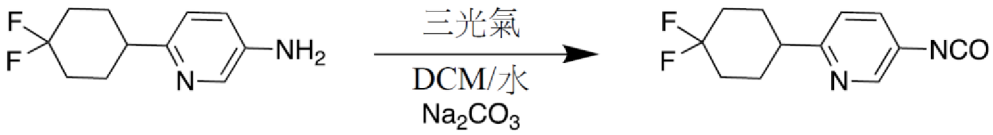
步驟1：6-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)吡啶-3-胺

【0541】將6-碘吡啶-3-胺（5.0 g，22.7 mmol，1.0當量）溶解於二噁烷（80 mL）及H_2O（8 mL）中，接著在氮氣下添加K_2CO_3（9.4 g，68.2 mmol，3.0當量）、2-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷（9.5 g，27.3 mmol，1.2當量）及Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2（185.6 mg，0.2 mmol，0.1當量）。將所得溶液在90℃下攪拌12小時且接著真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:5）溶離，得到呈淡黃色固體狀之6-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)吡啶-3-胺（5.2 g）。LCMS方法H：$[M+H]^+$= 211。

步驟2：6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-胺

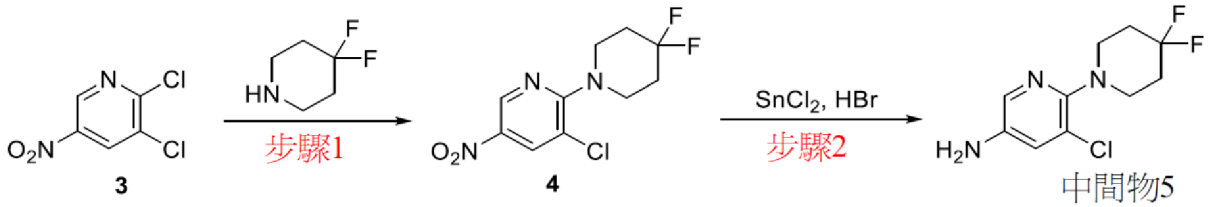
【0542】將6-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)吡啶-3-胺（5.2 g，14.3 mmol，1.0當量）溶解於MeOH（50 mL）中，接著添加Pd/C（10% wt，1.5 g，1.4 mmol，0.1當量）。將反應容器抽空，接著用氫氣回填三次，接著在氫氣氛圍下攪拌16小時。過濾且濃縮，得到呈灰白色固體狀之6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-胺（4.4 g）。LCMS方法H：$[M+H]^+$= 213。

中間物3：2-(4,4-二氟環己基)-5-異氰酸基吡啶



【0543】將6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-胺（1 mmol）溶解於5 mL之DCM/水（1:1混合物）中且冷卻至0℃。將三光氣（0.5 mmol）溶解於2 mL DCM中且緩慢添加至DCM層。攪拌溶液30分鐘且分離兩個層。有機層用鹽水洗滌且經無水Mg_2SO_4乾燥。使有機層旋轉蒸發且按原樣用於下一步驟。

中間物5（5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-胺）之合成



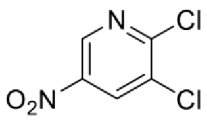
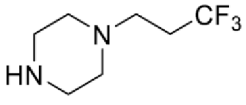
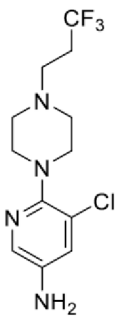
步驟1：3-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-硝基吡啶

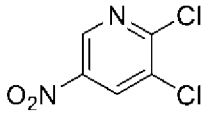
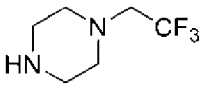
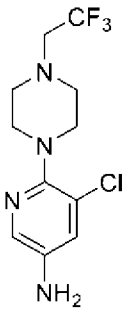
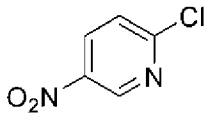
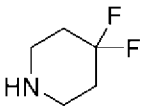
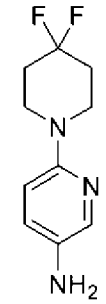
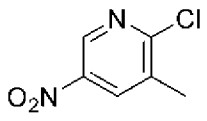
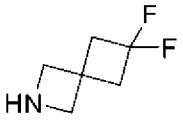
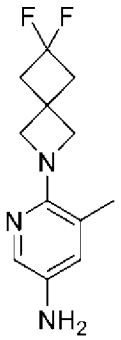
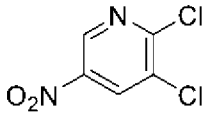
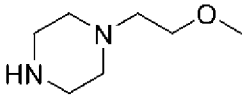
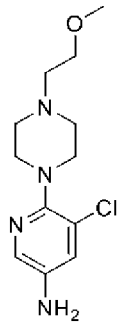
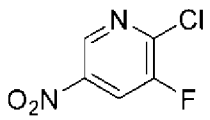
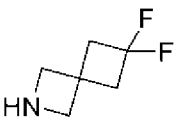
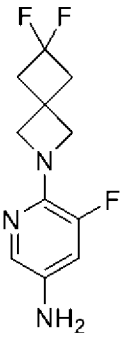
【0544】將2,3-二氯-5-硝基吡啶（600.0 mg，3.1 mmol，1.0當量）溶解於DMF（30 mL）中，添加Cs_2CO_3（4.1 g，12.4 mmol，4.0當量）及4,4-二氟哌啶（375.1 mg，3.1 mmol，1.0當量）。將反應混合物在60℃下攪拌6小時且接著藉由添加水淬滅。所得溶液用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且真空濃縮，得到呈黃色固體狀之3-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-硝基吡啶（420 mg）。LCMS方法C：$[M+H]^+ = 278$。

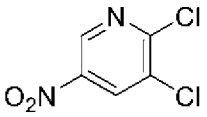
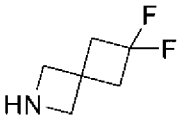
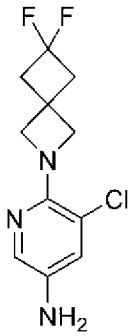
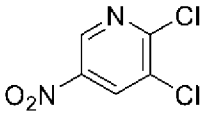
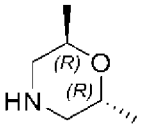
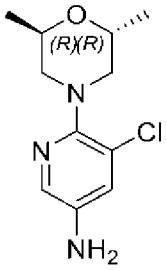
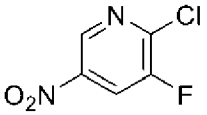
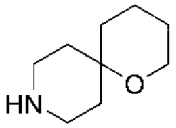
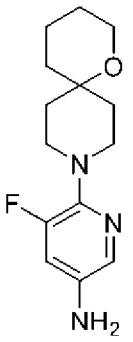
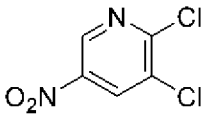
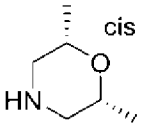
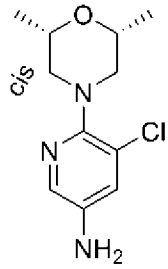
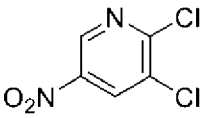
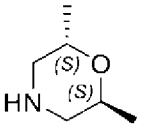
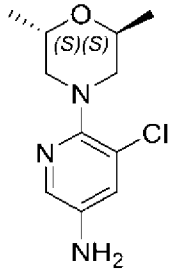
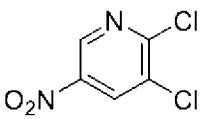
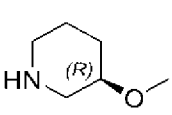
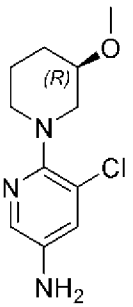
步驟2：5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-胺

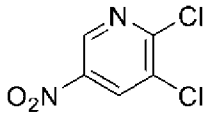
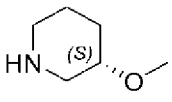
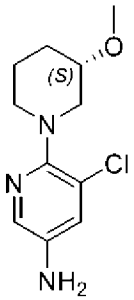
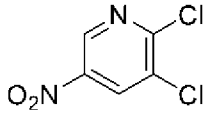
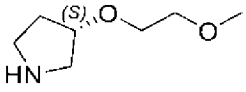
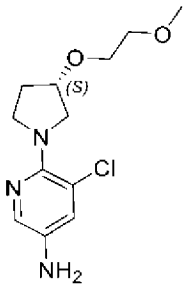
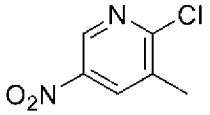
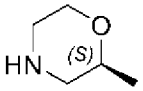
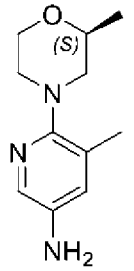
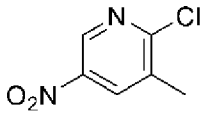
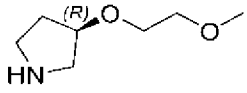
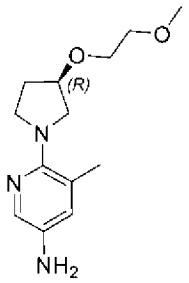
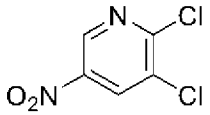
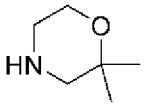
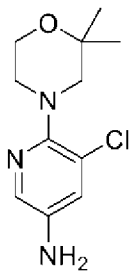
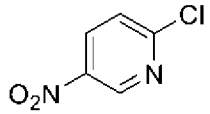
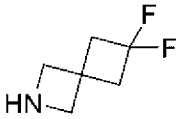
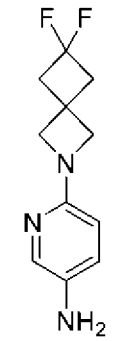
【0545】將3-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-硝基吡啶（3.4 g，12.2 mmol，1.0當量）溶解於40% HBr（10.0 mL）中，接著為$SnCl_2$（5.5 g，29.0 mmol，2.4當量）。所得溶液在環境溫度下攪拌2小時且用NaOH水溶液（1 mol/L）調節至pH 8。將混合物用乙酸乙酯萃取，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用DCM/MeOH（10:1）溶離，得到呈棕色固體狀之5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-胺（2.8 g）。LCMS方法C：$[M+H]^+ = 248$。

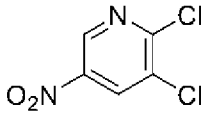
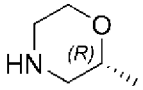
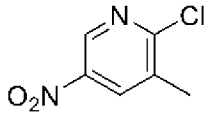
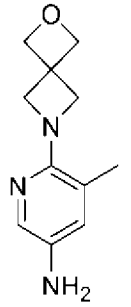
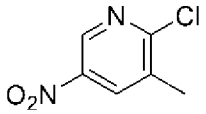
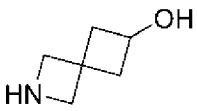
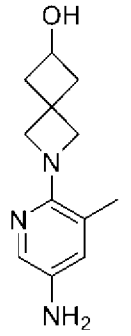
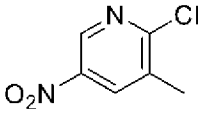
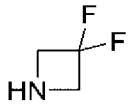
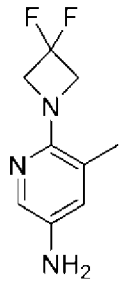
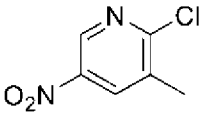
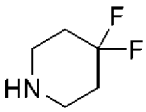
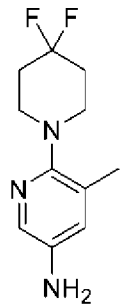
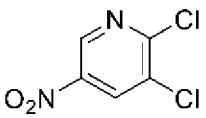
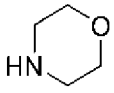
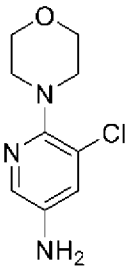
【0546】使用針對**中間物5**所描述之相同方法製備以下中間物。

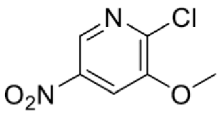
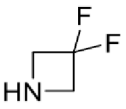
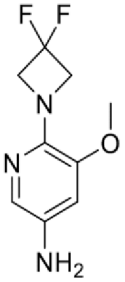
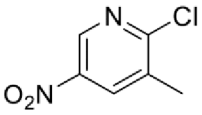
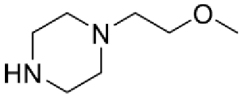
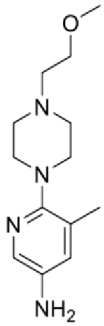
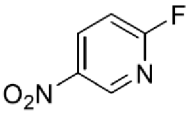
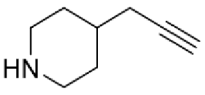
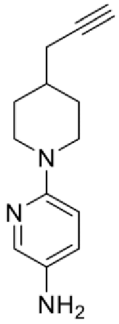
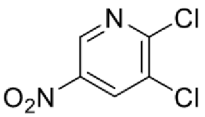
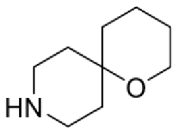
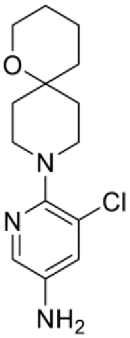
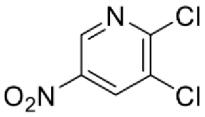
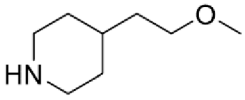
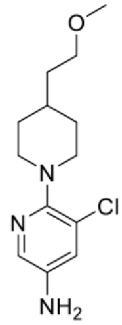
中間物	起始物質A	起始物質B	結構	LCMS資料
中間物6				方法A： MS-ESI: 309 $[M+H]^+$

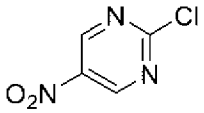
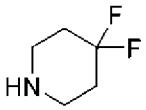
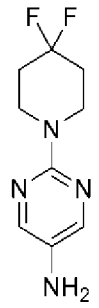
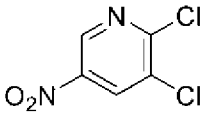
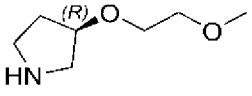
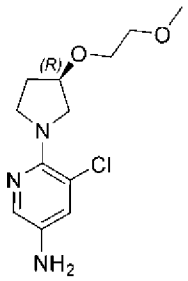
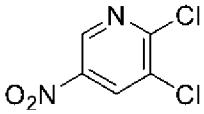
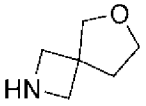
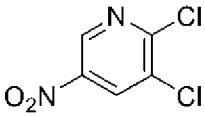
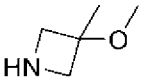
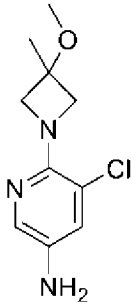
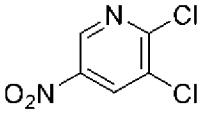
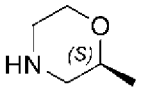
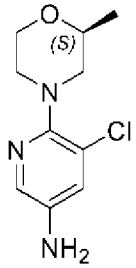
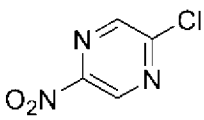
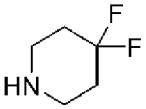
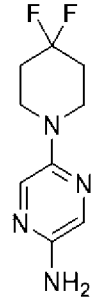
中間物7				方法A： MS-ESI: 295 $[M+H]^+$
中間物8				方法A： MS-ESI: 214 $[M+H]^+$
中間物9				方法A： MS-ESI: 240 $[M+H]^+$
中間物10				方法A： MS-ESI: 271 $[M+H]^+$
中間物11				方法A： MS-ESI: 244 $[M+H]^+$

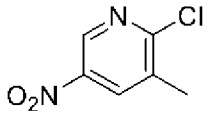
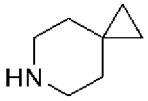
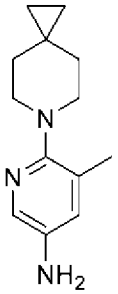
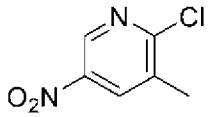
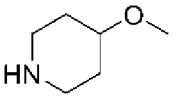
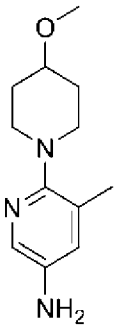
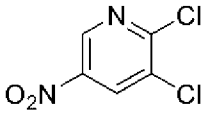
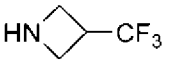
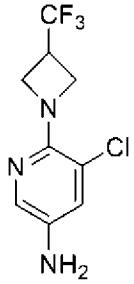
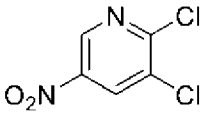
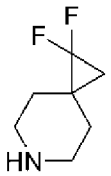
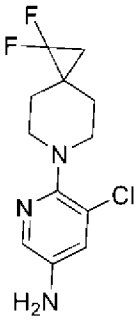
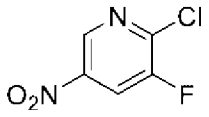
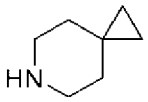
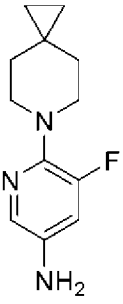
中間物12				方法A： MS-ESI: 260 $[M+H]^+$
中間物13				方法A： MS-ESI: 242 $[M+H]^+$
中間物14				方法A： MS-ESI: 266 $[M+H]^+$
中間物15				方法A： MS-ESI: 242 $[M+H]^+$
中間物16				方法A： MS-ESI: 242 $[M+H]^+$
中間物17				方法A： MS-ESI: 242 $[M+H]^+$

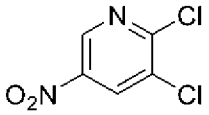
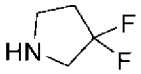
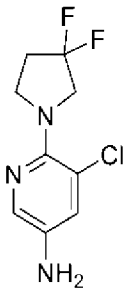
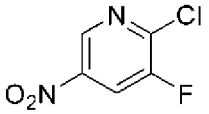
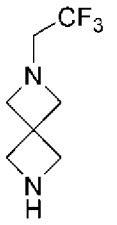
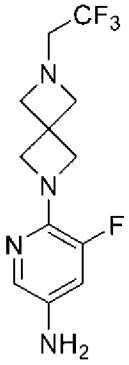
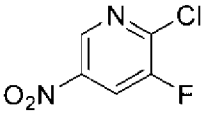
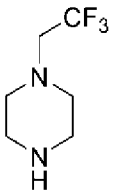
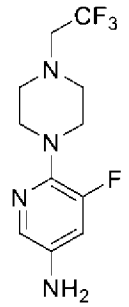
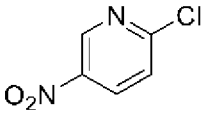
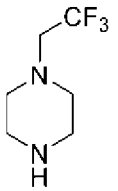
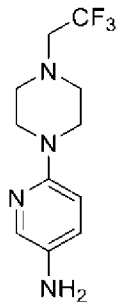
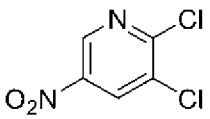
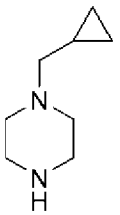
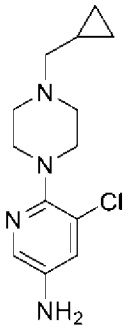
中間物18				方法A： MS-ESI: 242 $[M+H]^+$
中間物19				方法A： MS-ESI: 272 $[M+H]^+$
中間物20				方法A： MS-ESI: 208 $[M+H]^+$
中間物21				方法A： MS-ESI: 252 $[M+H]^+$
中間物22				方法A： MS-ESI: 242 $[M+H]^+$
中間物23				方法A： MS-ESI: 226 $[M+H]^+$

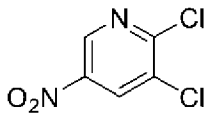
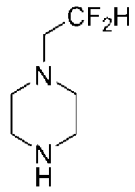
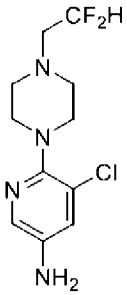
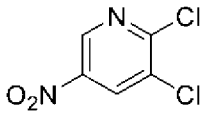
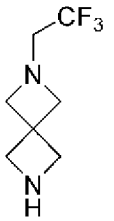
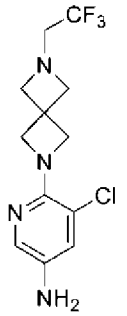
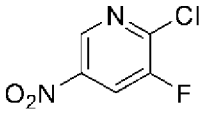
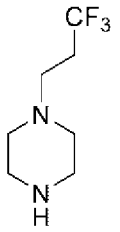
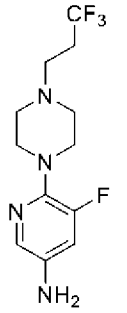
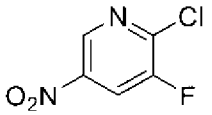
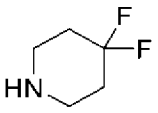
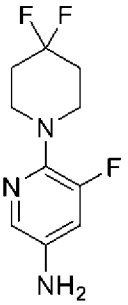
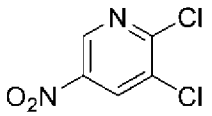
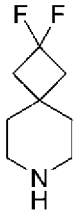
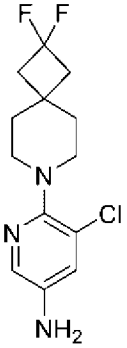
中間物24				方法A： MS-ESI: 228 $[M+H]^+$
中間物25				方法A： MS-ESI: 206 $[M+H]^+$
中間物26				方法A： MS-ESI: 220 $[M+H]^+$
中間物27				方法A： MS-ESI: 200 $[M+H]^+$
中間物28				方法A： MS-ESI: 228 $[M+H]^+$
中間物29				方法A： MS-ESI: 214 $[M+H]^+$

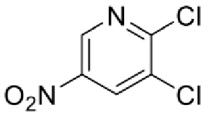
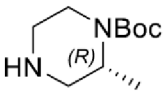
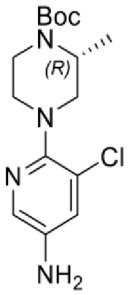
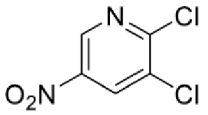
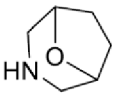
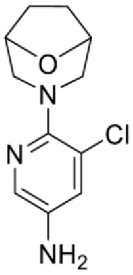
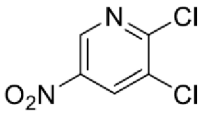
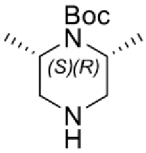
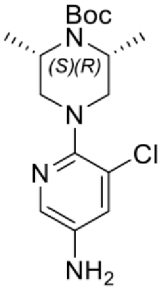
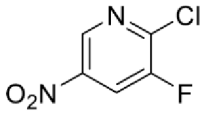
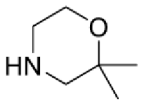
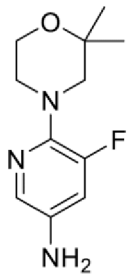
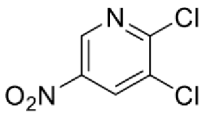
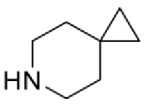
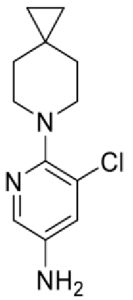
中間物30				方法A： MS-ESI: 216 $[M+H]^+$
中間物31				方法A： MS-ESI: 251 $[M+H]^+$
中間物32		 中間物68		方法A： MS-ESI: 216 $[M+H]^+$
中間物33				方法A： MS-ESI: 282 $[M+H]^+$
中間物34				方法A： MS-ESI: 270 $[M+H]^+$

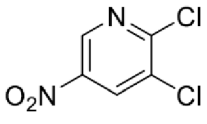
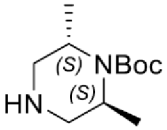
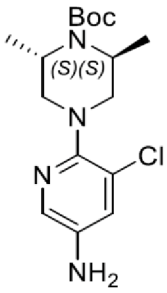
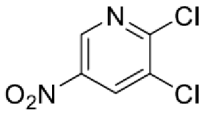
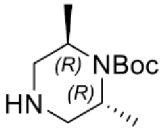
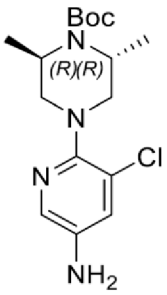
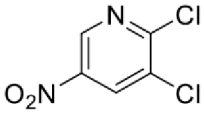
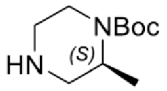
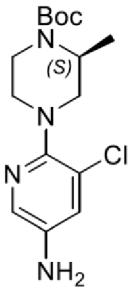
中間物35				方法A： MS-ESI: 215 $[M+H]^+$
中間物36				方法A： MS-ESI: 272 $[M+H]^+$
中間物37				方法A： MS-ESI: 240 $[M+H]^+$
中間物38				方法A： MS-ESI: 228 $[M+H]^+$
中間物39				方法A： MS-ESI: 228 $[M+H]^+$
中間物40				方法A： MS-ESI: 215 $[M+H]^+$

中間物41				方法A： MS-ESI: 218 $[M+H]^+$
中間物42				方法A： MS-ESI: 222 $[M+H]^+$
中間物79				方法A： MS-ESI: 252 [M+H]+
中間物80				方法A： MS-ESI: 274 [M+H]+
中間物81				方法A： MS-ESI: 222 [M+H]+

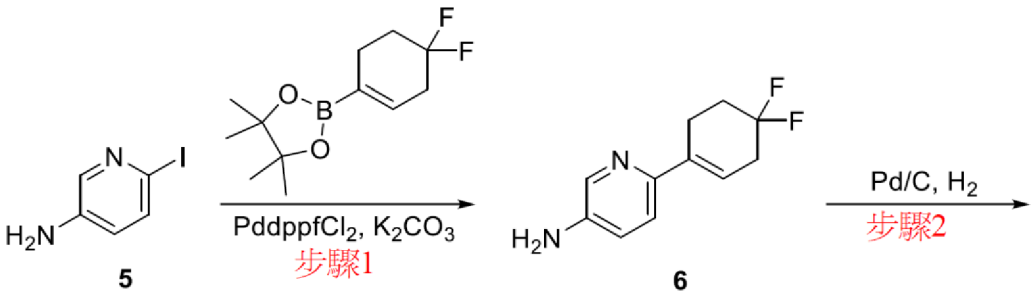
中間物82				方法A： MS-ESI: 234 [M+H]+
中間物83				方法A： MS-ESI: 291 [M+H]+
中間物84				方法A： MS-ESI: 279 [M+H]+
中間物85				方法A： MS-ESI: 261 [M+H]+
中間物86				方法A： MS-ESI: 267 [M+H]+

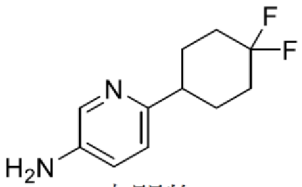
中間物87				方法A： MS-ESI: 277 [M+H]+
中間物88				方法A： MS-ESI: 307 [M+H]+
中間物89				方法A： MS-ESI: 293 [M+H]+
中間物90				方法A： MS-ESI: 232 [M+H]+
中間物91				方法A： MS-ESI: 288 [M+H]+

中間物92		絕對 	 絕對	方法A： MS-ESI: 327 [M+H]+
中間物93				方法A： MS-ESI: 240 [M+H]+
中間物94		 相對	 相對	方法A： MS-ESI: 341 [M+H]+
中間物95				方法A： MS-ESI: 226 [M+H]+
中間物96				方法A： MS-ESI: 238 [M+H]+

中間物97		絕對 	 絕對	方法A： MS-ESI: 341 [M+H]+
中間物98		絕對 	 絕對	方法A： MS-ESI: 341 [M+H]+
中間物99		絕對 	絕對 	方法A： MS-ESI: 327 [M+H]+

中間物43（6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-胺）之合成




中間物43

步驟1：6-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)吡啶-3-胺

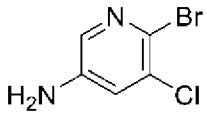
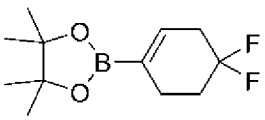
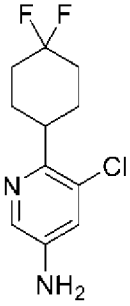
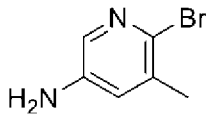
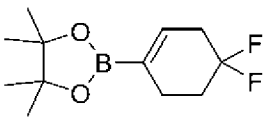
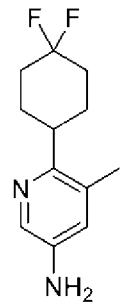
【0547】將6-碘吡啶-3-胺（4.0 g，18.2 mmol，1.0當量）及2-(4,4-二氟環

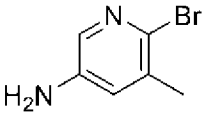
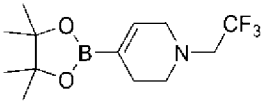
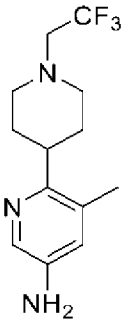
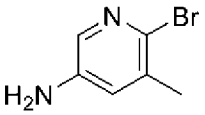
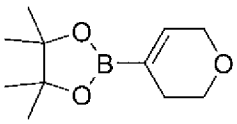
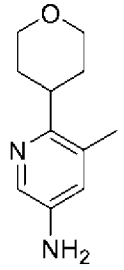
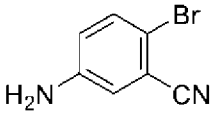
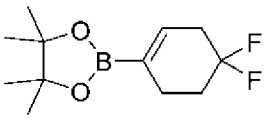
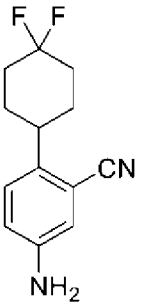
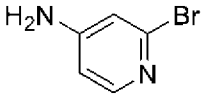
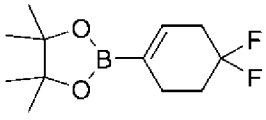
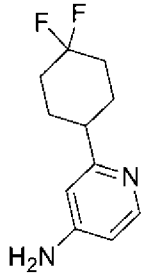
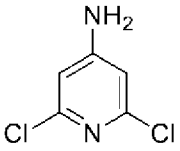
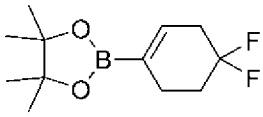
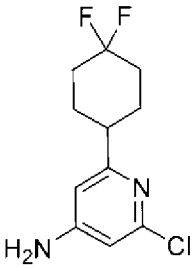
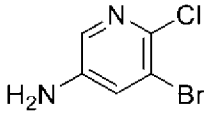
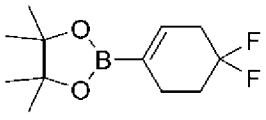
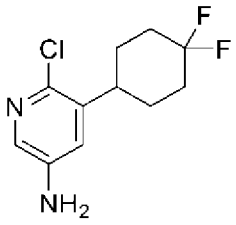
己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷（5.3 g，21.8 mmol，1.2當量）溶解於1,4-二噁烷（40 mL）及水（8 mL）中，接著在氮氣氛圍下添加K_2CO_3（7.5 g，54.5 mmol，3.0當量）及Pd(dppf)Cl_2（1.5 g，1.8 mmol，0.1當量）。將反應混合物在90℃下加熱12小時，接著真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:5）溶離，得到呈淡黃色固體狀之6-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)吡啶-3-胺（2.7 g）。LCMS方法D：$[M+H]^+ = 211$。

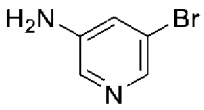
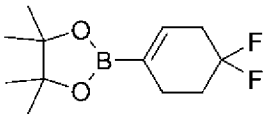
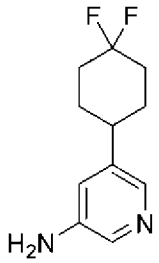
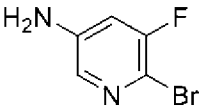
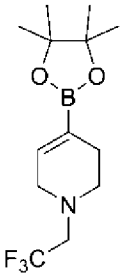
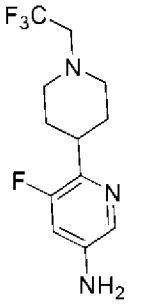
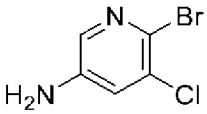
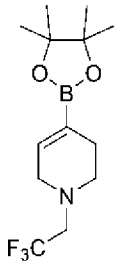
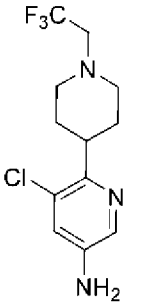
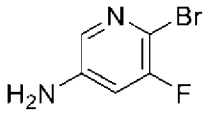
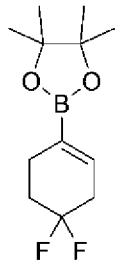
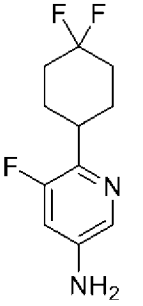
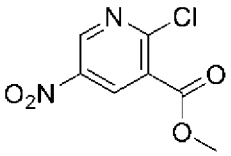
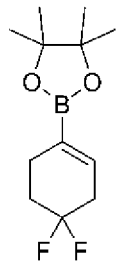
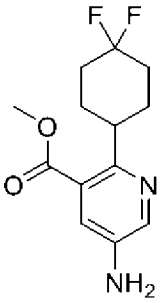
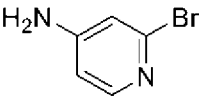
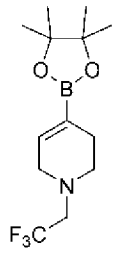
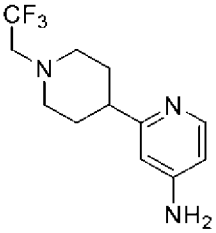
步驟2：6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-胺

【0548】將6-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)吡啶-3-胺（10.0 g，47.6 mmol，1.0當量）溶解於MeOH（40 mL）中，添加Pd/C（1.0 g，9.5 mmol，0.2當量）。向混合物中噴以氮氣，置於氫氣氛圍（氣球）下，接著在環境溫度下攪拌2小時。藉由過濾移除固體且在真空下濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-胺（9.1 g）。LCMS方法C：$[M+H]^+ = 213$。

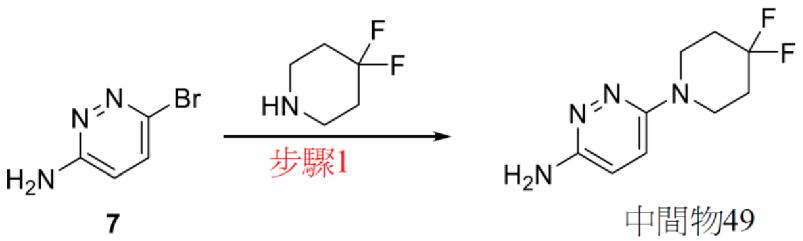
使用針對**中間物43**所描述之相同方法製備以下中間物。

中間物	起始物質A	起始物質B	結構	LCMS資料
中間物44				方法C：MS-ESI: 247 $[M+H]^+$
中間物45				方法A：MS-ESI: 227 $[M+H]^+$

中間物46				方法C：MS-ESI: 274 $[M+H]^+$
中間物47				方法C：MS-ESI: 193 $[M+H]^+$
中間物48				方法C：MS-ESI: 237 $[M+H]^+$
中間物71				方法C：MS-ESI: 213 [M+H]+
中間物72				方法C：MS-ESI: 247 [M+H]+
中間物73				方法C：MS-ESI: 247 [M+H]+

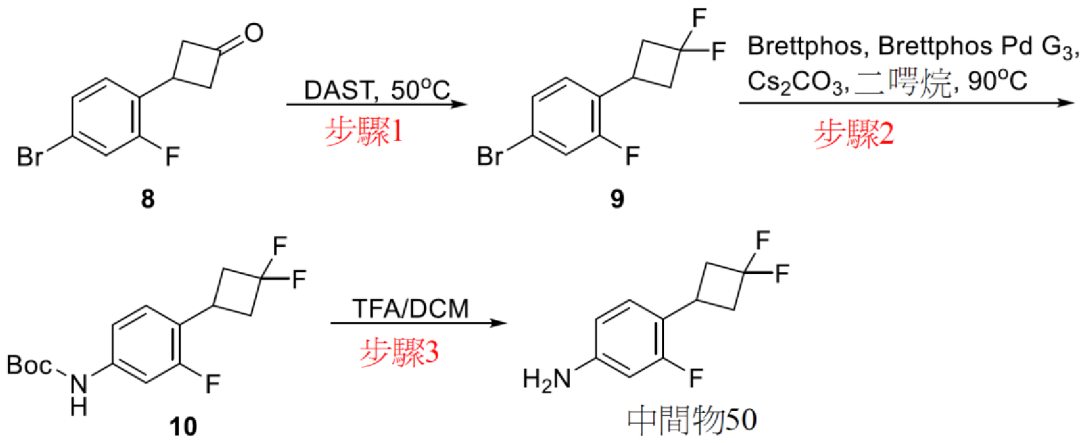
中間物74				方法C：MS-ESI: 213 [M+H]+
中間物75				方法C：MS-ESI: 278 [M+H]+
中間物76				方法C：MS-ESI: 294 [M+H]+
中間物77				方法C：MS-ESI: 231 [M+H]+
中間物78				方法C：MS-ESI: 271 [M+H]+
中間物105				方法C：MS-ESI: 260 [M+H]+

中間物49（6-(4,4-二氟哌啶-1-基)嗒啡-3-胺）之合成



【0549】將4,4-二氟哌啶（1.0 g，8.3 mmol，1.0當量）溶解於EtOH（10 mL）中，接著添加6-溴嗒啡-3-胺（1.4 g，8.3 mmol，1.0當量）。將反應混合物加熱至80℃後維持隔夜且真空濃縮。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水，0% ACN在30分鐘內增加至100%；偵測器，UV 254nm。此產生呈棕色固體狀之6-(4,4-二氟哌啶-1-基)嗒啡-3-胺（410 mg）。LCMS方法D：$[M+H]^+ = 215$。

中間物50（4-(3,3-二氟環丁基)-3-氟苯胺）之合成



步驟1：4-溴-1-(3,3-二氟環丁基)-2-氟苯

【0550】在0℃下在氮氣氛圍下將3-(4-溴-2-氟苯基)環丁-1-酮（1.3 g，5.3 mmol，1.0當量）溶解於DAST（30.0 mL）中。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜且接著在0℃下藉由添加$NaHCO_3$水溶液淬滅。將所得混合物用DCM萃取，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:2）溶離，得到呈黃色油狀之4-溴-1-(3,3-二氟環丁基)-2-氟苯（1.1 g）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_4): δ 7.53-7.49 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.84-2.66 (m, 2H)。

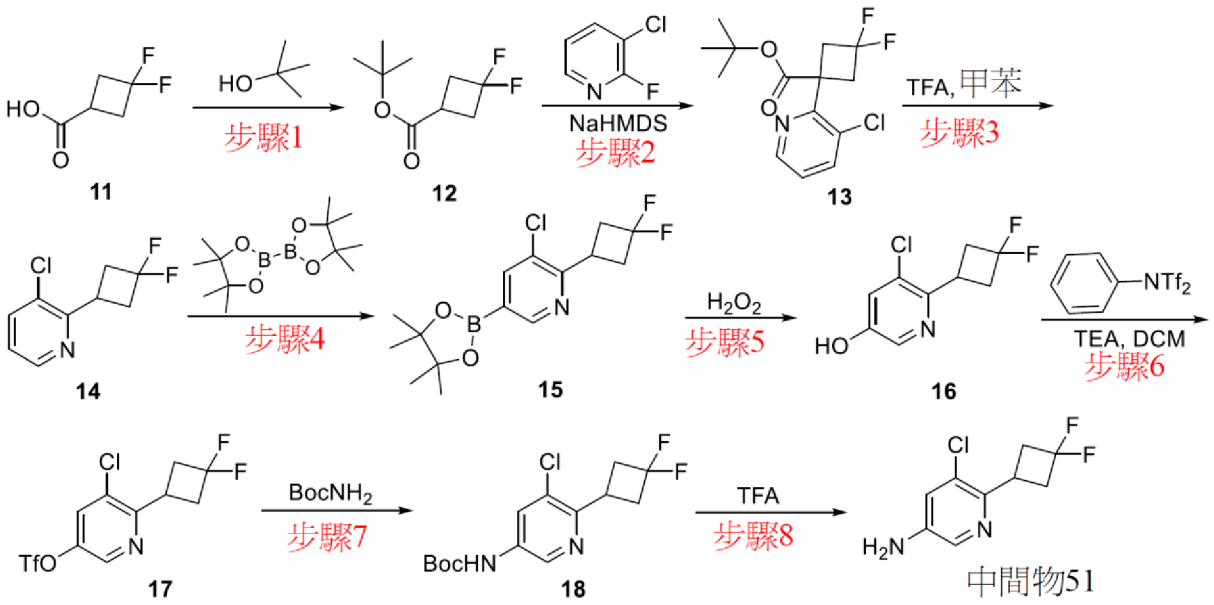
步驟2：(4-(3,3-二氟環丁基)-3-氟苯基)胺基甲酸三級丁酯

【0551】將4-溴-1-(3,3-二氟環丁基)-2-氟苯（1.1 g，4.2 mmol，1.0當量）及$BocNH_2$（2.4 g，20.7 mmol，5.0當量）溶解於甲苯（11.0 mL）中。在室溫下在氮氣氛圍下添加$Pd_2(dba)_3$（0.4 g，0.4 mmol，0.1當量）、XPhos（0.4 g，0.8 mmol，0.2當量）及t-BuOK（2.3 g，20.7 mmol，5.0當量）。將所得混合物在100℃下攪拌隔夜且接著藉由添加水淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:8）溶離，得到呈白色固體狀之[4-(3,3-二氟環丁基)-3-氟苯基]胺基甲酸三級丁酯（1.0 g，80.0%）。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 302。

步驟3：4-(3,3-二氟環丁基)-3-氟苯胺

【0552】將[4-(3,3-二氟環丁基)-3-氟苯基]胺基甲酸三級丁酯（1.2 g，4.0 mmol，1.0當量）溶解於DCM（12.0 mL）中，在0℃下逐滴添加TFA（3.0 mL）。將所得混合物在室溫下攪拌2小時且接著真空濃縮。將殘餘物溶解於DCM中，且將溶液用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮，得到呈紅色油狀之粗4-(3,3-二氟環丁基)-3-氟苯胺（800 mg）。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 202。

中間物51（5-氯-6-(3,3-二氟環丁基)吡啶-3-胺）之合成



步驟1：3,3-二氟環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【0553】將3,3-二氟環丁烷甲酸（1.0 g，7.3 mmol，1.0當量）溶解於DCM（10 mL）中，在10℃下添加*N*,*N*-二甲基吡啶-4-胺（92.0 mg，0.7 mmol，0.1當量）、2-甲基丙-2-醇（1.1 g，14.7 mmol，2.0當量）及*N*,*N*′-二環己基碳化二亞胺(1.7 g，8.1 mmol，1.1當量）。使反應混合物升溫至室溫且攪拌18小時。藉由過濾移除固體且將濾液用HCl水溶液（2N）、$NaHCO_3$飽和水溶液、鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮，得到呈無色油狀之粗3,3-二氟環丁烷-1-甲酸三級丁酯（896.1 mg）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.83-2.78 (m, 5H), 1.47 (s, 9H)。

步驟2：1-(3-氯吡啶-2-基)-3,3-二氟環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【0554】將3-氯-2-氟吡啶（1.2 g，10.4 mmol，1.0當量）及3,3-二氟環丁烷-1-甲酸三級丁酯（2.0 g，10.4 mmol，1.0當量）溶解於甲苯（60 mL）中。此後在0℃下在攪拌下在10分鐘內逐滴添加NaHMDS（2 M於THF中，6.2 ml，12.4 mmol，1.2當量）。將所得溶液在0℃下攪拌2小時且接著藉由添加飽和NH_4Cl水溶液淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:5）溶離，得到呈無色油狀之1-(3-氯吡啶-2-基)-3,3-二氟環丁烷-1-甲酸三級丁酯（1.6 g）。LCMS方法

D：$[M+H]^+ = 304$。

步驟3：3-氯-2-(3,3-二氟環丁基)吡啶

【0555】將1-(3-氯吡啶-2-基)-3,3-二氟環丁烷-1-甲酸三級丁酯（1.5 g，5.2 mmol，1.0當量）溶解於DCM（30 mL）及TFA（3 ml）中。將所得溶液在環境溫度下攪拌10小時，且接著真空濃縮。將殘餘物溶於甲苯（30 mL）中且在90℃下攪拌18小時。在冷卻至環境溫度且藉由添加水淬滅後，將溶液之pH值用飽和Na_2CO_3水溶液調至7.5。將溶液用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:7）溶離，得到呈無色油狀之3-氯-2-(3,3-二氟環丁基)吡啶（700 mg)。LCMS方法D：$[M+H]^+ = 204$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.45-8.43 (m, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 3.72-3.70 (m, 1H), 3.02-2.85 (m, 4H)。

步驟4：3-氯-2-(3,3-二氟環丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶

【0556】將3-氯-2-(3,3-二氟環丁基)吡啶（700.0 mg，3.7 mmol，1.0當量）溶解於庚烷(30 mL）中，在氮氣氛圍下添加雙(頻哪醇根基)二硼(1.1 g，4.4 mmol，1.2當量）、4,4-二-三級丁基-2,2-二吡啶基(1.0 g，3.7 mmol，1.0當量）及二甲醇基二銥(Ir-Ir)-環辛-1,5-二烯（1:2）（495.8 mg，0.7 mmol，0.2當量）。將所得溶液在環境溫度下攪拌18小時且接著藉由添加水淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:5）溶離，得到呈白色固體狀之3-氯-2-(3,3-二氟環丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶（300 mg)。LCMS方法D：$[M+H]^+ = 330$。

步驟5：5-氯-6-(3,3-二氟環丁基)吡啶-3-醇

【0557】將3-氯-2-(3,3-二氟環丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-

基)吡啶（300.0 mg，0.9 mmol，1.0當量）溶解於MeOH（10 mL）及H_2O（3 mL）中。接著添加H_2O_2（30%，0.14 ml，1.4 mmol，1.5當量）。將所得溶液在環境溫度下攪拌30分鐘且接著藉由添加飽和$Na_2S_2O_3$水溶液淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:2）溶離，得到呈白色固體狀之5-氯-6-(3,3-二氟環丁基)吡啶-3-醇（160 mg）。LCMS方法D：$[M+H]^+ = 220$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4): δ 8.0 (s, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.01-2.78 (m, 4H)。

步驟6：三氟甲磺酸5-氯-6-(3,3-二氟環丁基)吡啶-3-酯

【0558】將5-氯-6-(3,3-二氟環丁基)吡啶-3-醇（160.0 mg，0.7 mmol，1.0當量）溶解於DCM（20 mL）中，添加TEA（0.1 ml，0.9 mmol，1.2當量）及1,1,1-三氟-N-苯基-N-三氟甲烷磺醯基甲烷磺醯胺(309.4 mg，0.8 mmol，1.1當量）。將所得溶液在環境溫度下攪拌30分鐘且接著藉由添加水淬滅。將溶液用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:8）溶離，得到呈白色固體狀之三氟甲磺酸5-氯-6-(3,3-二氟環丁基)吡啶-3-酯（220 mg）。LCMS方法D：$[M+H]^+ = 352$。

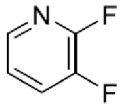
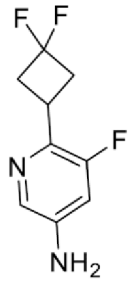
步驟7：(5-氯-6-(3,3-二氟環丁基)吡啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯

【0559】將三氟甲磺酸5-氯-6-(3,3-二氟環丁基)吡啶-3-酯（220.0 mg，0.6 mmol，1.0當量）溶解於1,4-二噁烷（30 mL）中。接著在氮氣氛圍下添加NH_2Boc（230.3 mg，1.9 mmol，3.0當量）、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃（75.8 mg，0.1 mmol，0.2當量）及$Pd_2(dba)_3$（120.1 mg，0.1 mmol，0.2當量）。將所得溶液在90℃下在氮氣氛圍下攪拌3小時且接著真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:9）溶離，得到呈白色固體狀之(5-氯-6-(3,3-二氟環丁基)吡啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯（120 mg）。LCMS方法D：$[M+H]^+ = 319$。

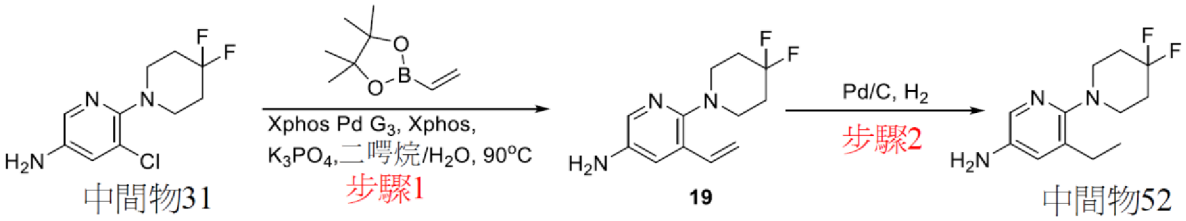
步驟8：5-氯-6-(3,3-二氟環丁基)吡啶-3-胺

【0560】將(5-氯-6-(3,3-二氟環丁基)吡啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯（120.0 mg，0.3 mmol，1.0當量）溶解於DCM（10 mL）及TFA（2 ml）中。將所得溶液在環境溫度下攪拌30分鐘且接著用水稀釋。將溶液之pH值用飽和Na_2CO_3水溶液調至7.5且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:3）溶離，得到呈白色固體狀之5-氯-6-(3,3-二氟環丁基)吡啶-3-胺（60 mg）。LCMS方法D：$[M+H]^+$ = 219。

【0561】使用針對**中間物51**所描述之方法合成以下中間物。

中間物	起始材料	結構	LCMS資料
中間物125			方法D：MS-ESI: 203 $[M+H]^+$

中間物52（6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-乙基吡啶-3-胺）之合成



步驟1：6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-乙烯基吡啶-3-胺

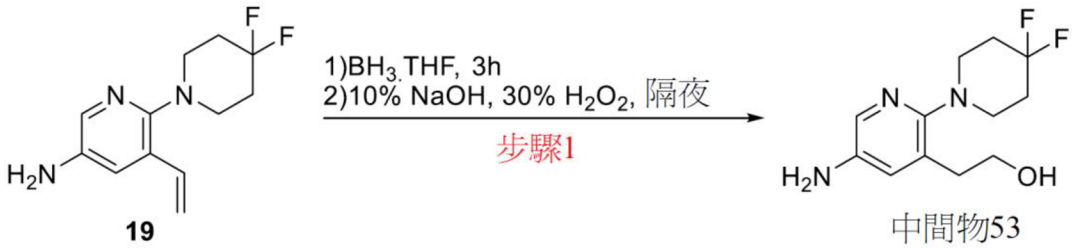
【0562】將5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-胺（3.0 g，12.1 mmol，1.0當量）及K_3PO_4（5.1 g，24.2 mmol，2.0當量）溶解於1,4-二噁烷（60 mL）及水（6 mL）中，接著在氮氣氛圍下添加Xphos Pd G3(1.0 g，1.2 mmol，0.1當量）及XPhos（577.4 mg，1.2 mmol，0.1當量）。將所得混合物加熱至90℃後維持隔夜，且接著冷卻至環境溫度，且藉由添加水來淬滅。將所得混合物用乙酸乙酯

萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:1）溶離，得到呈黃色固體狀之6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-乙烯基吡啶-3-胺（5.1 g）。LCMS方法D：$[M+H]^+$ = 240。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.85-6.81 (m, 1H), 5.70-5.65 (m, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 3.04-2.97 (m, 4H), 2.15-2.00 (m, 4H)。

步驟2：6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-乙基吡啶-3-胺

【0563】將6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-乙烯基吡啶-3-胺（1.2 g，2.5 mmol，1.0當量）溶解於THF（12 mL）中，接著添加Pd/C（0.2 g，2.5 mmol，1.0當量）。向混合物中噴以氮氣，置於氫氣氛圍（氣球）下，接著在環境溫度下攪拌隔夜。藉由過濾移除固體且真空濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:1）溶離，得到呈深黃色固體狀之6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-乙基吡啶-3-胺（860 mg）。LCMS方法D：$[M+H]^+$ = 242。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.52 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 2.96-2.91 (m, 5H), 2.56-2.54 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 4H), 1.14 (t, 3H)。

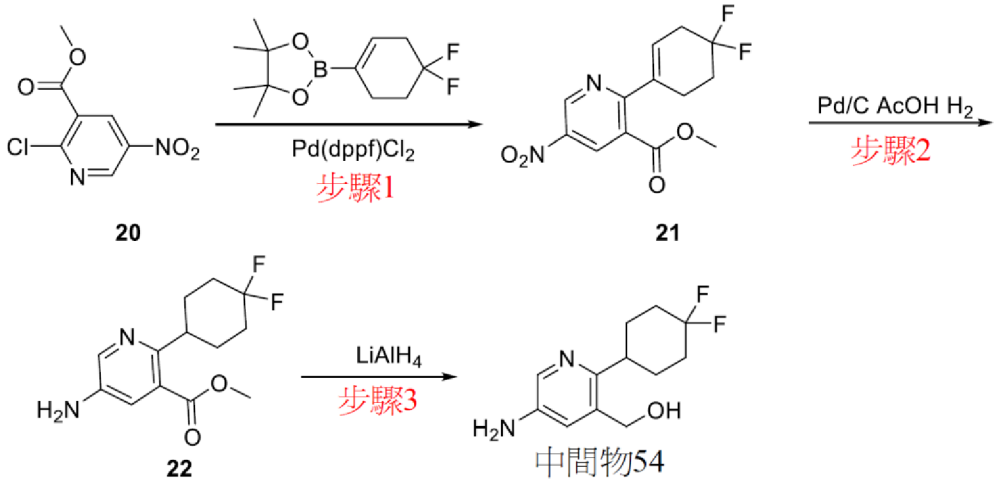
中間物53（2-(5-胺基-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙-1-醇）之合成



【0564】將6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-乙烯基吡啶-3-胺（2.0 g，8.4 mmol，1.0當量）溶解於THF（40 mL）中且冷卻至0℃，接著逐滴添加BH_3.THF（1M，16.7 mL，16.7 mmol，2.0當量），將溶液維持在0℃下。將所得混合物在環境溫度下攪拌3小時。向以上混合物中添加NaOH（5.0 g，12.5 mmol，1.5當量）及H_2O_2（30%, 1.3 mL，16.7 mmol，2.0當量）。將所得混合物在環境溫度下

再攪拌4小時且藉由添加水來淬滅。將所得混合物用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱：C18；移動相A：水/0.1% NH_3HCO_3，移動相B：ACN；流動速率：100 mL/min；梯度：30分鐘內5% B至35% B；254 nm。此產生呈黃色固體狀之2-[5-胺基-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基]乙醇（前峰，740 mg）及呈黃色固體狀之1-[5-胺基-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基]乙醇（第二峰，540 mg）。LCMS方法A：$[M+H]^+=258$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.53 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.67 (t, 1H), 3.65-3.60 (m, 2H), 2.94 (t, 4H), 2.66 (t, 2H), 2.08-2.03 (m, 4H)。

中間物54（(5-胺基-2-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)甲醇）之合成



步驟1：2-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-5-硝基菸鹼酸甲酯

【0565】將2-氯-5-硝基吡啶-3-甲酸酯（1.0 g，4.6 mmol，1.0當量）溶解於1,4-二噁烷（30 mL）及水（5 mL）中，接著在氮氣氛圍下添加K_2CO_3（1.0 g，7.2 mmol，1.5當量）、2-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喏（1.4 g，5.7 mmol，1.2當量）及$Pd(dppf)Cl_2$（0.7 g，1.0 mmol，0.2當量）。將所得溶液加熱至90℃後維持2小時且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:6）溶離，得到呈白色固體狀之2-(4,4-二氟環己

-1-烯-1-基)-5-硝基吡啶-3-甲酸甲酯（700 mg）。LCMS方法A：$[M+H]^+ = 299$。

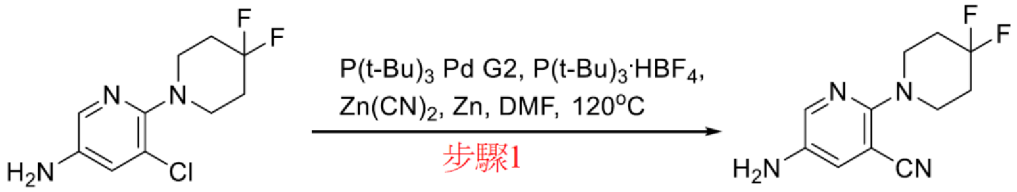
步驟2：5-胺基-2-(4,4-二氟環己基)菸鹼酸甲酯

【0566】將2-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-5-硝基吡啶-3-甲酸酯（700.0 mg，2.3 mmol，1.0當量）溶解於MeOH（20 mL）中，接著添加Pd/C（70.0 mg，0.7 mmol，0.3當量）及AcOH（28.2 mg，0.5 mmol，0.2當量）。向混合物中噴以氮氣，置於氫氣氛圍（氣球）下，接著在環境溫度下攪拌3天。藉由過濾移除固體且真空濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:2）溶離，得到呈白色固體狀之5-胺基-2-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-甲酸甲酯（350 mg）。LCMS方法C：$[M+H]^+ = 271$。

步驟3：(5-胺基-2-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)甲醇

【0567】將5-胺基-2-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-甲酸酯（300.0 mg，1.1 mmol，1.0當量）溶解於THF（20 mL）中且冷卻至0℃，接著添加$LiAlH_4$（189.6 mg，5.0 mmol，4.5當量），將溶液維持在0℃下。將所得溶液在0℃下攪拌10分鐘且接著藉由添加HCl水溶液（1M）淬滅。用Na_2CO_3水溶液將溶液調節至pH 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:1）溶離，得到呈白色固體狀之[5-胺基-2-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基]甲醇（200 mg）。LCMS方法C：$[M+H]^+ = 243$。

中間物57（5-胺基-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)菸鹼腈）之合成

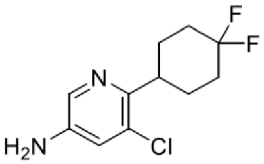
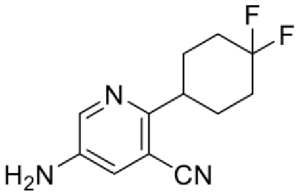
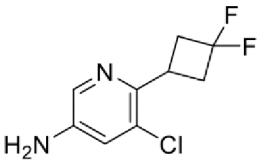
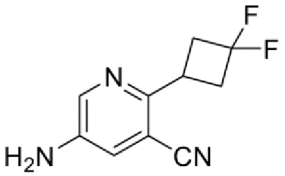


中間物5　　中間物57

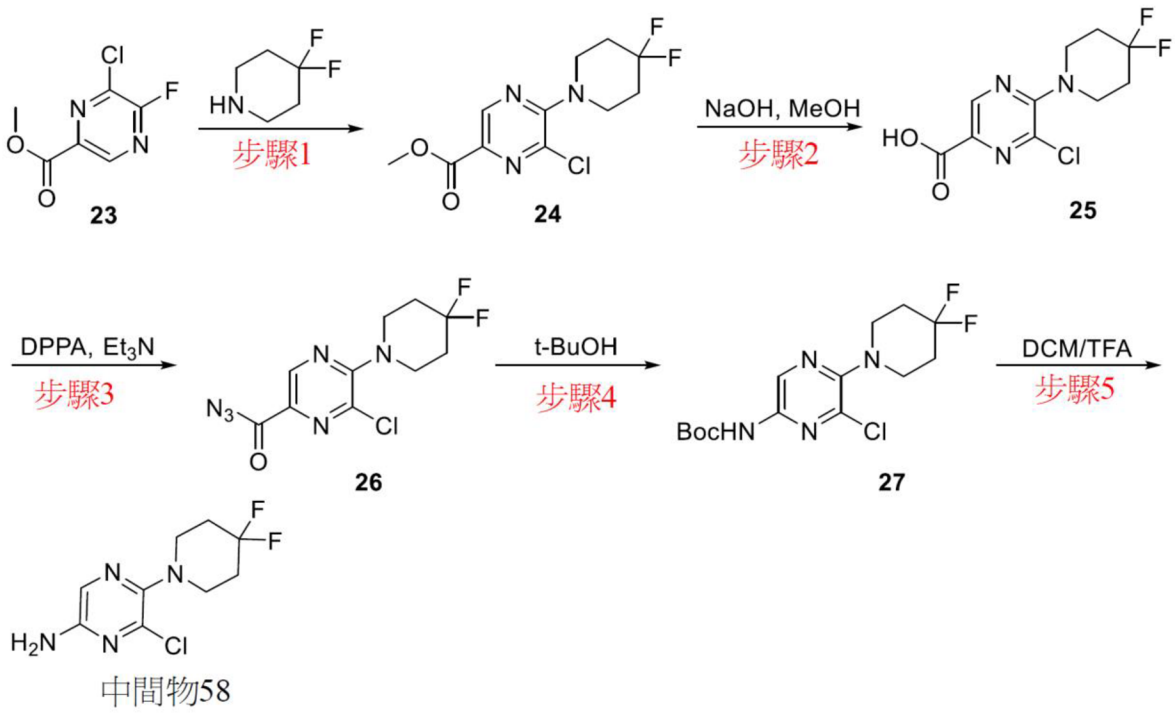
【0568】將5-氯-6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-胺（300.0 mg，1.2 mmol，1.0當量）溶解於DMF（20 mL）中，接著在氮氣氛圍下添加$P(t\text{-}Bu)_3$ Palladacycle

Gen. 3（69.5 mg，0.1 mmol，0.1當量）、$P(t\text{-}Bu)_3 \cdot HBF_4$（35.2 mg，0.1 mmol，0.1當量）、$Zn(CN)_2$（285.6 mg，2.4 mmol，2.0當量）及Zn（11.9 mg，0.2 mmol，0.2當量）。將所得混合物加熱至120℃後維持隔夜且接著用NH_4OH淬滅。將所得混合物用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:2）溶離，得到呈無色油狀之5-胺基-2-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-甲腈（160 mg）。LCMS方法D：$[M+H]^+ = 239$。^1H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4): δ 8.15 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 3.21-3.05 (m, 1H), 2.26-1.80 (m, 8H)。

【0569】 使用針對**中間物57**所描述之方法製備以下中間物。

中間物	起始材料	結構	LCMS資料
中間物55	 中間物44		方法A：MS-ESI: 238 $[M+H]^+$
中間物56	 中間物51		方法A：MS-ESI: 210 $[M+H]^+$

中間物58（6-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啉-2-胺）之合成



步驟1：6-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啉-2-甲酸甲酯

【0570】將6-氯-5-氟吡啉-2-甲酸酯（1.0 g，5.2 mmol，1.0當量）及4,4-二氟哌啶（0.8 g，6.3 mmol，1.2當量）溶解於DMF（20 mL）中，接著添加Cs_2CO_3（5.1 g，15.7 mmol，3.0當量）。將反應混合物加熱至50℃後維持3小時，接著冷卻至環境溫度且藉由添加水來淬滅。將所得混合物用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:1）溶離，得到呈黃色固體狀之6-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啉-2-甲酸甲酯（1.5 g）。LCMS方法D：$[M+H]^+ = 292$。

步驟2：6-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啉-2-甲酸

【0571】將6-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啉-2-甲酸甲酯（1.0 g，3.4 mmol，1.0當量）溶解於MeOH（10 mL）及水（10 mL）中，接著添加NaOH（548.5 mg，13.7 mmol，4.0當量）。將所得混合物在環境溫度下攪拌2小時且真空濃縮。用水稀釋殘餘物且用濃HCl水溶液將溶液調節至pH 2。藉由過濾收集固體且乾燥，得到呈黃色固體狀之6-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啉-2-甲酸（950 mg）。LCMS方法B：$[M-H]^- = 276$。

步驟3：6-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啡-2-羰基疊氮化物

【0572】將6-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啡-2-甲酸（450.0 mg，1.6 mmol，1.0當量）溶解於THF（15 mL）中，接著添加DPPA（669.0 mg，2.4 mmol，1.5當量）及TEA（0.45 mL，3.2 mmol，2.0當量）。將所得混合物在環境溫度下攪拌3小時且真空濃縮，得到呈灰白色固體狀之6-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啡-2-羰基疊氮化物（100 mg）。LCMS方法C：$[M+H]^+ = 303$。

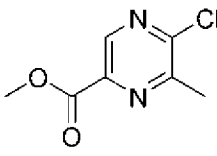
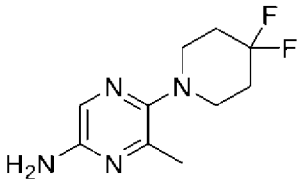
步驟4：(6-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啡-2-基)胺基甲酸三級丁酯

【0573】將6-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啡-2-羰基疊氮化物（90.0 mg，0.3 mmol，1.0當量）溶解於t-BuOH（5 mL）中。將反應混合物加熱至90℃後維持3小時且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:1）溶離，得到呈無色油狀之（6-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啡-2-基)胺基甲酸三級丁酯（95.2 mg）。LCMS方法C：$[M+H]^+ = 349$。

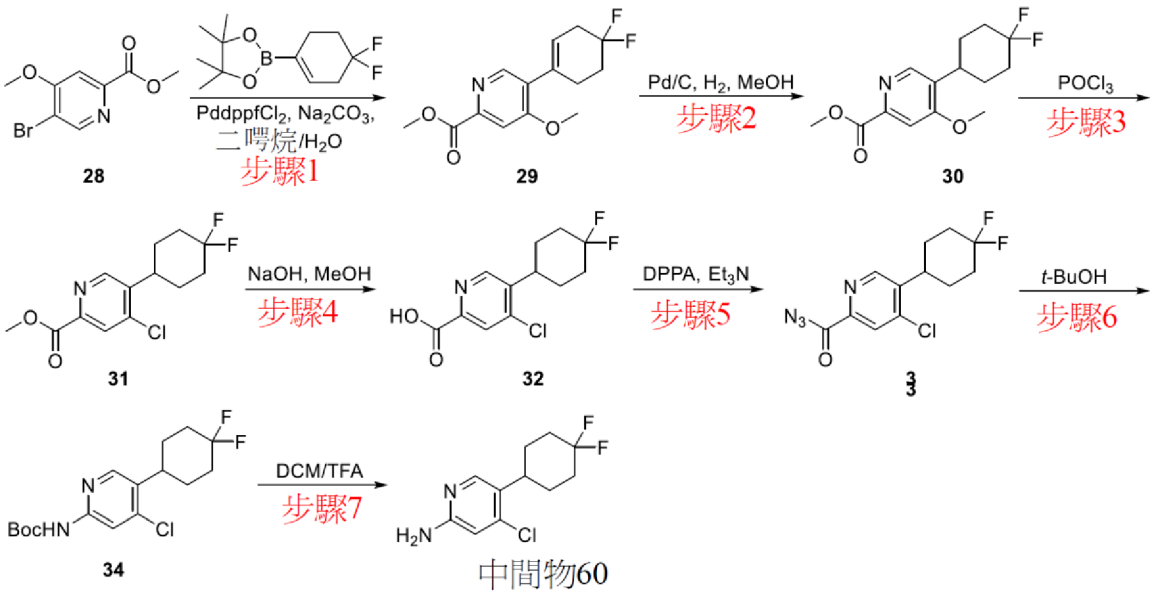
步驟5：6-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啡-2-胺

【0574】將（6-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啡-2-基)胺基甲酸三級丁酯（80.0 mg，0.02 mmol，1.0當量）溶解於DCM（4 mL）及TFA（1 mL）中。將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:1）溶離，得到呈黃色固體狀之6-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啡-2-胺（51.2 mg）。LCMS方法C：$[M+H]^+ = 249$。

使用針對**中間物58**所描述之方法製備以下中間物。

中間物	起始材料	結構	LCMS資料
中間物59			方法A：MS-ESI: 229 $[M+H]^+$

中間物60（4-氯-5-(4,4-二氟環己基)吡啶-2-胺）之合成



步驟1：5-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-4-甲氧基吡啶甲酸甲酯

【0575】將5-溴-4-羥基吡啶-2-甲酸甲酯（1.5 g，6.5 mmol，1.0當量）及2-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃（4.7 g，19.4 mmol，3.0當量）溶解於1.4-二噁烷（15 mL）及水（1.5 mL）中，接著添加Pd(dppf)Cl_2（0.5 g，0.6 mmol，0.1當量）及Na_2CO_3（2.1 g，19.4 mmol，3.0當量）。將反應混合物加熱至70℃後維持隔夜，接著藉由添加水來淬滅。將所得混合物用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:1）溶離，得到呈白色固體狀之5-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-4-羥基吡啶-2-甲酸甲酯（1.1 g）。LCMS方法D：$[M+H]^+$ = 284。

步驟2：5-(4,4-二氟環己基)-4-甲氧基吡啶甲酸甲酯

【0576】將5-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-4-甲氧基吡啶-2-甲酸甲酯（6.0 g，21.2 mmol，1.0當量）溶解於乙酸乙酯（60 mL）中，接著添加Pd/C（10% wt.，1.2 g）。向反應混合物噴以氮氣，置於氫氣氛圍（氣球）下，接著在環境溫度下攪拌隔夜。藉由過濾移除固體且在真空下濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之5-(4,4-二氟環己基)-4-甲氧基吡啶-2-甲酸甲酯（5.3 g）。LCMS方法D：$[M+H]^+$ =

286。

步驟3：4-氯-5-(4,4-二氟環己基)吡啶甲酸甲酯

【0577】將5-(4,4-二氟環己基)-4-甲氧基吡啶-2-甲酸甲酯（0.8 g，2.6 mmol，1.0當量）溶解於甲苯（30 mL）及DMF（1 mL）中且冷卻至0℃，接著逐滴添加$POCl_3$（1.1 mL，13.1 mmol，5.0當量），將溫度維持在0℃下。將反應混合物加熱至90℃後維持隔夜，接著冷卻至0℃且藉由添加冰水淬滅。將混合物用$NaHCO_3$飽和水溶液調節至pH 8，接著用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:3）溶離，得到呈白色固體狀之4-氯-5-(4,4-二氟環己基)吡啶-2-甲酸甲酯（355.0 mg）。LCMS方法D：$[M+H]^+ = 290$。

步驟4：4-氯-5-(4,4-二氟環己基)吡啶甲酸

【0578】將4-氯-5-(4,4-二氟環己基)吡啶-2-甲酸甲酯（2.0 g，6.9 mmol，1.0當量）溶解於MeOH（20 mL）及水（20 mL）中，接著添加NaOH（1.1 g，27.6 mmol，4.0當量）。將反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜且真空濃縮。將殘餘物用水稀釋，接著用HCl水溶液（6 M）調節至pH 5。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮，得到呈白色固體狀之4-氯-5-(4,4-二氟環己基)吡啶-2-甲酸（705.1 mg）。LCMS方法D：$[M-H]^- = 274$。

步驟5：4-氯-5-(4,4-二氟環己基)甲基吡啶醯基疊氮化物

【0579】將4-氯-5-(4,4-二氟環己基)吡啶-2-甲酸（430.0 mg，1.6 mmol，1.0當量） 及TEA（189 mg，1.9 mmol，1.2當量）溶解於甲苯（6 mL）中，接著添加DPPA（515.0 mg，1.9 mmol，1.2當量）。將反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜且藉由添加水淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，用$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮，得到呈淡棕色固體狀之4-氯-5-(4,4-二氟環己基)吡啶-2-羰基疊氮化物（400.0 mg）。LCMS方法D：$[M+H]^+ = 301$。

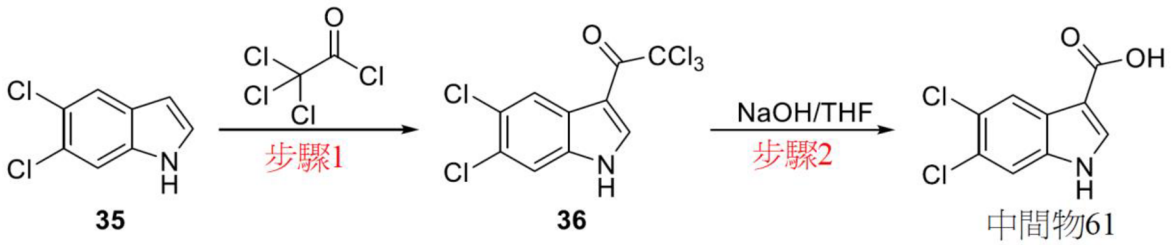
步驟6：(4-氯-5-(4,4-二氟環己基)吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯

【0580】將4-氯-5-(4,4-二氟環己基)吡啶-2-羰基疊氮化物（400.0 mg，1.3 mmol，1.0當量）溶解於t-BuOH（4 mL）中。將溶液加熱至90℃後維持隔夜。藉由過濾收集沈澱固體且用乙酸乙酯洗滌，得到呈白色固體狀之N-[4-氯-5-(4,4-二氟環己基)吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯（380 mg）。LCMS方法D：$[M+H]^+$ = 347。

步驟7：4-氯-5-(4,4-二氟環己基)吡啶-2-胺

【0581】將N-[4-氯-5-(4,4-二氟環己基)吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯（190.0 mg，0.5 mmol，1.0當量）溶解於DCM（2 mL）及TFA（0.5 mL）中。將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時且接著真空濃縮。將殘餘物溶解於水中且用$NaHCO_3$飽和水溶液調節至pH=7。將所得混合物用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用DCM/MeOH（20:1）溶離，得到呈淡黃色固體狀之4-氯-5-(4,4-二氟環己基)吡啶-2-胺（130 mg）。LCMS方法D：$[M+H]^+$ = 247。

中間物61（5,6-二氯-1H-吲哚-3-甲酸）之合成



步驟1：2,2,2-三氯-1-(5,6-二氯-1*H*-吲哚-3-基)乙-1-酮

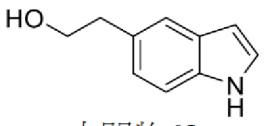
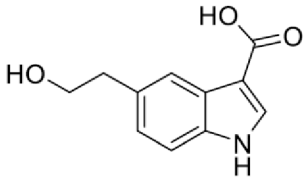
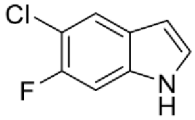
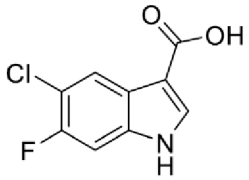
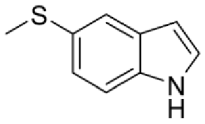
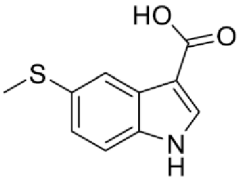
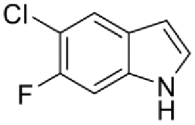
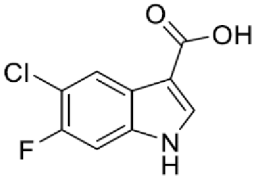
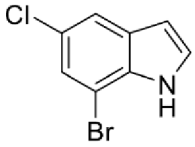
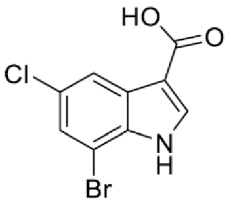
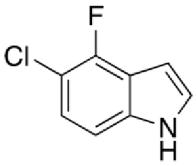
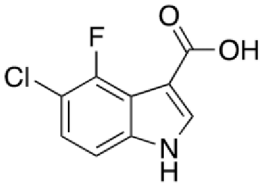
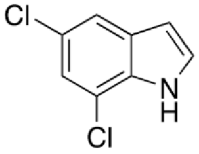
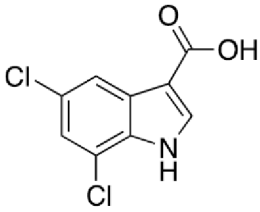
【0582】將5,6-二氯-1*H*-吲哚（500.0 mg，2.7 mmol，1.0當量）及吡啶（0.4 mL，5.0 mmol，2.0當量）溶解於DCM（20 mL）中，接著在環境溫度下添加三氯乙醯氯（736.3 mg，4.0 mmol，1.5當量）。將反應混合物加熱至65℃後維持2小時，接著真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/

石油醚（1:1）溶離，得到呈黃色固體狀之2,2,2-三氯-1-(5,6-二氯-1*H*-吲哚-3-基)乙酮（667.3 mg）。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 330。

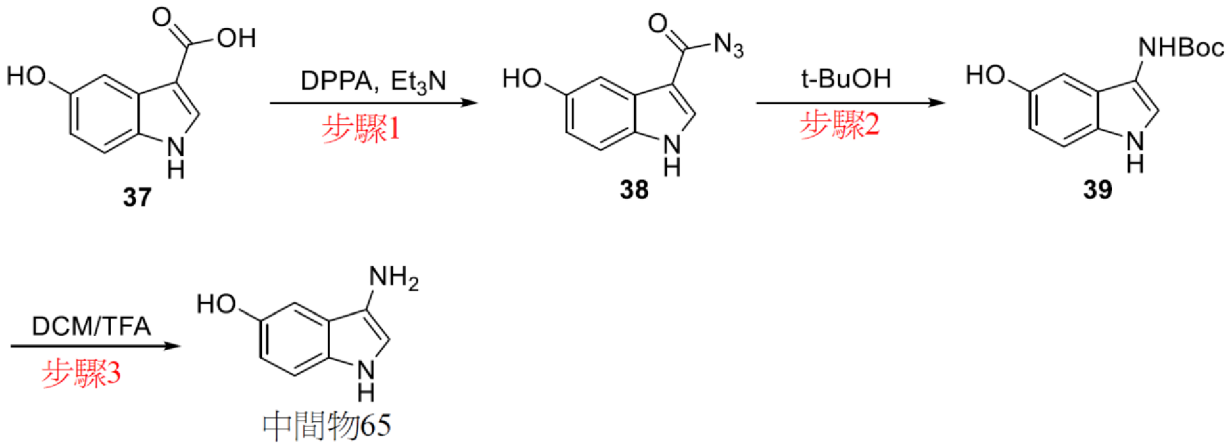
步驟2：5,6-二氯-1*H*-吲哚-3-甲酸

【0583】將2,2,2-三氯-1-(5,6-二氯-1*H*-吲哚-3-基)乙酮（1.0 g，3.0 mmol，1.0當量）溶解於THF（10 mL）中，接著添加NaOH（120.7 mg，3.0 mmol，1.0當量）。將反應混合物在環境溫度下攪拌24小時且接著真空濃縮。將殘餘物用水稀釋，接著用HCl水溶液（6M）調節至pH 4。將所得混合物用Et_2O萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮，得到呈粉色固體狀之5,6-二氯-1*H*-吲哚-3-甲酸（650 mg）。LCMS方法B：$[M-H]^-$ = 228。

【0584】使用針對**中間物61**所描述之方法製備以下中間物。

中間物	起始材料	結構	LCMS資料
中間物62	 中間物68		方法B：MS-ESI: 204 $[M-H]^-$
中間物63			方法B：MS-ESI: 212 $[M-H]^-$
中間物64	 中間物69		方法B：MS-ESI: 206 $[M-H]^-$
中間物100			方法B：MS-ESI: 212 [M-H]-
中間物101			方法B：MS-ESI: 272 [M-H]-
中間物101a			方法B：MS-ESI: 212.1 [M-H]-
中間物101b			方法B：MS-ESI: 227.1 [M-H]-

中間物65（3-胺基-1H-吲哚-5-醇）之合成



步驟1：5-羥基-1*H*-吲哚-3-羰基疊氮化物

【0585】將5-羥基-1*H*-吲哚-3-甲酸（1.0 g，5.6 mmol，1.0當量）溶解於THF（40 mL）中，接著添加TEA（1.2 mL，8.5 mmol，1.5當量）及DPPA（2.0 g，7.3 mmol，1.3當量）。將反應混合物在環境溫度下攪拌8小時且接著真空濃縮，得到呈白色固體狀之粗5-羥基-1*H*-吲哚-3-羰基疊氮化物（1.2 g）。LCMS方法C：$[M+H]^+ = 203$。

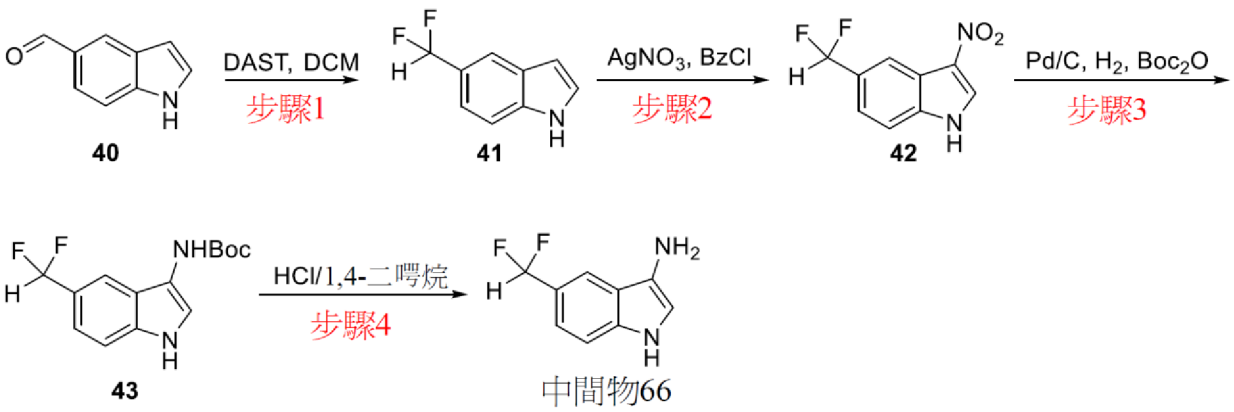
步驟2：(5-羥基-1*H*-吲哚-3-基)胺基甲酸三級丁酯

【0586】將5-羥基-1*H*-吲哚-3-羰基疊氮化物（1.2 g，5.9 mmol，1.0當量）溶解於t-BuOH（40 mL）中。將所得溶液加熱至90℃後維持4小時，接著冷卻至環境溫度且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:6）溶離，得到呈白色固體狀之(5-羥基-1*H*-吲哚-3-基)胺基甲酸三級丁酯（1.0 g）。LCMS方法C：$[M+H]^+ = 249$。

步驟3：3-胺基-1*H*-吲哚-5-醇

【0587】將(5-羥基-1*H*-吲哚-3-基)胺基甲酸三級丁酯（300.0 mg，1.2 mmol，1.0當量）溶解於DCM（6 mL）及TFA（2 ml）中。將所得溶液在環境溫度下攪拌30分鐘且接著真空濃縮，得到呈黃色固體狀之粗3-胺基-1*H*-吲哚-5-醇（420 mg）。LCMS方法C：$[M+H]^+ = 149$。

中間物66（5-(二氟甲基)-1H-吲哚-3-胺）之合成



步驟1：5-(二氟甲基)-1*H*-吲哚

【0588】將1*H*-吲哚-5-甲醛（15.0 g，103.3 mmol，1.0當量）溶解於DCM（150 mL）中且冷卻至0℃，接著逐滴添加DAST（83.3 g，516.7 mmol，5.0當量），將溶液維持在0℃下在氮氣氛圍下。將所得混合物在環境溫度下攪拌隔夜，接著冷卻至0℃且藉由添加冰水淬滅。用$NaHCO_3$飽和水溶液將所得溶液調節至pH 7。將所得混合物用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:5）溶離，得到呈黃色固體狀之5-(二氟甲基)-1*H*-吲哚（0.6 g）。LCMS方法C：$[M+H]^+$ = 168。

步驟2：5-(二氟甲基)-3-硝基-1*H*-吲哚

【0589】將5-(二氟甲基)-1*H*-吲哚（5.8 g，6.0 mmol，1.0當量）及$AgNO_3$（1.5 g，9.0 mmol，1.5當量）溶解於MeCN（15 mL）中且冷卻至0℃。在0℃下10分鐘之後，逐滴添加苯甲醯氯（1.1 mL，9.2 mmol，1.5當量），將溶液維持在0℃下。將反應混合物在0℃下再攪拌2小時，且接著藉由添加冰水淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:8）溶離，得到呈黃色油狀之5-(二氟甲基)-3-硝基-1*H*-吲哚（490 mg）。LCMS方法D：$[M+H]^+$ = 213。

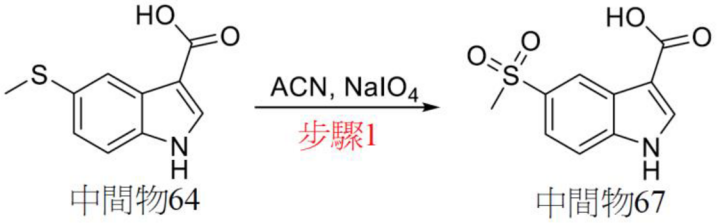
步驟3：(5-(二氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基)胺基甲酸三級丁酯

【0590】將5-(二氟甲基)-3-硝基-1*H*-吲哚（480.0 mg，0.9 mmol，1.0當量）溶解於MeOH（10 mL）中，接著添加Pd/C（10% wt.，100.3 mg）及Boc_2O（411.5 mg，1.9 mmol，2.0當量）。向混合物中噴以氮氣，置於氫氣氛圍（氣球）下，接著在環境溫度下攪拌隔夜。藉由過濾移除固體且真空濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:10）溶離，得到呈灰白色固體狀之*N*-[5-(二氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]胺基甲酸三級丁酯（320 mg）。LCMS方法C：$[M+H]^+ = 283$。

步驟4：5-(二氟甲基)-1*H*-吲哚-3-胺

【0591】將*N*-[5-(二氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]胺基甲酸三級丁酯（320.0 mg，0.5 mmol，1.0當量）溶解於HCl（4 M於1,4-二噁烷中，5 mL）中。將所得溶液在環境溫度下攪拌1小時且接著真空濃縮，得到呈黃色固體狀之5-(二氟甲基)-1*H*-吲哚-3-胺氯化氫（210 mg），其不經進一步純化即直接用於下一步驟。LCMS方法A：$[M+H]^+ = 183$。

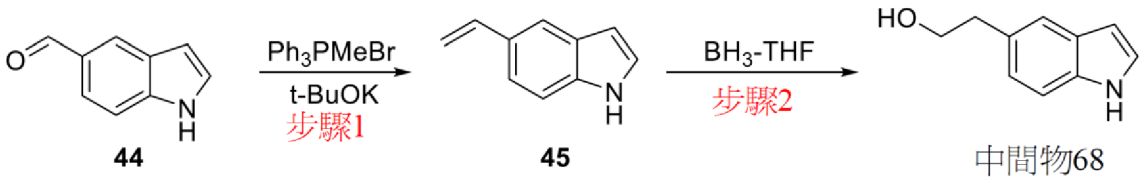
中間物67（5-(甲基磺醯基)-1H-吲哚-3-甲酸）之合成



中間物64　　中間物67

【0592】將5-(甲基硫基)-1*H*-吲哚-3-甲酸（400.0 mg，1.9 mmol，1.0當量）溶解於ACN（400 mL）中，添加$NaIO_4$（1.6 g，7.7 mmol，4.0當量）。將所得溶液加熱至80℃後維持2小時且接著真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:1）溶離，得到呈灰白色固體狀之5-甲磺醯基-1*H*-吲哚-3-甲酸（300 mg）。LCMS方法B：$[M-H]^- = 238$。

中間物68（2-(1H-吲哚-5-基)乙-1-醇）之合成



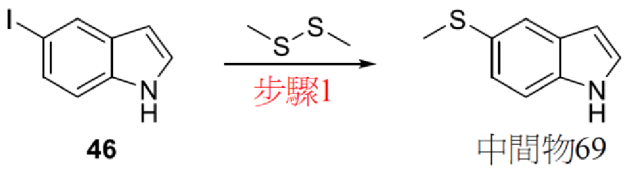
步驟1：5-乙烯基-1*H*-吲哚

【0593】將甲基三苯基溴化鏻（14.8 g，41.4 mmol，2.0當量）及t-BuOK（4.6 g，42.1 mmol，2.0當量）溶解於THF（50 mL）中且冷卻至0℃，接著逐滴添加1*H*-吲哚-5-甲醛（3.0 g，20.7 mmol，1.0當量）於THF（5 mL）中之溶液。將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:10）溶離，得到呈灰白色固體狀之5-乙烯基-1*H*-吲哚（1.8 g）。LCMS方法A：$[M+H]^+ = 144$。

步驟2：2-(1*H*-吲哚-5-基)乙-1-醇

【0594】將5-乙烯基-1*H*-吲哚（1.0 g，7.0 mmol，1.0當量）溶解於THF（40 mL）中且冷卻至0℃，接著逐滴添加BH_3-THF（1M，8.4 mL，8.4 mmol，1.2當量）。將反應混合物在0℃下攪拌20分鐘，且接著添加NaOH（1.1 g，27.5 mmol，4.0當量）。將所得混合物在環境溫度下攪拌1小時且接著藉由添加亞硫酸氫鈉淬滅。將所得混合物用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮，得到呈黃色固體狀之2-(1*H*-吲哚-5-基)乙-1-醇（650.1 mg）。LCMS方法A：$[M+H]^+ = 162$。

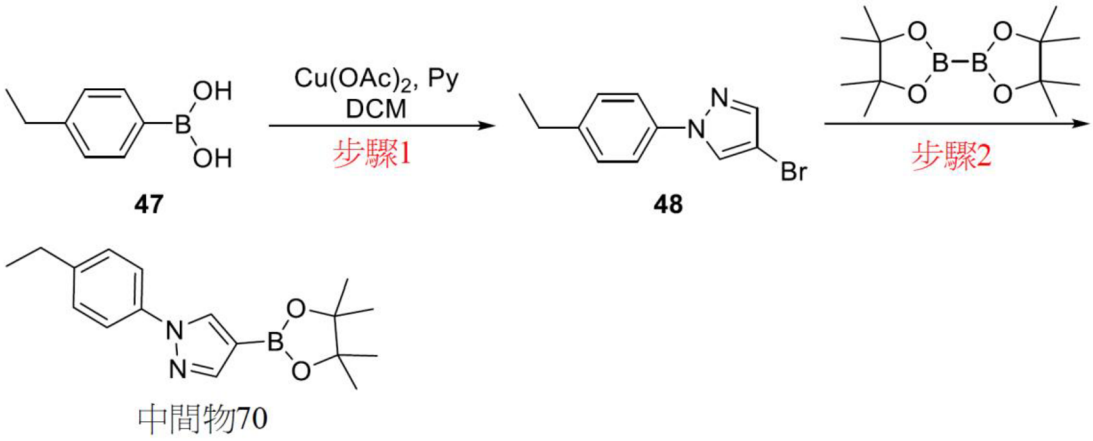
中間物69（5-(甲硫基)-1H-吲哚）之合成



【0595】將5-碘-1*H*-吲哚（15.0 g，61.7 mmol，1.0當量）溶解於THF（200 mL）中，冷卻至-78℃，接著逐滴添加n-BuLi於己烷（2.5 M，49.4 mL，123.5 mmol，2.0當量）中之溶液，將溫度維持在-78℃下。在-78℃下30分鐘之

後，在-78℃下逐滴添加二甲基二硫化物（11.6 g，123.5 mmol，2.0當量）。將反應混合物在環境溫度下再攪拌1小時且接著藉由添加NH_4Cl水溶液淬滅。將所得混合物用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水Na2SO4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN及水（0.5% TFA），35% MeCN在30分鐘內增加至70%；偵測器，UV 254 nm。此產生呈黃色固體狀之5-(甲基硫基)-1*H*-吲哚（1.7 g）。LCMS方法C：$[M+H]^+$ = 164。

中間物70（1-(4-乙基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑）之合成



步驟1：4-溴-1-(4-乙基苯基)-1*H*-吡唑

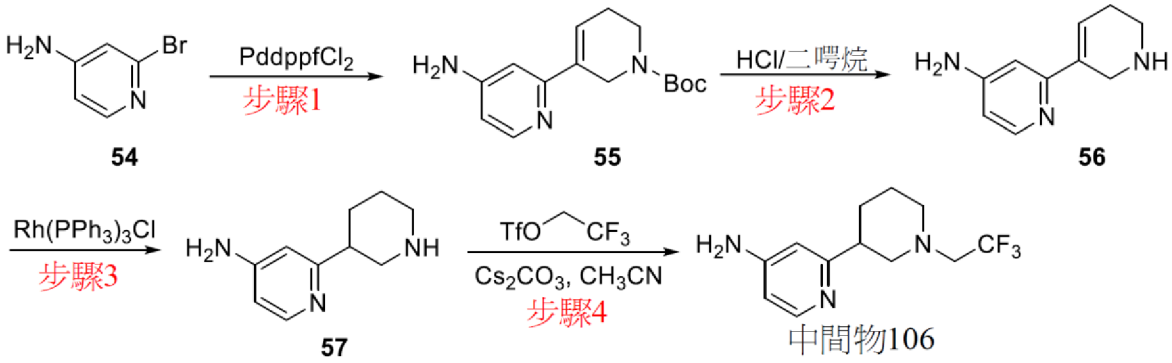
【0596】將4-乙基苯基硼酸（10.0 g，66.7 mmol，1.0當量）及4-溴吡唑（9.8 g，66.7 mmol，1.0當量）溶解於DCM（300.0 mL）中，接著在氮氣下添加$Cu(OAc)_2$（24.2 g，133.4 mmol，2.0當量）及吡啶（2.1 mL，26.7 mmol，2.0當量）。將反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:10）溶離，得到呈白色固體狀之4-溴-1-(4-乙基苯基)吡唑（9.5 g）。LCMS方法F：$[M+H]^+$ = 251。

步驟2：1-(4-乙基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1*H*-吡唑

【0597】將4-溴-1-(4-乙基苯基)吡唑（9.5 g，37.8 mmol，1.0當量）溶解

於二噁烷（200.0 ml）中，接著在氮氣下添加雙(頻哪醇根基)二硼（9.6 g，37.8 mmol，1.0當量）、AcOK（7.4 g，75.7 mmol，2.0當量）及$Pd(dppf)Cl_2$（5.5 g，7.6 mmol，0.2當量）。將反應混合物加熱至80℃後維持隔夜，接著冷卻至環境溫度且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:4）溶離，得到呈黃色固體狀之1-(4-乙基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1*H*-吡唑（4.0 g）。LCMS方法D：$[M+H]^+ = 299$。

中間物106（2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)吡啶-4-胺）之合成



步驟1：4-胺基-5,6-二氫-2*H*-[2,3-聯吡啶]-1-甲酸三級丁酯

【0598】將2-溴吡啶-4-胺（500.0 mg，2.9 mmol，1.0當量）及3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-5,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸三級丁酯（1072.3 mg，3.5 mmol，1.2當量）溶解於1,4-二噁烷/水(25/5 mL）中，在氮氣氛圍下添加Cs_2CO_3（1883.2 mg，5.8 mmol，2.0當量）及$Pd(dppf)Cl_2$（211.5 mg，0.3 mmol，0.1當量）。將反應混合物在氮氣下加熱至90℃後維持隔夜，接著冷卻至環境溫度且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:1）溶離，得到呈棕色固體狀之4-胺基-5,6-二氫-2*H*-[2,3-聯吡啶]-1-甲酸三級丁酯（580.0 mg）。LCMS方法A：$[M+H]^+ = 276$。

步驟2：1,2,5,6-四氫-[2,3-聯吡啶]-4-胺

【0599】將4-胺基-5,6-二氫-2*H*-[2,3-聯吡啶]-1-甲酸三級丁酯（605.0 mg，2.2 mmol，1.0當量）溶解於HCl（4 M於1,4-二噁烷中，10 mL）中。將反應混合

物在環境溫度下攪拌2小時且真空濃縮。殘餘物用水稀釋，接著用飽和$NaHCO_3$水溶液調節至pH 8。用乙酸乙酯萃取所得溶液且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用DCM/MeOH（10:1）溶離，得到呈棕黃色固體狀之1,2,5,6-四氫-[2,3-聯吡啶]-4-胺（332.2 mg）。LCMS方法D：$[M+H]^+ = 176$。

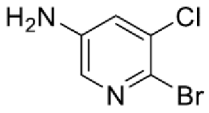
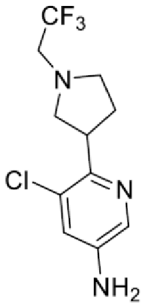
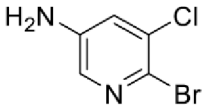
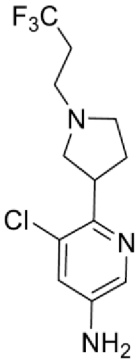
步驟3：2-(哌啶-3-基)吡啶-4-胺

【0600】將1,2,5,6-四氫-[2,3-聯吡啶]-4-胺（332.0 mg，1.9 mmol，1.0當量）溶解於MeOH（10 mL）中，添加$Rh(PPh_3)_3Cl$（175.3 mg，0.2 mmol，0.1當量）。向混合物噴以氮氣，置於氫氣氛圍（氣球）下，接著在50℃下攪拌隔夜。藉由過濾移除固體且真空濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:10）溶離，得到呈棕色固體狀之2-(哌啶-3-基)吡啶-4-胺（215.2 mg）。LCMS方法D：$[M+H]^+ = 178$。

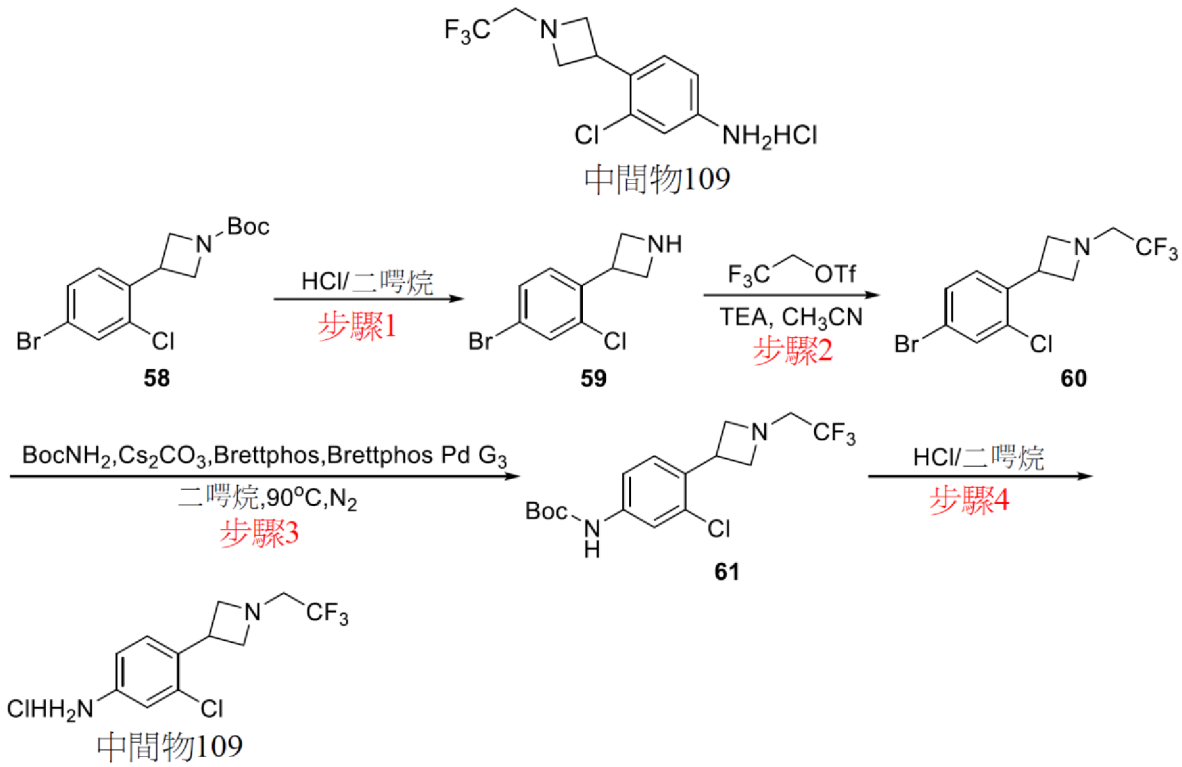
步驟4：2-[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基]吡啶-4-胺

【0601】將2-(哌啶-3-基)吡啶-4-胺（200.0 mg，1.1 mmol，1.0當量）及三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯（314.3 mg，1.4 mmol，1.2當量）溶解於ACN（10 mL）中，添加Cs_2CO_3（1102.9 mg，3.4 mmol，3.0當量）。反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜。在藉由過濾移除固體之後，真空濃縮溶液。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:1）溶離，得到呈棕色固體狀之2-[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基]吡啶-4-胺（180.0 mg）。LCMS方法A：$[M+H]^+ = 260$。

【0602】使用針對**中間物106**所描述之方法製備以下中間物。

中間物	起始材料	結構	LCMS資料
中間物107			方法C：MS-ESI: 280 $[M+H]^+$
中間物108			方法C：MS-ESI: 294 $[M+H]^+$

中間物109（3-氨-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)氮雜環丁烷-3-基)苯胺鹽酸鹽）之合成



步驟1：3-(4-溴-2-氯苯基)氮雜環丁烷

【0603】將3-(4-溴-2-氯苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯（2.0 g，5.8

mmol，1.0當量）溶解於HCl（4 M於1,4-二噁烷中，10 mL）中。將所得溶液在環境溫度下攪拌2小時且接著真空濃縮，得到呈白色固體狀之3-(4-溴-2-氯苯基)氮雜環丁烷鹽酸鹽（1.4 g）。LCMS方法F：$[M+H]^+ = 246$。

步驟2：3-(4-溴-2-氯苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮雜環丁烷

【0604】將3-(4-溴-2-氯苯基)氮雜環丁烷鹽酸鹽（800.0 mg，2.8 mmol，1.0當量）及TEA（2.2 mL，16.2 mmol，5.0當量）溶解於ACN（15 mL）中，添加三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯（1129.8 mg，4.9 mmol，1.5當量）。將反應混合物加熱至50℃後維持4小時，接著冷卻至環境溫度且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:1）溶離，得到呈棕色油狀之3-(4-溴-2-氯苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮雜環丁烷（789.2 mg）。LCMS方法D：$[M+H]^+ = 328$。

步驟3：(3-氯-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)氮雜環丁烷-3-基)苯基)胺基甲酸三級丁酯

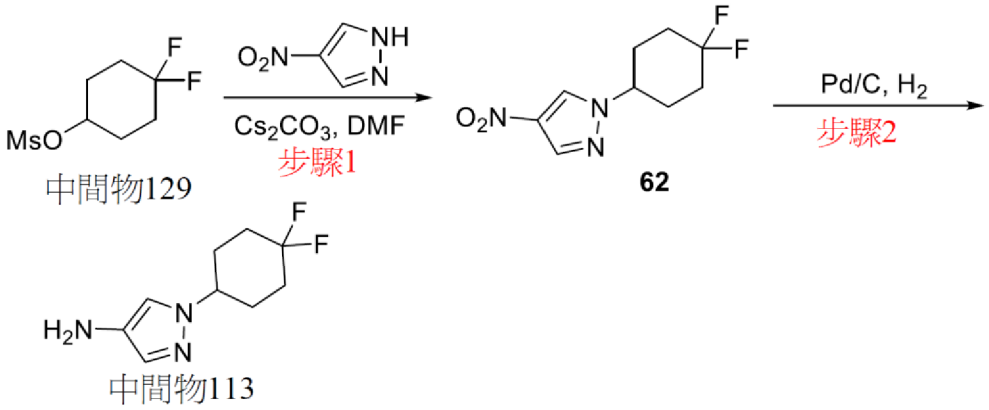
【0605】將3-(4-溴-2-氯苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮雜環丁烷（400.0 mg，1.2 mmol，1.0當量）溶解於二噁烷(10 mL）中，在氮氣氛圍下添加$BocNH_2$（213.9 mg，1.8 mmol，1.5當量）、Cs_2CO_3（793.3 mg，2.4 mmol，2.0當量）、Brettphos（65.4 mg，0.1 mmol，0.1當量）及Brettphos Pd G3（110.4 mg，0.1 mmol，0.1當量）。將反應混合物加熱至50℃後維持4小時，接著冷卻至環境溫度且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:1）溶離，得到呈棕色油狀之(3-氯-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)氮雜環丁烷-3-基)苯基)胺基甲酸三級丁酯（280.5 mg）。LCMS方法D：$[M+H]^+ = 365$。

步驟4：3-氯-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)氮雜環丁烷-3-基)苯胺鹽酸鹽

【0606】將(3-氯-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)氮雜環丁烷-3-基)苯基)胺基甲酸三級丁酯（200.0 mg，0.5 mmol，1.0當量）溶解於HCl（4 M於1,4-二噁烷中，5

mL）中。將所得溶液在環境溫度下攪拌2小時且接著真空濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-氯-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)氮雜環丁烷-3-基)苯胺鹽酸鹽（131.5 mg）。LCMS方法A：$[M+H]^+ = 265$。

中間物113（1-(4,4-二氟環己基)吡唑-4-胺）之合成



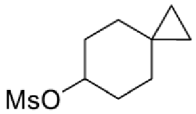
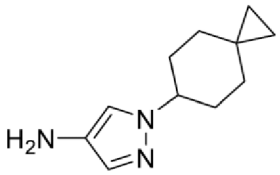
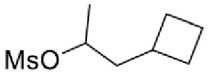
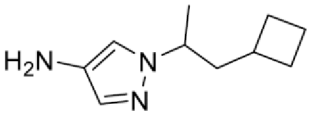
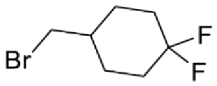
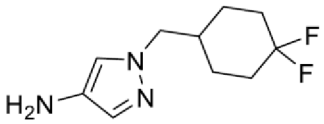
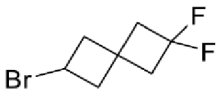
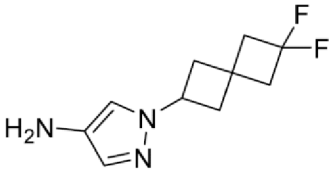
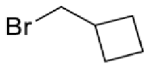
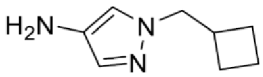
步驟1：1-(4,4-二氟環己基)-4-硝基吡唑

【0607】將甲磺酸4,4-二氟環己酯（500.0 mg，2.3 mmol，1.0當量）溶解於DMF（10 mL）中，接著添加4-硝基吡唑（316.7 mg，2.8 mmol，1.2當量）、Cs_2CO_3（1.5 g，4.7 mmol，2.0當量）。將反應混合物加熱至90℃後維持12小時，接著冷卻至環境溫度且藉由添加水淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱上之急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:10）溶離，得到呈灰白色固體狀之1-(4,4-二氟環己基)-4-硝基吡唑（420.0 mg）。LCMS方法C：$[M+H]^+ = 232$。

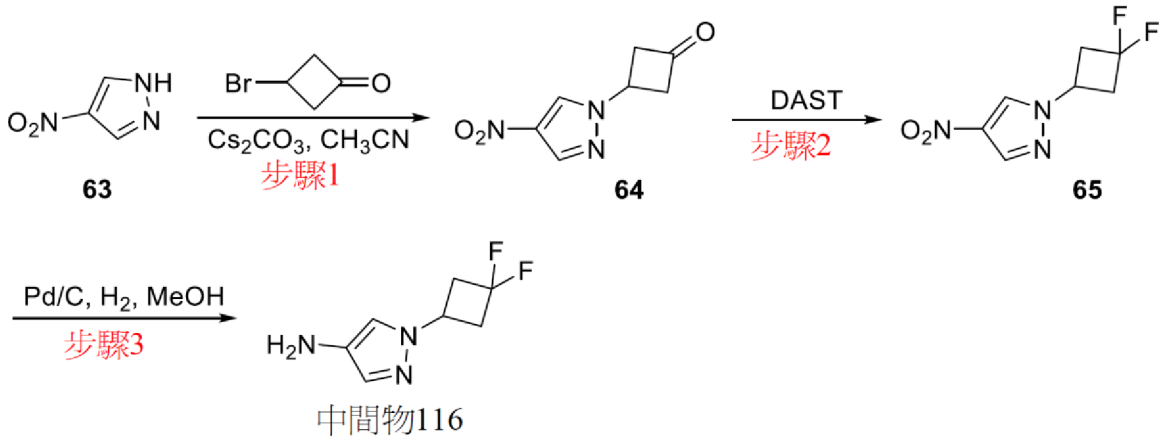
步驟2：1-(4,4-二氟環己基)吡唑-4-胺

【0608】將1-(4,4-二氟環己基)-4-硝基吡唑（400.0 mg，1.7 mmol，1.0當量）溶解於MeOH（10 mL）中，接著添加Pd/C（184.1 mg，10% wt.）。向反應混合物噴以氮氣，置於氫氣氛圍（氣球）下，接著在環境溫度下攪拌隔夜。藉由過濾移除固體且真空濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之1-(4,4-二氟環己基)吡唑-4-胺（243.1 mg）。LCMS方法C：$[M+H]^+ = 202$。

【0609】使用針對**中間物113**所描述之方法製備以下中間物。

中間物	起始材料	結構	LCMS資料
中間物110	 中間物130		**方法A：MS-ESI: 192 $[M+H]^+$**
中間物111	 中間物131		**方法A：MS-ESI: 180 $[M+H]^+$**
中間物112			**方法A：MS-ESI: 216 $[M+H]^+$**
中間物114			**方法A：MS-ESI: 214 $[M+H]^+$**
中間物115			**方法A：MS-ESI: 152 $[M+H]^+$**

中間物116（1-(3,3-二氟環丁基)-1H-吡唑-4-胺）之合成



步驟1：3-(4-硝基吡唑-1-基)環丁-1-酮

【0610】將4-硝基吡唑(1.0 g，8.8 mmol，1.0當量）及K_2CO_3（2.4 g，17.7 mmol，2.0當量）溶解於ACN（20 mL）中，添加3-溴環丁-1-酮（5.3 g，35.4 mmol，4.0當量）。將反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜，接著藉由過濾移除固體且真空濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱上之急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/

石油醚（1:1）溶離，得到呈灰白色固體狀之3-(4-硝基吡唑-1-基)環丁-1-酮（530.0 mg）。LCMS方法D：$[M+H]^+$ = 182。

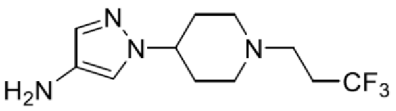
步驟2：1-(3,3-二氟環丁基)-4-硝基吡唑

【0611】將3-(4-硝基吡唑-1-基)環丁-1-酮（470.0 mg，2.6 mmol，1.0當量）溶解於DCM（20 mL）中且冷卻至0℃，添加DAST（836.4 mg，5.2 mmol，2.0當量）。將反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜且藉由添加冰水淬滅。真空濃縮所得溶液且將殘餘物藉由矽膠管柱上之急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:1）溶離，得到呈棕色固體狀之1-(3,3-二氟環丁基)-4-硝基吡唑（420.0 mg）。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 204。

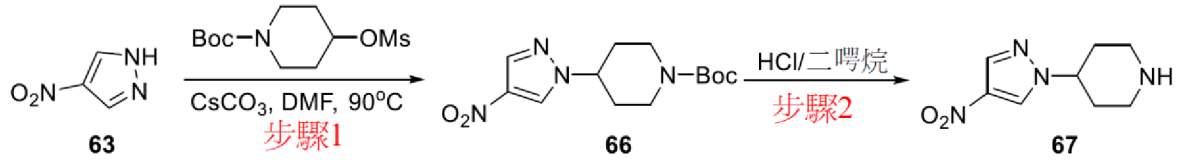
步驟3：1-(3,3-二氟環丁基)吡唑-4-胺

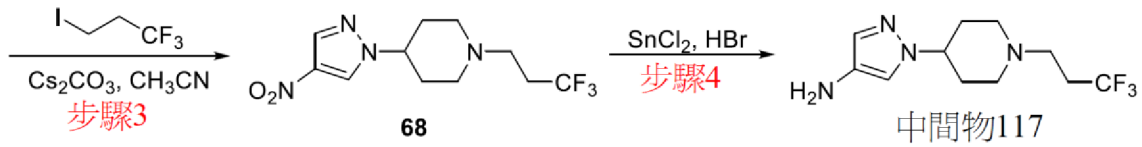
【0612】將1-(3,3-二氟環丁基)-4-硝基吡唑（400.0 mg，2.0 mmol，1.0當量）溶解於MeOH（10 mL）中，添加Pd/C（41.9 mg，10% wt.）。向反應混合物噴以氮氣，置於氫氣氛圍（氣球）下，接著在環境溫度下攪拌隔夜。藉由過濾移除固體且真空濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱上之急驟管柱層析純化，用DCM/MeOH（12:1）溶離，得到呈灰白色固體狀之1-(3,3-二氟環丁基)吡唑-4-胺（300.0 mg）。LCMS方法E：$[M+H]^+$ = 174。

中間物117（1-(1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-胺）之合成



中間物117





步驟1：4-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0613】將4-硝基吡唑（1.0 g，8.8 mmol，1.0當量）及Cs_2CO_3（5.8 g，17.7 mmol，2.0當量）溶解於DMF（20 mL）中，添加4-(甲烷磺醯基氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（3.7 g，13.3 mmol，1.5當量）。將反應混合物加熱至90℃後維持4小時，接著冷卻至環境溫度且藉由添加水淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱上之急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:1）溶離，得到呈白色固體狀之4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（1.5 g）。LCMS方法D：$[M+H]^+$ = 297。

步驟2：4-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)哌啶

【0614】將4-(4-硝基吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（1.5 g，5.1 mmol，1.0當量）溶解於HCl（4 M於1,4-二噁烷中，15 mL）中。將所得溶液在環境溫度下攪拌1小時且真空濃縮，得到呈棕色固體狀之4-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)哌啶鹽酸鹽（1.5 g）。LCMS方法D：$[M+H]^+$ = 197。

步驟3：4-(4-硝基吡唑-1-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶

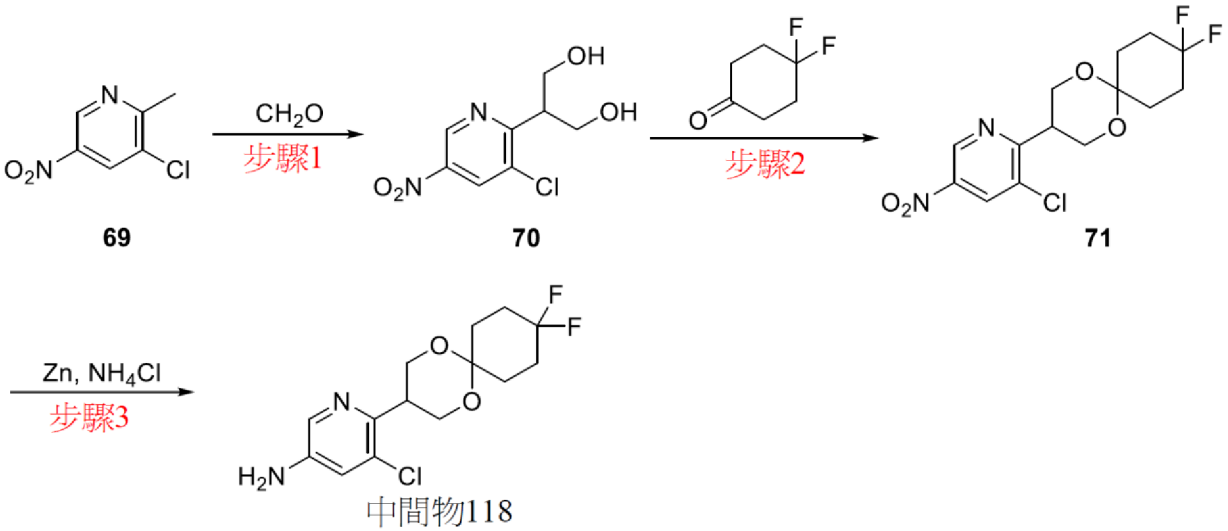
【0615】將4-(4-硝基吡唑-1-基)哌啶鹽酸鹽（1.5 g，7.6 mmol，1.0當量）

及1,1,1-三氟-3-碘丙烷（5.1 g，22.9 mmol，3.0當量）溶解於ACN（40 mL）中，添加Cs_2CO_3（12.5 g，38.2 mmol，5.0當量）。將反應混合物加熱至50℃，接著冷卻至環境溫度，濾出固體且真空濃縮溶液。殘餘物藉由矽膠管柱上之急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:1）溶離，得到呈無色油狀之4-(4-硝基吡唑-1-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶（1.2 g）。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 293。

步驟4：1-(1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-胺

【0616】將4-(4-硝基吡唑-1-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶（500.0 mg，1.7 mmol，1.0當量）溶解於HBr（40%, 15 mL）中且冷卻至0℃，接著添加$SnCl_2.2H_2O$（772.1 mg，3.4 mmol，2.0當量），將溶液維持在0℃下。將所得溶液在環境溫度下攪拌2小時且真空濃縮。將殘餘物用水稀釋且用NaOH水溶液（4 M）調節至pH 9。將所得混合物用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:3）溶離，得到呈白色固體狀之1-(1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-胺（230.0 mg）。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 263。

中間物118（1-(1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-胺）之合成



步驟1：2-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)丙烷-1,3-二醇

【0617】將3-氯-2-甲基-5-硝基吡啶（14.0 g，81.1 mmol，1.0當量）溶解

於甲醛水溶液(37-40重量%，50 mL）中。將反應混合物加熱至130℃後維持3天。在過濾以移除固體之後，真空濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱上之急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:1）溶離，以得到粗產物，其藉由逆相急驟層析在以下條件下進一步純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeOH/水，20分鐘內10% MeOH至50%梯度；偵測器，UV 254 nm。此產生呈灰白色固體狀之2-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)丙烷-1,3-二醇（1.1 g）。LCMS方法C：$[M+H]^+ = 233$。

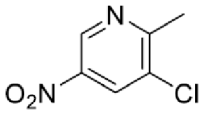
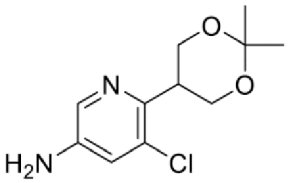
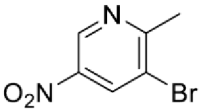
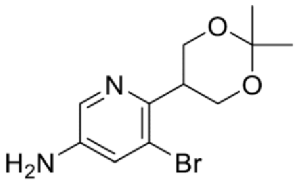
步驟2：3-氯-2-[9,9-二氟-1,5-二氧雜螺[5.5]十一烷-3-基]-5-硝基吡啶

【0618】將2-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)丙烷-1,3-二醇（200.0 mg，0.9 mmol，1.0當量）及4,4-二氟環己-1-酮（115.3 mg，0.9 mmol，1.0當量）溶解於DCM（30 mL）中，添加PTSA（29.6 mg，0.2 mmol，0.2當量）。將反應混合物在環境溫度下攪拌1.5小時且接著真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱上之急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:1）溶離，得到呈灰白色固體狀之3-氯-2-[9,9-二氟-1,5-二氧雜螺[5.5]十一烷-3-基]-5-硝基吡啶（150.0 mg）。LCMS方法A：$[M+H]^+ = 349$。

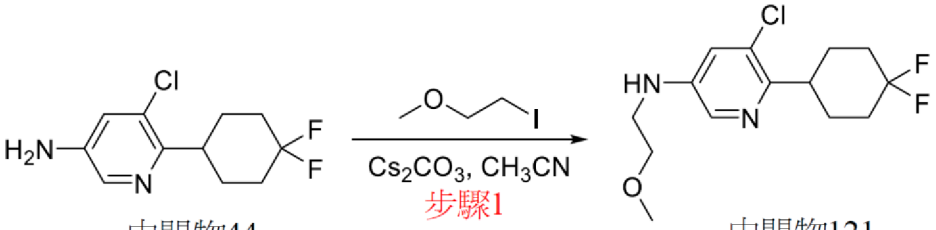
步驟3：5-氯-6-[9,9-二氟-1,5-二氧雜螺[5.5]十一烷-3-基]吡啶-3-胺

【0619】將Zn（131.3 mg，2.0 mmol，7.0當量）及NH_4Cl（153.4 mg，2.9 mmol，10.0當量）溶解於水(20 mL）中，在攪拌10分鐘之後，逐滴添加3-氯-2-[9,9-二氟-1,5-二氧雜螺[5.5]十一烷-3-基]-5-硝基吡啶（100.0 mg，0.3 mmol，1.0當量）於MeOH（3 mL）中之溶液。將反應混合物在環境溫度下攪拌2.5小時，接著濾出固體且真空濃縮溶液。殘餘物藉由矽膠管柱上之急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:1）溶離，得到呈白色固體狀之5-氯-6-[9,9-二氟-1,5-二氧雜螺[5.5]十一烷-3-基]吡啶-3-胺（60.0 mg）。LCMS方法E：$[M+H]^+ = 319$。

使用針對**中間物118**所描述之方法製備以下中間物。

中間物	起始材料	結構	LCMS資料
中間物119			方法C：MS-ESI: 243 $[M+H]^+$
中間物120			方法C：MS-ESI: 287 $[M+H]^+$

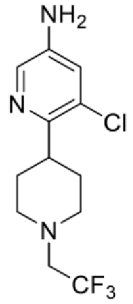
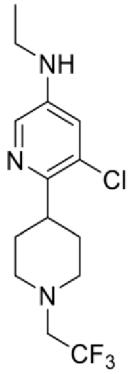
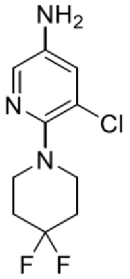
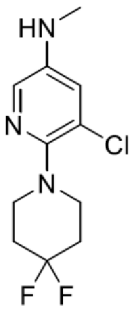
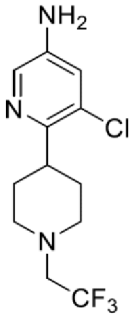
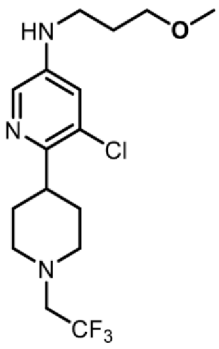
中間物121（5-氯-6-(4,4-二氟環己基)-N-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-胺）之合成



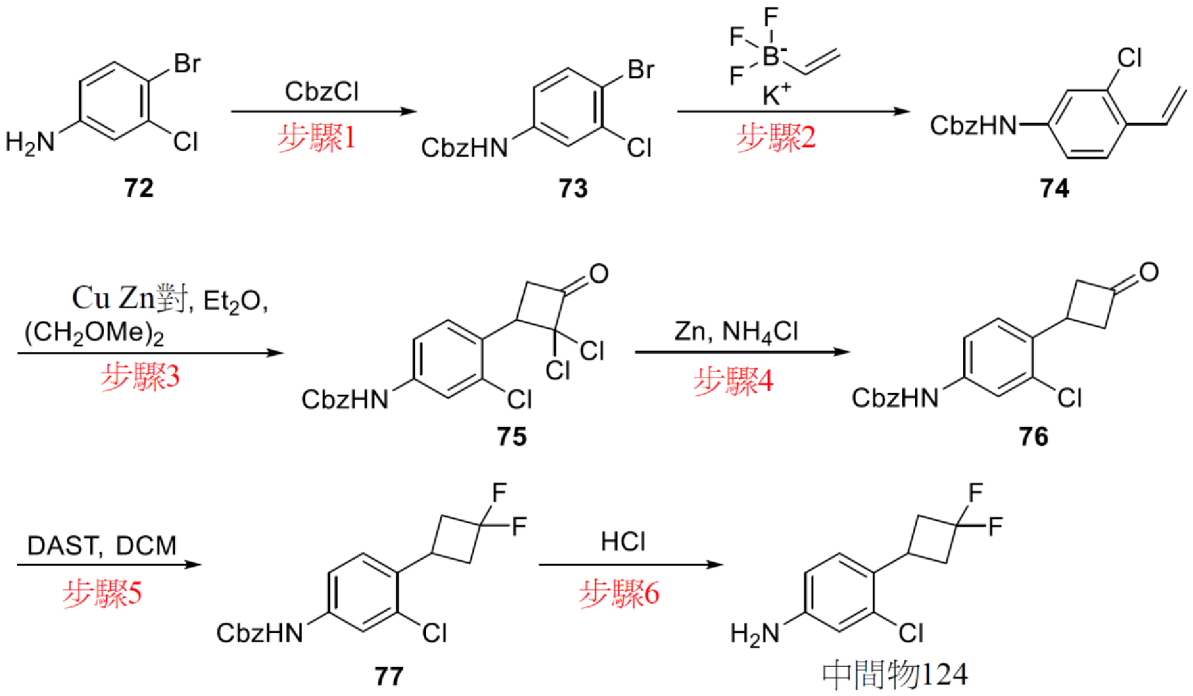
中間物44　　中間物121

【0620】將5-氯-6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-胺（300.0 mg，1.2 mmol，1.0當量）及Cs_2CO_3（792.5 mg，2.4 mmol，2.0當量）溶解於DMF（10 mL）中，添加1-碘-2-甲氧基乙烷（1583.3 mg，8.5 mmol，7.0當量）。將反應混合物加熱至100 ℃後維持隔夜，接著冷卻至環境溫度且藉由添加水淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用DCM/MeOH（10:1）溶離，得到呈棕色固體狀之5-氯-6-(4,4-二氟環己基)-*N*-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-胺（195.2 mg）。LCMS方法E：$[M+H]^+ = 305.1$。

【0621】使用針對**中間物121**所描述之相同方法製備以下中間物。

中間物	起始材料	結構	LCMS資料
中間物122	 中間物76		方法A：MS-ESI: 322 $[M+H]^+$
中間物123	 中間物5		方法A：MS-ESI: 262 $[M+H]^+$
中間物123a	 中間物76		方法A：MS-ESI: 366 $[M+H]^+$

中間物124（3-氯-4-(3,3-二氟環丁基)苯胺）之合成



步驟1：*N*-(4-溴-3-氯苯基)胺基甲酸苯甲酯

【0622】將4-溴-3-氯苯胺（10.0 g，48.4 mmol，1.0當量）溶解於THF（100 mL）及水（20 mL）中，接著添加K_2CO_3（13.4 g，96.9 mmol，2.0當量）及CbzCl（12.4 g，72.7 mmol，1.5當量）。將所得溶液在環境溫度下攪拌12小時且藉由添加水來淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮，得到呈白色固體狀之*N*-(4-溴-3-氯苯基)胺基甲酸苯甲酯（15.2 g）。LCMS方法A：$[M+H]^+ = 340$。

步驟2：*N*-(3-氯-4-乙烯基苯基)胺基甲酸苯甲酯

【0623】將*N*-(4-溴-3-氯苯基)胺基甲酸苯甲酯（1.0 g，2.9 mmol，1.0當量）溶解於1,4-二噁烷/水（20/4 mL）中，接著在氮氣氛圍下添加Cs_2CO_3（1.9 g，5.9 mmol，2.0當量）、三氟(乙烯基)硼酸鉀（0.59 g，4.4 mmol，1.5當量）及$Pd(PPh_3)_4$（0.3 g，0.3 mmol，0.1當量）。將反應混合物加熱至90℃後維持12小時，接著冷卻至環境溫度且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱上之急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:12）溶離，得到呈灰白色固體狀之*N*-(3-氯-4-乙烯基苯基)胺基甲酸苯甲酯（0.6 g）。LCMS方法D：$[M+H]^+ = 288$。

步驟3：*N*-[3-氯-4-(2,2-二氯-3-側氧基環丁基)苯基]胺基甲酸苯甲酯

【0624】將*N*-(3-氯-4-乙烯基苯基)胺基甲酸苯甲酯（35.0 g，121.6 mmol，1.0當量）溶解於Et_2O（100 mL）及DME（20 mL）中，接著為三氯乙醯氯(33.2 g，182.4 mmol，1.5當量）及Zn-Cu（35.0 g，271.3 mmol，2.2當量）。將反應物加熱至50℃後維持12小時，接著冷卻至環境溫度且藉由添加水來淬滅。在藉由過濾移除固體之後，用NaOH水溶液（2N）將濾液調節至pH 7。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱上之急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:15）溶離，得到呈黃色固體狀之*N*-[3-氯-4-(2,2-二氯-3-側氧基環丁基)苯基]胺基甲酸苯甲酯（10.3 g）。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 398。

步驟4：*N*-[3-氯-4-(3-側氧基環丁基)苯基]胺基甲酸苯甲酯

【0625】將*N*-[3-氯-4-(2,2-二氯-3-側氧基環丁基)苯基]胺基甲酸苯甲酯（10.0 g，25.1 mmol，1.0當量）溶解於THF（100 mL）及水（20 mL）中，接著添加NH_4Cl（2.7 g，50.2 mmol，2.0當量）及Zn（3.3 g，50.5 mmol，2.0當量）。將反應混合物加熱至70℃後維持12小時。在冷卻至環境溫度且過濾之後，將所得溶液用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮，得到呈白色固體狀之*N*-[3-氯-4-(3-側氧基環丁基)苯基]胺基甲酸苯甲酯（6.1 g）。LCMS方法C：$[M+H]^+$ = 330。

步驟5：*N*-[3-氯-4-(3,3-二氟環丁基)苯基]胺基甲酸苯甲酯

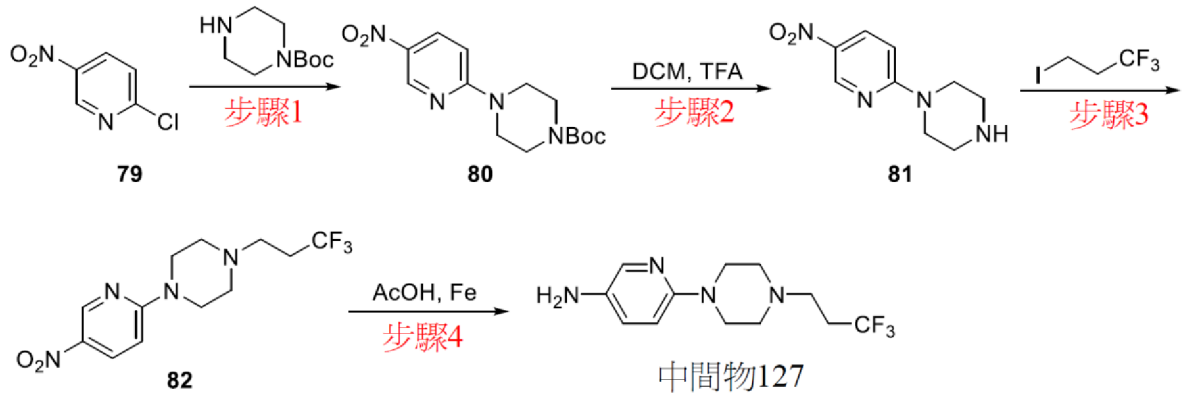
【0626】將*N*-[3-氯-4-(3-側氧基環丁基)苯基]胺基甲酸苯甲酯（10.0 g，30.3 mmol，1.0當量）溶解於DCM（100 mL）中且冷卻至0℃，接著逐滴添加DAST（9.8 g，60.7 mmol，2.0當量）。將反應混合物在0℃下攪拌12小時，且接著藉由添加冰水淬滅。所得溶液用DCM萃取，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱上之急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:10）溶

離，得到呈黃色油狀之*N*-[3-氯-4-(3,3-二氟環丁基)苯基]胺基甲酸苯甲酯（4.2 g）。LCMS方法C：$[M+H]^+$ = 352。

步驟6：3-氯-4-(3,3-二氟環丁基)苯胺

【0627】將*N*-[3-氯-4-(3,3-二氟環丁基)苯基]胺基甲酸苯甲酯（1.0 g，2.8 mmol，1.0當量）溶解於濃HCl（10 mL）中。將所得溶液加熱至70℃後維持12小時，接著冷卻至環境溫度且用水稀釋。將溶液用NaOH水溶液（20%）調節至pH 8，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱上之急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:10）溶離，得到呈黃色固體狀之3-氯-4-(3,3-二氟環丁基)苯胺（0.3 g）。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 218。

中間物127（6-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌啉-1-基)吡啶-3-胺）之合成



步驟1：4-(5-硝基吡啶-2-基)哌啉-1-甲酸三級丁酯

【0628】將2-氯-5-硝基吡啶（2.0 g，12.6 mmol，1.0當量）溶解於DMF（20 mL）中，添加Cs_2CO_3（8.2 g，25.2 mmol，2.0當量）及哌啉-1-甲酸三級丁酯（2.4 g，12.6 mmol，1.0當量）。將反應混合物加熱至90℃後維持5小時，接著冷卻至環境溫度且藉由添加水來淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱上之急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:1）溶離，得到呈灰白色固體狀之4-(5-硝基吡啶-

2-基)哌啡-1-甲酸三級丁酯（1.8 g）。LCMS方法F：$[M+H]^+ = 309$。

步驟2：1-(5-硝基吡啶-2-基)哌啡

【0629】將4-(5-硝基吡啶-2-基)哌啡-1-甲酸三級丁酯（1.7 g，5.5 mmol，1.0當量）溶解於DCM（20 mL）中，添加TFA（3.1 g，27.5 mmol，5.0當量）。將反應混合物在環境溫度下攪拌3小時且真空濃縮。將殘餘物溶解於水中且用NaOH水溶液（3 mol/L）調節至pH 7。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-(5-硝基吡啶-2-基)哌啡（910.0 mg）。LCMS方法C：$[M+H]^+ = 209$。

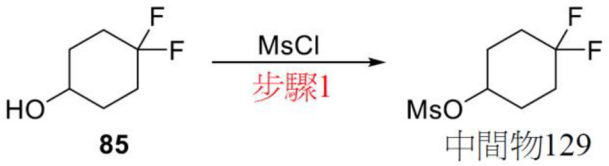
步驟3：1-(5-硝基吡啶-2-基)-4-(3,3,3-三氟丙基)哌啡

【0630】將1-(5-硝基吡啶-2-基)哌啡（1.7 g，8.2 mmol，1.0當量）溶解於ACN（20 mL）中，添加Cs_2CO_3（5320.3 mg，16.3 mmol，2.0當量）及1,1,1-三氟-3-碘丙烷（1.8 g，8.2 mmol，1.0當量）。將反應混合物加熱至50℃後維持3小時，接著冷卻至環境溫度，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱上之急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:1）溶離，得到呈灰白色固體狀之1-(5-硝基吡啶-2-基)-4-(3,3,3-三氟丙基)哌啡（1.1 g）。LCMS方法A：$[M+H]^+ = 305$。

步驟4：6-[4-(3,3,3-三氟丙基)哌啡-1-基]吡啶-3-胺

【0631】將1-(5-硝基吡啶-2-基)-4-(3,3,3-三氟丙基)哌啡（800.0 mg，2.6 mmol，1.0當量）溶解於AcOH（8 mL）中，添加Fe（293.7 mg，5.3 mmol，2.0當量）。將反應混合物加熱至90℃後維持5小時，接著冷卻至環境溫度，濾出固體，且真空濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之6-[4-(3,3,3-三氟丙基)哌啡-1-基]吡啶-3-胺（685.5 mg）。LCMS方法C：$[M+H]^+ = 275$。

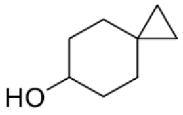
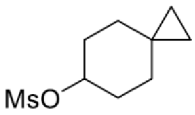
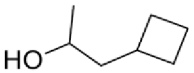
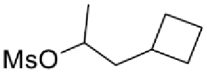
中間物129（甲磺酸4,4-二氟環己酯）之合成



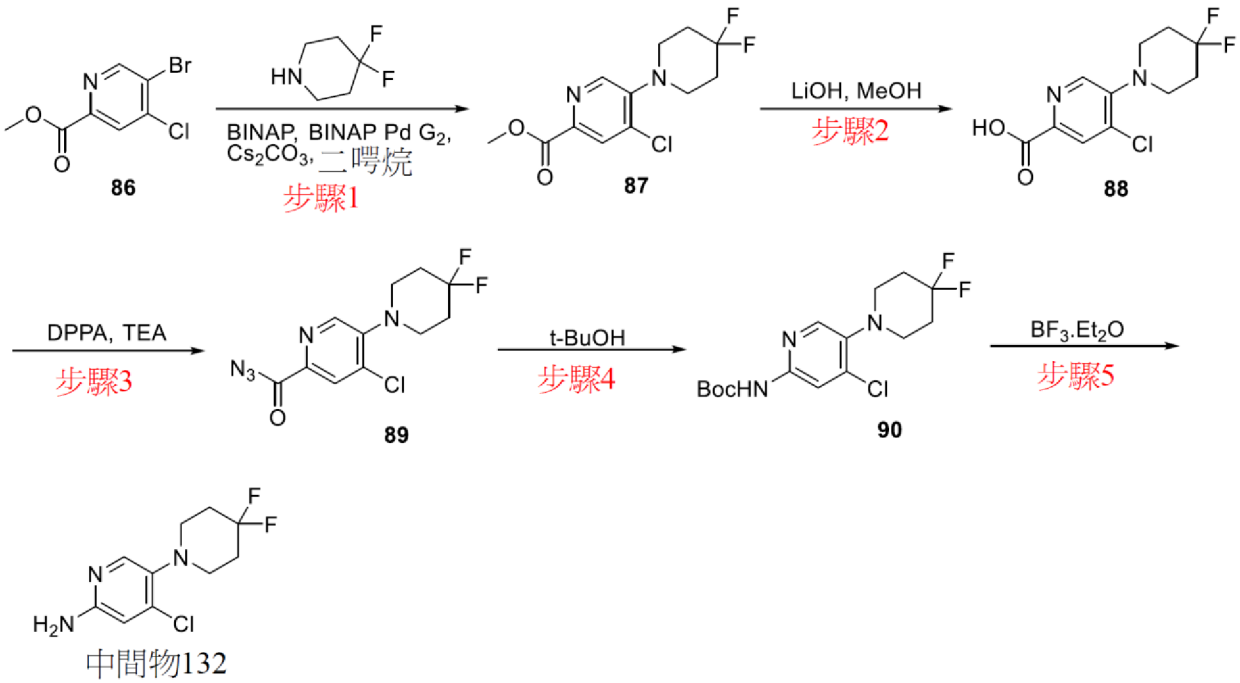
85　　中間物129

【0632】將4,4-二氟環己-1-醇（2.5 g，18.4 mmol，1.0當量）及TEA（7.6 mL，55.1 mmol，3.0當量）溶解於DCM（80 mL）中且冷卻至0℃，在氮氣氛圍下逐滴添加MsCl（2.8 mL，36.7 mmol，2.0當量），將溶液維持在0℃下。將反應混合物在0℃下攪拌1小時且藉由添加水來淬滅。有機層經分離，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮，得到呈淡黃色油狀之甲磺酸4,4-二氟環己酯（3.8 g）。

【0633】使用針對**中間物129**所描述之相同方法製備以下中間物。

中間物	起始材料	結構
中間物130		
中間物131		

中間物132（4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-胺）之合成



步驟1：4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶甲酸甲酯

【0634】將5-溴-4-氯吡啶-2-甲酸甲酯（1.0 g，3.9 mmol，1.0當量）溶解於二噁烷（10 mL）中，接著在氮氣氛圍下添加Cs_2CO_3（2.6 g，7.9 mmol，2.0當量）、BINAP（248.5 mg，0.4 mmol，0.1當量）、Binap Palladacycle Gen. 2（0.3 mg，0.1當量）及4,4-二氟哌啶（967.2 mg，7.9 mmol，2.0當量）。將所得溶液加熱至100℃後維持7小時，接著冷卻至環境溫度且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:3）溶離，得到呈黃色固體狀之4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-甲酸甲酯（711.2 mg）。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 291.

步驟2：4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-甲酸

【0635】將4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-甲酸甲酯（700.0 mg，2.4 mmol，1.0當量）溶解於MeOH（5 mL）及水（2 mL）中，接著添加LiOH（288.3 mg，12.0 mmol，5.0當量）。將反應混合物在環境溫度下攪拌3小時且接著真空濃縮。用水稀釋殘餘物，接著用HCl水溶液（3 M）將溶液調節至pH 5。藉由過濾收集固體且乾燥，得到呈灰白色固體狀之4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-甲酸（500.0 mg）。LCMS方法A：$[M-H]^-$ = 275。

步驟3：4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基吡啶鎓基疊氮化物

【0636】將4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-甲酸（450.0 mg，1.6 mmol，1.0當量）溶解於THF（5 mL）中，接著添加TEA（0.5 mL，3.5 mmol，2.2當量）、DPPA（671.4 mg，2.4 mmol，1.5當量）。將所得混合物在環境溫度下攪拌6小時且接著真空濃縮。此產生呈灰白色固體狀之4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基吡啶鎓基疊氮化物（350.0 mg）。LCMS方法C：$[M+H]^+$ = 302。

步驟4：(4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯

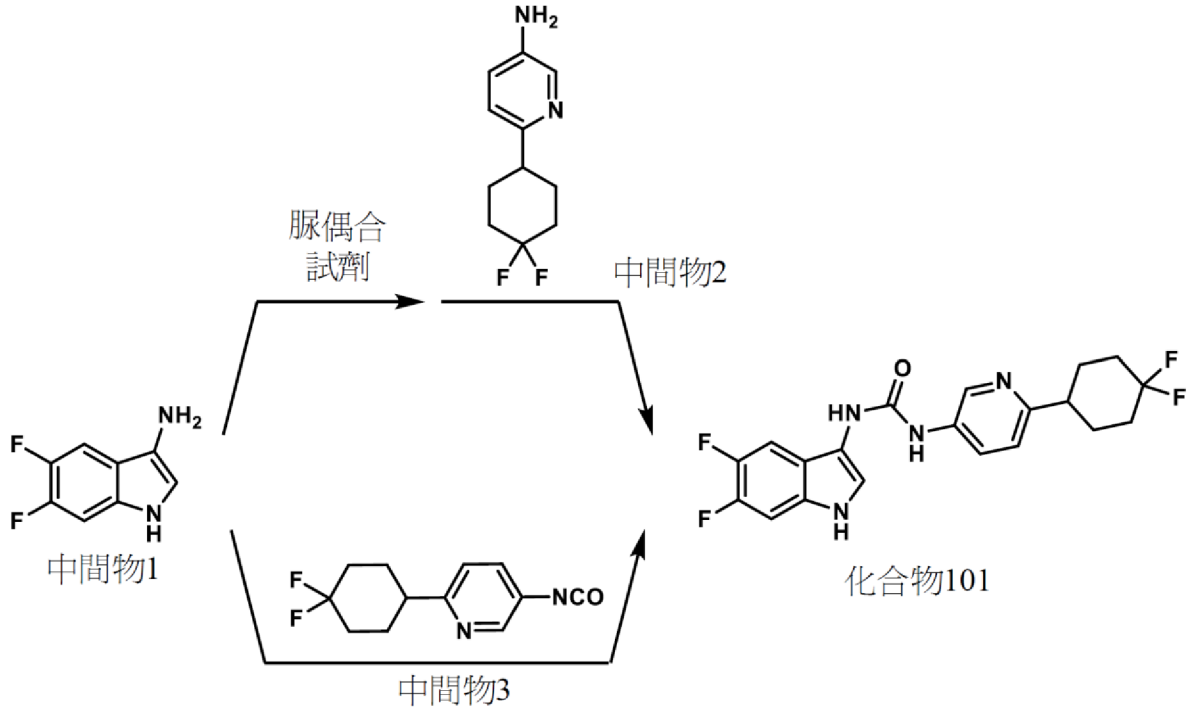
【0637】將4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-羰基疊氮化物（300.0 mg，0.9 mmol，1.0當量）溶解於*t*-BuOH（3 mL）中。將所得溶液加熱至90℃後維持

3小時且接著真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:3）溶離，得到呈灰白色固體狀之(4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯（250.0 mg）。LCMS方法C：$[M+H]^+ = 348$。

步驟5：4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-胺

【0638】將[4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯（250.0 mg，0.7 mmol，1.0當量）溶解於$BF_3.Et_2O$（3.0 mL）中。將所得溶液在環境溫度下攪拌3小時且接著藉由添加水淬滅。用NaOH水溶液（3 M）將所得溶液調節至pH 7。將所得溶液用DCM萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮，得到呈灰白色固體狀之4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-胺（180.0 mg）。LCMS方法C：$[M+H]^+ = 248$。

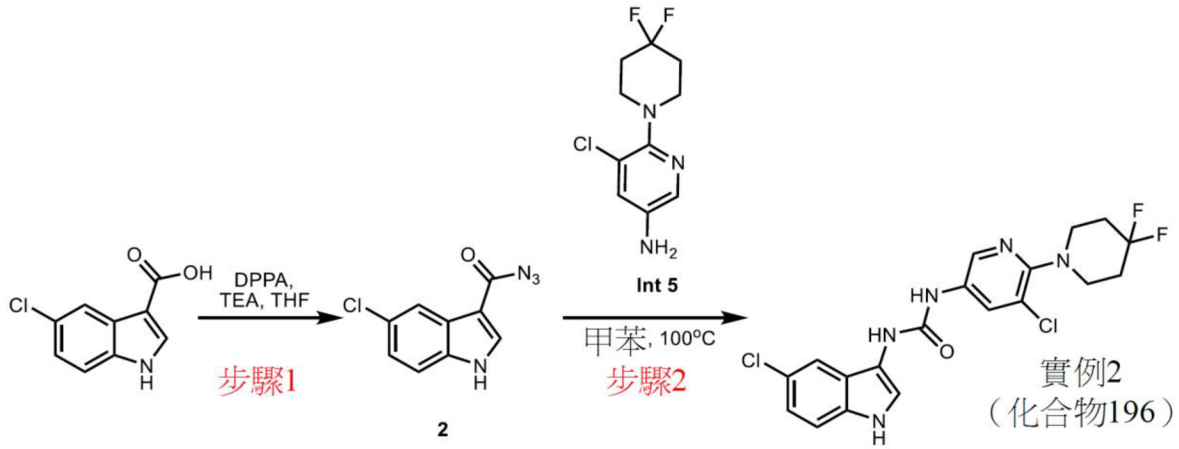
實例1：化合物101之合成



【0639】以上流程說明合成**化合物101**之例示性方法。在鹼性條件下用脲偶合劑處理**中間物1**。所得中間物與**中間物2**之反應獲得**化合物101**。或者，將藉由此項技術中熟知之方法（例如自**中間物2**）製備之異氰酸酯**中間物3**用**中間物1**處理（例如在鹼性條件下），以獲得**化合物101**。

【0640】使用與上文**實例1**類似的方法來合成**化合物102-122**。

實例2：1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)脲（**化合物196**）



步驟1：5-氯-1H-吲哚-3-羰基疊氮化物

【0641】將5-氯-1H-吲哚-3-甲酸（10.0 g，51.3 mmol，1.0當量）溶解於THF（150 mL）中，接著添加TEA（15.5 g，153.9 mmol，3.0當量）及DPPA（42.3 g，153.9 mmol，3.0當量）。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。藉由添加200 mL冰/水淬滅反應物。所需產物經沈澱且藉由過濾收集。此產生呈灰白色固體狀之5-氯-1H-吲哚-3-羰基疊氮化物。MS-ESI: 221 [M+H]+。

步驟2：1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)脲

【0642】將5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-胺（**Int5**）（4.0 g，16.2 mmol，1.0當量）及5-氯-1H-吲哚-3-羰基疊氮化物（4.3 g，19.4 mmol，1.2當量）溶解於（50 mL）中，接著添加TEA（3.3 g，32.4 mmol，2.0當量）。將反應混合物加熱至90℃後維持16小時且接著冷卻至室溫。所需產物經沈澱且藉由過濾收集。粗產物進一步自CH_3CN再結晶。分離出呈白色固體狀之1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)脲。

MS-ESI: 440 [M+H]+。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.01 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.25 (d, J = 2.4

Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.30 - 3.27 (m, 4H), 2.16 - 2.06 (m, 4H)。

注意：使用以下步驟獲得5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-胺（**Int 5**）：

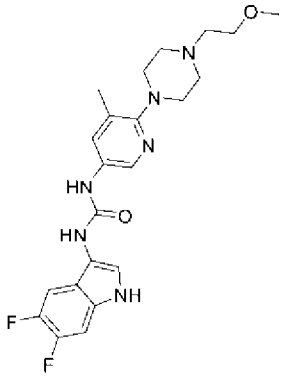
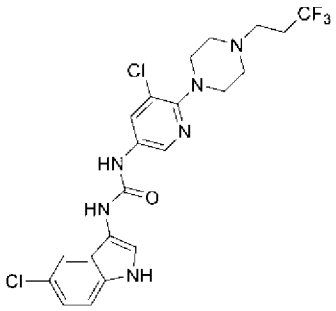
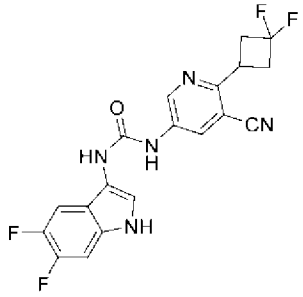
步驟1：3-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-硝基吡啶

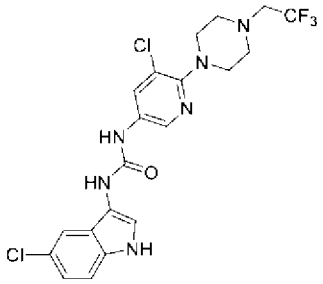
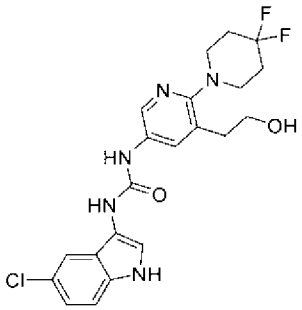
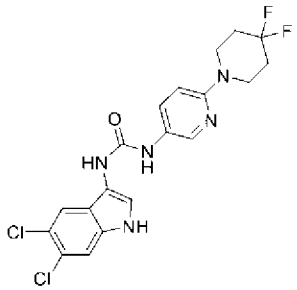
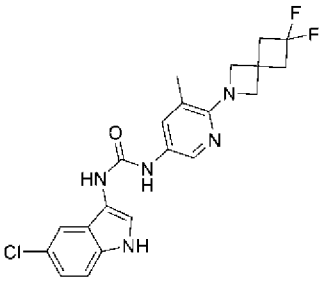
【0643】將2,3-二氯-5-硝基吡啶（5.0 g，26.1 mmol，1.0當量）、4,4-二氟哌啶鹽酸鹽（4.5 g，28.7 mmol，1.1當量）及Cs_2CO_3（21.3 g，65.3 mmol，2.5當量）溶解於DMF（70 mL）中。將反應混合物在90℃下攪拌隔夜且接著藉由添加水來淬滅。將所得混合物用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，接著經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。此產生呈黃色固體狀之粗3-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-硝基吡啶。MS-ESI: 278 [M+H]+。

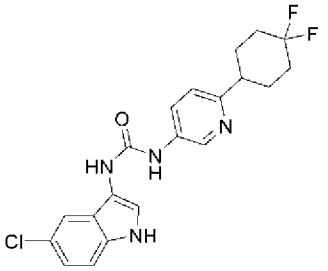
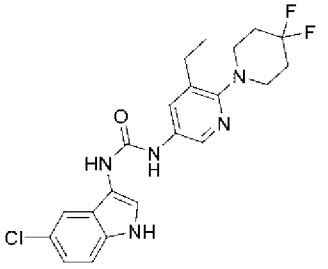
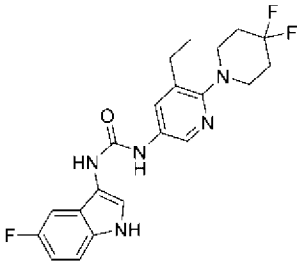
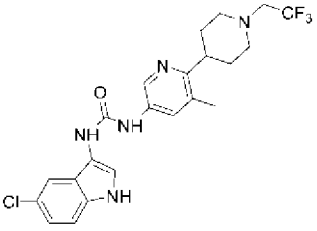
步驟2：5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-胺

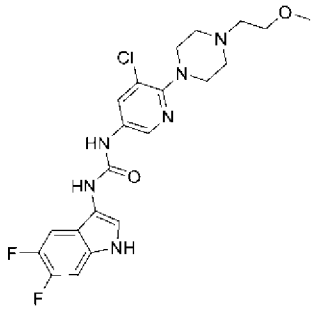
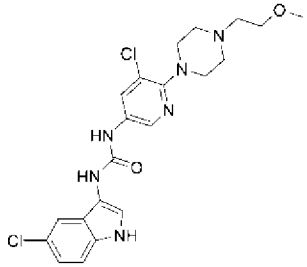
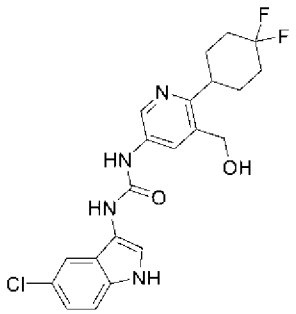
【0644】將3-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-硝基吡啶（6.9 g，24.9 mmol，1.0當量）溶解於HBr水溶液（40%，40 mL），接著添加$SnCl_2$（14.2 g，74.7 mmol，3.0當量）。將所得混合物加熱至70℃後維持2小時，接著冷卻至室溫且藉由添加水來淬滅。將所得混合物用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，接著經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:3）溶離，得到呈深綠色固體狀之5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-胺。MS-ESI: 248 [M+H]+。

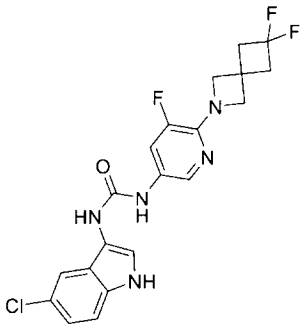
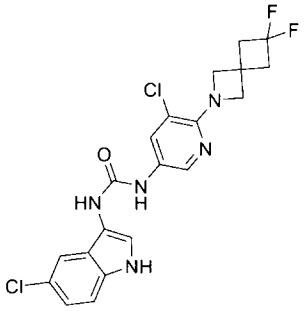
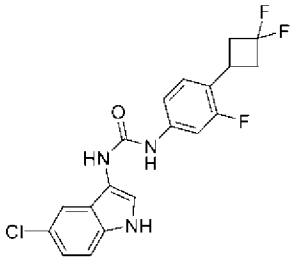
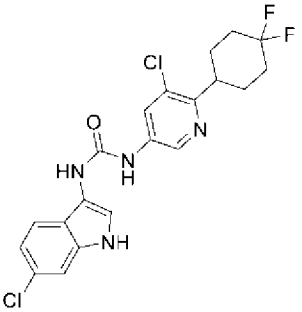
【0645】使用針對**實例2**所描述之方法製備以下實例。

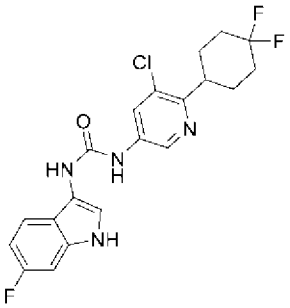
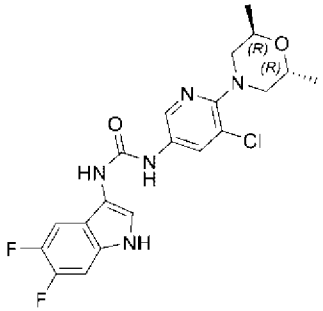
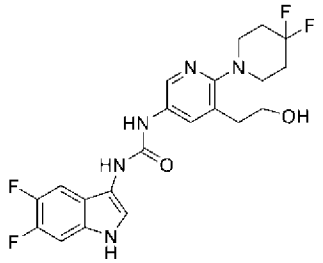
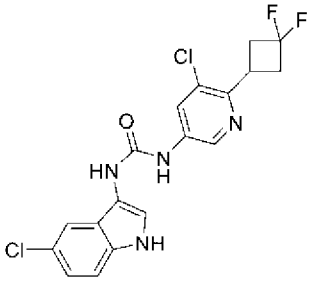
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例3（化合物123）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸；中間物31**	 1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4-(2-甲氧基乙基)哌啡-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 445 $[M+H]^+$。
實例4（化合物124）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物6**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 501 $[M+H]^+$。
實例5（化合物125）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸；中間物56**	 1-(5-氰基-6-(3,3-二氟環丁基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 404 $[M+H]^+$。

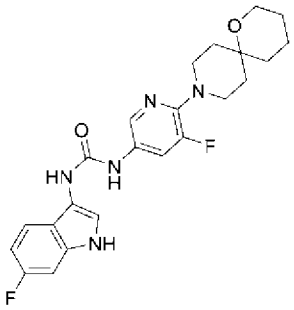
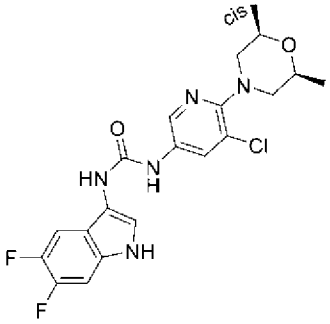
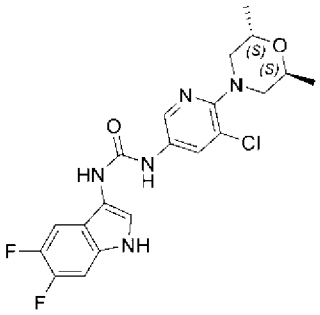
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例6（化合物126）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物7**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 487 $[M+H]^+$。
實例7（化合物127）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物53**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-(2-羥乙基)吡啶-3-基)脲	方法C：MS-ESI: 450 $[M+H]^+$。
實例8（化合物128）	**中間物61；中間物8**	 1-(5,6-二氯-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)脲	方法C：MS-ESI: 440 $[M+H]^+$。
實例9（化合物129）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物9**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(6,6-二氟-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)-5-甲基吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 432 $[M+H]^+$。

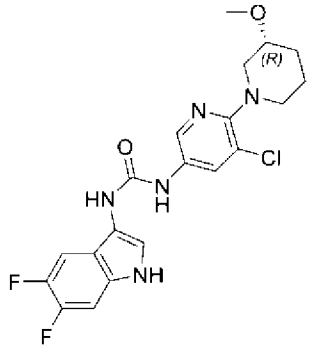
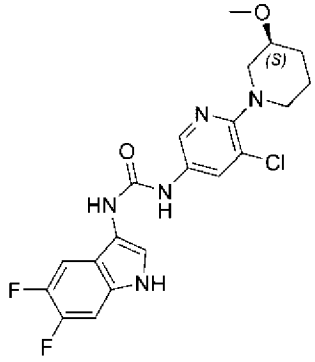
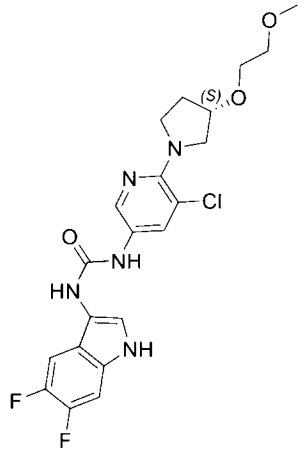
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例10（化合物130）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物43**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 405 $[M+H]^+$。
實例11（化合物131）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物52**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-乙基吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 434 $[M+H]^+$。
實例12（化合物132）	**5-氟-1H-吲哚-3-甲酸 中間物52**	 1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-乙基吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 418 $[M+H]^+$。
實例13（化合物133）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物46**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-甲基-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)脲	方法G：MS-ESI: 466 $[M+H]^+$。

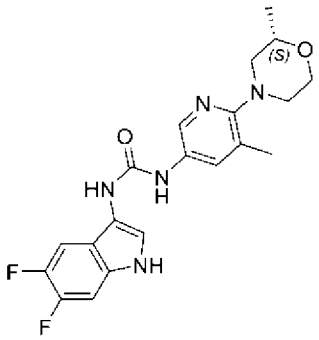
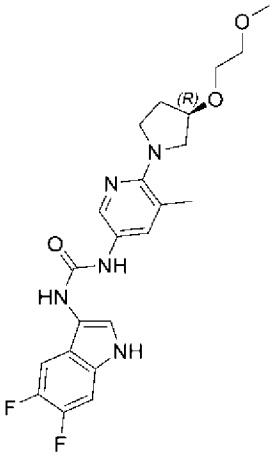
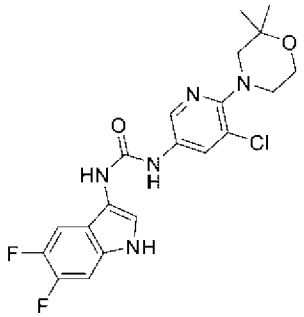
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例14（化合物134）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物10**	 1-(5-氯-6-(4-(2-甲氧基乙基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 465 $[M+H]^+$。
實例15（化合物135）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物10**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(4-(2-甲氧基乙基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 463 $[M+H]^+$。
實例16（化合物136）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物54**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4,4-二氟環己基)-5-(羥甲基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 435 $[M+H]^+$。

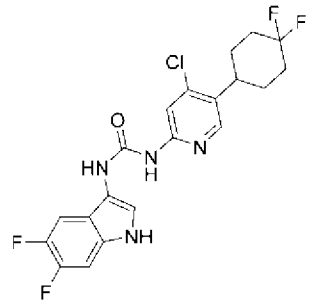
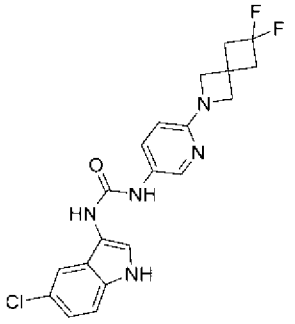
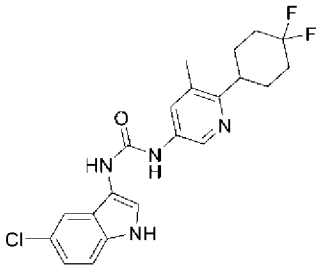
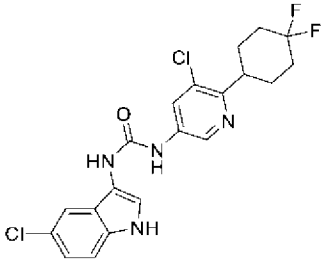
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例17（化合物137）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物11**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(6,6-二氟-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)-5-氟吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 436 $[M+H]^+$。
實例18（化合物138）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物12**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(6,6-二氟-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 452 $[M+H]^+$。
實例19（化合物139）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物50**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(4-(3,3-二氟環丁基)-3-氟苯基)脲	方法D：MS-ESI: 394 $[M+H]^+$。
實例20（化合物140）	**6-氯-1H-吲哚-3-甲酸 中間物44**	 1-(6-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(4,4-二氟環已基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 439 $[M+H]^+$。

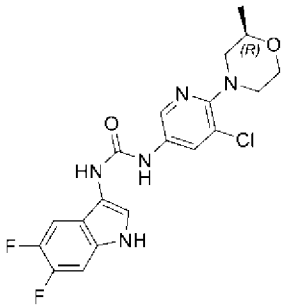
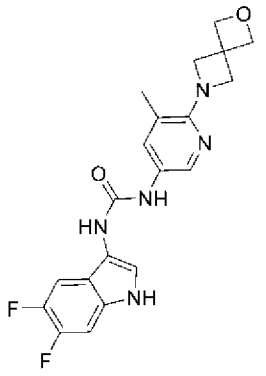
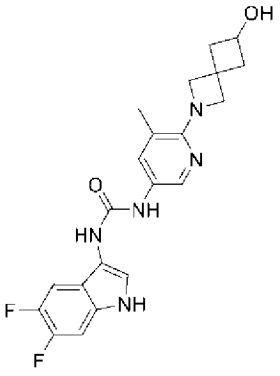
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例21（化合物141）	**6-氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物44**	 1-(5-氯-6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)-3-(6-氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法G：MS-ESI: 423 $[M+H]^+$。
實例22（化合物142）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物13**	 1-(5-氯-6-((2R,6R)-2,6-二甲基(N-嗎啉基))吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 436 $[M+H]^+$。
實例23（化合物143）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物53**	 1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-(2-羥乙基)吡啶-3-基)脲	方法C：MS-ESI: 452 $[M+H]^+$。
實例24（化合物144）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸中間物51**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(3,3-二氟環丁基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 411 $[M+H]^+$。

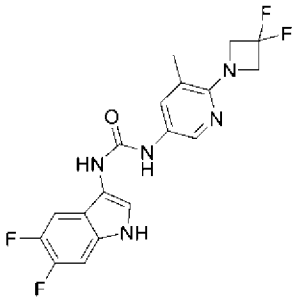
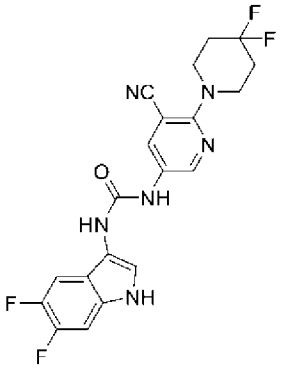
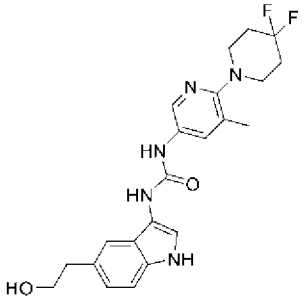
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例25（化合物145）	**6-氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物14**	 1-(6-氟-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氟-6-(1-氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)吡啶-3-基)脲	方法C：MS-ESI: 442 $[M+H]^+$。
實例26（化合物146）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物15**	 1-(5-氯-6-((2R,6S)-2,6-二甲基(N-嗎啉基))吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法C：MS-ESI: 436 $[M+H]^+$。
實例27（化合物147）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物16**	 1-(5-氯-6-((2S,6S)-2,6-二甲基(N-嗎啉基))吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 436 $[M+H]^+$。

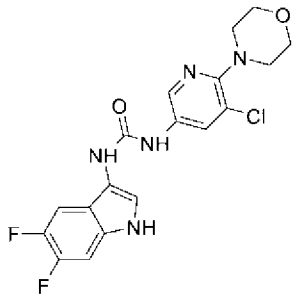
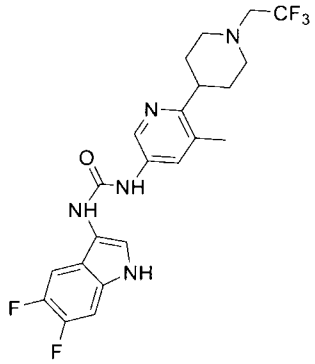
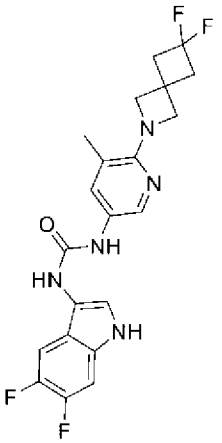
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例28（化合物149）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物17**	 (R)-1-(5-氯-6-(3-甲氧基吡啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法E：MS-ESI: 436 $[M+H]^+$。
實例29（化合物148）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物18**	 (S)-1-(5-氯-6-(3-甲氧基吡啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 436 $[M+H]^+$。
實例30（化合物150）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物19**	 (S)-1-(5-氯-6-(3-(2-甲氧基乙氧基)吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法C：MS-ESI: 466 $[M+H]^+$。

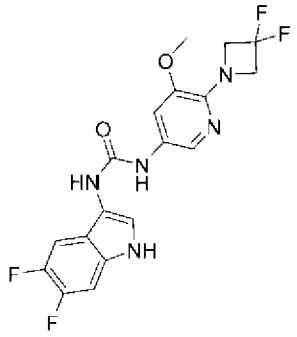
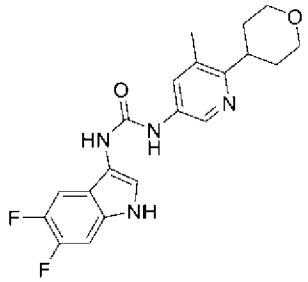
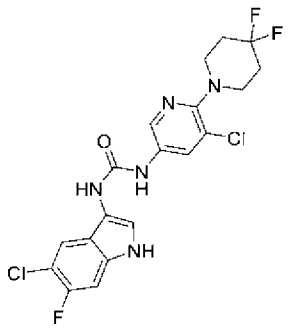
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例31（化合物151）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物20**	 (S)-1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(5-甲基-6-(2-甲基(N-嗎啉基))吡啶-3-基)脲	方法E：MS-ESI: 402 $[M+H]^+$。
實例32（化合物152）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物21**	 (R)-1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(3-(2-甲氧基乙氧基)吡咯啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 446 $[M+H]^+$。
實例33（化合物153）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物22**	 1-(5-氯-6-(2,2-二甲基(N-嗎啉基))吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法F：MS-ESI: 436 $[M+H]^+$。

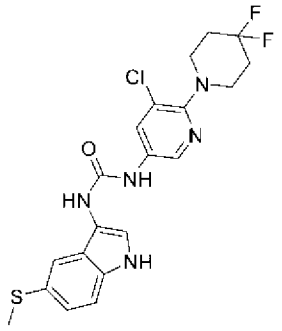
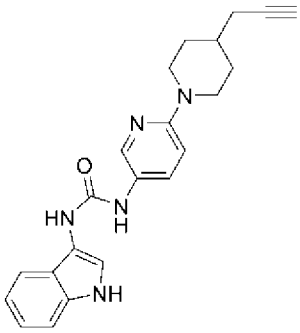
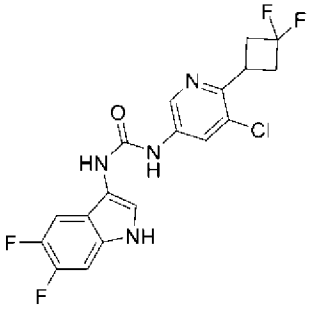
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例34（化合物154）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物60**	 1-(4-氯-5-(4,4-二氟環己基)吡啶-2-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 441 $[M+H]^+$。
實例35（化合物155）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸中間物23**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(6,6-二氟-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 418 $[M+H]^+$。
實例36（化合物156）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸中間物45**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4,4-二氟環己基)-5-甲基吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 419 $[M+H]^+$。
實例37（化合物157）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸中間物44**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 439 $[M+H]^+$。

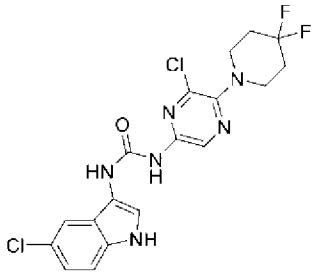
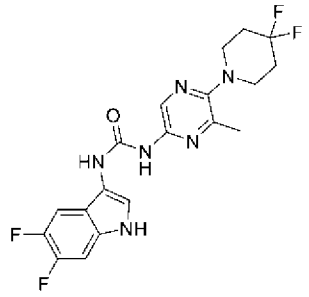
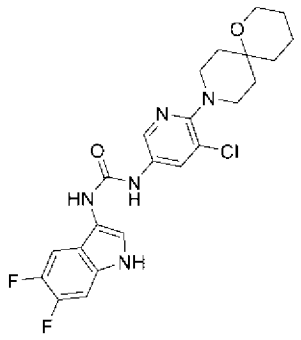
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例38（化合物158）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物24**	 (R)-1-(5-氯-6-(2-甲基(N-嗎啉基))吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 422 $[M+H]^+$。
實例39（化合物160）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物25**	 1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(5-甲基-6-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)吡啶-3-基)脲	方法F：MS-ESI: 400 $[M+H]^+$。
實例40（化合物161）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物26**	 1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)-5-甲基吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 414 $[M+H]^+$。

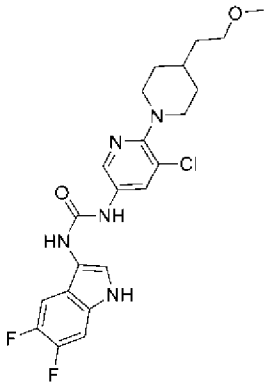
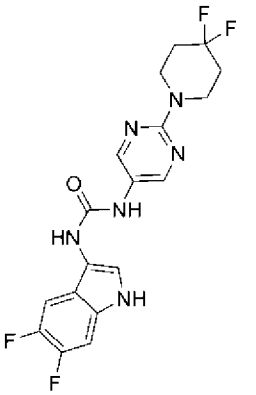
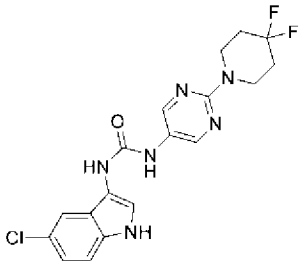
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例41（化合物162）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物27**	 1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 394 $[M+H]^+$。
實例42（化合物163）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物57**	 1-(5-氰基-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法E：MS-ESI: 433 $[M+H]^+$。
實例43（化合物164）	**中間物62;中間物28**	 1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(5-(2-羥乙基)-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 430 $[M+H]^+$。

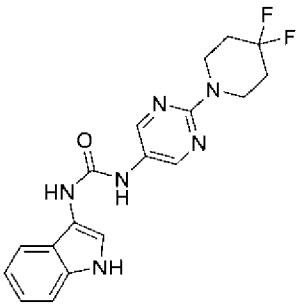
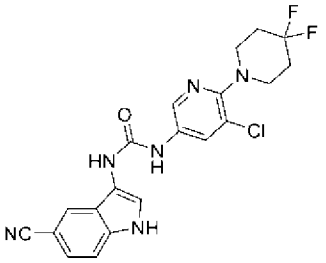
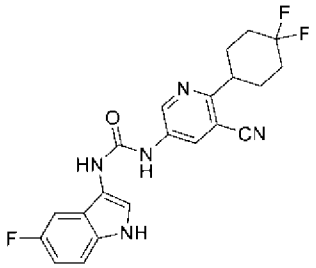
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例44（化合物165）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物29**	 1-(5-氯-6-(N-嗎啉基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 408 $[M+H]^+$。
實例45（化合物166）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物46**	 1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(5-甲基-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 468 $[M+H]^+$。
實例46（化合物167）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物9**	 1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(6,6-二氟-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)-5-甲基吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 434 $[M+H]^+$。

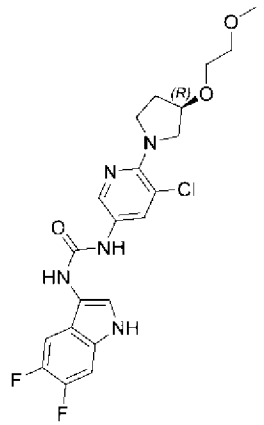
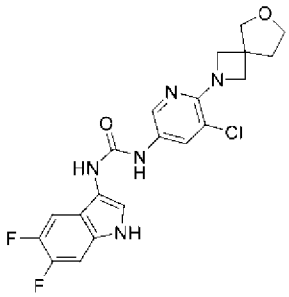
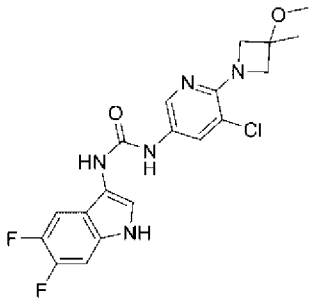
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例47（化合物168）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物30**	 1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-5-甲氧基吡啶-3-基)脲	方法E：MS-ESI: 410 $[M+H]^+$。
實例48（化合物169）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物47**	 1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(5-甲基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 387 $[M+H]^+$。
實例49（化合物170）	**中間物63；中間物5**	 1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-氯-6-氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 458 $[M+H]^+$。

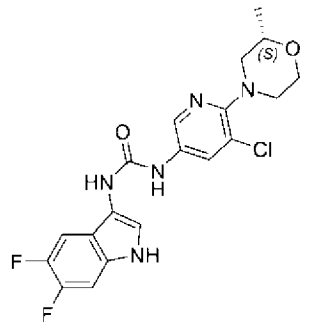
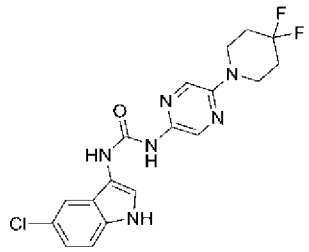
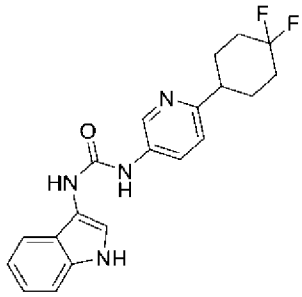
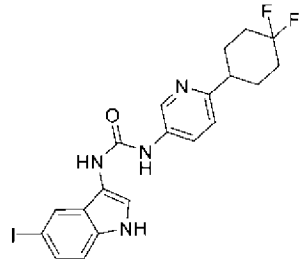
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例50（化合物183）	**中間物64；中間物5**	 1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-(甲硫基)-1H-吲哚-3-基)脲	方法G：MS-ESI: 452 $[M+H]^+$。
實例51（化合物172）	**1H-吲哚-3-甲酸 中間物32**	 1-(1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4-(丙-2-炔-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 374 $[M+H]^+$。
實例52（化合物173）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸 中間物51**	 1-(5-氯-6-(3,3-二氟環丁基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 413 $[M+H]^+$。

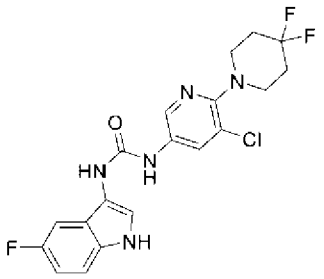
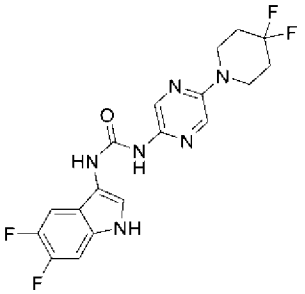
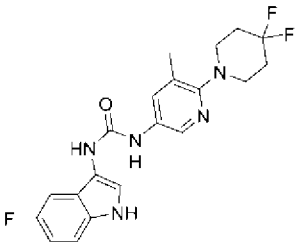
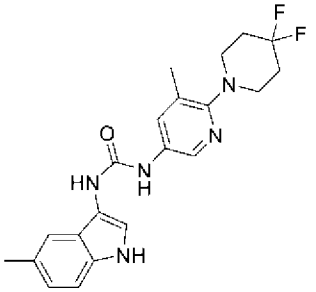
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例53（化合物174）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸中間物58**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(6-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啡-2-基)脲	方法D：MS-ESI: 441 $[M+H]^+$。
實例54（化合物175）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物59**	 1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基吡啡-2-基)脲	方法F：MS-ESI: 423 $[M+H]^+$。
實例55（化合物176）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物33**	 1-(5-氯-6-(1-氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 476 $[M+H]^+$。

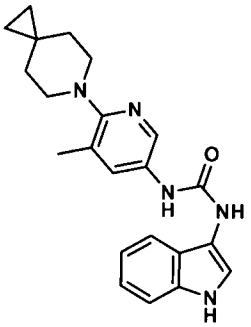
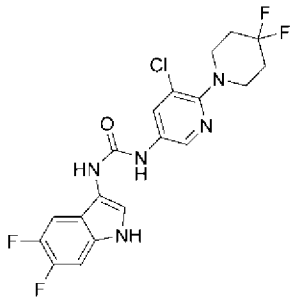
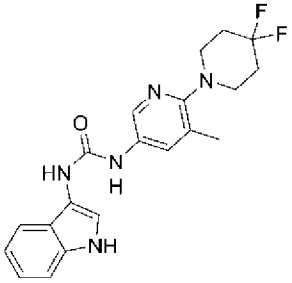
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例56（化合物177）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物34**	 1-(5-氯-6-(4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 464 $[M+H]^+$。
實例57（化合物179）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物35**	 1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-5-基)脲	方法D：MS-ESI: 409 $[M+H]^+$。
實例58（化合物180）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸中間物35**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-5-基)脲	方法D：MS-ESI: 407 $[M+H]^+$。

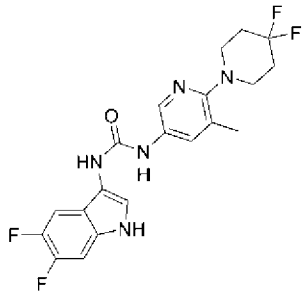
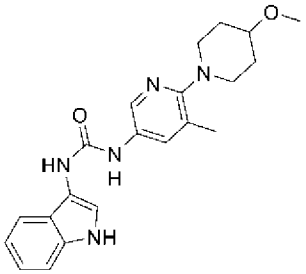
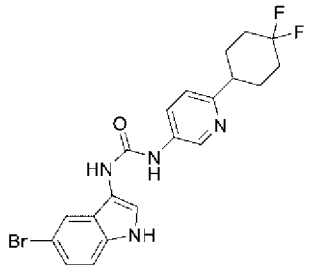
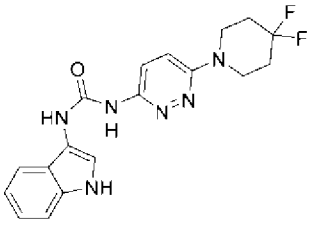
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例59（化合物178）	**1H-吲哚-3-甲酸 中間物35**	 1-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-5-基)-3-(1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 373 $[M+H]^+$。
實例60（化合物181）	**5-氰基-1H-吲哚-3-甲酸 中間物5**	 1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 431 $[M+H]^+$。
實例61（化合物182）	**5-氟-1H-吲哚-3-甲酸 中間物55**	 1-(5-氰基-6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法C：MS-ESI: 414 $[M+H]^+$。

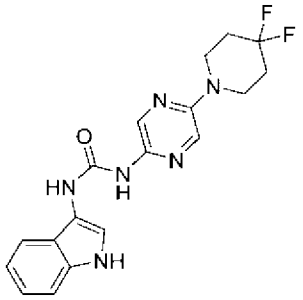
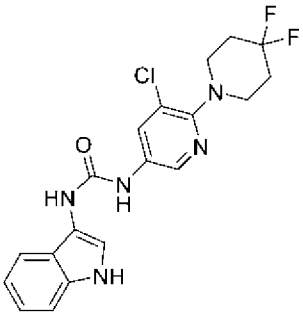
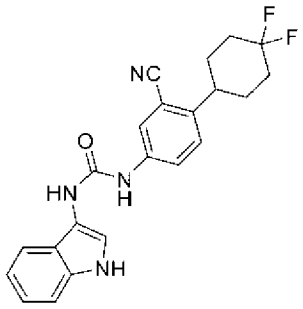
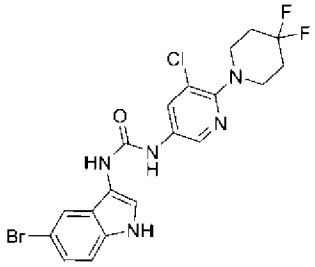
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例62（化合物185）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物36**	 (R)-1-(5-氯-6-(3-(2-甲氧基乙氧基)吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 466 $[M+H]^+$。
實例63（化合物186）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物37**	 1-(5-氯-6-(6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法F：MS-ESI: 434 $[M+H]^+$。
實例64（化合物187）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物38**	 1-(5-氯-6-(3-甲氧基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法F：MS-ESI: 422 $[M+H]^+$。

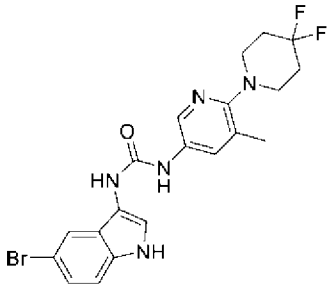
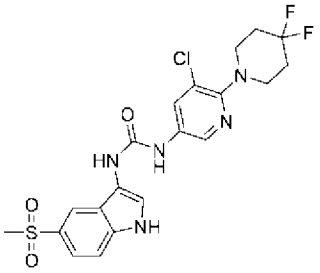
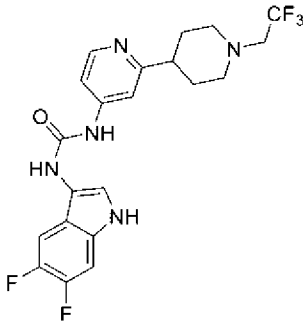
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例65（化合物188）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物39**	 (S)-1-(5-氯-6-(2-甲基(N-嗎啉基))吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 422 $[M+H]^+$。
實例66（化合物189）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸中間物40**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啡-2-基)脲	方法D：MS-ESI: 407 $[M+H]^+$。
實例67（化合物190）	**1H-吲哚-3-甲酸中間物43**	 1-(6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)-3-(1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 371 $[M+H]^+$。
實例68（化合物192）	**5-碘-1H-吲哚-3-甲酸中間物43**	 1-(6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)-3-(5-碘-1H-吲哚-3-基)脲	方法F：MS-ESI: 497 $[M+H]^+$。

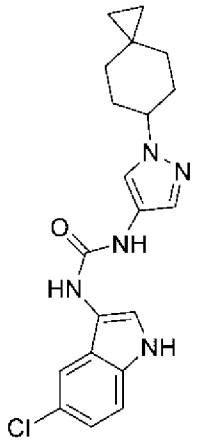
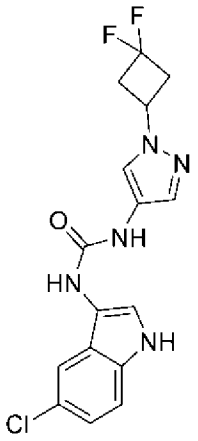
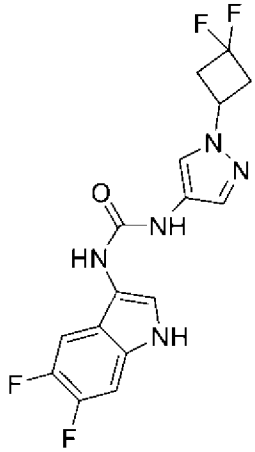
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例69（化合物193）	**5-氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物5**	 1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法C：MS-ESI: 424 $[M+H]^+$。
實例70（化合物194）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物40**	 1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啉-2-基)脲	方法D：MS-ESI: 409 $[M+H]^+$。
實例71（化合物195）	**5-氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物28**	 1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 404 $[M+H]^+$。
實例73（化合物197）	**5-甲基-1H-吲哚-3-甲酸中間物28**	 1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(5-甲基-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 400 $[M+H]^+$。

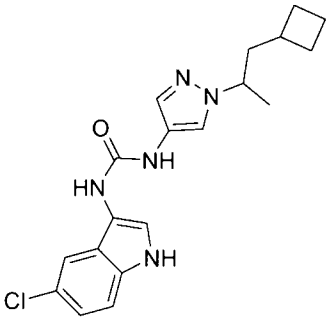
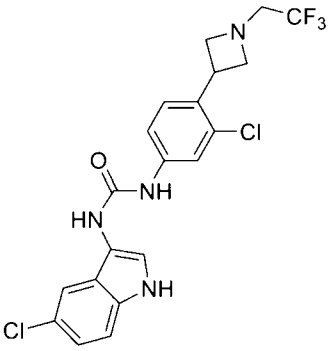
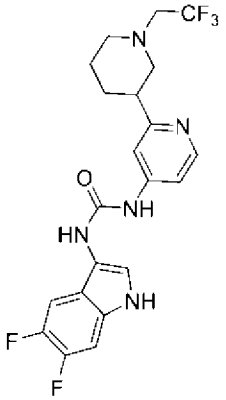
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例74（化合物198）	**1H-吲哚-3-甲酸 中間物41**	 1-(1*H*-吲哚-3-基)-3-(5-甲基-6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 376.1.$[M+H]^+$。
實例75（化合物199）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸 中間物5**	 1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法F：MS-ESI: 442 $[M+H]^+$。
實例76（化合物201）	**1H-吲哚-3-甲酸 中間物28**	 1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 386 $[M+H]^+$。

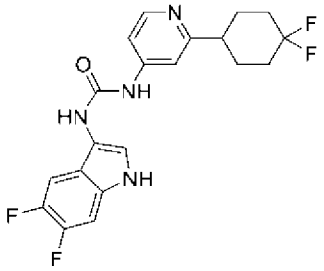
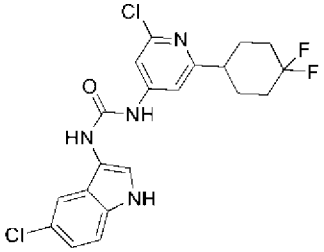
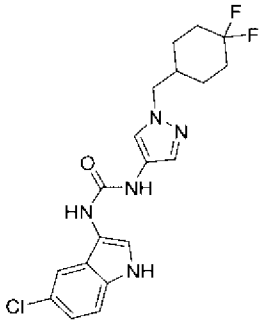
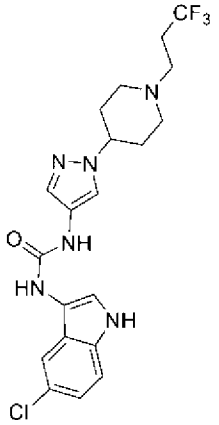
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例77（化合物200）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸中間物28**	 1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)脲	方法G：MS-ESI: 422 $[M+H]^+$。
實例78（化合物202）	**1H-吲哚-3-甲酸中間物42**	 1-(1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4-甲氧基吡啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 380 $[M+H]^+$。
實例79（化合物203）	**5-溴-1H-吲哚-3-甲酸中間物43**	 1-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 449 $[M+H]^+$。
實例80（化合物204）	**1H-吲哚-3-甲酸中間物49**	 1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)嗒吡-3-基)-3-(1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 373 $[M+H]^+$。

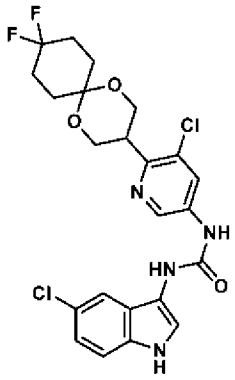
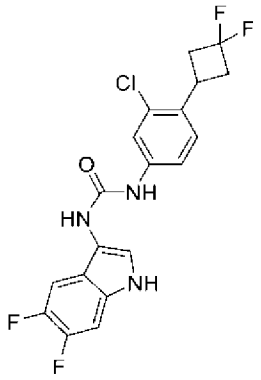
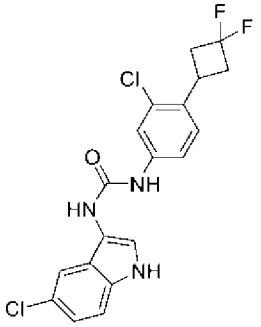
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例81（化合物205）	**1H-吲哚-3-甲酸 中間物40**	 1-(5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啡-2-基)-3-(1H-吲哚-3-基)脲	方法C：MS-ESI: 373 $[M+H]^+$。
實例82（化合物206）	**1H-吲哚-3-甲酸 中間物5**	 1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 406 $[M+H]^+$。
實例83（化合物207）	**1H-吲哚-3-甲酸 中間物48**	 1-(3-氰基-4-(4,4-二氟環己基)苯基)-3-(1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 395 $[M+H]^+$。
實例84（化合物208）	**5-溴-1H-吲哚-3-甲酸 中間物5**	 1-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)脲	方法E：MS-ESI: 484 $[M+H]^+$。

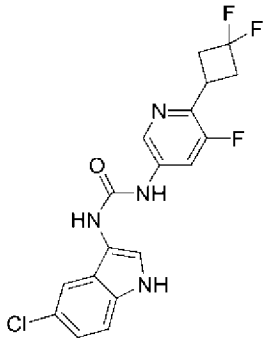
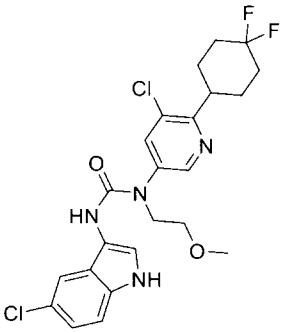
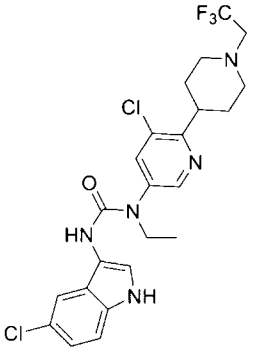
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例85（化合物184）	**5-溴-1H-吲哚-3-甲酸中間物28**	 1-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 464 $[M+H]^+$。
實例86（化合物171）	**中間物67;中間物5**	 1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-(甲基磺醯基)-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 484 $[M+H]^+$。
實例87（化合物213）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸；中間物105**	 1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡啶-4-基)脲	方法E：MS-ESI: 454 $[M+H]+$。

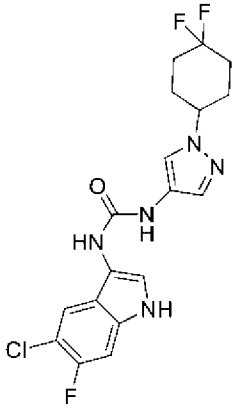
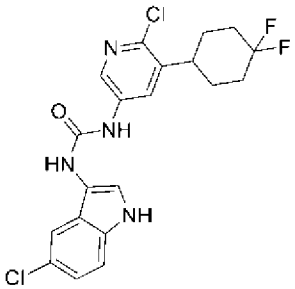
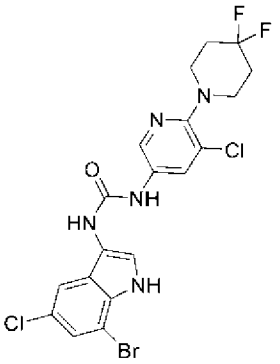
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例88（化合物214）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物110**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(1-(螺[2.5]辛-6-基)-1H-吡唑-4-基)脲	方法I：MS-ESI: 384 [M+H]+。
實例89（化合物215）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物116**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(1-(3,3-二氟環丁基)-1H-吡唑-4-基)脲	方法D：MS-ESI: 366 [M+H]+。
實例90（化合物216）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸；中間物116**	 1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(1-(3,3-二氟環丁基)-1H-吡唑-4-基)脲	方法H：MS-ESI: 368 [M+H]+。

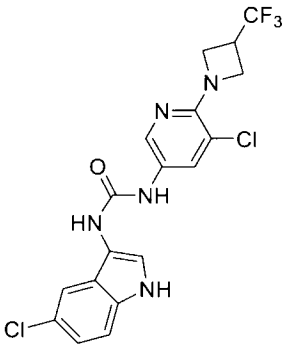
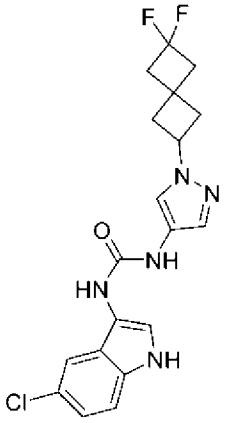
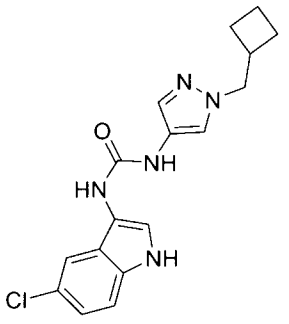
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例91（化合物217）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物111**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(1-(1-環丁基丙-2-基)-1H-吡唑-4-基)脲	方法I：MS-ESI: 372 [M+H]+。
實例92（化合物218）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物109**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(3-氯-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)氮雜環丁烷-3-基)苯基)脲	方法I：MS-ESI: 457 [M+H]+。
實例93（化合物219）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸；中間物106**	 1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)吡啶-4-基)脲	方法E：MS-ESI: 454 [M+H]+。

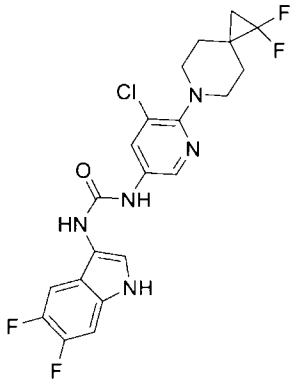
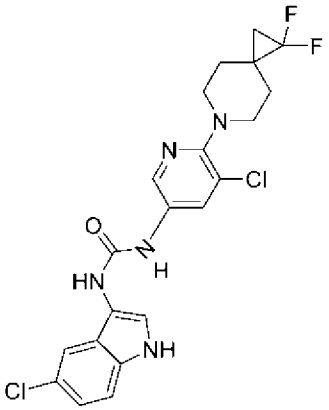
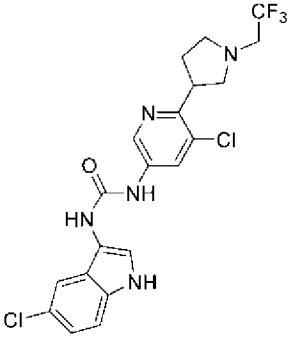
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例94（化合物220）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸；中間物71**	 1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(2-(4,4-二氟環己基)吡啶-4-基)脲	方法H：MS-ESI: 407 [M+H]+。
實例95（化合物221）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物72**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(2-氯-6-(4,4-二氟環己基)吡啶-4-基)脲	方法I：MS-ESI: 439 [M+H]+。
實例96（化合物222）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物112**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(1-((4,4-二氟環己基)甲基)-1H-吡唑-4-基)脲	方法I：MS-ESI: 408 [M+H]+。
實例97（化合物223）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物117**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(1-(1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲	方法I：MS-ESI: 455 [M+H]+。

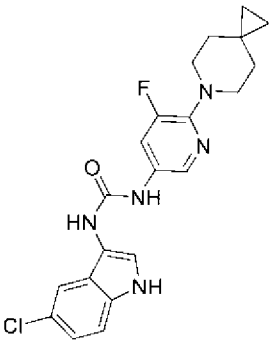
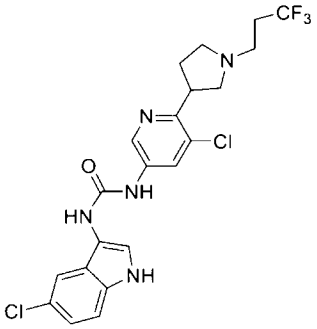
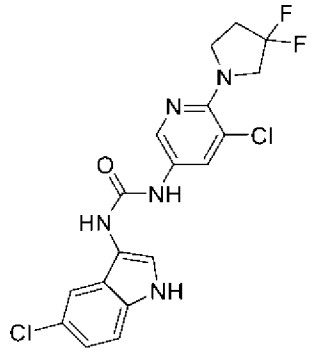
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例98（化合物224）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物118**	 1-(5-氯-1*H*-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(9,9-二氟-1,5-二氧雜螺[5.5]十一烷-3-基)吡啶-3-基)脲	方法E：MS-ESI: 510 [M+H]+。
實例99（化合物225）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸；中間物124**	 1-(3-氯-4-(3,3-二氟環丁基)苯基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法I：MS-ESI: 412 [M+H]+。
實例100（化合物226）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物124**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(3-氯-4-(3,3-二氟環丁基)苯基)脲	方法I：MS-ESI: 410 [M+H]+。

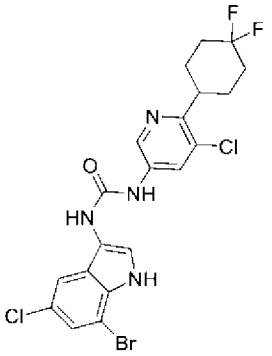
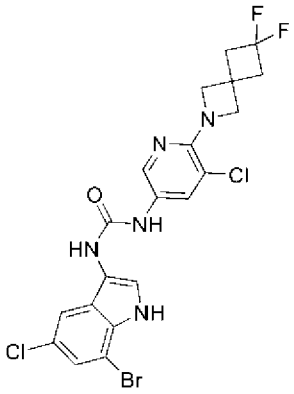
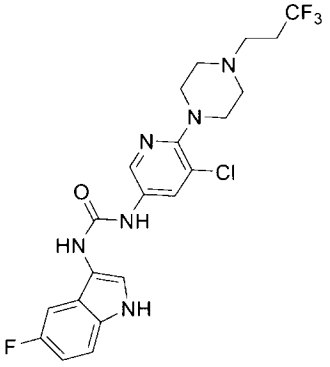
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例101（化合物227）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物125**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(3,3-二氟環丁基)-5-氟吡啶-3-基)脲	方法E：MS-ESI: 395 [M+H]+。
實例102（化合物228）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物121**	 3-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-1-(5-氯-6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)脲	方法I：MS-ESI: 497 [M+H]+。
實例103（化合物229）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物122**	 3-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-1-(5-氯-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)-1-乙基脲	方法I：MS-ESI: 514 [M+H]+。

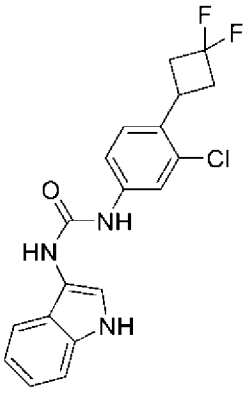
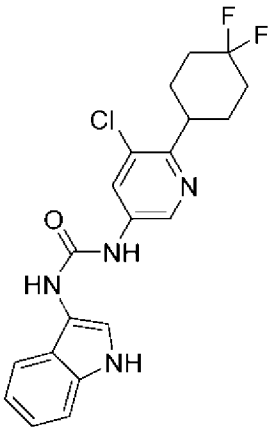
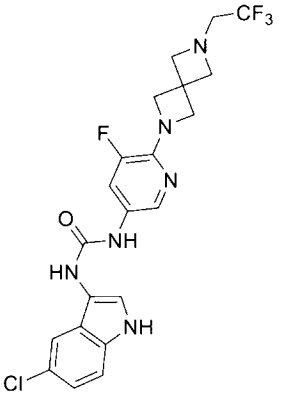
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例104（化合物230）	**中間物100；中間物113**	 1-(5-氯-6-氟-1H-吲哚-3-基)-3-(1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑-4-基)脲	方法E：MS-ESI: 412 [M+H]+。
實例105（化合物231）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物73**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(6-氯-5-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)脲	方法I：MS-ESI: 439 [M+H]+。
實例106（化合物232）	**中間物101；中間物5**	 1-(7-溴-5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)脲	方法I：MS-ESI: 518 [M+H]+。

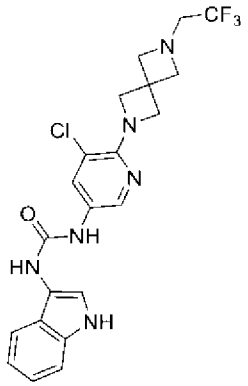
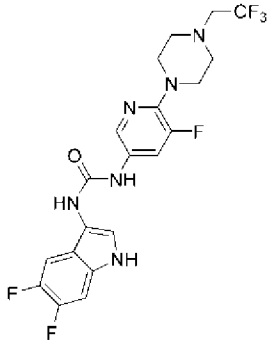
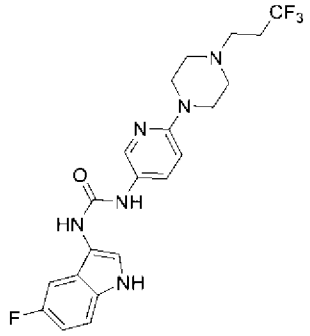
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例107（化合物233）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物79**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)吡啶-3-基)脲	方法I：MS-ESI: 444 [M+H]+。
實例108（化合物234）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物114**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(1-(6,6-二氟螺[3.3]庚-2-基)-1H-吡唑-4-基)脲	方法H：MS-ESI: 406 [M+H]+。
實例109（化合物235）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物115**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基)脲	方法E：MS-ESI: 344 [M+H]+。

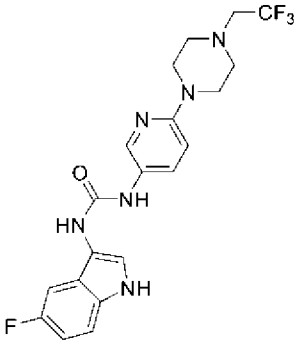
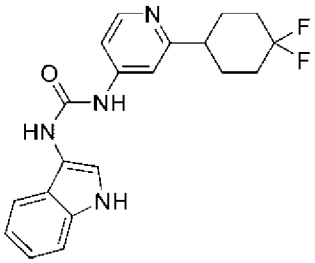
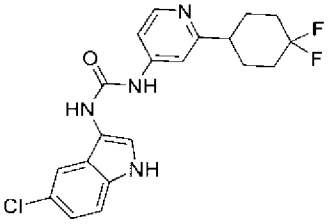
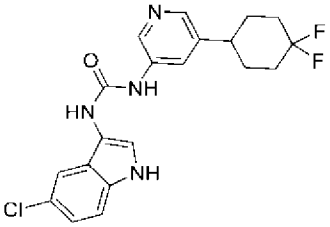
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例110（化合物236）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸；中間物80**	 1-(5-氯-6-(1,1-二氟-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 468 [M+H]+。
實例111（化合物237）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物80**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(1,1-二氟-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 466 [M+H]+。
實例112（化合物238）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物107**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啶-3-基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 472 [M+H]+。

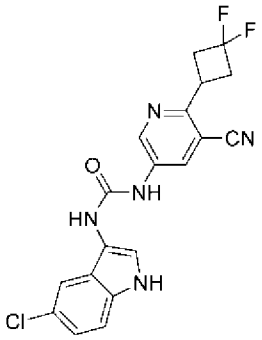
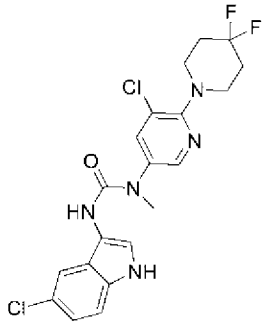
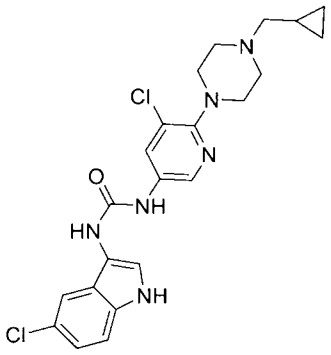
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例113（化合物240）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物81**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氟-6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 414 [M+H]+。
實例114（化合物242）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物108**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(1-(3,3,3-三氟丙基)吡咯啶-3-基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 486 [M+H]+。
實例115（化合物243）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物82**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 426 [M+H]+。

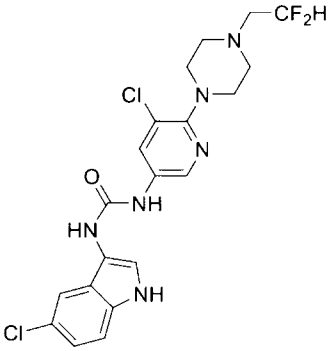
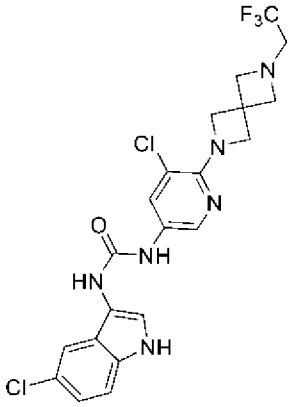
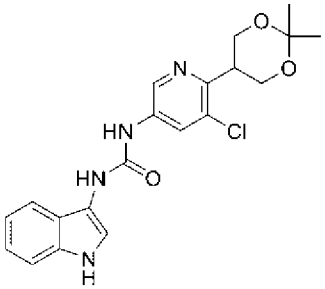
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例116（化合物247）	**中間物101；中間物44**	 1-(7-溴-5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 517 [M+H]+。
實例117（化合物244）	**中間物101；中間物12**	 1-(7-溴-5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(6,6-二氟-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 530 [M+H]+。
實例118（化合物245）	**5-氟-1H-吲哚-3-甲酸；中間物6**	 1-(5-氯-6-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 485 [M+H]+。

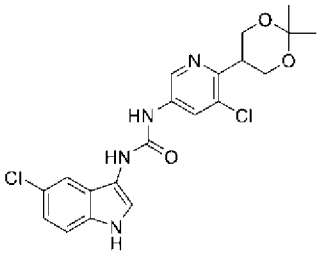
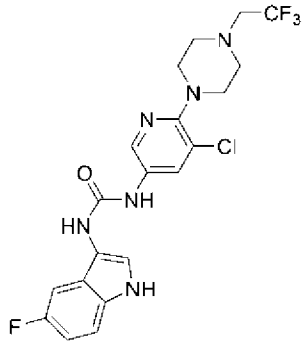
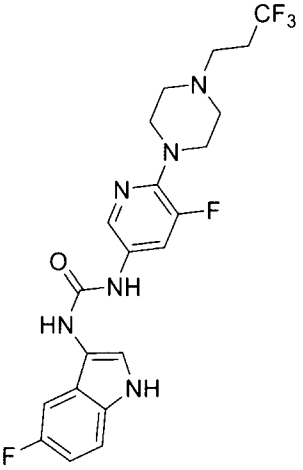
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例119（化合物246）	**1H-吲哚-3-甲酸；中間物124**	 1-(3-氯-4-(3,3-二氟環丁基)苯基)-3-(1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 376 [M+H]+。
實例120（化合物248）	**1H-吲哚-3-甲酸；中間物44**	 1-(5-氯-6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)-3-(1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 405 [M+H]+。
實例121（化合物249）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物83**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氟-6-(6-(2,2,2-三氟乙基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)吡啶-3-基)脲	方法E：MS-ESI: 483 [M+H]+。

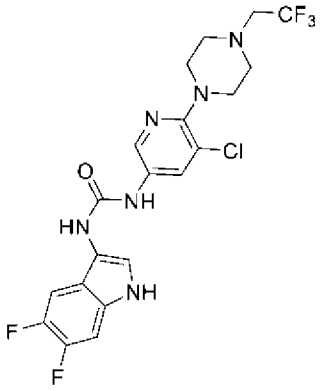
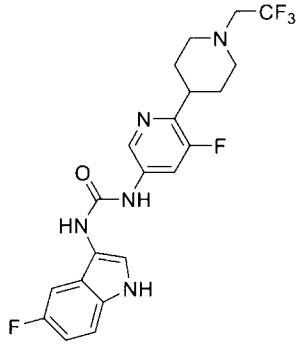
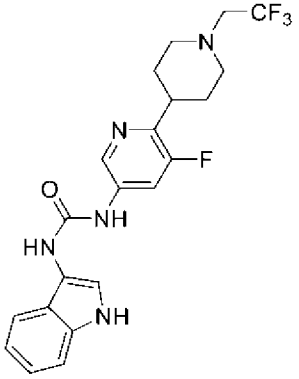
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例122（化合物250）	**1H-吲哚-3-甲酸；中間物88**	 1-(5-氯-6-(6-(2,2,2-三氟乙基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 465 [M+H]+。
實例123（化合物251）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸；中間物84**	 1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氟-6-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 473 [M+H]+。
實例124（化合物252）	**5-氟-1H-吲哚-3-甲酸；中間物127**	 1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 451 [M+H]+。

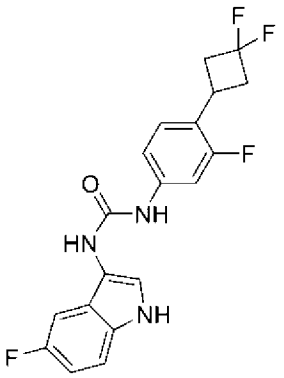
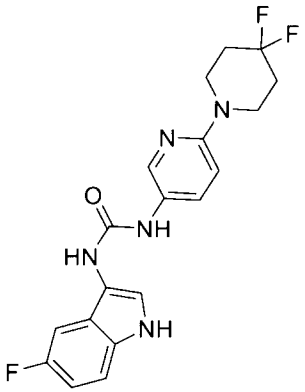
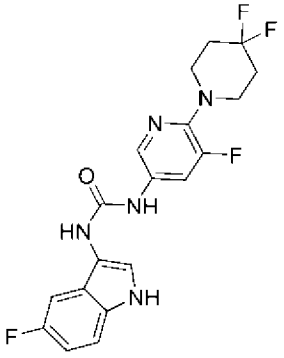
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例125（化合物253）	**5-氟-1H-吲哚-3-甲酸；中間物85**	 1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 437 [M+H]+。
實例126（化合物254）	**1H-吲哚-3-甲酸；中間物71**	 1-(2-(4,4-二氟環己基)吡啶-4-基)-3-(1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 371 [M+H]+。
實例127（化合物255）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物71**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(2-(4,4-二氟環己基)吡啶-4-基)脲	方法D：MS-ESI: 405 [M+H]+。
實例128（化合物256）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物74**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 405 [M+H]+。

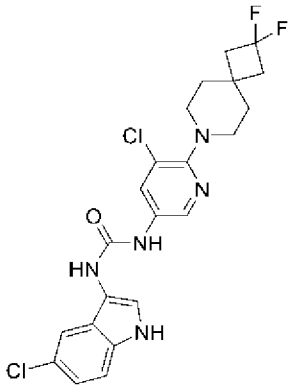
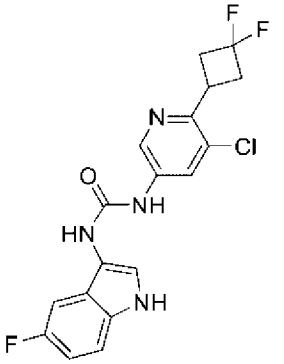
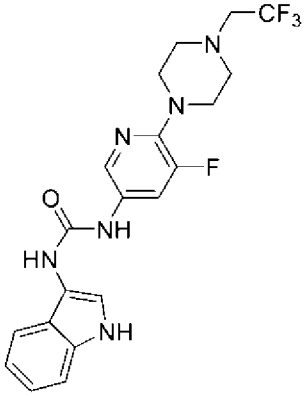
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例129（化合物257）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物56**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氰基-6-(3,3-二氟環丁基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 402 [M+H]+。
實例130（化合物258）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物123**	 3-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基脲	方法D：MS-ESI: 454 [M+H]+。
實例131（化合物260）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物86**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(4-(環丙基甲基)哌啉-1-基)吡啶-3-基)脲	方法E：MS-ESI: 459 [M+H]+。

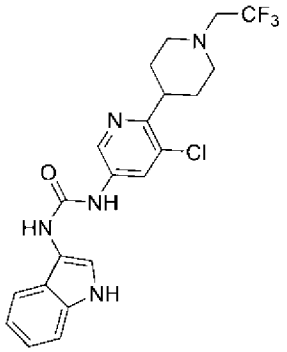
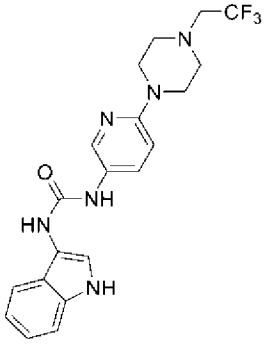
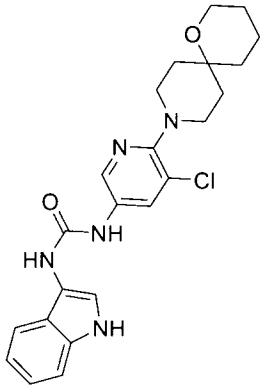
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例132（化合物261）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物87**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(4-(2,2-二氟乙基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 469 [M+H]+。
實例133（化合物262）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物88**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(6-(2,2,2-三氟乙基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 499 [M+H]+。
實例134（化合物263）	**1H-吲哚-3-甲酸；中間物119**	 1-(5-氯-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環己烷-5-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 401 [M+H]+。

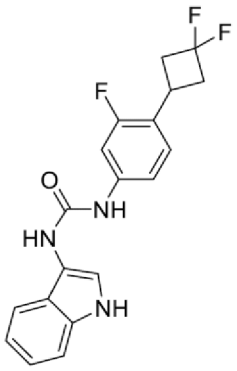
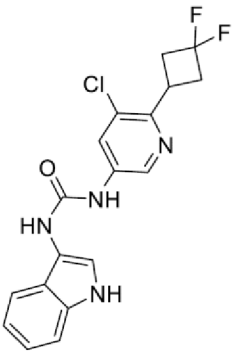
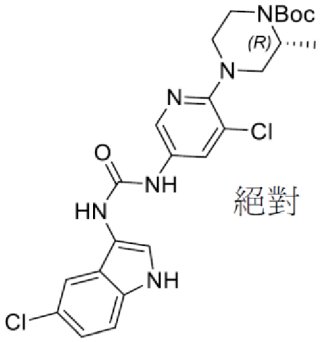
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例135（化合物264）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物119**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環己烷-5-基)吡啶-3-基)脲	方法F：MS-ESI: 435 [M+H]+。
實例136（化合物266）	**5-氟-1H-吲哚-3-甲酸；中間物7**	 1-(5-氯-6-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 471 [M+H]+。
實例137（化合物267）	**5-氟-1H-吲哚-3-甲酸；中間物89**	 1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氟-6-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 469 [M+H]+。

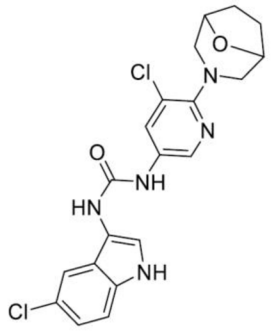
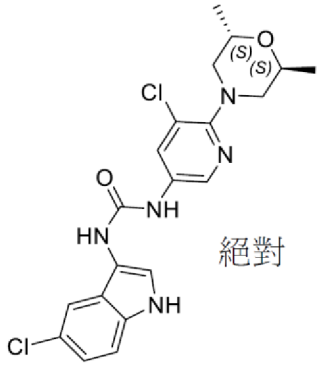
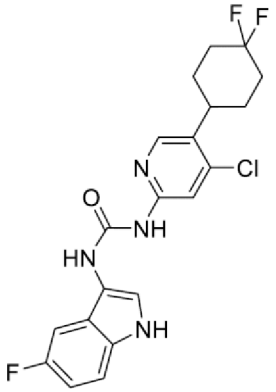
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例138（化合物269）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸；中間物7**	 1-(5-氯-6-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 489 [M+H]+。
實例139（化合物270）	**5-氟-1H-吲哚-3-甲酸；中間物75**	 1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氟-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 454 [M+H]+。
實例140（化合物271）	**1H-吲哚-3-甲酸；中間物75**	 1-(5-氟-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 436 [M+H]+。

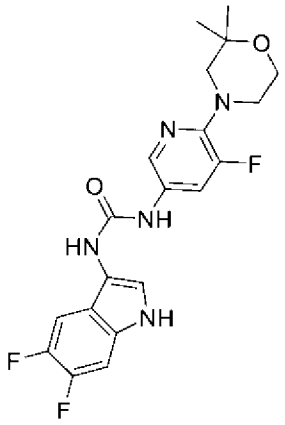
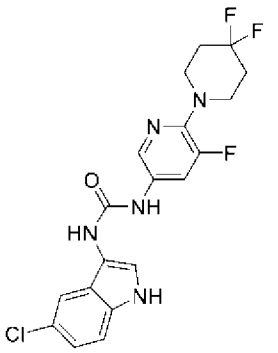
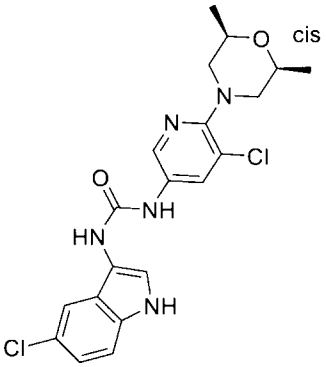
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例141（化合物272）	**5-氟-1H-吲哚-3-甲酸；中間物50**	 1-(4-(3,3-二氟環丁基)-3-氟苯基)-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 378 [M+H]+。
實例142（化合物273）	**5-氟-1H-吲哚-3-甲酸；中間物8**	 1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 390 [M+H]+。
實例143（化合物274）	**5-氟-1H-吲哚-3-甲酸；中間物90**	 1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 408 [M+H]+。

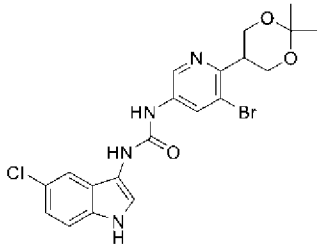
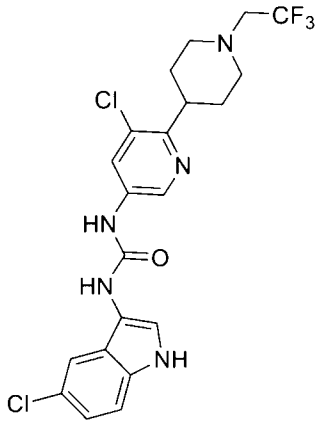
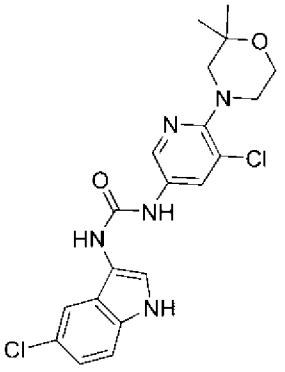
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例144（化合物275）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物91**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(2,2-二氟-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 480 [M+H]+。
實例145（化合物277）	**5-氟-1H-吲哚-3-甲酸；中間物51**	 1-(5-氯-6-(3,3-二氟環丁基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 395 [M+H]+。
實例146（化合物278）	**1H-吲哚-3-甲酸；中間物84**	 1-(5-氟-6-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 437 [M+H]+。

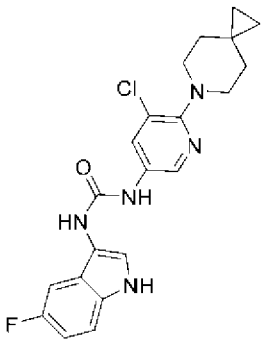
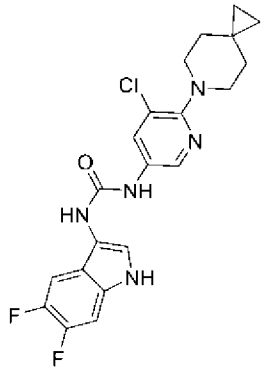
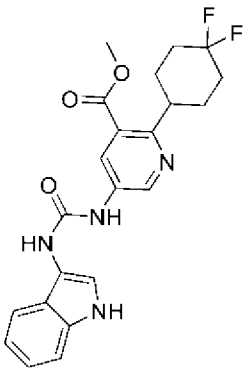
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例147（化合物279）	**1H-吲哚-3-甲酸；中間物76**	 1-(5-氯-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 452 [M+H]+。
實例148（化合物280）	**1H-吲哚-3-甲酸；中間物85**	 1-(1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 419 [M+H]+。
實例149（化合物281）	**1H-吲哚-3-甲酸；中間物33**	 1-(5-氯-6-(1-氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 440 [M+H]+。

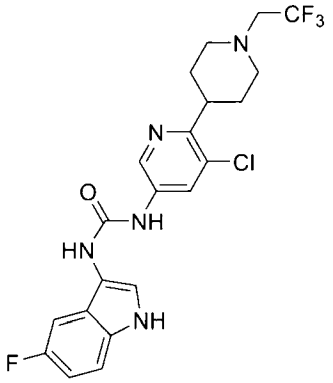
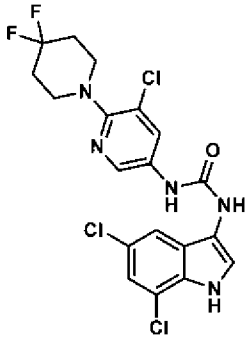
實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例150（化合物282）	**1H-吲哚-3-甲酸；中間物50**	 1-(4-(3,3-二氟環丁基)-3-氟苯基)-3-(1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 360 [M+H]+。
實例151（化合物283）	**1H-吲哚-3-甲酸；中間物51**	 1-(5-氯-6-(3,3-二氟環丁基)吡啶-3-基)-3-(1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 377 [M+H]+。
實例152（化合物284）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物92**	 (R)-4-(3-氯-5-(3-(5-氯-1H-吲哚-3-基)脲基)吡啶-2-基)-2-甲基哌啡-1-甲酸三級丁酯	方法D：MS-ESI: 519 [M+H]+。

實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例153（化合物285）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物93**	 1-(6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-5-氯吡啶-3-基)-3-(5-氯-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 432 [M+H]+。
實例154（化合物286）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物16**	 絕對 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-((2S,6S)-2,6-二甲基(N-嗎啉基))吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 434 [M+H]+。
實例155（化合物287）	**5-氟-1H-吲哚-3-甲酸；中間物60**	 1-(4-氯-5-(4,4-二氟環己基)吡啶-2-基)-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 423 [M+H]+。

實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例156（化合物290）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸；中間物95**	 1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(2,2-二甲基(N-嗎啉基))-5-氟吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 420 [M+H]+。
實例157（化合物292）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物90**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 424 [M+H]+。
實例158（化合物293）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物15**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-((2S,6R)-2,6-二甲基(N-嗎啉基))吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 434 [M+H]+。

實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例159（化合物294）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物120**	 1-(5-溴-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環己烷-5-基)吡啶-3-基)-3-(5-氯-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 479 [M+H]+。
實例160（化合物297）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物76**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 486 [M+H]+。
實例161（化合物298）	**5-氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物22**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(2,2-二甲基(N-嗎啉基))吡啶-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 434 [M+H]+。

實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例162（化合物239）	**5-氟-1H-吲哚-3-甲酸；中間物96**	 1-(5-氯-6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法F：MS-ESI: 414 [M+H]+。
實例163（化合物241）	**5,6-二氟-1H-吲哚-3-甲酸；中間物96**	 1-(5-氯-6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 432 [M+H]+。
實例164（化合物265）	**1H-吲哚-3-甲酸；中間物78**	 5-(3-(1H-吲哚-3-基)脲基)-2-(4,4-二氟環己基)菸鹼酸甲酯	方法E：MS-ESI: 429 [M+H]+。

實例編號	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例165（化合物268）	**5-氟-1H-吲哚-3-甲酸；中間物76**	 1-(5-氯-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 470 [M+H]+。
實例166（化合物299）	**5,7-二氯-1H-吲哚-3-甲酸；中間物28**	 1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5,7-二氯-1H-吲哚-3-基)脲	方法D：MS-ESI: 473 [M+H]+。

【0646】 實例33之NMR資料（化合物153）：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (brs, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46-7.33 (m, 2H), 3.77 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.93 (s, 2H), 1.26 (s, 6H)。

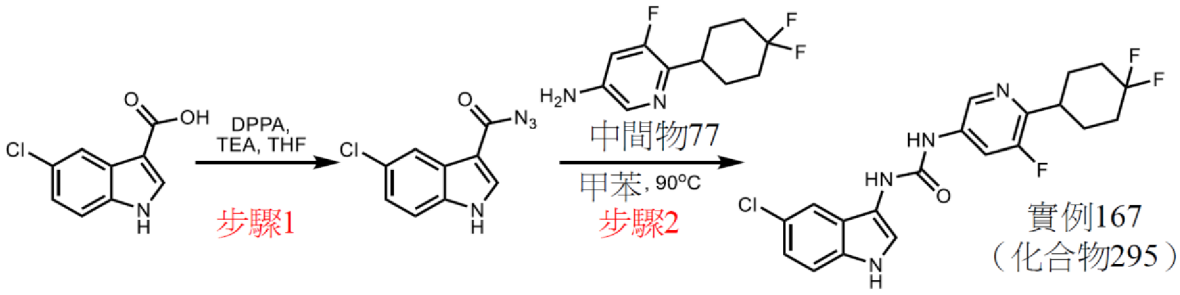
【0647】 實例34之NMR資料（化合物154）：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (brs, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 2H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H)。

【0648】 實例26之NMR資料（化合物146）：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-

d_6) δ 10.98 (brs, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48-7.34 (m, 2H), 3.80-3.71 (m, 2H), 3.48-3.44 (m, 2H), 2.51-2.45 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

【0649】 實例24之NMR資料（化合物144）：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (brs, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12-7.09 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 4H)。

實例167：1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4,4-二氟環己基)-5-氟吡啶-3-基)脲（化合物295）



步驟1：5-氯-1*H*-吲哚-3-羰基疊氮化物

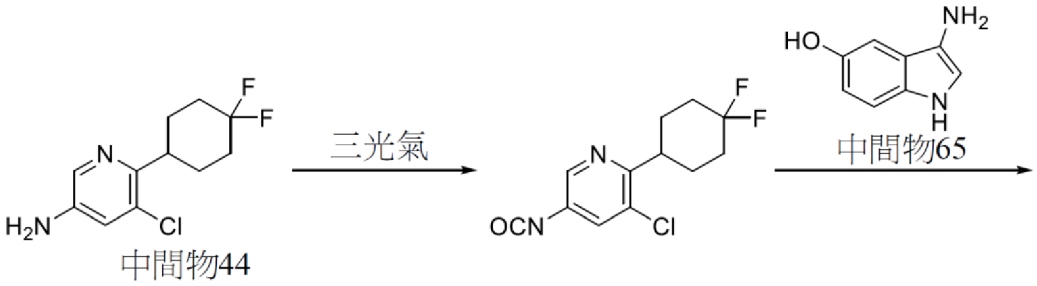
【0650】 將5-氯-1*H*-吲哚-3-甲酸（10.0 g，51.1 mmol，1.0當量）溶解於THF（200.0 mL）中且冷卻至0℃。添加DPPA（28.1 g，102.3 mmol，2.0當量）及TEA（14.1 mL，102.3 mmol，2.0當量）。將所得混合物在環境溫度下攪拌隔夜且藉由添加水來淬滅。藉由過濾收集固體且乾燥，得到呈黃色固體狀之5-氯-1*H*-吲哚-3-羰基疊氮化物，其直接用於下一步驟。LCMS方法A：$[M+H]^+$ = 221。

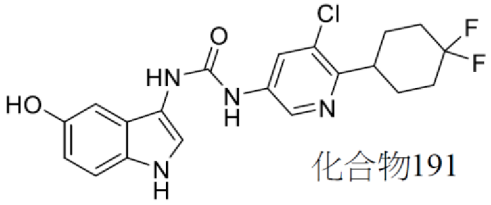
步驟2：1-(5-氯-1*H*-吲哚-3-基)-3-(6-(4,4-二氟環己基)-5-氟吡啶-3-基)脲

【0651】 將5-氯-1*H*-吲哚-3-羰基疊氮化物（10.0 g，45.3 mmol，1.0當量）溶解於甲苯（500 mL）中，且接著添加6-(4,4-二氟環己基)-5-氟吡啶-3-胺（11.5 g，49.9 mmol，1.1當量）。將反應混合物加熱至90℃後維持6小時，接著冷卻至

環境溫度且藉由過濾收集沈澱固體，自乙腈再結晶兩次，得到呈灰白色固體狀之3-(5-氯-1*H*-吲哚-3-基)-1-[6-(4,4-二氟環己基)-5-氟吡啶-3-基]脲。LCMS方法I: $[M+H]^+ = 423$。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.03 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.13-1.96 (m, 4H), 1.85-1.82 (m, 4H)。

實例168：1-(5-氯-6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)-3-(5-羥基-1*H*-吲哚-3-基)脲（化合物191）





步驟1：3-氯-2-(4,4-二氟環己基)-5-異氰酸基吡啶

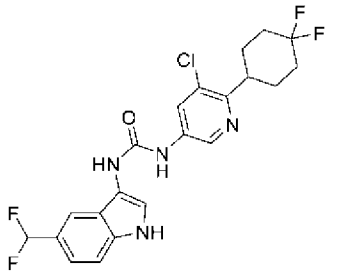
【0652】將5-氯-6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-胺（300.0 mg，1.2 mmol，1.0當量）溶解於THF（10 mL）中且冷卻至0℃，接著在0℃下添加三光氣（508.2 mg，0.6 mmol，0.5當量）。將所得溶液加熱至70℃後維持2小時，接著冷卻至環境溫度且真空濃縮，得到呈棕黃色固體狀之3-氯-2-(4,4-二氟環己基)-5-異氰酸基吡啶。

步驟2：1-(5-氯-6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)-3-(5-羥基-1*H*-吲哚-3-基)脲

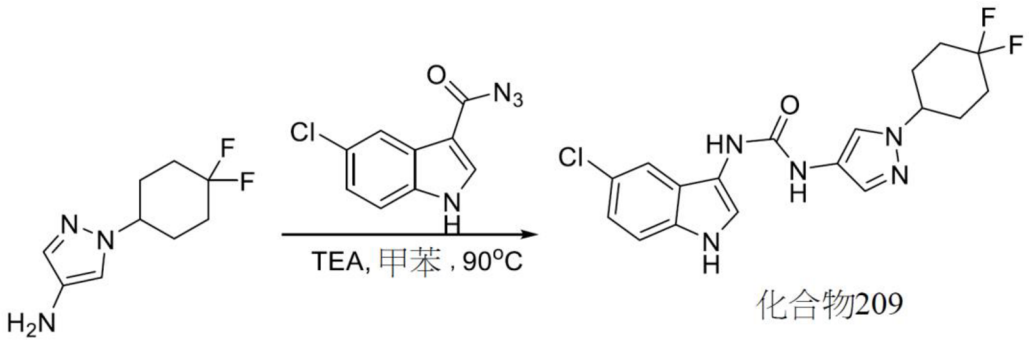
【0653】將3-胺基-1*H*-吲哚-5-醇（50.0 mg，0.3 mmol，1.0當量）及TEA（0.6 mL，0.4 mmol，1.2當量）溶解於THF（20 mL）中，接著逐滴添加3-氯-2-(4,4-二氟環己基)-5-異氰酸基吡啶（101.2 mg，0.4 mmol，1.1當量）於THF（2

mL）中之溶液。將反應混合物在環境溫度下攪拌30分鐘且接著藉由添加水淬滅。用乙酸乙酯萃取所得溶液且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:3）溶離，得到粗產物，其藉由製備型HPLC在以下條件下進一步純化：管柱，YMC-Actus Triart C18，20*250 mm，5 μm；移動相，水（10 mM NH_4HCO_3）及ACN（10分鐘內33%相B至63%）；偵測器，UV 254/220 nm。此產生呈白色固體狀之1-[5-氯-6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基]-3-(5-羥基-1H-吲哚-3-基)脲。LCMS方法E: $[M+H]^+ = 421$。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.49 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.44-8.42 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.64-6.62 (m, 1H), 3.24-3.27 (m, 1H), 2.14-1.95 (m, 4H), 1.86-1.82 (m, 4H)。

【0654】使用針對**實例168**所描述之方法製備以下化合物。

化合物	所用起始物質	結構	LCMS資料
實例169（化合物159）	**中間物66 中間物44**	 1-(5-氯-6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)-3-(5-(二氟甲基)-1H-吲哚-3-基)脲	**方法D：MS-ESI: 455 $[M+H]^+$。**

實例170：1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑-4-基)脲（化合物**209**）之合成

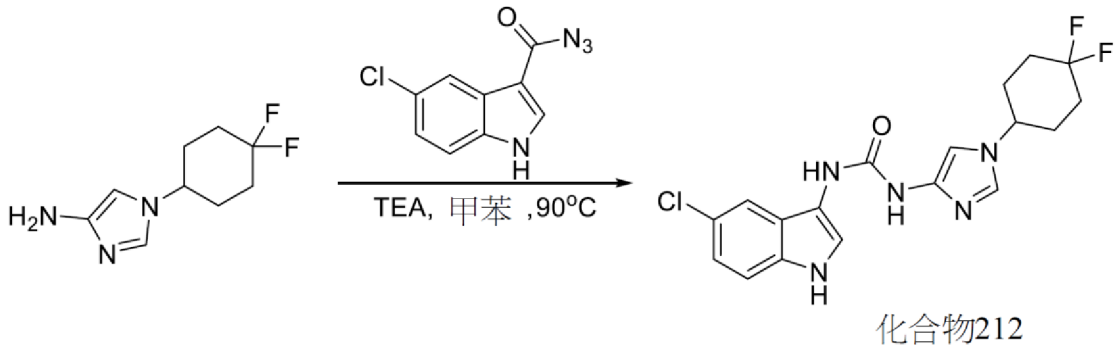


化合物209

步驟1：1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑-4-基)脲

【0655】將1-(4,4-二氟環己基)吡唑-4-胺（200.0 mg，1.0 mmol，1.0當量）溶解於甲苯（10 mL）中，接著添加5-氯-1H-吲哚-3-羰基疊氮化物（219.3 mg，1.0 mmol，1.0當量）。將所得溶液加熱至90℃後維持2小時，接著冷卻至室溫且真空濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件下純化粗產物：管柱，Xselect CSH OBD管柱30*150mm 5μm；移動相A：水（0.1% FA），移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：8分鐘內41%至51%；RT1：7.75；偵測器，UV 220/254 nm。此產生呈灰白色固體狀之1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-[1-(4,4-二氟環己基)吡唑-4-基]脲。MS-ESI: 394 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 8.39 (brs, 1H), 8.13 (brs, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 4.35-4.32 (m, 1H), 2.13-1.95 (m, 8H)。

實例171：3-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-1-[1-(4,4-二氟環己基)咪唑-4-基]脲**（化合物212）**之合成



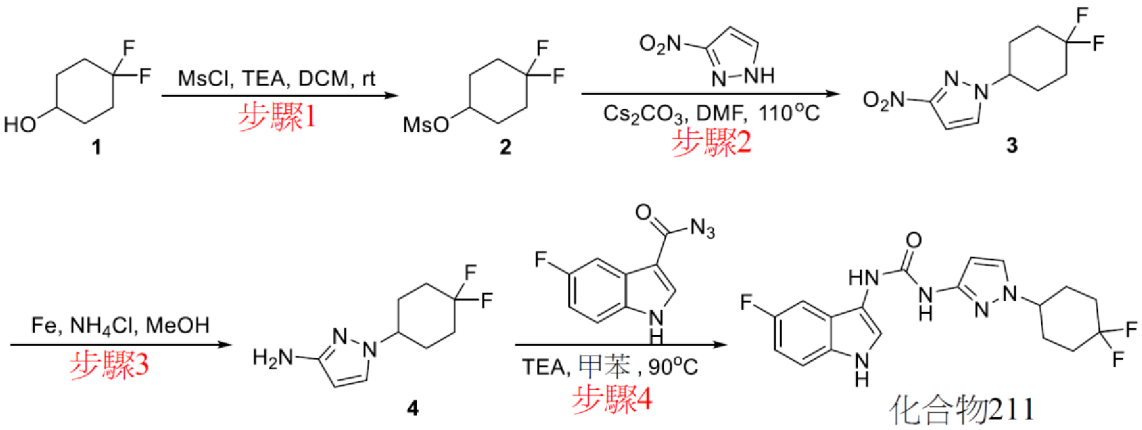
化合物212

步驟1：3-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-1-[1-(4,4-二氟環己基)咪唑-4-基]脲

【0656】將1-(4,4-二氟環己基)咪唑-4-胺（300.0 mg，1.5 mmol，1.0當

量）及5-氯-1H-吲哚-3-羰基疊氮化物（493.4 mg，2.2 mmol，1.5當量）溶解於甲苯(10 mL）中，接著添加TEA（226.3 mg，2.2 mmol，1.5當量）。將反應混合物加熱至90℃後維持隔夜且接著藉由添加水來淬滅。將所得混合物用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件下純化粗產物（管柱：YMC-Actus Triart C18 ExRS，30*250，5μm；移動相A：水（10 mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH），移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：7分鐘內30% B至60% B，254/210 nm；RT1：5.87），以獲得呈白色固體狀之3-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-1-[1-(4,4-二氟環己基)咪唑-4-基]脲。MS-ESI: 394 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 8.78 (brs, 1H), 8.56-8.53 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.22 (t, 1H), 2.10-2.06 (m, 4H), 1.99-1.88 (m, 4H)。

實例172：1-(1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑-3-基)-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)脲（**化合物211**）之合成



步驟1：甲磺酸4,4-二氟環己酯

【0657】將4,4-二氟環己-1-醇（5.0 g，36.7 mmol，1.0當量）及TEA（7.6 mL，75.7 mmol，1.5當量）溶解於DCM（150 mL）中且冷卻至0℃，接著逐滴添加MsCl（4.2 mL，37.2 mmol，1.5當量）。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜且接著藉由添加水來淬滅。將所得混合物用DCM萃取，用鹽水洗滌，經無水

Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。此產生呈黃色粗油狀之甲磺酸4,4-二氟環己酯。

步驟2：1-(4,4-二氟環己基)-3-硝基-1H-吡唑

【0658】將3-硝基-1H-吡唑（500.0 mg，4.4 mmol，1.0當量）溶解於THF（5 mL）中且冷卻至0℃，在氮氣氛圍下添加NaH（60% wt.，264.2 mg，49.0 mmol，1.5當量）。在0℃下10分鐘後，添加甲磺酸4,4-二氟環己酯（941.6 mg，4.4 mmol，1.0當量）。將所得混合物加熱至110℃後維持隔夜，接著冷卻至室溫且藉由添加水來淬滅。將所得混合物用EtOAc萃取，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:1）溶離，得到呈黃色固體狀之1-(4,4-二氟環己基)-3-硝基咪唑。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.16 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.64-4.54 (m, 1H), 2.18-1.93 (m, 8H)。

步驟3：1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑-3-胺

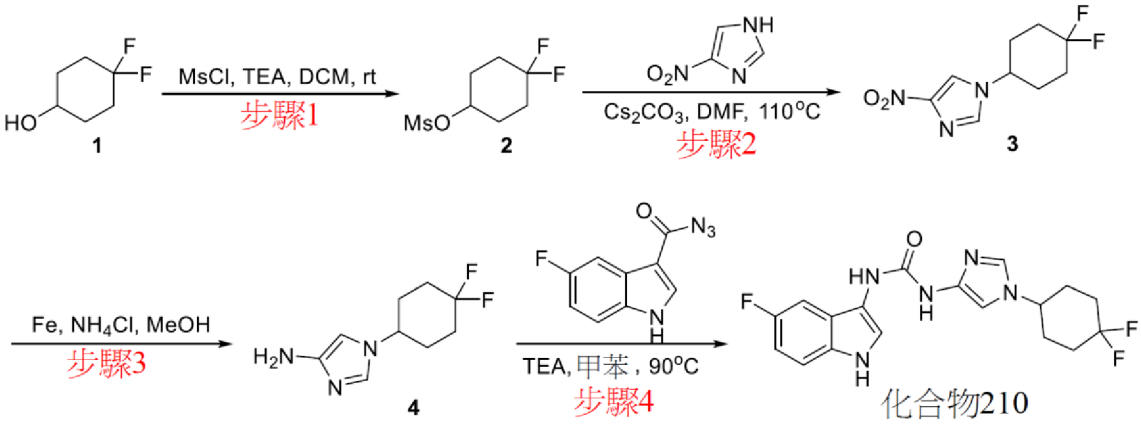
【0659】將1-(4,4-二氟環己基)-3-硝基咪唑（400.0 mg，1.7 mmol，1.0當量）溶解於HBr水溶液（40%，8 mL）中，接著添加$SnCl_2$（1.6 g，8.7 mmol，5.0當量）。將反應混合物加熱至70℃後維持1小時，且藉由添加水來淬滅。將所得混合物用EtOAc萃取，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。此產生呈灰白色固體狀之粗1-(4,4-二氟環己基)咪唑-3-胺。MS-ESI: 202 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.32 (d, 1H), 5.35 (d, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.08-4.00 (m, 1H), 2.11-1.83 (m, 8H)。

步驟4：1-(1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑-3-基)-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)脲

【0660】將1-(4,4-二氟環己基)吡唑-3-胺（201.0 mg，1.0 mmol，1.0當量）及5-氟-1H-吲哚-3-羰基疊氮化物（244.8 mg，1.2 mmol，1.2當量）溶解於甲苯（4 mL）中，接著添加TEA（201.2 mg，2.0 mmol，2.0當量）。將反應混合物加熱至90℃後維持8小時且接著真空濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件下純化粗產物（管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30×150mm 5μm；移動相A：水

（10 mM NH_4HCO_3+0.1% NH_4OH），移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：8分鐘內30 B至60 B，254/220 nm；RT1：6.5），以獲得呈白色固體狀之3-[1-(4,4-二氟環己基)吡唑-3-基]-1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)脲。MS-ESI: 378 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.84 (brs, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.17 (d, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 8H)。

實例173：1-[1-(4,4-二氟環己基)咪唑-4-基]-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)脲（化合物**210**)之合成



步驟1：甲磺酸4,4-二氟環己酯

【0661】將4,4-二氟環己-1-醇（5.0 g，36.7 mmol，1.0當量）及TEA（7.6 mL，75.7 mmol，1.5當量）溶解於DCM（150 mL）中且冷卻至0℃，接著逐滴添加MsCl（4.2 mL，37.2 mmol，1.5當量）。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜且接著藉由添加水來淬滅。將所得混合物用DCM萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。此產生呈黃色粗油狀之甲磺酸4,4-二氟環己酯。

步驟2：1-(4,4-二氟環己基)-4-硝基咪唑

【0662】將4-硝基咪唑（5.5 g，49.0 mmol，1.5當量）溶解於THF（35 mL）中且冷卻至0℃，在氮氣氛圍下添加NaH（60% wt.，1.9 g，49.0 mmol，1.5當量）。在0℃下10分鐘後，添加甲磺酸4,4-二氟環己酯（7.0 g，32.7 mmol，

1.0當量）。將所得混合物加熱至80℃後維持隔夜，接著冷卻至室溫且藉由添加水來淬滅。將所得混合物用EtOAc萃取，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析純化，用乙酸乙酯/石油醚（1:1）溶離，得到呈橙色油狀之1-(4,4-二氟環己基)-4-硝基咪唑。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.57 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 4.43-4.39 (m, 1H), 2.24-2.08 (m, 4H), 2.09-1.92 (m, 4H)。

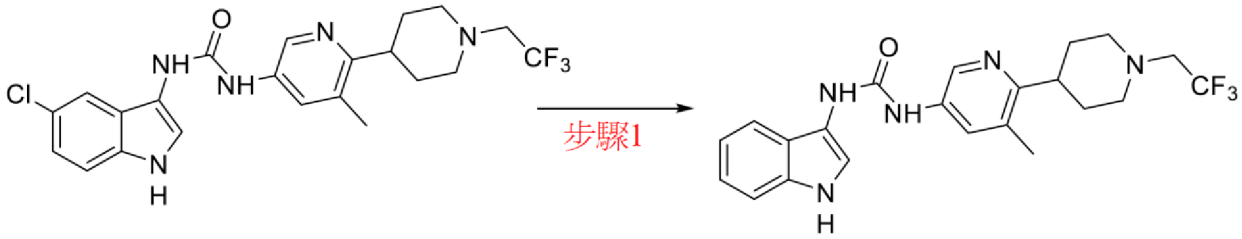
步驟3：1-(4,4-二氟環己基)咪唑-4-胺

【0663】將1-(4,4-二氟環己基)-4-硝基咪唑（500.0 mg，2.2 mmol，1.0當量）溶解於MeOH（5 mL）中，接著添加Fe（241.9 mg，4.3 mmol，2.0當量）及NH_4Cl（水溶液）（1.0 mL）。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜且藉由添加水來淬滅。將所得混合物用EtOAc萃取，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。此產生呈棕色油狀之粗1-(4,4-二氟環己基)咪唑-4-胺。MS-ESI: 202 $[M+H]^+$。

步驟4：1-[1-(4,4-二氟環己基)咪唑-4-基]-3-(5-氟-1H-吲唑-3-基)脲

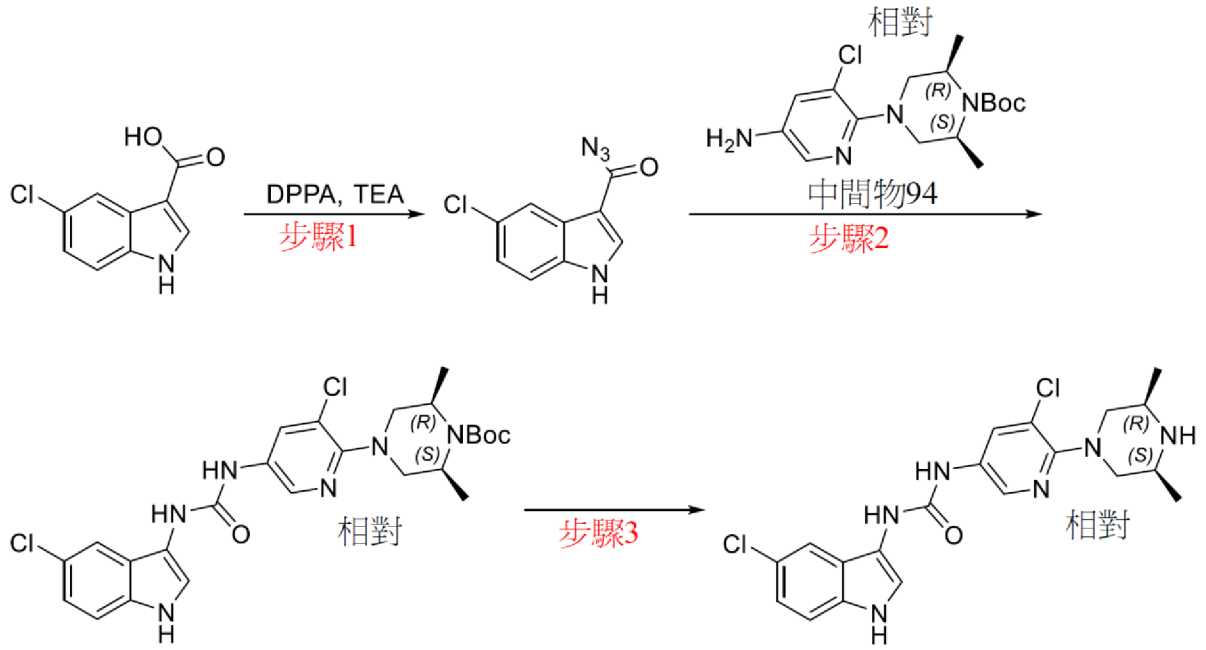
【0664】將1-(4,4-二氟環己基)咪唑-4-胺（300.0 mg，1.5 mmol，1.0當量）及5-氟-1H-吲唑-3-羰基疊氮化物（456.5 mg，2.2 mmol，1.5當量）溶解於甲苯（10 mL）中，接著添加TEA（301.7 mg，3.0 mmol，2.0當量）。將反應混合物加熱至90℃後維持隔夜，接著冷卻至室溫且真空濃縮。將殘餘物用水稀釋，用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件下純化殘餘物（管柱：YMC-Actus Triart C18 ExRS，30 mm×150 mm，5μm；移動相A：水（10 mM NH_4HCO_3），移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：9分鐘內20% B至50% B，254/220 nm），以獲得呈黃色固體狀之1-[1-(4,4-二氟環己基)咪唑-4-基]-3-(5-氟-1H-吲唑-3-基)脲。MS-ESI: 378 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.72 (brs, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 4.22 (t, 1H), 2.13-1.88 (m, 8H)。

實例174：1-(1*H*-吲哚-3-基)-3-(5-甲基-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)脲（**化合物276**）之合成



【0665】將3-(5-氯-1*H*-吲哚-3-基)-1-[5-甲基-6-[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]吡啶-3-基]脲（100.0 mg，0.2 mmol，1.0當量）溶解於MeOH（5 mL）中，接著添加Pd/C（10% wt.，5.0 mg）。向混合物中噴以氮氣，置於氫氣氛圍（氣球）下，接著在環境溫度下攪拌4小時。藉由過濾移除固體且真空濃縮濾液。藉由逆相急驟層析在以下條件下純化殘餘物：管柱C18矽膠；移動相A，MeCN；移動相B，水，30分鐘內30% B至60% B梯度；偵測器，UV 254 nm。此產生呈白色固體狀之3-(1*H*-吲哚-3-基)-1-[5-甲基-6-[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]吡啶-3-基]脲。LCMS方法D：$[M+H]^+$ = 432。^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.74 (s, 1H), 8.58-8.55 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 3.24-3.14 (m, 3H), 3.03-2.99 (m, 2H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 2H)。

實例175：1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(順-3,5-二甲基哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲（**化合物288**）之合成



步驟1及步驟2：順-4-(3-氯-5-(3-(5-氯-1*H*-吲哚-3-基)脲基)吡啶-2-基)-2,6-二甲基哌啡-1-甲酸三級丁酯

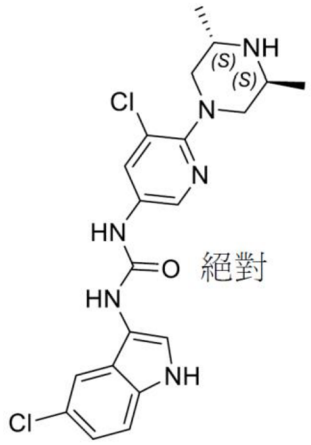
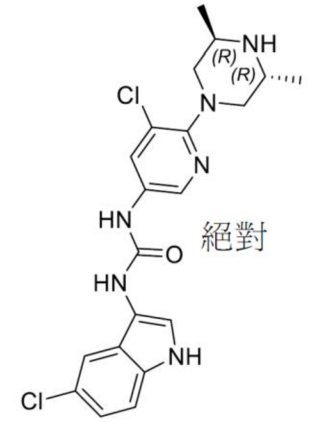
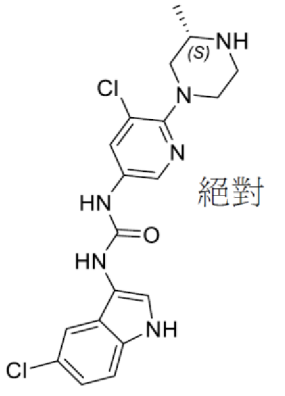
【0666】使用針對**實例2**所描述之相同方法用**中間物94**及5-氯-1*H*-吲哚-3-甲酸製備標題化合物。

步驟3：1-(5-氯-1*H*-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(cis-3,5-二甲基哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲

【0667】將順-4-(3-氯-5-[[(5-氯-1*H*-吲哚-3-基)胺甲醯基]胺基]吡啶-2-基)-2,6-二甲基哌啡-1-甲酸三級丁酯（300.0 mg，0.6 mmol，1.0當量）溶解於DCM（5 mL）中，添加TFA（5 mL）。將反應混合物在環境溫度下攪拌4小時且接著真空濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30×150mm 5μm；移動相A：水（10mM NH_4HCO_3），移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：7分鐘內22 B至52 B；254 nm。此產生呈灰白色固體狀之1-(5-氯-1*H*-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(順-3,5-二甲基哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲。LCMS方法D：$[M+H]^+ = 433$。^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.99 (s, 1H), 8.70 (d, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H),

7.11-7.07 (m, 1H), 3.43-3.39 (m, 3H), 2.94-2.88 (m, 2H), 2.31-2.24 (m, 2H), 0.99 (d, 6H)。

【0668】使用針對**實例175**所描述之方法製備以下化合物。

化合物	起始物質	結構	LCMS資料
實例176（化合物289）	**5-氯-1*H*-吲哚-3-胺中間物97**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-((3S,5S)-3,5-二甲基哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲	**方法D：MS-ESI: 433 $[M+H]^+$。**
實例177（化合物291）	**5-氯-1*H*-吲哚-3-胺中間物98**	 1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-((3R,5R)-3,5-二甲基哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲	**方法D：MS-ESI: 433 $[M+H]^+$。**
實例178（化合物296）	**5-氯-1*H*-吲哚-3-胺中間物99**	 (S)-1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(3-甲基哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲	**方法D：MS-ESI: 419 $[M+H]^+$。**

生物分析

【0669】本文所述之化合物對STING路徑之活化作用係使用THP1-Dual™細胞（KO-IFNAR2）來量測。

【0670】將THP1-Dual™ KO-IFNAR2細胞（獲自invivogen）維持在RPMI、10% FCS、5 ml P/S、2 mM L-glut、10 mM Hepes及1 mM丙酮酸鈉中。藉由Echo將化合物點樣於空的384孔組織培養盤（Greiner 781182）中，最終濃度為0.0017-100 μM。將細胞以每孔40 μL，每毫升2×10E6個細胞塗鋪於TC盤中。對於用STING配位體活化，在Optimem培養基中製備2'3'cGAMP（MW 718.38，獲自Invivogen）。

對於各1×384盤，製備以下溶液：

- 溶液A：含以下刺激物之一的2 mL Optimem：
  - 60 μL 10 mM 2'3'cGAMP -> 150 μM原液
- 溶液B：含60 μL Lipofectamine 2000之2 mL Optimem→在室溫下培育5分鐘

【0671】將2 mL溶液A與2 ml溶液B混合且在室溫（RT）下培育20分鐘。將20 μL轉染溶液（A+B）添加於所塗鋪細胞的頂部上，最終2'3'cGAMP濃度為15 μM。接著立即將盤以340 g離心1分鐘，之後，將其在37℃、5% CO_2、>98%濕度下培育24小時。接著量測螢光素酶報導體活性。藉由使用此項技術中已知之標準方法計算EC_{50}值。

【0672】**螢光素酶報導體分析**：將來自該分析之10 μL上清液轉移至具有平底及方孔之白色384盤中。將一小袋QUANTI-Luc™ Plus溶解於25 mL水中。每25 mL QUANTI-Luc™ Plus溶液添加100 μL QLC穩定劑。接著添加每孔50 μL QUANTI-Luc™ Plus/QLC溶液。在讀盤儀（例如Spectramax I3X（Molecular Devices GF3637001））上量測發光。

【0673】接著量測螢光素酶報導體活性。藉由使用此項技術中已知之標

準方法計算EC_{50}值。

【0674】**表BA**顯示STING報導體分析中化合物之活性：<0.008 μM=「++++++」；≥0.008且<0.04 μM=「+++++」；≥0.04且<0.2 μM=「++++」；≥0.2且<1 μM=「+++」；≥1且<5 μM=「++」；≥5且<100 μM=「+」。

表BA

化合物編號	hSTING EC_{50}	化合物編號	hSTING EC_{50}
123	+	**166**	+++
124	++++	**167**	+++
125	+++	**168**	+++
126	++++	**169**	+++
127	+++	**170**	++++
128	++	**171**	+
129	++++	**172**	+++
130	++++	**173**	+++
131	++++	**174**	++++
132	++++	**175**	+++
133	++++	**176**	+++
134	++	**177**	++++
135	+++	**178**	++
136	+++	**179**	+++
137	++++	**180**	++++
138	++++	**181**	++++
139	++++	**182**	++++
140	++	**183**	++++
141	+++	**184**	++++
142	++++	**185**	+++
143	+++	**186**	+++
144	++++	**187**	+++
145	+++	**188**	+++
146	++++	**189**	++++
147	++++	**190**	+++
148	++++	**191**	+++

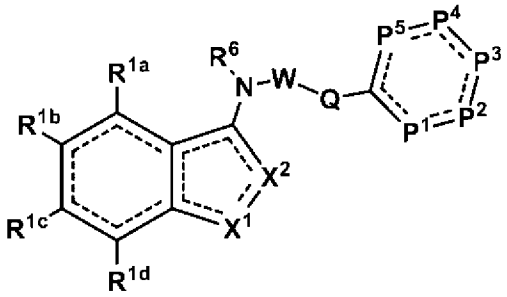
149	+++	**192**	++++
150	+++	**193**	++++
151	+++	**194**	+++
152	++	**195**	++++
153	++++	**196**	++++
154	++++	**197**	++++
155	++++	**198**	++++
156	++++	**199**	++++
157	++++	**200**	++++
158	+++	**201**	+++
159	++++	**202**	++
160	> 30.0	**203**	++++
161	+	**204**	++
162	+++	**205**	+++
163	++++	**206**	++++
164	++	**207**	++++
165	+++	**208**	++
209	+++	**210**	++
211	++	**212**	++
213	++	**256**	+++
214	+++	**257**	++++
215	+++	**258**	+++
216	++		
217	+++	**260**	++++
218	++++	**261**	++++
219	++	**262**	++++
220	+++	**263**	+++
221	++++	**264**	++++
222	+++	**265**	++++
223	++	**266**	++++
224	++++	**267**	++++
225	+++	**268**	++++
226	++++	**269**	++++
227	++++	**270**	++++
228	+++	**271**	+++

229	+++	**272**	++++
230	+++	**273**	+++
231	++++	**274**	++++
232	+++	**275**	++++
233	++++	**276**	+++
234	++++	**277**	++++
235	+++	**278**	+++
236	++++	**279**	++++
237	++++	**280**	+++
238	++++	**281**	++++
239	++++	**282**	+++
240	++++	**283**	++++
241	++++	**284**	++++
242	++++	**285**	++++
243	++++	**286**	++++
244	++	**287**	++++
245	++++	**288**	+
246	++++	**289**	+
247	+++	**290**	++++
248	++++	**291**	++
249	+++	**292**	++++
250	+++	**293**	++++
251	++++	**294**	++++
252	+++	**295**	++++
253	+++	**296**	++
254	+++	**297**	++++
255	+++	**298**	++++
		300	++++

編號條項

【0675】在以下編號條項中進一步描述本文所描述之化合物、組合物、方法及其他主題：

1. 一種**式I**化合物，



式I

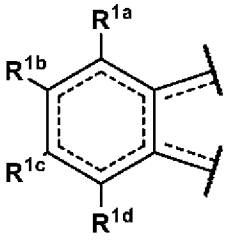
或其醫藥學上可接受之鹽或其互變異構體，其中：

$\mathbf{X^1}$選自由以下組成之群：O、S、N、$\mathbf{NR^2}$及$\mathbf{CR^1}$；

$\mathbf{X^2}$選自由以下組成之群：O、S、N、$\mathbf{NR^4}$及$\mathbf{CR^5}$；

各═獨立地為單鍵或雙鍵，其限制條件為：

包括$\mathbf{X^1}$及$\mathbf{X^2}$之五員環為雜芳基；



6員環 為芳族環；且

且包括$\mathbf{P^1}$、$\mathbf{P^2}$、$\mathbf{P^3}$、$\mathbf{P^4}$及$\mathbf{P^5}$之環為芳族環；

$\mathbf{P^1}$、$\mathbf{P^2}$、$\mathbf{P^3}$、$\mathbf{P^4}$及$\mathbf{P^5}$係根據**(AA)**或**(BB)**定義：

(AA)

$\mathbf{P^1}$、$\mathbf{P^2}$、$\mathbf{P^3}$、$\mathbf{P^4}$及$\mathbf{P^5}$中之各者獨立地選自由以下組成之群：N、CH、$\mathbf{CR^7}$及$\mathbf{CR^c}$，其限制條件為$\mathbf{P^1}$、$\mathbf{P^2}$、$\mathbf{P^3}$、$\mathbf{P^4}$及$\mathbf{P^5}$中之1-2者為獨立選擇之$\mathbf{CR^7}$；或

(BB)

$\mathbf{P^1}$不存在，由此提供5員環，

$\mathbf{P^2}$、$\mathbf{P^3}$、$\mathbf{P^4}$及$\mathbf{P^5}$中之各者獨立地選自由以下組成之群：O、S、N、NH、$\mathbf{NR^d}$、$\mathbf{NR^7}$、CH、$\mathbf{CR^7}$及$\mathbf{CR^c}$，其限制條件為$\mathbf{P^2}$、$\mathbf{P^3}$、$\mathbf{P^4}$及$\mathbf{P^5}$中之1-3者為O、S、N、NH、$\mathbf{NR^d}$或$\mathbf{NR^7}$；且$\mathbf{P^2}$、$\mathbf{P^3}$、$\mathbf{P^4}$及$\mathbf{P^5}$中之1-2者為獨立選擇之$\mathbf{NR^7}$或

CR^7；

各R^7獨立地選自由以下組成之群：$-R^8$及$-L^3-R^9$；

R^8及R^9獨立地選自由以下組成之群：

（**a**）C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其各自視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代；

（**b**）3-12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基或雜環烯基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代；

（**c**）5-12個環原子之雜芳基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜芳基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代；及

（**d**）視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代之C_{6-10}芳基；

$-L^3$選自由以下組成之群：-O-、$-C_{1-4}$伸烷基、-S-、-NH-、$S(O)_{1-2}$、C(=O)NH、NHC(=O)、C(=O)O、OC(=O)、C(=O)、$NHS(O)_2$及$S(O)_2NH$；

$R^{7'}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵基；-CN；$-NO_2$；-OH；視情況經1-2個獨立選擇之R^a取代之$-C_{1-4}$烷基；$-C_{2-4}$烯基；$-C_{2-4}$炔基；$-C_{1-4}$鹵烷基；視情況經1-2個獨立選擇之R^a取代之$-C_{1-6}$烷氧基；$-C_{1-6}$鹵烷氧基；$S(O)_{1-2}(C_{1-4}$烷基)；$-NR'R''$；側氧基；$-S(O)_{1-2}(NR'R'')$；$-C_{1-4}$硫代烷氧基；$-C(=O)(C_{1-4}$烷基)；$-C(=O)O(C_{1-4}$烷基)；-C(=O)OH；及-C(=O)N(**R'**)(**R''**)，

W選自由以下組成之群：

（**i**）C(=O)；（**ii**）C(=S)；（**iii**）$S(O)_{1-2}$；（**iv**）C(=NR^d)或C(=N-CN)；（**v**）C(=NH)；（**vi**）$C(=C-NO_2)$；（**vii**）S(=O)(=N(R^d))；及（**viii**）S(=O)(=NH)；

Q選自由以下組成之群：NH、N(C_{1-6}烷基)、*-NH-(C_{1-3}伸烷基)-及*-N(C_{1-6}烷基)-(C_{1-3}伸烷基)-，其中該C_{1-6}烷基視情況經1-2個獨立選擇之R^a取代，且星號

表示與**W**之連接點；

R^{1a}、**R^{1b}**、**R^{1c}**及**R^{1d}**中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個**R^a**取代之C_{1-6}烷基；C_{2-6}烯基；C_{2-6}炔基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；-S(O)(=NH)(C_{1-4}烷基)；SF_5；-N**R^eR^f**；-OH；-S(O)$_{1-2}$(N**R'R''**)；-C_{1-4}硫代烷氧基；-NO_2；-C(=O)(C_{1-4}烷基)；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；及-C(=O)N(**R'**)(**R''**)；

R^2在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：

（**i**）H；

（**ii**）C_{1-6}烷基，其視情況經1-3個獨立選擇之**R^a**取代；

（**iii**）視情況經1-3個獨立選擇之**R^a**取代之-C(O)(C_{1-6}烷基)；

（**iv**）視情況經1-3個獨立選擇之**R^a**取代之-C(O)O(C_{1-4}烷基)；

（**v**）-CON(**R'**)(**R''**)；

（**vi**）-S(O)$_{1-2}$(N**R'R''**)；

（**vii**）視情況經1-3個獨立選擇之**R^a**取代之- S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；

（**viii**）-OH；

（**ix**）C_{1-4}烷氧基；及

（**x**）-**L^4-L^5-R^i**；

R^4選自由以下組成之群：H及視情況經1-3個獨立選擇之**R^a**取代之C_{1-6}烷基；

R^5選自由以下組成之群：H；鹵基；-OH；-C_{1-4}烷基；-C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；-CON(**R'**)(**R''**)；-S(O)$_{1-2}$(N**R'R''**)；-S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；氰基；及C_{3-6}環烷基或C_{3-6}環烯基，其各自視情況經1-4個獨立選擇之C_{1-4}烷基取代；

R^6選自由以下組成之群：H；視情況經1-3個獨立選擇之**R^a**取代之C_{1-6}烷

基；-OH；C_{1-4}烷氧基；C(=O)H；C(=O)(C_{1-4}烷基)；視情況經1-4個獨立選擇之C_{1-4}烷基取代之C_{6-10}芳基；及5-10個環原子之雜芳基，其中1-4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(**R**^{d})、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜芳基環視情況經1-4個獨立選擇之C_{1-4}烷基取代；

R^{a}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：-OH；-F；-Cl；-Br；-N**R**^{e}**R**^{f}；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；-CON(R')(R")；-S(O)$_{1-2}$(NR'R")；-S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；氰基；及C_{3-6}環烷基或C_{3-6}環烯基，各自視情況經1-4個獨立選擇之C_{1-4}烷基取代；

R^{b}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：視情況經1-6個獨立選擇之**R**^{a}取代之C_{1-10}烷基；C_{1-4}鹵烷基；-OH；側氧基；-F；-Cl；-Br；-N**R**^{e}**R**^{f}；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-C(=O)(C_{1-10}烷基)；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；-C(=O)N(R')(R")；-S(O)$_{1-2}$(NR'R")；-S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；氰基；及-**L**^{1}-**L**^{2}-**R**^{h}；

R^{c}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；視情況經1-6個獨立選擇之**R**^{a}取代之C_{1-10}烷基；C_{2-6}烯基；C_{2-6}炔基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；-N**R**^{e}**R**^{f}；-OH；-S(O)$_{1-2}$(N**R'R"**)；-C_{1-4}硫代烷氧基；-NO_2；-C(=O)(C_{1-10}烷基)；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；-C(=O)N(**R'**)(**R"**)；及-**L**^{1}-**L**^{2}-**R**^{h}；

R^{d}選自由以下組成之群：視情況經1-3個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之C_{1-6}烷基：鹵基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、OH及C_{3-6}環烷基；C_{3-6}環烷基C_{3-6}環烯基，其各自視情況經1-3個各自獨立地選自由鹵基及OH組成之群的取代基取代；-C(O)(C_{1-4}烷基)；-C(O)O(C_{1-4}烷基)；-CON(**R'**)(**R"**)；-S(O)$_{1-2}$N(**R'**)(**R"**)；- S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；-OH；及C_{1-4}烷氧基；

R^{e}及**R**^{f}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；C_{1-6}烷基；C_{1-6}鹵烷基；C_{3-6}環烷基或C_{3-6}環烯基；-C(O)(C_{1-4}烷基)；-C(O)O(C_{1-4}烷基)；-

CON(**R'**)(**R''**)；-S(O)$_{1-2}$N(**R'**)(**R''**)；- S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；-OH；及C_{1-4}烷氧基；或

R^{e}及**R^f**與其各自所連接之氮原子一起形成3-8個環原子之環，其中該環具有：（a）1-7個環碳原子，其各自經1-2個獨立地選自由H及C_{1-3}烷基組成之群的取代基取代；及（b）0-3個環雜原子（除了連接至**R^e**及**R^f**之氮原子之外），其各自獨立地選自由N(**R^d**)、NH、O及S組成之群；

-**L^1**為鍵或C_{1-3}伸烷基；-**L^2**為-O-、-N(H)-、-S(O)$_{0-2}$-或鍵；

R^{h}選自由以下組成之群：

- C_{3-8}環烷基或C_{3-8}環烯基，其各自視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；視情況經1-2個獨立選擇之**R^a**取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；
- 雜環基或雜環烯基，其中該雜環基或雜環烯基具有3-16個環原子，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(**R^d**)、O及S(O)$_{0-2}$，其中該雜環基或雜環烯基視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；視情況經1-2個獨立選擇之**R^a**取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；
- 5-10個環原子之雜芳基，其中1-4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(**R^d**)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜芳基環視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；視情況經1-2個獨立選擇之**R^a**取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；及
- 視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代的C_{6-10}芳基：鹵基；視情況經1-2個獨立選擇之**R^a**取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

-**L^4**-選自由以下組成之群：鍵、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NH-、C(O)N**R^d**、S(O)$_{1-2}$、S(O)$_{1-2}$NH及S(O)$_{1-2}$N**R^d**；

-$\mathbf{L^5}$-選自由以下組成之群：鍵及C_{1-4}伸烷基；

$\mathbf{R^i}$選自由以下組成之群：

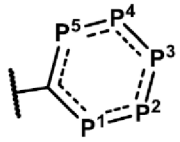
- C_{3-8}環烷基或C_{3-8}環烯基，其各自視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；$N\mathbf{R^eR^f}$；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；
- 雜環基或雜環烯基，其中該雜環基或雜環烯基具有3-16個環原子，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，其中該雜環基或雜環烯基視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；$N\mathbf{R^eR^f}$；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；
- 5-10個環原子之雜芳基，其中1-4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基環視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；$N\mathbf{R^eR^f}$；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；及
- C_{6-10}芳基，其視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；$N\mathbf{R^eR^f}$；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；且

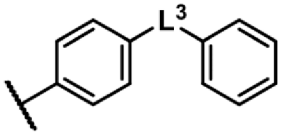
$\mathbf{R'}$及$\mathbf{R''}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；-OH；C_{1-4}烷基；視情況經1-2個選自由以下組成之群的取代基取代之C_{6-10}芳基：鹵基、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基；及5-10個環原子之雜芳基，其中1-4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$，且其中該雜芳基環視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、-OH、NH_2、$NH(C_{1-4}烷基)$、$N(C_{1-4}烷基)_2$、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基；

或**R'**及**R''**與其各自所連接之氮原子一起形成3-8個環原子之環，其中該環具有：（a）1-7個環碳原子，其各自經1-2個獨立地選自由H及C_{1-3}烷基組成之群的取代基取代；及（b）0-3個環雜原子（除了連接至**R'**及**R''**之氮原子之外），其各自獨立地選自由N(H)、N(C_{1-6}烷基)、O及S組成之群；

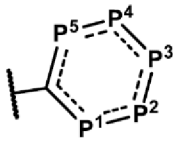
其限制條件為：

（**a**） 當$\mathbf{X^1}$為N$\mathbf{R^2}$；$\mathbf{X^2}$為CH；$\mathbf{R^{1a}}$、$\mathbf{R^{1b}}$、$\mathbf{R^{1c}}$、$\mathbf{R^{1d}}$及$\mathbf{R^6}$為H；**W**為C(=O)；**Q**為NH；且$\mathbf{P^1}$、$\mathbf{P^2}$、$\mathbf{P^3}$、$\mathbf{P^4}$及$\mathbf{P^5}$係根據（**AA**）定義時；則：

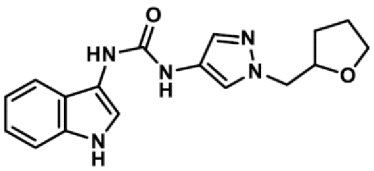
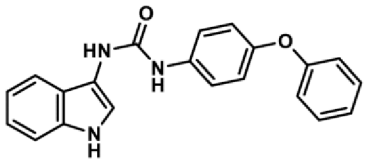
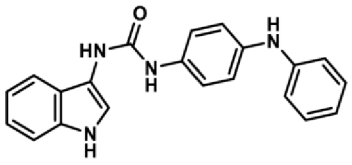
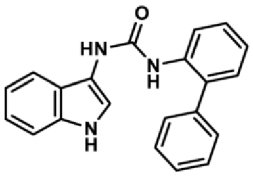
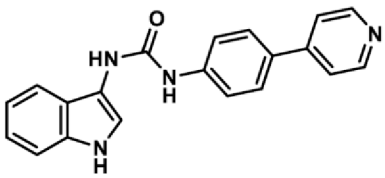
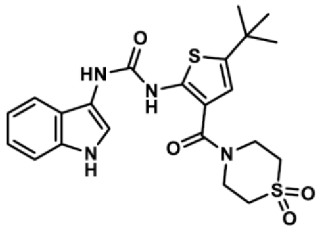
- 當 

部分為 

時，$\mathbf{R^2}$不可為$CH_2CH_2OCH_3$、CH_3、CH_2CH_3或SO_2-(對甲苯基)；且-$\mathbf{L^3}$為-O-、-NH-或C(=O)，且

- 當 

部分為各經一個$\mathbf{R^7}$取代之嘧啶基或吡啶基時，$\mathbf{R^2}$不可為$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$或$CH_2CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$，其中$\mathbf{R^7}$為$\mathbf{R^8}$，且$\mathbf{R^8}$為未經取代之苯基；且

（**b**） 化合物不為： 
、 
、 
、 
、 

或。

2. 如條項1之化合物，其中$\mathbf{P^1}$、$\mathbf{P^2}$、$\mathbf{P^3}$、$\mathbf{P^4}$及$\mathbf{P^5}$係根據**(AA)**定義。

3. 如條項1或2之化合物，其中$\mathbf{P^1}$、$\mathbf{P^2}$、$\mathbf{P^3}$、$\mathbf{P^4}$及$\mathbf{P^5}$中之一者為N。

4. 如條項1或2之化合物，其中$\mathbf{P^1}$、$\mathbf{P^2}$、$\mathbf{P^3}$、$\mathbf{P^4}$及$\mathbf{P^5}$中之兩者為N。

5. 如條項1或2之化合物，其中$\mathbf{P^1}$、$\mathbf{P^2}$、$\mathbf{P^3}$、$\mathbf{P^4}$及$\mathbf{P^5}$中之各者獨立地選自由以下組成之群：CH、$\mathbf{CR^7}$及$\mathbf{CR^c}$。

6. 如條項1至5中任一項之化合物，其中$\mathbf{P^1}$、$\mathbf{P^2}$、$\mathbf{P^3}$、$\mathbf{P^4}$及$\mathbf{P^5}$中之一者為$\mathbf{CR^7}$。

7. 如條項1至6中任一項之化合物，其中$\mathbf{P^3}$為$\mathbf{CR^7}$。

8. 如條項1至4或6至7中任一項之化合物，其中$\mathbf{P^4}$為N。

9. 如條項7至8中任一項之化合物，其中$\mathbf{P^1}$、$\mathbf{P^2}$及$\mathbf{P^5}$中之各者獨立地選自由CH及$\mathbf{CR^c}$組成之群。

10. 如條項7至8中任一項之化合物，其中$\mathbf{P^1}$、$\mathbf{P^2}$及$\mathbf{P^5}$中之一者為N；且$\mathbf{P^1}$、$\mathbf{P^2}$及$\mathbf{P^5}$中之其餘各者獨立地選自由CH及$\mathbf{CR^c}$組成之群。

11. 如條項1至4或6至7中任一項之化合物，其中$\mathbf{P^1}$為N。

12. 如條項7或11中任一項之化合物，其中$\mathbf{P^2}$、$\mathbf{P^4}$及$\mathbf{P^5}$中之各者獨立地選自由以下組成之群：CH及$\mathbf{CR^c}$。

13. 如條項7或11中任一項之化合物，其中$\mathbf{P^2}$、$\mathbf{P^4}$及$\mathbf{P^5}$中之一者為N；且$\mathbf{P^2}$、$\mathbf{P^4}$及$\mathbf{P^5}$中之其餘各者獨立地選自由CH及$\mathbf{CR^c}$組成之群。

14. 如條項1或2之化合物，其中$\mathbf{P^3}$為$\mathbf{CR^7}$；$\mathbf{P^4}$為N；且$\mathbf{P^1}$、$\mathbf{P^2}$及$\mathbf{P^5}$中之各者獨立地選自由CH及$\mathbf{CR^c}$組成之群。

15. 如條項1或2之化合物，其中$\mathbf{P^3}$為$\mathbf{CR^7}$；$\mathbf{P^4}$為N；$\mathbf{P^1}$為N；且$\mathbf{P^2}$及$\mathbf{P^5}$中之各者獨立地選自由CH及$\mathbf{CR^c}$組成之群。

16. 如條項1或2之化合物，其中$\mathbf{P^3}$為$\mathbf{CR^7}$；$\mathbf{P^4}$為N；$\mathbf{P^5}$為N；且$\mathbf{P^2}$及$\mathbf{P^1}$中之各者獨立地選自由CH及$\mathbf{CR^c}$組成之群；或

其中$\mathbf{P^3}$為$\mathbf{CR^7}$；$\mathbf{P^4}$及$\mathbf{P^2}$為N；且$\mathbf{P^1}$、及$\mathbf{P^5}$中之各者獨立地選自由CH及$\mathbf{CR^c}$組

成之群。

17. 如條項1或2之化合物，其中P^3為CR^7；且P^1、P^2、P^4及P^5中之各者獨立地選自由CH及CR^c組成之群。

18. 如條項1或2之化合物，其中P^3為CR^7；P^1為N；且P^2、P^4及P^5中之各者獨立地選自由CH及CR^c組成之群。

19. 如條項1至6中任一項之化合物，其中P^4為CR^7。

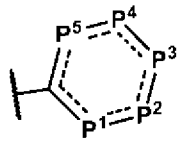
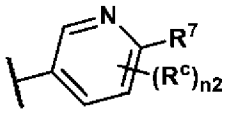
20. 如條項19之化合物，其中P^1、P^2、P^3及P^5中之各者獨立地選自由以下組成之群：N、CH及CR^c。

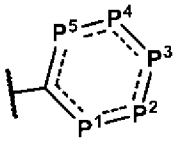
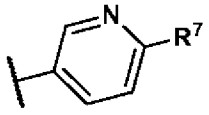
21. 如條項19或20之化合物，其中P^1、P^2、P^3及P^5中之各者獨立地選自由以下組成之群：CH及CR^c。

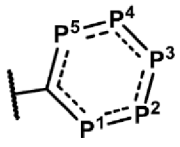
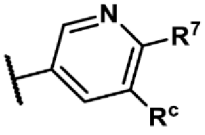
22. 如條項19或20之化合物，其中P^1、P^2、P^3及P^5中之一者為N；且P^1、P^2、P^3及P^5中之其餘各者獨立地選自由CH及CR^c組成之群。

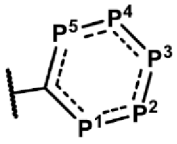
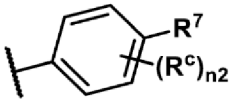
23. 如條項1至2、19至20或22中任一項之化合物，其中P^4為CR^7；P^3為N；且P^1、P^2及P^5中之各者獨立地選自由CH及CR^c組成之群。

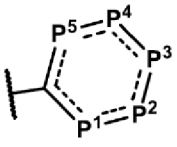
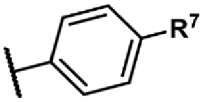
24. 如條項1至2、19至20或22中任一項之化合物，其中P^4為CR^7；P^2為N；且P^1、P^3及P^5中之各者獨立地選自由CH及CR^c組成之群。

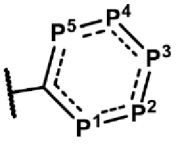
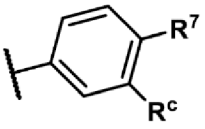
25. 如條項1或2之化合物，其中  部分具有下式：  ，其中**n2**為0、1或2。

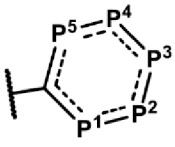
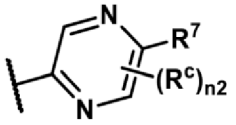
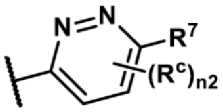
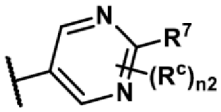
26. 如條項1至2或25中任一項之化合物，其中  部分具有下式：  。

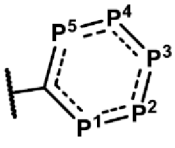
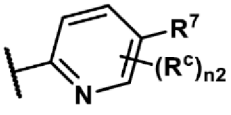
27. 如條項1至2或25中任一項之化合物，其中  部分具有下式：  。

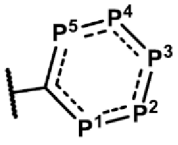
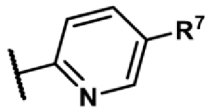
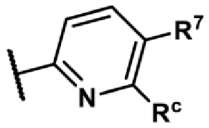
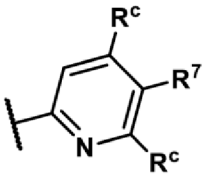
28. 如條項1或2之化合物，其中  部分具有下式：  ，其中**n2**為0、1或2。

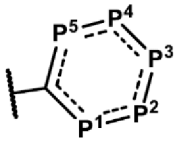
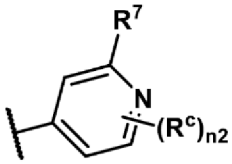
29. 如條項1至2或28中任一項之化合物，其中  部分具有下式：  。

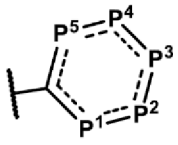
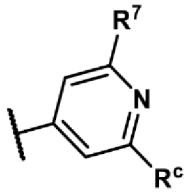
30. 如條項1至2或28中任一項之化合物，其中  部分具有下式：  。

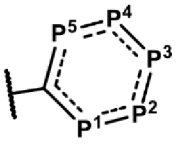
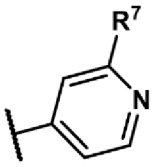
31. 如條項1或2之化合物，其中  部分具有下式：  、  或  ，其中**n2**為0、1或2。

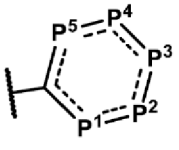
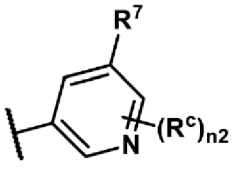
32. 如條項1或2之化合物，其中  部分具有下式：  ，其中**n2**為0、1或2。

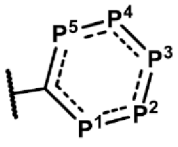
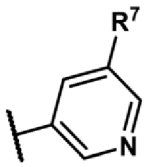
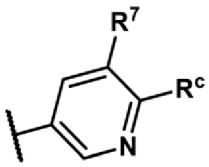
33. 如條項1至2或32中任一項之化合物，其中  部分具有下式：  、  或  。

34. 如條項1或2之化合物，其中  部分具有下式：  ，其中**n2**為0、1或2。

35. 如條項1至2或34中任一項之化合物，其中  部分具有下式：  。

36. 如條項1至2或34中任一項之化合物，其中  部分具有下式：  。

37. 如條項1或2之化合物，其中  部分具有下式：  。

38. 如條項1至2或37中任一項之化合物，其中  部分具有下式：  或  。

39. 如條項1之化合物，其中P^1、P^2、P^3、P^4及P^5係根據(BB)定義。

40. 如條項1或39之化合物，其中P^3為CR^7或NR^7；且P^2、P^4及P^5中之各者獨立地選自由以下組成之群：O、S、N、NH、NR^d、CH及CR^c，其限制條件為P^2、P^3、P^4及P^5中之1-3者為O、S、N、NH、NR^d或NR^7。

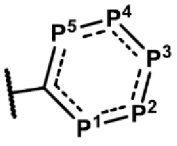
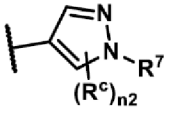
41. 如條項1或39至40中任一項之化合物，其中P^3為NR^7；且P^2、P^4及P^5中之各者獨立地選自由以下組成之群：O、S、N、NH、NR^d、CH及CR^c。

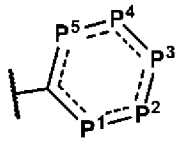
42. 如條項1或39至41中任一項之化合物，其中P^3為NR^7；且P^2、P^4及P^5中之各者獨立地選自由以下組成之群：N、CH及CR^c。

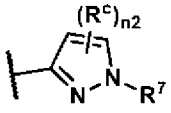
43. 如條項1或39至42中任一項之化合物，其中P^3為NR^7；P^2為CH或CR^c，諸如CH；P^4為N；且P^5為CH或CR^c，諸如CH。

44. 如條項1或39至42中任一項之化合物，其中P^3為NR^7；P^2為N；P^4為CH或CR^c，諸如CH；且P^5為CH或CR^c，諸如CH。

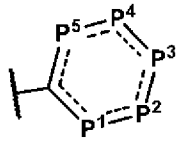
45. 如條項1或39至42中任一項之化合物，其中P^3為NR^7；P^2為CH或CR^c，諸如C；P^4為CH或CR^c，諸如CH；且P^5為N。

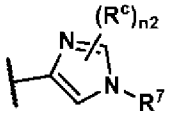
46. 如條項1或39之化合物，其中  部分具有下式：  ，其中**n2**為0或1，諸如0。

47. 如條項1或39之化合物，其中  部分具有下式：



，其中**n2**為0或1，諸如0。

48. 如條項1或39之化合物，其中  部分具有下式：



，其中**n2**為0或1，諸如0。

49. 如條項1至48中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^7}$為$\mathbf{R^8}$。

50. 如條項1至49中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：

（**a**）C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其各自視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代；及

（**b**）3-12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基或雜環烯基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

51. 如條項1至50中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：

（**a**）C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其各自經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代；及

（**b**）3-12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基或雜環烯基環之一或多個環碳原子經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

52. 如條項1至51中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其各自經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代。

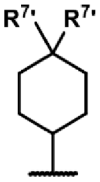
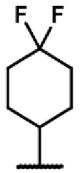
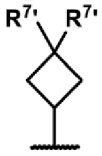
53. 如條項1至52中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為C_{4-10}環烷基或C_{4-10}環烯基，其各自經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

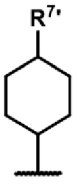
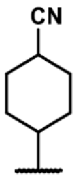
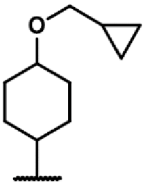
54. 如條項1至53中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為C_{4-8}環烷基或C_{4-8}環烯基，其各自經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

55. 如條項1至54中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為C_{4-8}環烷基，其經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

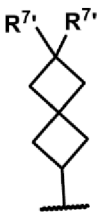
56. 如條項1至55中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為C_{4-8}環烷基，其經1-3個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

57. 如條項1至56中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為經1-3個（例如1或2個）$\mathbf{R^{7'}}$取代之環己基；或其中$\mathbf{R^8}$為經1-3個（例如1或2個）$\mathbf{R^{7'}}$取代之環丁基。

58. 如條項1至57中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為  （例如  ）或  （例如 ）。

59. 如條項1至57中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為  （例如  或  ）。

60. 如條項1至52中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為螺環C_{6-12}環烷基，其經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

61. 如條項1至52或60中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為  （例如

)。

62. 如條項1至51中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為3-12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基或雜環烯基環之一或多個環碳原子經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

63. 如條項1至51或62中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為4-10個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基或雜環烯基環之一或多個環碳原子經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

64. 如條項1至51或62至63中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為4-8個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基或雜環烯基環之一或多個環碳原子經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

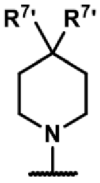
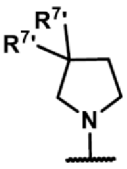
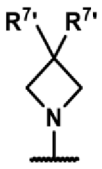
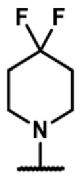
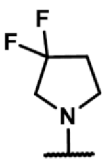
65. 如條項1至51或62至64中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為4-8個環原子之雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

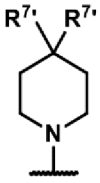
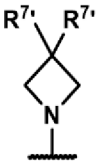
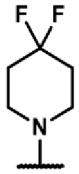
66. 如條項1至51或62至65中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為4-6個環原子之雜環基，其中1-2個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子經1-3個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

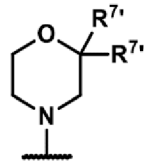
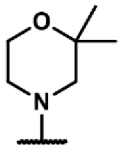
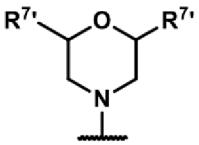
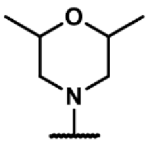
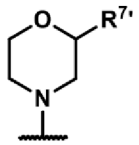
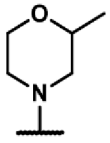
67. 如條項1至51或62至66中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$選自由以下組成

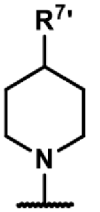
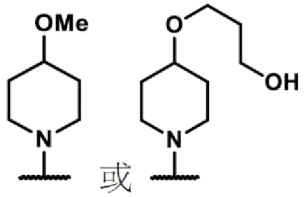
之群：氮雜環丁基、氧雜環丁基、吡咯啶基、四氫呋喃基、二氧雜環己烷基（例如1,3-二氧雜環己烷基）、哌啶基、哌啡基、嗎啉基及四氫哌喃基，其各自經1-3個（例如1或2個）獨立選擇之**R$^{7'}$**取代。

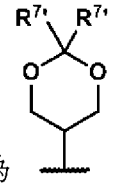
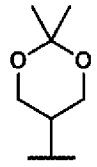
68. 如條項1至51或62至67中任一項之化合物，其中**R^{8}**選自由以下組成之群：氮雜環丁基、吡咯啶基、嗎啉基及哌啶基，其各自經1-3個（例如1或2個）獨立選擇之**R$^{7'}$**取代。

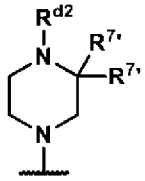
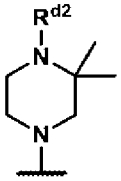
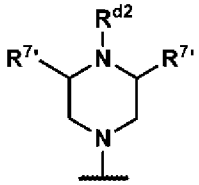
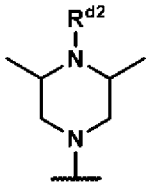
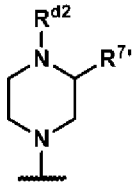
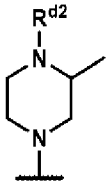
69. 如條項1至51或62至68中任一項之化合物，其中**R^{8}**選自由以下組成之群：  、  及  （例如  、  及 ）。

70. 如條項1至51或62至69中任一項之化合物，其中**R^{8}**選自由以下組成之群：  及  （例如  及 ）。

71. 如條項1至51或62至68中任一項之化合物，其中**R^{8}**選自由以下組成之群：  （例如  ）、  （例如  ）及  （例如  ）。

72. 如條項1至51或62至68中任一項之化合物，其中**R^{8}**選自由以下組成之群：  （例如  ）及 （例如 ，其中**R$^{7'}$**為C_{1-4}鹵烷基，諸如-CF_3）。

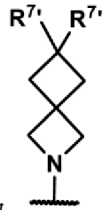
73. 如條項1至51或62至67中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為  （例如  ）。

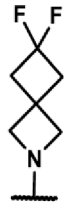
74. 如條項1至51或62至67中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：  （例如  ）、  （例如  ）及  （例如  ），其中$\mathbf{R^{d2}}$為H或$\mathbf{R^d}$。

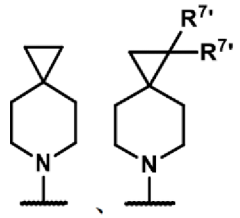
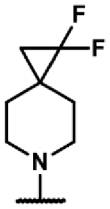
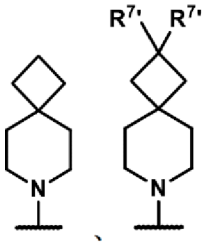
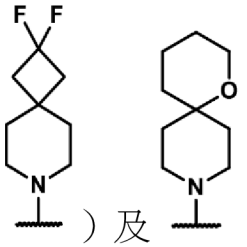
75. 如條項1至50中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為6-12個環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

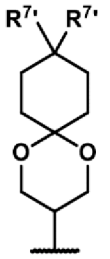
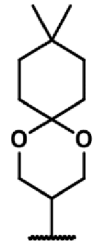
76. 如條項1至50或75中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：2-氮雜螺[3.3]庚基、1-氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一烷基、6-氮雜螺[2.5]辛基、1,5-二氧雜螺[5.5]十一烷基、7-氮雜螺[3.5]壬基及2,6-二氮雜螺[3.3]庚基，其各自在一或多個環碳原子處視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代，其中環氮視情況經$\mathbf{R^d}$取代。

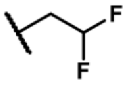
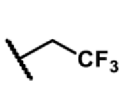
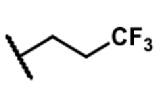
77. 如條項1至50或75至76中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：2-氮雜螺[3.3]庚基、1-氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一烷基及6-氮雜螺[2.5]辛基，其各自在一或多個環碳原子處視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

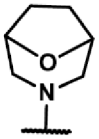
78. 如條項1至51或75至77中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為  ，諸如：

 。

79. 如條項1至51或75至76中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：  、  （例如）、  、  （例如）及。

80. 如條項1至51或75至76中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為  （例如  ）。

81. 如條項1至51或75至76中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為 ，視情況其中$\mathbf{R^d}$為視情況經1-3個各自獨立地選自由鹵基、C_{1-3}烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基組成之群的取代基取代之C_{1-6}烷基，諸如其中$\mathbf{R^d}$為經1-3個獨立選擇之鹵基（例如  、  或  ）取代之C_{2-4}烷基。

82. 如條項1至50中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為6-12個環原子之橋連雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代，諸如其中$\mathbf{R^8}$為  ，其視情況在一或多個環碳原子處經1-2個$\mathbf{R^{7'}}$取代。

83. 如條項1至50中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其未經取代。

84. 如條項83之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為C_{3-8}（例如C_{3-5}或C_{7-8}）單環環烷基，其未經取代。

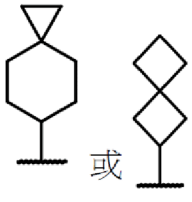
85. 如條項84之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為未經取代之C_{4-6}單環環烷基。

86. 如條項1至50或85中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為環丁基或環戊基。

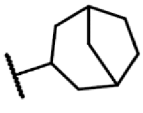
87. 如條項1至50或85中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為環己基。

88. 如條項1至50中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為未經取代之C_{7-12}雙環環烷基。

89. 如條項1至50或88中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為未經取代之C_{7-12}螺環環烷基。

90. 如條項1至50或88至89中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為  。

91. 如條項1至50或88中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為未經取代之C_{7-12}橋連環烷基。

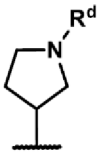
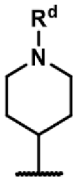
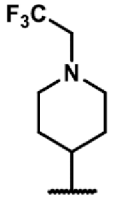
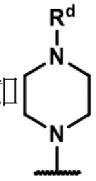
92. 如條項1至50、88或91中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為  。

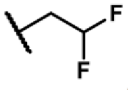
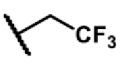
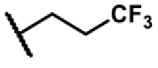
93. 如條項1至50中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為3-12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$。

94. 如條項1至50或93中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為3-8個環原子之單環雜環基，其中1-2個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$。

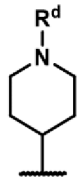
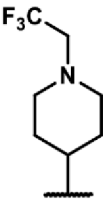
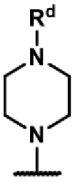
95. 如條項1至50或93至94中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：氮雜環丁基、氧雜環丁基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、哌啶基、哌啡基、嗎啉基、氮雜卓基及氧雜環庚基，其中環氮原子視情況經$\mathbf{R^d}$取代。

96. 如條項1至50或93至95中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為氮雜環丁基、吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、嗎啉基或氧雜環庚基，其中環氮原子視情況經$\mathbf{R^d}$取代，諸如其中$\mathbf{R^8}$為吡咯啶基、哌啶基或哌啡基，其中環氮原子經$\mathbf{R^d}$取代。

97. 如條項1至50或93至96中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為氮雜環丁基（例如 ）、吡咯啶基（例如  ）、哌啶基（例如  ，諸如  ）或哌啡基（例如  ），其中環氮原子經$\mathbf{R^d}$取代，

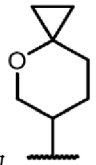
視情況其中$\mathbf{R^d}$為視情況經1-3個各自獨立地選自由鹵基、C_{1-3}烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基組成之群的取代基取代之C_{1-6}烷基，諸如其中$\mathbf{R^d}$為經1-3個獨立選擇之鹵基（例如  、  或  ）取代之C_{2-4}烷基。

98. 如條項1至50或93至97中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為哌啶基（例如

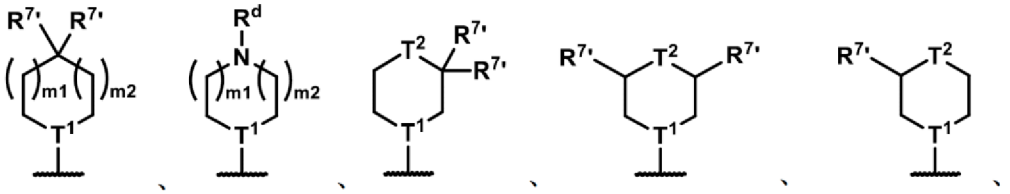
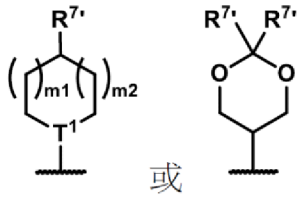
 ，諸如  ）或哌啉基（例如  ），其中環氮原子經**R**^{d}取代，

視情況其中**R**^{d}為視情況經1-3個各自獨立地選自由鹵基、C_{1-3}烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基組成之群的取代基取代之C_{1-6}烷基，諸如其中**R**^{d}為經1-3個獨立選擇之鹵基（例如 ）取代之C_{2-4}烷基。

99. 如條項1至50中任一項之化合物，其中**R**^{8}為7-12個環原子之雙環或多環雜環基或雜環烯基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(**R**^{d})、O及S(O)$_{0-2}$。

100. 如條項1至50或99中任一項之化合物，其中**R**^{8}為7-12個環原子之雙環或多環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(**R**^{d})、O及S(O)$_{0-2}$，諸如其中**R**^{8}為  。

101. 如條項1至50中任一項之化合物，其中**R**^{8}選自由以下組成之群：

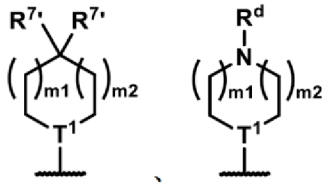
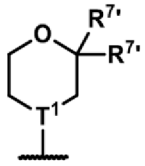
-  、  或，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2；**T**^{1}為CH或N；且**T**^{2}為CH_2、NH、N**R**^{d}或O；
- 6-12個環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R**^{d})、O及S(O)$_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之**R**$^{7'}$取代；及

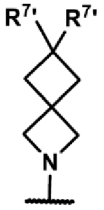
● 螺環C_{6-12}環烷基，其視情況經1-4個獨立選擇之**R$^{7'}$**取代，

視情況其中各**R$^{7'}$**獨立地選自由以下組成之群：C_{1-3}烷基；C_{1-3}鹵烷基；及鹵基，諸如其中各**R$^{7'}$**獨立地選自由甲基、CF_3及-F組成之群；且

視情況其中**R^{d}**為視情況經1-3個獨立選擇之鹵基（諸如-F）取代之C_{1-6}烷基，諸如C_{2-4}烷基。

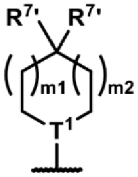
102. 如條項1至50或101中任一項之化合物，其中**R^{8}**選自由以下組成之群：

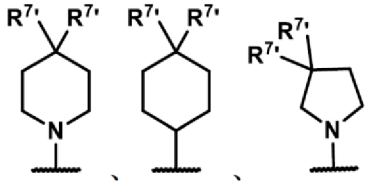
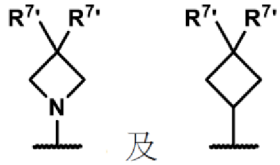
●  、或  、，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2，且**T^{1}**為CH或N；及

● 6-12個環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R^{d}**)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之**R$^{7'}$**取代，諸如：  ；

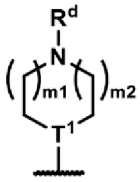
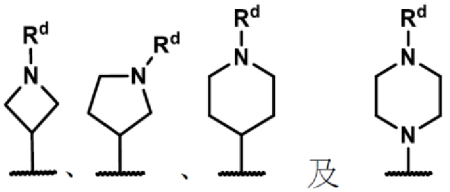
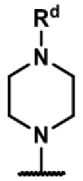
視情況其中各**R$^{7'}$**獨立地選自由C_{1-3}烷基及鹵基組成之群，諸如其中各**R$^{7'}$**獨立地選自由甲基及-F組成之群；且

視情況其中**R^{d}**為視情況經1-3個獨立選擇之鹵基（諸如-F）取代之C_{1-6}烷基，諸如C_{2-4}烷基。

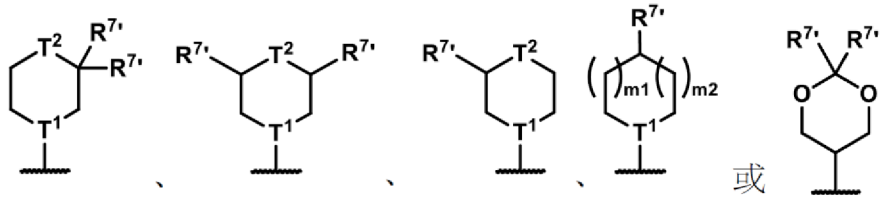
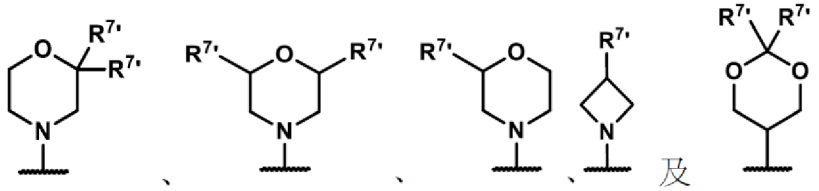
103. 如條項1至50或101至102中任一項之化合物，其中**R^{8}**為  ，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2，且**T^{1}**為CH或N，諸如：

其中**R⁸**選自由以下組成之群：  、  及；

視情況其中各**R⁷'**獨立地選自由以下組成之群：C_{1-3}烷基；C_{1-3}鹵烷基；及鹵基，諸如其中各**R⁷'**獨立地選自由甲基、CF_3及-F組成之群，諸如其中各**R⁷'**為獨立選擇之鹵基，諸如-F。

104. 如條項1至50或101至102中任一項之化合物，其中**R⁸**為  ，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2，且**T¹**為CH或N，諸如：其中**R⁸**選自由以下組成之群：  及  ；

視情況其中**Rᵈ**為視情況經1-3個獨立選擇之鹵基（諸如-F）取代之C_{1-6}烷基，諸如C_{2-4}烷基。

105. 如條項1至50或101中任一項之化合物，其中**R⁸**選自由以下組成之群：  或，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2；**T¹**為CH或N；且**T²**為CH_2、NH、N**Rᵈ**或O；諸如：其中**R⁸**選自由以下組成之群：  及；

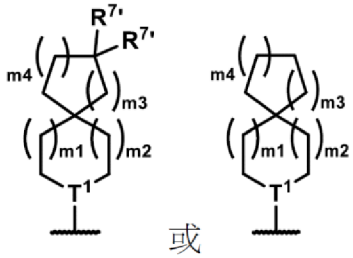
視情況其中各**R**$^{7'}$獨立地選自由C_{1-3}烷基及C_{1-3}鹵烷基組成之群。

106. 如條項1至50或101中任一項之化合物，其中**R**^{8}選自由以下組成之群：

- 6-12個環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R**^{d})、O及S(O)$_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之**R**$^{7'}$取代；及
- 螺環C_{6-12}環烷基，其視情況經1-4個獨立選擇之**R**$^{7'}$取代；

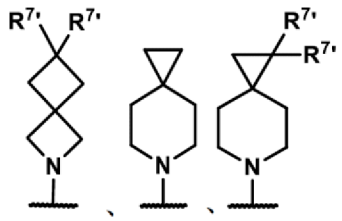
視情況其中各**R**$^{7'}$獨立地選自由以下組成之群：C_{1-3}烷基；C_{1-3}鹵烷基；及鹵基，諸如其中各**R**$^{7'}$獨立地選自由甲基、CF_3及-F組成之群。

107. 如條項1至50、101或106中任一項之化合物，其中**R**^{8}為

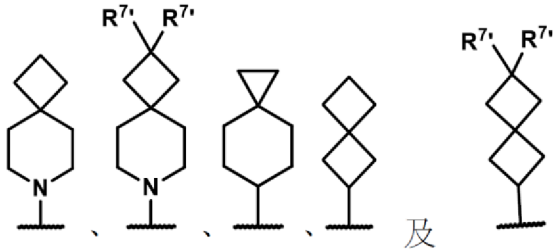


或 ，其中**m1**、**m2**、**m3**及**m4**獨立地為0、1或2，其限制條件為**m1+m2+m3+m4** ≤ 6，且**T**^{1}為CH或N，諸如：

其中**R**^{8}選自由以下組成之群：



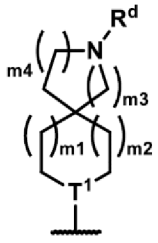
、



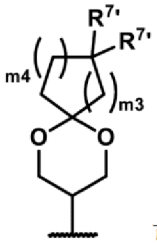
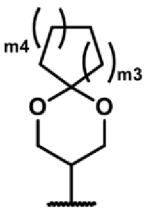
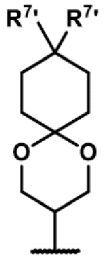
、 、 、 及 ；

視情況其中各**R**$^{7'}$獨立地選自由以下組成之群：C_{1-3}烷基；C_{1-3}鹵烷基；及鹵基，諸如其中各**R**$^{7'}$獨立地選自由甲基、CF_3及-F組成之群，諸如：其中各**R**$^{7'}$

為獨立選擇之鹵基，諸如-F。

108. 如條項1至50、101至102或106中任一項之化合物，其中**R[8]**為  ，其中**m1**、**m2**、**m3**及**m4**獨立地為0、1或2，其限制條件為**m1+m2+m3+m4** ≤ 6，且**T[1]**為CH或N，諸如：其中**R[8]**為 ；

視情況其中**R[d]**為視情況經1-3個獨立選擇之鹵基（諸如-F）取代之C_{1-6}烷基，諸如C_{2-4}烷基。

109. 如條項1至50、101至102或106中任一項之化合物，其中**R[8]**為  或  ，其中**m3**及**m4**獨立地為0、1或2，其限制條件為**m3+m4** ≤ 4，諸如：其中**R[8]**為  ；

視情況其中各**R[7']**獨立地選自由以下組成之群：C_{1-3}烷基；C_{1-3}鹵烷基；及鹵基，諸如其中各**R[7']**獨立地選自由甲基、CF_3及-F組成之群，諸如：其中各**R[7']**為獨立選擇之鹵基，諸如-F。

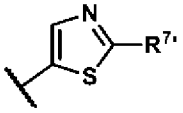
110. 如條項1至49中任一項之化合物，其中**R[8]**為5-12個環原子之雜芳基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R[d]**)、O及$S(O)_{0-2}$組成之

群的雜原子，且其中雜芳基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

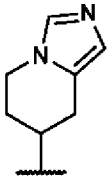
111. 如條項1至49或110中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為5-6個環原子之雜芳基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜芳基環之一或多個環碳原子經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

112. 如條項1至49或110至111中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為5個環原子之雜芳基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜芳基環之一或多個環碳原子視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

113. 如條項1至49或110至112中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、三唑基，其各自視情況在一或多個環碳原子處經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代且視情況在環氮原子處經一個$\mathbf{R^d}$取代。

114. 如條項1至49或110至113中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代之噻唑基（例如  ）。

115. 如條項1至49或110中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為7-12個環原子之雙環雜芳基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜芳基環之一或多個環碳原子經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

116. 如條項1至49、110或115中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為  。

117. 如條項1至49中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為視情況經1-4個獨立選擇

之$\mathbf{R^{7'}}$取代之C_{6-10}芳基。

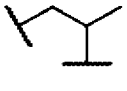
118. 如條項117中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代之苯基（例如未經取代之苯基）。

119. 如條項1至48中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^7}$為$\mathbf{-L^3-R^9}$。

120. 如條項1至48或119中任一項之化合物，其中$\mathbf{-L^3}$為-O-。

121. 如條項1至48或119中任一項之化合物，其中$\mathbf{-L^3}$為-NH-。

122. 如條項1至48或119中任一項之化合物，其中$\mathbf{-L^3}$為-S-或$S(O)_{1-2}$。

123. 如條項1至48或119中任一項之化合物，其中$\mathbf{-L^3}$選自由以下組成之群 ：C(=O)NH、NHC(=O)、C(=O)O、OC(=O)、C(=O)、$NHS(O)_2$及$S(O)_2NH$；或其中$\mathbf{-L^3}$為C_{1-4}伸烷基，諸如CH_2或  ，其中***aa***為與$\mathbf{R^9}$之連接點。

124. 如條項1至48或119至123中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^9}$選自由以下組成之群：

（**a**） C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其各自視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代，及

（**b**） 3-12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、$N(\mathbf{R^d})$、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基或雜環烯基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

125. 如條項1至48或119至124中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^9}$為C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其各自視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

126. 如條項1至48或119至125中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^9}$為C_{4-8}環烷基，其視情況經1-2個$\mathbf{R^{7'}}$取代。

127. 如條項1至48或119至126中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^9}$為環丁基、環戊基、環己基或螺[3.3]庚基，其各自視情況經1-2個$\mathbf{R^{7'}}$取代（例如未經取代）。

128. 如條項1至48或119至124中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^9}$為3-12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、$N(R^d)$、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基或雜環烯基環之一或多個環碳原子經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

129. 如條項1至48、119至124或128中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^9}$為4-8個環原子之雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、$N(\mathbf{R^d})$、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

130. 如條項1至48、119至124或128至129中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^9}$選自由以下組成之群：氮雜環丁基、氧雜環丁基、吡咯啶基、四氫呋喃基、哌啶基、哌啡基、嗎啉基及氮雜卓基，其各自視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代（例如未經取代）。

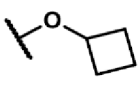
131. 如條項1至48中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^7}$為$\mathbf{L^3}$-$\mathbf{R^9}$；$\mathbf{L^3}$為-O-或-NH-；且$\mathbf{R^9}$選自由以下組成之群：

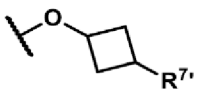
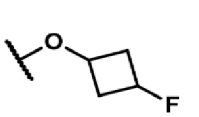
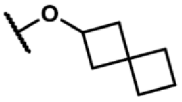
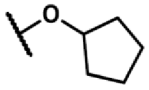
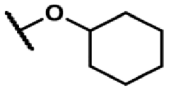
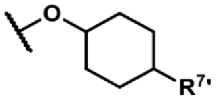
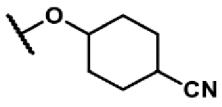
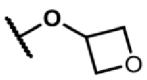
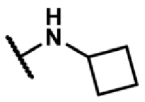
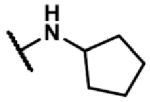
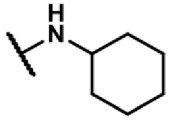
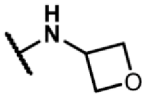
視情況經1-2個$\mathbf{R^{7'}}$取代之C_{4-8}環烷基；及

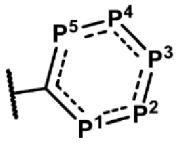
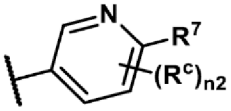
4-8個環原子之雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、$N(\mathbf{R^d})$、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

132. 如條項131之化合物，其中$\mathbf{R^7}$為$\mathbf{L^3}$-$\mathbf{R^9}$；$\mathbf{L^3}$為-O-或-NH-；且$\mathbf{R^9}$選自由以下組成之群：環丁基、環戊基、環己基及氧雜環丁基，其各自視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代（例如未經取代）。

133. 如條項131或132之化合物，其中$\mathbf{L^3}$為-O-。

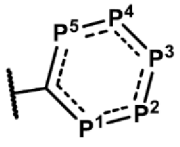
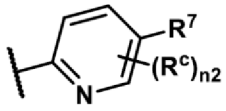
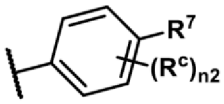
134. 如條項131至133中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^7}$為  、

 （例如  ）、  、  、  、  （例如  ）、  、  、  、  或  。

135. 如條項1或2之化合物，其中  部分具有下式：  ，其中**n2**為0、1或2；且$\mathbf{R^7}$為$\mathbf{R^8}$，其中$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：

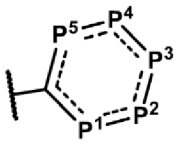
C_{4-8}環烷基，其視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代；及

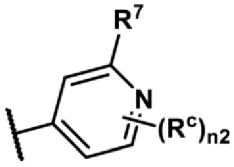
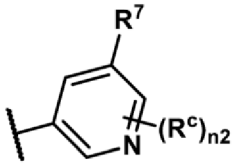
4-8個環原子之雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

136. 如條項1或2之化合物，其中  部分具有下式：  或  ，其中**n2**為0、1或2；且$\mathbf{R^7}$為$\mathbf{R^8}$，其中$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：

C_{4-8}環烷基，其視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代；及

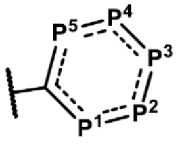
4-8個環原子之雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

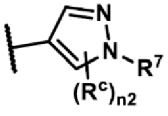
137. 如條項1或2之化合物，其中  部分具有下式：

 或  ，其中**n2**為0、1或2；且$\mathbf{R^7}$為$\mathbf{R^8}$，其中$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：

$C_{4\text{-}8}$環烷基，其視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代；及

4-8個環原子之雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0\text{-}2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

138. 如條項1或39之化合物，其中  部分具有下式：

 ，其中**n2**為0或1；且$\mathbf{R^7}$為$\mathbf{R^8}$，其中$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：

$C_{4\text{-}8}$環烷基，其視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代；及

4-8個環原子之雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0\text{-}2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

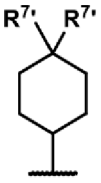
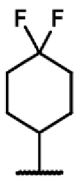
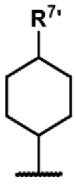
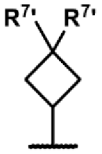
139. 如條項135至138中任一項之化合物，其中**n2**為0。

140. 如條項135至138中任一項之化合物，其中**n2**為1。

141. 如條項135至140中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^c}$位於$\mathbf{R^7}$之鄰位。

142. 如條項135至140中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^c}$位於$\mathbf{R^7}$之間位。

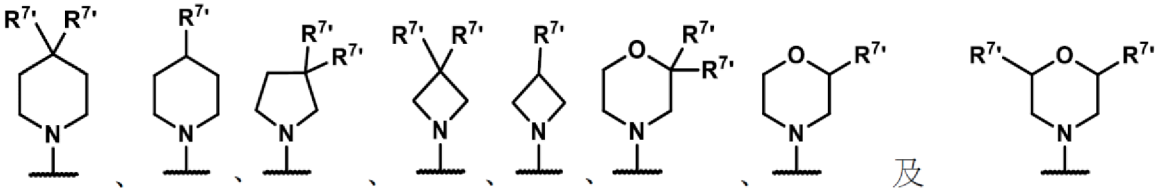
143. 如條項135至142中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^7}$為$\mathbf{R^8}$；且$\mathbf{R^8}$為$C_{4\text{-}8}$環烷基，其經1-3個$\mathbf{R^{7'}}$取代。

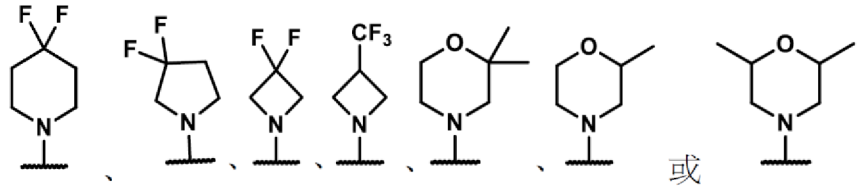
144. 如條項135至143中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為經1-3個$\mathbf{R^{7'}}$取代之環己基，諸如  （例如  ）或  ；或其中$\mathbf{R^8}$為經1-3個$\mathbf{R^{7'}}$取代之環丁基，諸如  ，諸如 。

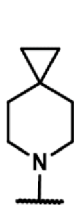
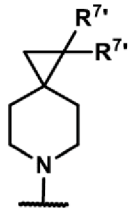
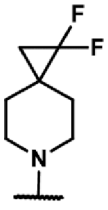
145. 如條項135至142中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^7}$為$\mathbf{R^8}$；且$\mathbf{R^8}$為4-8個環原子之雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代，諸如：

其中$\mathbf{R^8}$為4-6個環原子之雜環基，其中1-2個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子經1-3個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

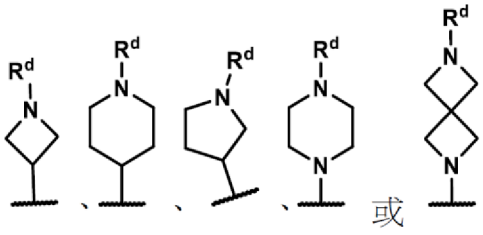
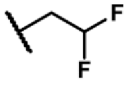
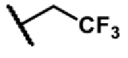
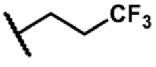
146. 如條項135至142或145中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：氮雜環丁基、氧雜環丁基、吡咯啶基、四氫呋喃基、哌啶基、哌啡基、嗎啉基及四氫哌喃基，其各自在一或多個環碳原子處經1-3個（例如1或2個）獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

147. 如條項135至142或145至146中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：氮雜環丁基、吡咯啶基、嗎啉基及哌啶基，其各自在一或多個環碳原子處經2-4個（例如2個）獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代，諸如其中$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：  及

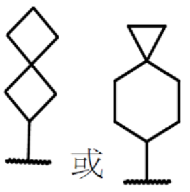
（例如  或 ）。

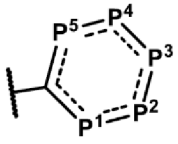
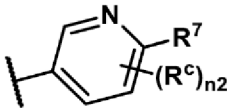
148. 如條項135至142中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為6-8個環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代，諸如： （例如 ）、  或  （例如  ）。

149. 如條項135至142中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為4-8個環原子之雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$，其限制條件為$\mathbf{R^8}$含有環N($\mathbf{R^d}$)基團。

150. 如條項135至142或149中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：氮雜環丁基、吡咯啶基、哌啶基、哌啡基及2,6-二氮雜螺[3.3]庚基，其中環氮原子經$\mathbf{R^d}$取代，諸如其中$\mathbf{R^8}$為  或 ，視情況其中$\mathbf{R^d}$為視情況經1-3個各自獨立地選自由鹵基、C$_{1-3}$烷氧基及C$_{1-3}$鹵烷氧基組成之群的取代基取代之C$_{1-6}$烷基，諸如其中$\mathbf{R^d}$為經1-3個獨立選擇之鹵基（例如  、  或  ）取代之C$_{2-4}$烷基。

151. 如條項135至142中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為未經取代之C$_{4-6}$單環環烷基（例如環戊基、環丁基或環己基）；或$\mathbf{R^8}$為未經取代之C$_{7-8}$雙環（例如螺

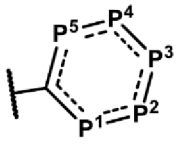
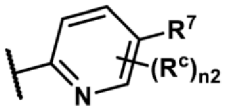
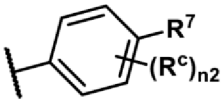
環）環烷基（例如  或 ）。

152. 如條項1或2之化合物，其中  部分具有下式：  ，其中**n2**為0、1或2；且$\mathbf{R^7}$為$\mathbf{-L^3-R^9}$，其中：

$\mathbf{L^3}$為-NH-或-O-；且$\mathbf{R^9}$選自由以下組成之群：

視情況經1-2個$\mathbf{R^{7'}}$取代之C_{4-8}環烷基；及

4-8個環原子之雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

153. 如條項1或2之化合物，其中  部分具有下式：  或  ，其中**n2**為0、1或2；且$\mathbf{R^7}$為$\mathbf{-L^3-R^9}$，其中：

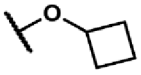
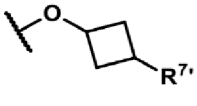
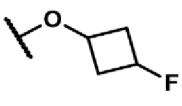
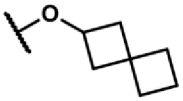
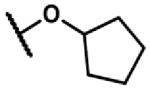
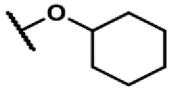
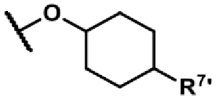
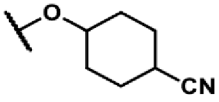
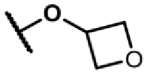
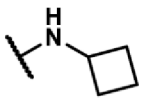
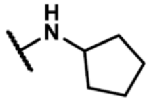
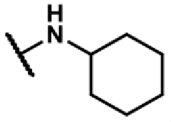
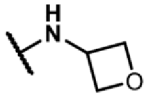
$\mathbf{L^3}$為-NH-或-O-；且$\mathbf{R^9}$選自由以下組成之群：

視情況經1-2個$\mathbf{R^{7'}}$取代之C_{4-8}環烷基；及

4-8個環原子之雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

154. 如條項152或153之化合物，其中$\mathbf{R^7}$為$\mathbf{L^3-R^9}$；$\mathbf{L^3}$為-O-或-NH-；且$\mathbf{R^9}$選自由以下組成之群：環丁基、環戊基、環己基及氧雜環丁基，其各自視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代（例如未經取代）。

155. 如條項152至154中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^3}$為-O-。

156. 如條項152至155中任一項之化合物，其中**R**[7]為  、  （例如  ）、  、  、  、  （例如  ）、  、  、  、  或  。

157. 如條項1至156中任一項之化合物，其中各**R**[7']當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-OH、視情況經**R**[a]取代之-C_{1-4}烷基、-C_{1-4}鹵烷基、視情況經**R**[a]取代之-C_{1-6}烷氧基、-C_{1-6}鹵烷氧基、$S(O)_{1-2}(C_{1-4}$烷基)、-N**R'R''**、-$S(O)_{1-2}$(N**R'R''**)、-C_{1-4}硫代烷氧基、-C(=O)(C_{1-4}烷基)、-C(=O)O(C_{1-4}烷基)、-C(=O)OH及-C(=O)N(**R'**)(**R''**)。

158. 如條項1至157中任一項之化合物，其中各**R**[7']當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、視情況經**R**[a]取代之-C_{1-4}烷基、-C_{1-4}鹵烷基、視情況經**R**[a]取代之-C_{1-6}烷氧基、-C_{1-6}鹵烷氧基、$S(O)_{1-2}(C_{1-4}$烷基)、-N**R'R''**、-$S(O)_{1-2}$(N**R'R''**)、-C_{1-4}硫代烷氧基、-C(=O)(C_{1-4}烷基)、-C(=O)O(C_{1-4}烷基)及-C(=O)N(**R'**)(**R''**)。

159. 如條項1至158中任一項之化合物，其中各**R**[7']當存在時為獨立選擇之鹵基，諸如F。

160. 如條項1至158中任一項之化合物，其中各**R**[7']當存在時獨立地為C_{1-3}烷基，諸如甲基。

161. 如條項1至158中任一項之化合物，其中各**R**[7']當存在時為獨立選擇之C_{1-3}鹵烷基，諸如-CF_3。

162. 如條項1至158中任一項之化合物，其中在一次出現時，**R**[7']為視情況

經$\mathbf{R}^a$取代之-C_{1-4}烷基，諸如未經取代之C_{1-4}烷基（例如甲基、乙基、正丙基），或$\mathbf{R}^{7'}$為經$\mathbf{R}^a$取代之-C_{1-4}烷基（例如經OH或C_{3-6}環烷基取代之-C_{1-4}烷基）。

163. 如條項1至158中任一項之化合物，其中一次出現之$\mathbf{R}^{7'}$為-CN。

164. 如條項1至158中任一項之化合物，其中一次出現之$\mathbf{R}^{7'}$為視情況經$\mathbf{R}^a$取代之C_{1-6}烷氧基，諸如未經取代之C_{1-6}烷氧基（例如甲氧基）；或經$\mathbf{R}^a$取代之C_{1-6}烷氧基（例如經OH或C_{3-6}環烷基取代之-C_{1-4}烷氧基）。

165. 如條項162至164中任一項之化合物，其中每次其餘出現之$\mathbf{R}^{7'}$當存在時為獨立選擇之鹵基（例如-F）。

166. 如條項1至165中任一項之化合物，其中各$\mathbf{R}^c$當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；視情況經1-6個獨立選擇之$\mathbf{R}^a$取代之C_{1-10}烷基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-$S(O)_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；-$N\mathbf{R}^e\mathbf{R}^f$；-OH；-$S(O)_{1-2}$($N\mathbf{R}'\mathbf{R}''$)；-$C_{1-4}$硫代烷氧基；-$NO_2$；-C(=O)($C_{1-10}$烷基)；-C(=O)O($C_{1-4}$烷基)；-C(=O)OH；及-C(=O)N($\mathbf{R}'$)($\mathbf{R}''$)。

167. 如條項1至166中任一項之化合物，其中各$\mathbf{R}^c$當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；視情況經1-6個獨立選擇之-F或-Cl取代之C_{1-10}烷基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-$S(O)_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；及-C(=O)(C_{1-10}烷基)，諸如其中各$\mathbf{R}^c$獨立地為鹵基（例如-F或-Cl）、C_{1-4}烷基（例如CH_3）或CF_3。

168. 如條項1至167中任一項之化合物，其中$\mathbf{Q}$為NH。

169. 如條項1至167中任一項之化合物，其中$\mathbf{Q}$為N(C_{1-3}烷基)，其中該C_{1-3}烷基視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R}^a$取代（例如$\mathbf{Q}$為NMe或$NCH_2CH_2CH_2OH$）。

170. 如條項1至167中任一項之化合物，其中$\mathbf{Q}$為*-NH-(C_{1-3}伸烷基)-，其中星號表示與$\mathbf{W}$之連接點。

171. 如條項1至170中任一項之化合物，其中$\mathbf{W}$為C(=O)。

172. 如條項1至170中任一項之化合物，其中$\mathbf{W}$為$S(O)_2$、C(=S)或

C(=N$\mathbf{R^d}$)。

173. 如條項1至170中任一項之化合物，其中**W**為C(=C-NO_2)或C(=N-CN)。

174. 如條項1至173中任一項之化合物，其中$\mathbf{X^1}$為N$\mathbf{R^2}$。

175. 如條項1至174中任一項之化合物，其中$\mathbf{X^1}$為NH。

176. 如條項1至175中任一項之化合物，其中$\mathbf{X^2}$為C$\mathbf{R^5}$。

177. 如條項1至176中任一項之化合物，其中$\mathbf{X^2}$為CH。

178. 如條項1至173中任一項之化合物，其中$\mathbf{X^1}$為N$\mathbf{R^2}$；且$\mathbf{X^2}$為C$\mathbf{R^5}$。

179. 如條項1至173或178中任一項之化合物，其中$\mathbf{X^1}$為NH；且$\mathbf{X^2}$為CH。

180. 如條項1至179中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^{1a}}$、$\mathbf{R^{1b}}$、$\mathbf{R^{1c}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-6}烷基；C_{2-6}烯基；C_{2-6}炔基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-$S(O)_{1-2}$(C_{1-4}烷　基)；-S(O)(=NH)(C_{1-4}烷　基)；SF_5；-N$\mathbf{R^eR^f}$；-OH；-$S(O)_{1-2}$(N$\mathbf{R'R''}$)；-C_{1-4}硫代烷氧基；-NO_2；-C(=O)(C_{1-4}烷基)；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；及-C(=O)N(**R'**)(**R''**)。

181. 如條項1至180中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^{1a}}$、$\mathbf{R^{1b}}$、$\mathbf{R^{1c}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之各者為H。

182. 如條項1至180中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^{1a}}$、$\mathbf{R^{1b}}$、$\mathbf{R^{1c}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之1-2者不為H；且$\mathbf{R^{1a}}$、$\mathbf{R^{1b}}$、$\mathbf{R^{1c}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之其餘各者為H。

183. 如條項1至180或182中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^{1a}}$、$\mathbf{R^{1b}}$、$\mathbf{R^{1c}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之一者不為H；且$\mathbf{R^{1a}}$、$\mathbf{R^{1b}}$、$\mathbf{R^{1c}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之其餘各者為H。

184. 如條項1至180或182中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^{1a}}$、$\mathbf{R^{1b}}$、$\mathbf{R^{1c}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之兩者不為H；且$\mathbf{R^{1a}}$、$\mathbf{R^{1b}}$、$\mathbf{R^{1c}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之其餘各者為H。

185. 如條項1至184中任一項之化合物，其中R^{1a}為H或鹵基，諸如R^{1a}為H。

186. 如條項1至185中任一項之化合物，其中R^{1d}為H或鹵基，諸如R^{1d}為H。

187. 如條項1至186中任一項之化合物，其中R^{1b}為除H以外之獨立選擇之取代基，視情況其中R^{1a}、R^{1c}及R^{1d}中之各者為H。

188. 如條項1至186中任一項之化合物，其中R^{1b}及R^{1c}中之各者為除H以外之獨立選擇之取代基；且視情況其中R^{1a}及R^{1d}中之各者為H。

189. 如條項1至188中任一項之化合物，其中R^{1b}為鹵基，諸如-F、-Cl或-Br。

190. 如條項1至189中任一項之化合物，其中R^{1b}為-F或-Cl（例如-F）。

191. 如條項1至188中任一項之化合物，其中R^{1b}為視情況經1-2個R^{a}取代之C_{1-6}烷基，諸如未經取代之C_{1-6}烷基。

192. 如條項1至188中任一項之化合物，其中R^{1b}為C_{1-4}鹵烷基，諸如-CF_3或-CHF_2。

193. 如條項1至188中任一項之化合物，其中R^{1b}為-CN。

194. 如條項1至188中任一項之化合物，其中R^{1b}為-SF_5。

195. 如條項1至188中任一項之化合物，其中R^{1b}為C_{1-4}硫代烷氧基（例如SMe）。

196. 如條項1至188中任一項之化合物，其中R^{1b}為$S(O)_2(C_{1-4}$烷基)（例如$S(O)_2$Me）。

197. 如條項1至188中任一項之化合物，其中R^{1b}為C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}鹵烷氧基（例如$OCHF_2$）。

198. 如條項1至186或188至197中任一項之化合物，其中R^{1c}為鹵基（例

如-F）。

199. 如條項1至186或188至197中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^{1c}}$選自由C_{1-6}烷基及C_{1-4}鹵烷基組成之群。

200. 如條項1至186或188至197中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^{1c}}$選自由以下組成之群：C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基（例如$OCHF_2$）、-CN、$-SF_5$、C_{1-4}硫代烷氧基（例如SMe）及$S(O)_2(C_{1-4}$烷基)（例如$S(O)_2$Me）。

201. 如條項1至180中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^{1b}}$及$\mathbf{R^{1c}}$中之各者為獨立選擇之鹵基；且$\mathbf{R^{1a}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之各者為H。

202. 如條項201之化合物，其中$\mathbf{R^{1b}}$及$\mathbf{R^{1c}}$中之各者為-F。

203. 如條項1至180中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^{1c}}$為鹵基，諸如-F；$\mathbf{R^{1b}}$選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基（例如$OCHF_2$）、-CN、$-SF_5$、C_{1-4}硫代烷氧基（例如SMe）及$S(O)_2(C_{1-4}$烷基)（例如$S(O)_2$Me）；且$\mathbf{R^{1a}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之各者為H。

204. 如條項1至180中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^{1c}}$為H；且$\mathbf{R^{1b}}$為鹵基，諸如-F或-Cl，諸如-Cl；且$\mathbf{R^{1a}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之各者為H。

205. 如條項1至180中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^{1c}}$ is H; $\mathbf{R^{1b}}$選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基（例如$OCHF_2$）、-CN、$-SF_5$、C_{1-4}硫代烷氧基（例如SMe）及$S(O)_2(C_{1-4}$烷基)（例如$S(O)_2$Me）；且$\mathbf{R^{1a}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之各者為H。

206. 如條項1至205中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^{2}}$為H。

207. 如條項1至205中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^{2}}$選自由以下組成之群：

（**iii**）視情況經1-3個獨立選擇之$\mathbf{R^{a}}$取代之-C(O)(C_{1-6}烷基)；

（**iv**）視情況經1-3個獨立選擇之$\mathbf{R^{a}}$取代之-C(O)O(C_{1-4}烷基)；

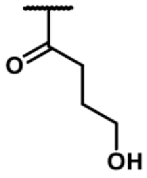
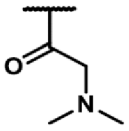
（**v**）-CON(**R'**)(**R''**)；

（**vi**）-$S(O)_{1-2}(NR'R'')$；及

（**vii**）視情況經1-3個獨立選擇之R^a取代之- $S(O)_{1-2}(C_{1-4}$烷基)。

208. 如條項207之化合物，其中R^2為視情況經1-3個獨立選擇之R^a取代之-$C(O)(C_{1-6}$烷基)。

209. 如條項208之化合物，其中R^2之各R^a取代基獨立地為-F、-Cl、-OH或-NR^eR^f。

210. 如條項208或209之化合物，其中R^2選自由以下組成之群：C(=O)Me、  及  。

211. 如條項207之化合物，其中R^2為視情況經1-3個獨立選擇之R^a取代之-$S(O)_{1-2}(C_{1-4}$烷基)（例如$S(O)_2Me$）。

212. 如條項1至205中任一項之化合物，其中R^2為-L^4-L^5-R^i。

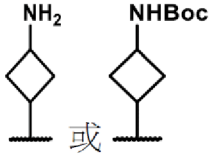
213. 如條項212之化合物，其中-L^4為鍵。

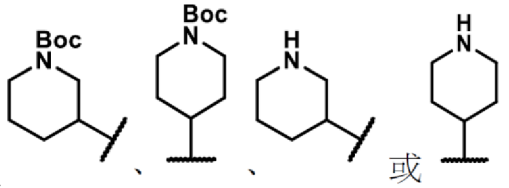
214. 如條項212之化合物，其中-L^4為C(=O)。

215. 如條項212之化合物，其中-L^4為$S(O)_2$。

216. 如條項212至215中任一項之化合物，其中-L^5為鍵。

217. 如條項212至215中任一項之化合物，其中-L^5為C_{1-4}伸烷基（例如C_{1-2}伸烷基）。

218. 如條項212至217中任一項之化合物，其中R^i選自由以下組成之群：（a）C_{3-8}環烷基，其視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；NR^eR^f；視情況經1-2個獨立選擇之R^a取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基（例如R^i為  ）；且

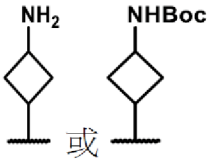
（b）雜環基，其中該雜環基具有3-8個環原子，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(**R**^{d})、O及S(O)$_{0-2}$，其中該雜環基視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N**R**^{e}**R**^{f}；視情況經1-2個獨立選擇之**R**^{a}取代之C$_{1-4}$烷基；C$_{1-4}$鹵烷基；氰基；C$_{1-4}$烷氧基；及C$_{1-4}$鹵烷氧基（例如**R**^{i}為  或）。

219. 如條項212至217中任一項之化合物，其中**R**^{i}選自由以下組成之群：（a）5-6個環原子之雜芳基，其中1-2個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(**R**^{d})、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜芳基環視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N**R**^{e}**R**^{f}；視情況經1-2個獨立選擇之**R**^{a}取代之C$_{1-4}$烷基；C$_{1-4}$鹵烷基；氰基；C$_{1-4}$烷氧基；及C$_{1-4}$鹵烷氧基（例如**R**^{i}為各自視情況經1-2個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之吡啶基、嘧啶基或吡唑基：鹵基；C$_{1-4}$烷基；C$_{1-4}$鹵烷基；氰基；C$_{1-4}$烷氧基；及C$_{1-4}$鹵烷氧基）；及

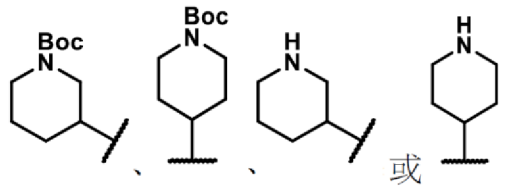
（b）C$_{6-10}$芳基，其視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N**R**^{e}**R**^{f}；視情況經1-2個獨立選擇之**R**^{a}取代之C$_{1-4}$烷基；C$_{1-4}$鹵烷基；氰基；C$_{1-4}$烷氧基；及C$_{1-4}$鹵烷氧基（例如視情況經1-2個獨立地選自以下之取代基取代之苯基：鹵基；C$_{1-4}$烷基；C$_{1-4}$鹵烷基；氰基；C$_{1-4}$烷氧基；及C$_{1-4}$鹵烷氧基）。

220. 如條項212之化合物，其中**R**^{2}為-**L**^{4}-**L**^{5}-**R**^{i}；**L**^{4}為鍵；**L**^{5}為鍵或C$_{1-4}$伸烷基；且**R**^{i}選自由以下組成之群：

（a）C$_{3-8}$環烷基，其視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N**R**^{e}**R**^{f}；視情況經1-2個獨立選擇之**R**^{a}取代之C$_{1-4}$烷基；C$_{1-4}$

鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基（例如 

）；

（b）雜環基，其中該雜環基具有3-8個環原子，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$，其中該雜環基視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N$\mathbf{R^eR^f}$；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基（例如（例如（例如 

）；

（c）5-6個環原子之雜芳基，其中1-2個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜芳基環視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N$\mathbf{R^eR^f}$；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基（例如各自視情況經1-2個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之吡啶基、嘧啶基或吡唑基：鹵基；C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基）；及

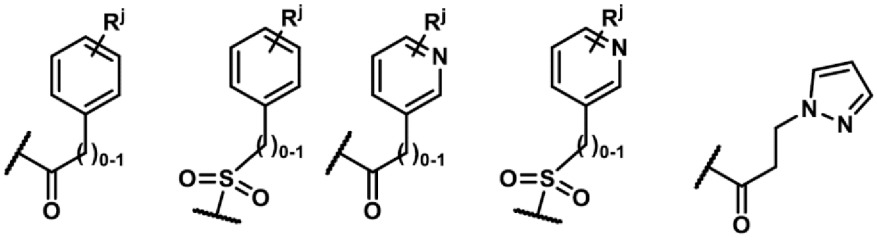
（d）C_{6-10}芳基，其視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N$\mathbf{R^eR^f}$；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基（例如視情況經1-2個獨立地選自以下之取代基取代之苯基：鹵基；C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基）。

221. 如條項212之化合物，其中$\mathbf{R^2}$為-$\mathbf{L^4}$-$\mathbf{L^5}$-$\mathbf{R^i}$；$\mathbf{L^4}$為C(=O)或S(O)$_2$；$\mathbf{L^5}$為鍵或C_{1-4}伸烷基；且$\mathbf{R^i}$選自由以下組成之群：

（c）5-6個環原子之雜芳基，其中1-2個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜芳基環視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N$\mathbf{R^eR^f}$；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C$_{1-4}$烷基；C$_{1-4}$鹵烷基；氰基；C$_{1-4}$烷氧基；及C$_{1-4}$鹵烷氧基（例如各自視情況經1-2個獨立地選自以下之取代基取代之吡啶基、嘧啶基或吡唑基：鹵基；C$_{1-4}$烷基；C$_{1-4}$鹵烷基；氰基；C$_{1-4}$烷氧基；及C$_{1-4}$鹵烷氧基）；及

（d）C$_{6-10}$芳基，其視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N$\mathbf{R^eR^f}$；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C$_{1-4}$烷基；C$_{1-4}$鹵烷基；氰基；C$_{1-4}$烷氧基；及C$_{1-4}$鹵烷氧基（例如視情況經1-2個獨立地選自以下之取代基取代之苯基：鹵基；C$_{1-4}$烷基；C$_{1-4}$鹵烷基；氰基；C$_{1-4}$烷氧基；及C$_{1-4}$鹵烷氧基）。

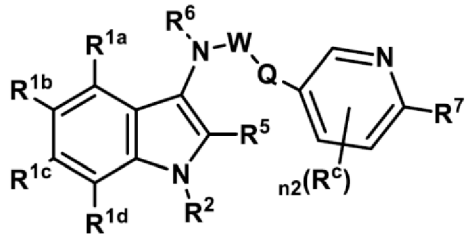
222. 如條項221化合物，其中$\mathbf{R^2}$選自由以下組成之群：



，其中$\mathbf{R^j}$為H；鹵基；C$_{1-4}$烷基；C$_{1-4}$鹵烷基；氰基；C$_{1-4}$烷氧基；或C$_{1-4}$鹵烷氧基。

223. 如條項1至222中任一項化合物，其中$\mathbf{R^5}$為H。

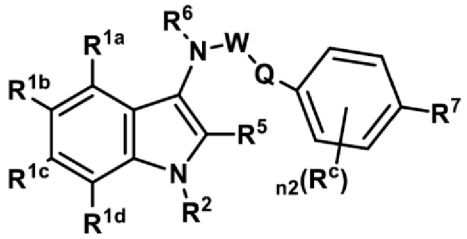
224. 如條項1之化合物，其中化合物為式**(I-1)**化合物：



(I-1)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：**n2**為0、1或2。

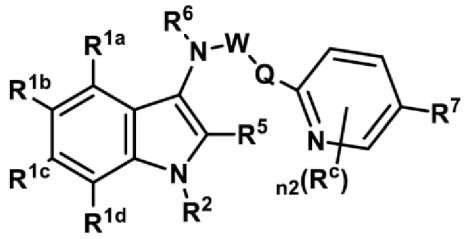
225. 如條項1之化合物，其中化合物為式**(I-2)**化合物：



(I-2)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：**n2**為0、1或2。

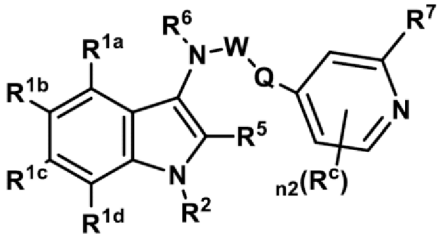
226. 如條項1之化合物，其中化合物為式**(I-3)**化合物：



(I-3)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：**n2**為0、1或2。

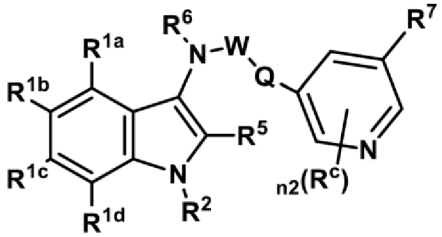
227. 如條項1之化合物，其中化合物為式**(I-4)**化合物：



(I-4)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：**n2**為0、1或2。

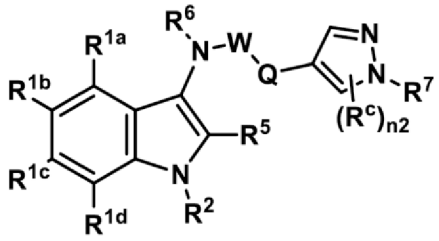
228. 如條項1之化合物，其中化合物為式**(I-5)**化合物：



(I-5)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：**n2**為0、1或2。

229. 如條項1之化合物，其中化合物為式**(I-6)**化合物：



(I-6)

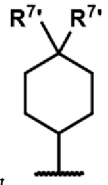
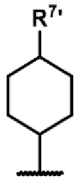
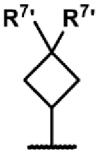
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：**n2**為0或1。

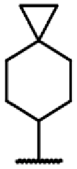
230. 如條項224至229中任一項化合物，其中$\mathbf{R^7}$為$\mathbf{-R^8}$。

231. 如條項224至230中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其各自視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

232. 如條項224至231中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為C_{4-8}環烷基，其經1-3個$\mathbf{R^{7'}}$取代。

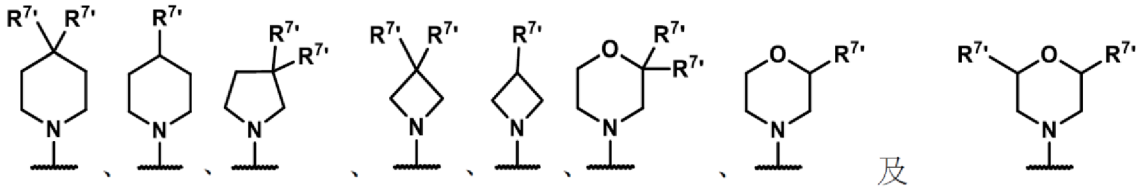
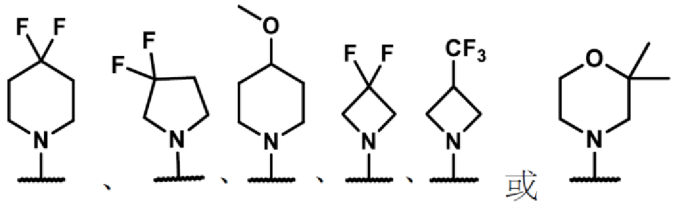
233. 如條項224至232之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為經1-3個$\mathbf{R^{7'}}$取代之環己基；或其中$\mathbf{R^8}$為經1-3個$\mathbf{R^{7'}}$取代之環丁基。

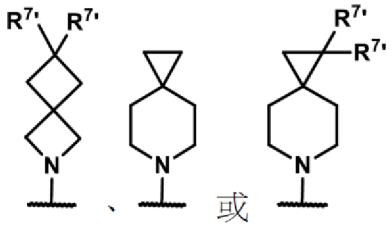
234. 如條項224至233中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為  （例如 ）或  ；或其中$\mathbf{R^8}$為  ，諸如 。

235. 如條項224至231中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為未經取代之C_{4-6}單環環烷基（例如環戊基、環丁基或環己基）；或$\mathbf{R^8}$為未經取代之C_{7-8}雙環（例如螺環）環烷基（例如 或  ）。

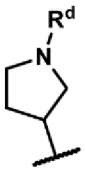
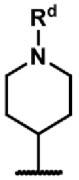
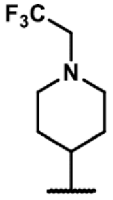
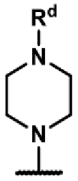
236. 如條項224至230中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為4-12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基或雜環烯基環之一或多個環碳原子經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

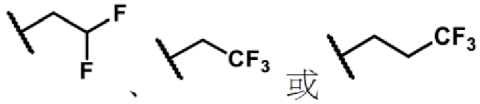
237. 如條項224至230或236中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為4-8個環原子之雜環基，其中1-2個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子經1-3個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代，諸如：

其中$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：氮雜環丁基、氧雜環丁基、吡咯啶基、四氫呋喃基、哌啶基、哌啡基、嗎啉基及四氫哌喃基，其各自在一或多個環碳原子處經1-3個（例如2個）獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代（例如$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：  （例如  ））。

238. 如條項224至230中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為6-12個（諸如6-8個）環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代，諸如：  ，視情況其中各$\mathbf{R^{7'}}$為獨立選擇之鹵基，諸如-F。

239. 如條項224至230中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為3-8個環原子之單環雜環基，其中1-2個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$，視情況其中$\mathbf{R^8}$含有環N($\mathbf{R^d}$)基團。

240. 如條項224至230或239中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為氮雜環丁基（例如 ）、氧雜環丁基、吡咯啶基（例如  ）、四氫呋喃基、四氫哌喃基、哌啶基（例如  ，諸如  ）、哌咔基（例如  ）、嗎啉基、氮雜卓基及2,6-二氮雜螺[3.3]庚基（例如 ），其中環氮原子經$\mathbf{R^d}$取代，

視情況其中$\mathbf{R^d}$為視情況經1-3個各自獨立地選自由鹵基、C$_{1-3}$烷氧基及C$_{1-3}$鹵烷氧基組成之群的取代基取代之C$_{1-6}$烷基，諸如其中$\mathbf{R^d}$為經1-3個獨立選擇之鹵基（例如  ）取代之C$_{2-4}$烷基。

241. 如條項224至230中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^7}$為-$\mathbf{L^3}$-$\mathbf{R^9}$。

242. 如條項224至230或241中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^3}$為-O-。

243. 如條項224至230及241中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^3}$為-NH-。

244. 如條項241至243中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^9}$為C$_{3-12}$環烷基或C$_{3-12}$環烯基，其各自視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

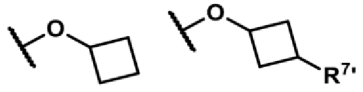
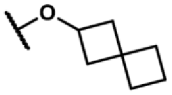
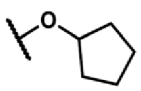
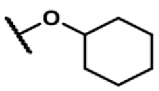
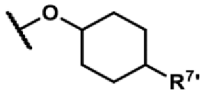
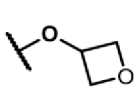
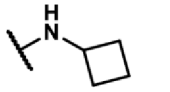
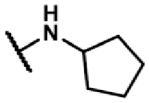
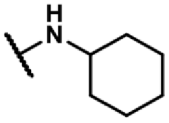
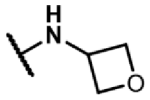
245. 如條項244之化合物，其中$\mathbf{R^9}$為視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代之C$_{4-8}$環烷基。

246. 如條項245之化合物，其中$\mathbf{R^9}$為環丁基、環戊基、環己基或螺[3.3]

庚基，其各自視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代（例如未經取代）。

247. 如條項241至243中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^9}$為4-8個環原子之雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

248. 如條項247之化合物，其中$\mathbf{R^9}$選自由以下組成之群：氮雜環丁基、氧雜環丁基、吡咯啶基、四氫呋喃基、哌啶基、哌啡基、嗎啉基及氮雜卓基，其各自視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代（例如未經取代）。

249. 如條項241之化合物，其中$\mathbf{R^7}$為  、、  、  、  、  、  、  、  、  或  。

250. 如條項224至249中任一項之化合物，其中各$\mathbf{R^{7'}}$當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、-OH、視情況經$\mathbf{R^a}$取代之-C$_{1-4}$烷基、-C$_{1-4}$鹵烷基、視情況經$\mathbf{R^a}$取代之-C$_{1-6}$烷氧基、-C$_{1-6}$鹵烷氧基、S(O)$_{1-2}$(C$_{1-4}$烷基)、-N$\mathbf{R'R''}$、-S(O)$_{1-2}$(N$\mathbf{R'R''}$)、-C$_{1-4}$硫代烷氧基、-C(=O)(C$_{1-4}$烷基)、-C(=O)O(C$_{1-4}$烷基)、-C(=O)OH及-C(=O)N($\mathbf{R'}$)($\mathbf{R''}$)。

251. 如條項224至250中任一項之化合物，其中各$\mathbf{R^{7'}}$當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-CN、視情況經$\mathbf{R^a}$取代之-C$_{1-4}$烷基、-C$_{1-4}$鹵烷基、視情況經$\mathbf{R^a}$取代之-C$_{1-6}$烷氧基、-C$_{1-6}$鹵烷氧基、S(O)$_{1-2}$(C$_{1-4}$烷基)、-N$\mathbf{R'R''}$、-S(O)$_{1-2}$(N$\mathbf{R'R''}$)、-C$_{1-4}$硫代烷氧基、-C(=O)(C$_{1-4}$烷基)、-C(=O)O(C$_{1-4}$烷基)及-C(=O)N($\mathbf{R'}$)($\mathbf{R''}$)，諸如其中各$\mathbf{R^{7'}}$當存在時獨立地為鹵基或C$_{1-3}$烷基，諸如-F或

甲基。

252. 如條項224至251中任一項之化合物，其中各$\mathbf{R^{7'}}$當存在時為-F。

253. 如條項224至251中任一項之化合物，其中各$\mathbf{R^{7'}}$當存在時為獨立選擇之C_{1-3}烷基，諸如甲基；或其中各$\mathbf{R^{7'}}$當存在時為獨立選擇之C_{1-3}鹵烷基，諸如$-CF_3$。

254. 如條項224至251中任一項之化合物，其中一次出現之$\mathbf{R^{7'}}$選自由以下組成之群：視情況經$\mathbf{R^a}$取代之-C_{1-4}烷基，諸如未經取代之C_{1-4}烷基（例如甲基、乙基、正丙基）；經$\mathbf{R^a}$取代之-C_{1-4}烷基（例如經OH或C_{3-6}環烷基取代之-C_{1-4}烷基）；-CN；視情況經$\mathbf{R^a}$取代之-C_{1-6}烷氧基，諸如未經取代之C_{1-6}烷氧基（例如甲氧基）；或經$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-6}烷氧基（例如經OH或C_{3-6}環烷基取代之-C_{1-4}烷氧基）；且各其餘的$\mathbf{R^{7'}}$當存在時獨立地為鹵基（例如-F）。

255. 如條項224至254中任一項之化合物，其中**n2**為0。

256. 如條項224至254中任一項之化合物，其中**n2**為1或2。

257. 如條項256之化合物，其中**n2**為1，視情況其中$\mathbf{R^c}$位於$\mathbf{R^7}$之鄰位。

258. 如條項224至254或256至257中任一項之化合物，其中各$\mathbf{R^c}$當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；C_{1-10}烷基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-$S(O)_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；-C(=O)(C_{1-10}烷基)；及-C(=O)O(C_{1-4}烷基)。

259. 如條項224至254或256至258中任一項之化合物，其中各$\mathbf{R^c}$當存在時為鹵基（例如-F、-Br或-Cl）或氰基。

260. 如條項224至259中任一項之化合物，其中**Q**為NH。

261. 如條項224至259中任一項之化合物，其中**Q**為N(C_{1-3}烷基)，其中該C_{1-3}烷基視情況經$\mathbf{R^a}$取代。

262. 如條項224至259中任一項之化合物，其中**Q**為*-NH-(C_{1-3}伸烷基)，其中該星號表示與**W**之連接點。

263. 如條項224至262中任一項之化合物，其中**W**為C(=O)。

264. 如條項224至262中任一項之化合物，其中**W**為$C(=C\text{-}NO_2)$或C(=N-CN)。

265. 如條項224至262中任一項之化合物，其中**W**為$S(O)_2$、C(=S)或$C(=N\mathbf{R}^{d})$。

266. 如條項224至260中任一項之化合物，其中**Q**為NH；且**W**為C(=O)。

267. 如條項224至266中任一項之化合物，其中$\mathbf{R}^{1a}$、$\mathbf{R}^{1b}$、$\mathbf{R}^{1c}$及$\mathbf{R}^{1d}$中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個$\mathbf{R}^{a}$取代之C_{1-6}烷基；C_{2-6}烯基；C_{2-6}炔基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；$-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$烷　基)；$-S(O)(=NH)(C_{1-4}$烷　基)；SF_5；$-N\mathbf{R}^{e}\mathbf{R}^{f}$；-OH；$-S(O)_{1-2}(N\mathbf{R}'\mathbf{R}'')$；$-C_{1-4}$硫代烷氧基；$-NO_2$；$-C(=O)(C_{1-4}$烷基)；$-C(=O)O(C_{1-4}$烷基)；及$-C(=O)N(\mathbf{R}')(\mathbf{R}'')$。

268. 如條項224至267中任一項之化合物，其中$\mathbf{R}^{1a}$、$\mathbf{R}^{1b}$、$\mathbf{R}^{1c}$及$\mathbf{R}^{1d}$中之各者為H。

269. 如條項224至267中任一項之化合物，其中$\mathbf{R}^{1a}$、$\mathbf{R}^{1b}$、$\mathbf{R}^{1c}$及$\mathbf{R}^{1d}$中之1-2者不為H；且$\mathbf{R}^{1a}$、$\mathbf{R}^{1b}$、$\mathbf{R}^{1c}$及$\mathbf{R}^{1d}$中之其餘各者為H。

270. 如條項224至267或269中任一項之化合物，其中$\mathbf{R}^{1a}$及$\mathbf{R}^{1d}$中之各者獨立地選自由H及鹵基組成之群。

271. 如條項224至267或269至270中任一項之化合物，其中$\mathbf{R}^{1a}$及$\mathbf{R}^{1d}$中之各者為H。

272. 如條項224至267或269至270中任一項之化合物，其中$\mathbf{R}^{1b}$為除H以外之獨立選擇之取代基；$\mathbf{R}^{1a}$、$\mathbf{R}^{1c}$及$\mathbf{R}^{1d}$中之各者為H。

273. 如條項272之化合物，其中$\mathbf{R}^{1b}$為鹵基（例如-F或-Cl（例如-F））。

274. 如條項272之化合物，其中$\mathbf{R}^{1b}$選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、

C_{1-4}鹵烷基（例如-CHF_2）、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基（例如$OCHF_2$）、-CN、-SF_5、C_{1-4}硫代烷氧基（例如SMe）及$S(O)_2(C_{1-4}$烷基)（例如$S(O)_2$Me）。

275. 如條項224至267或269至270中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^{1b}}$及$\mathbf{R^{1c}}$中之各者不為H；且$\mathbf{R^{1a}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之各者為H。

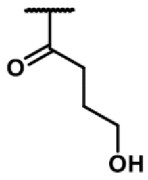
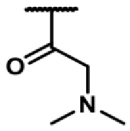
276. 如條項275之化合物，其中$\mathbf{R^{1c}}$為鹵基（例如-F）；$\mathbf{R^{1b}}$選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基（例如-CHF_2）、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基（例如$OCHF_2$）、-CN、-SF_5、C_{1-4}硫代烷氧基（例如SMe）及$S(O)_2(C_{1-4}$烷基)（例如$S(O)_2$Me）。

277. 如條項275之化合物，其中$\mathbf{R^{1b}}$及$\mathbf{R^{1c}}$中之各者為獨立選擇之鹵基。

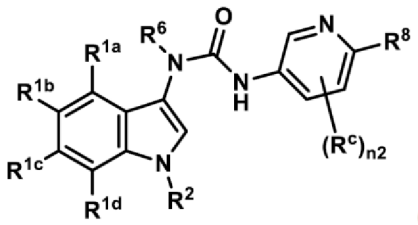
278. 如條項277之化合物，其中$\mathbf{R^{1b}}$及$\mathbf{R^{1c}}$中之各者為-F。

279. 如條項224至278中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^{2}}$為H；且視情況$\mathbf{R^{5}}$為H。

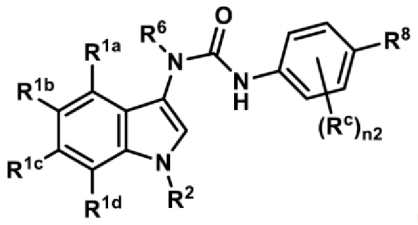
280. 如條項224至278中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^{2}}$為視情況經1-3個獨立選擇之$\mathbf{R^{a}}$取代之-C(O)(C_{1-6}烷基)；或視情況經1-3個獨立選擇之$\mathbf{R^{a}}$取代之-$S(O)_{1-2}(C_{1-4}$烷基)（例如$S(O)_2$Me）。

281. 如條項280之化合物，其中$\mathbf{R^{2}}$選自由以下組成之群：C(=O)Me、$S(O)_2$Me  及  。

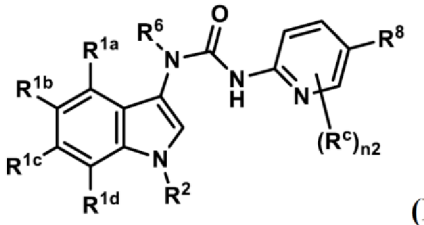
282. 如條項1之化合物，其中化合物為式**(I-1a)**、**(I-2a)**、**(I-3a)**、**(I-4a)**、**(I-5a)**或**(I-6a)**化合物：



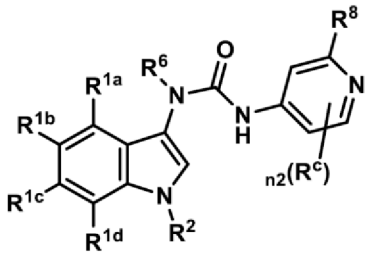
(I-1a)



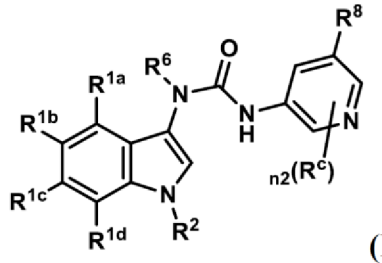
(I-2a)



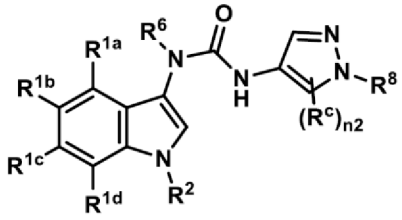
(I-3a)



(I-4a)



(I-5a)



(I-6a)

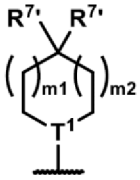
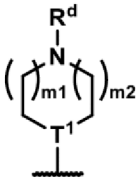
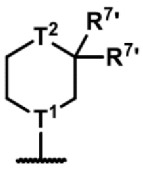
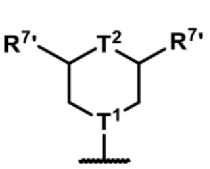
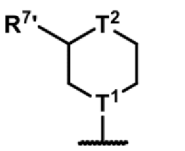
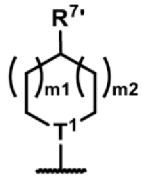
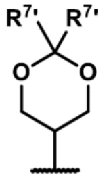
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{1a}、**R^{1b}**、**R^{1c}**、**R^{1d}**中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個**R^a**取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

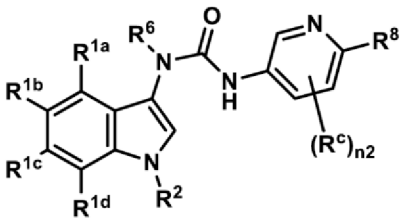
n2為0、1或2；

各**R^c**當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}烷氧基；

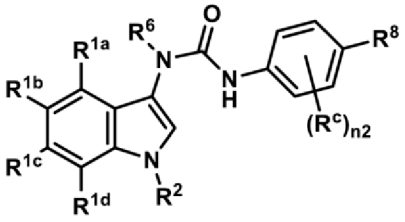
R^8選自由以下組成之群：

-  、  、  、  、  、  或  ，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2；**T^1**為CH或N；且**T^2**為CH_2、NH、N**R^d**或O；
- 6-12個環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R^d**)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之**R^7'**取代；及
- 螺環C_{6-12}環烷基，其視情況經1-4個獨立選擇之**R^7'**取代。

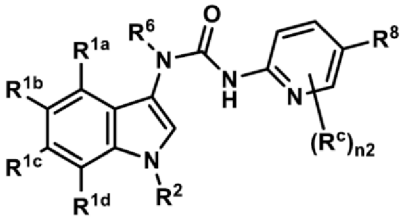
283. 如條項1或282之化合物，其中化合物為式**(I-1a)**、**(I-2a)**或**(I-3a)**化合物：



(I-1a)



(I-2a)



(I-3a)

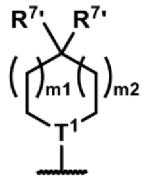
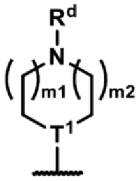
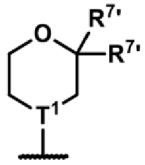
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{1a}、**R^{1b}**、**R^{1c}**、**R^{1d}**中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個**R^a**取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

n2為0、1或2；

各**R^c**當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}烷氧基；

R^8選自由以下組成之群：

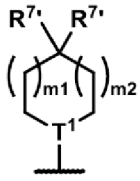
-  、  或  、，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2，且**T^1**為CH或N；及
- 6-12個環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R^d**)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之**$R^{7'}$**取代。

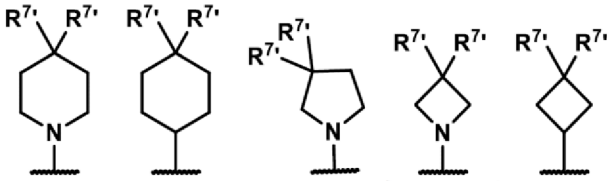
284. 如條項282或283之化合物，其中$\mathbf{R^2}$為H。

285. 如條項282至284中任一項之化合物，其中**n2**為1；且$\mathbf{R^c}$位於$\mathbf{R^8}$之鄰位，視情況其中$\mathbf{R^c}$為鹵基，諸如-F或-Cl；或其中$\mathbf{R^c}$為C_{1-3}烷基，諸如甲基。

286. 如條項282至285中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^{1a}}$及$\mathbf{R^{1d}}$為H；且$\mathbf{R^{1c}}$為H或鹵基。

287. 如條項282至286中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^{1b}}$為鹵基，諸如-F或-Cl；或其中$\mathbf{R^{1b}}$為C_{1-6}烷基或C_{1-4}鹵烷基，諸如甲基或-CHF_2。

288. 如條項282至287中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為  ，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2，且$\mathbf{T^1}$為CH或N；諸如：其中$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：

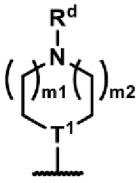

、

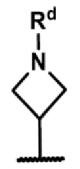
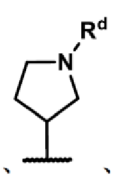
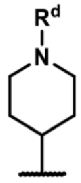
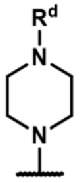
、

、

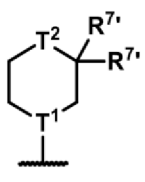
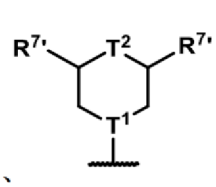
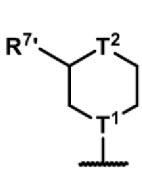
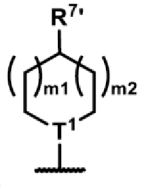
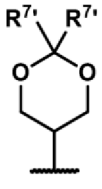
、

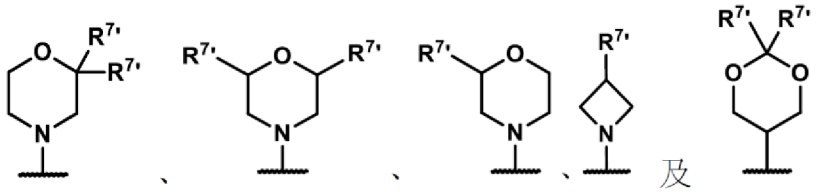
。

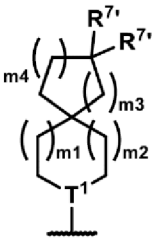
289. 如條項282至287中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為  ，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2，且$\mathbf{T^1}$為CH或N；諸如：其中$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：

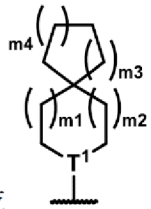
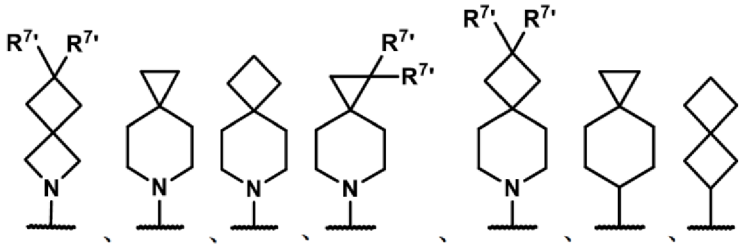

、

、

及

。

290. 如條項282至287中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：

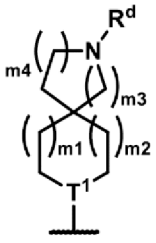

、

、

、

或

，其中**m1**及**m2**獨立地為

0、1或2；**T**[1]為CH或N；且**T**[2]為CH_2、NH、N**R**[d]或O；諸如：其中**R**[8]選自由以下組成之群：  。



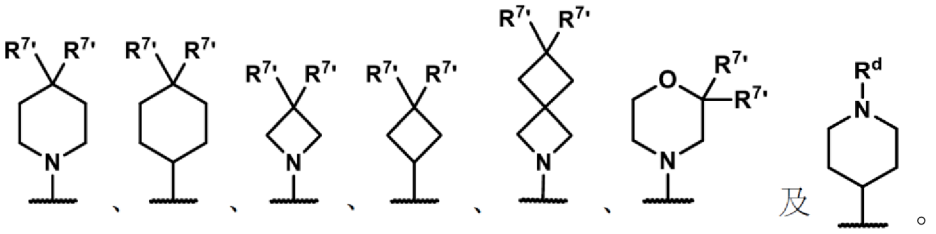
291. 如條項282至287中任一項之化合物，其中**R**[8]為  或  ，其中**m1**、**m2**、**m3**及**m4**獨立地為0、1或2，其限制條件為**m1+m2+m3+m4** ≤ 6，且**T**[1]為CH或N；諸如：其中**R**[8]選自由以下組成之群：

。



292. 如條項282至287中任一項之化合物，其中**R**[8]為，其中**m1**、**m2**、**m3**及**m4**獨立地為0、1或2，其限制條件為**m1+m2+m3+m4** ≤ 6，且**T**[1]為CH或N，諸如：其中**R**[8]為 。

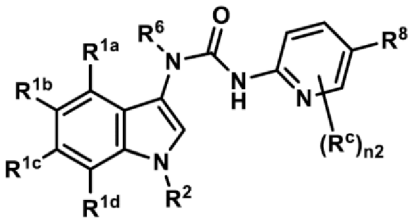
293. 如條項282至287中任一項之化合物，其中**R**[8]選自由以下組成之群：



294. 如條項282至293中任一項之化合物，其中各$\mathbf{R^{7'}}$獨立地選自由C_{1-3}烷基；C_{1-3}鹵烷基；及鹵基組成之群，諸如其中各$\mathbf{R^{7'}}$獨立地選自由甲基、CF_3及-F組成之群；且$\mathbf{R^d}$為視情況經1-3個獨立選擇之鹵基（諸如-F）取代之C_{1-6}烷基，諸如C_{2-4}烷基。

諸如：其中各$\mathbf{R^{7'}}$獨立地選自由C_{1-3}烷基及鹵基，諸如甲基及-F組成之群；且$\mathbf{R^d}$為視情況經1-3個獨立選擇之鹵基（諸如-F）取代之C_{1-6}烷基，諸如C_{2-4}烷基。

295. 如條項1之化合物，其中化合物為式**(I-3a)**化合物：



(I-3a)

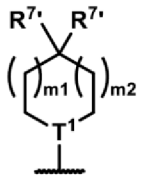
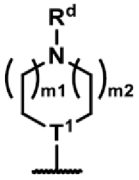
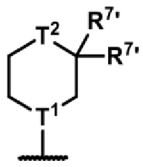
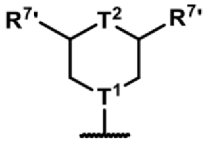
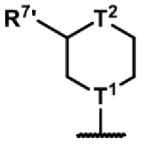
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

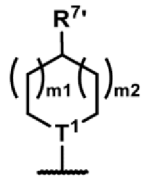
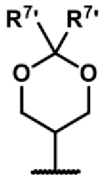
$\mathbf{R^{1a}}$、$\mathbf{R^{1b}}$、$\mathbf{R^{1c}}$、$\mathbf{R^{1d}}$中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

n2為0、1或2；

各$\mathbf{R^c}$當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}烷氧基；

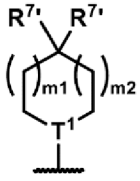
$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：

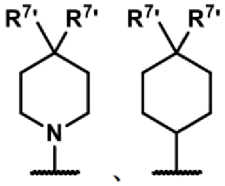
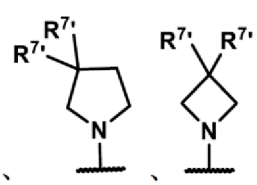
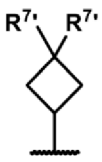
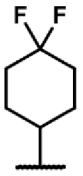






- 
或  ，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2；$\mathbf{T^1}$為CH或N；且$\mathbf{T^2}$為CH_2、NH、N$\mathbf{R^d}$或O；

- 6-12個環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代；及

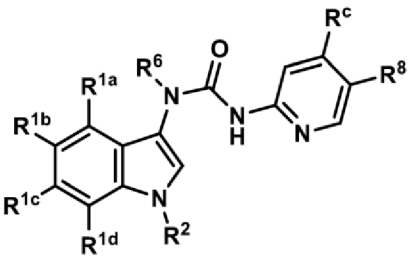
- 螺環C_{6-12}環烷基，其視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

296. 如條項295之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為  ；且視情況其中各$\mathbf{R^{7'}}$為獨立選擇之鹵基，諸如-F。

297. 如條項295或296之化合物，其中$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：   及  ，且視情況其中各$\mathbf{R^{7'}}$為-F；諸如其中$\mathbf{R^8}$為  。

298. 如條項295至297中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^{1a}}$及$\mathbf{R^{1d}}$為H；$\mathbf{R^{1b}}$為鹵基，諸如-F；$\mathbf{R^{1c}}$為-H或鹵基，諸如-H或-F；且$\mathbf{R^2}$為H。

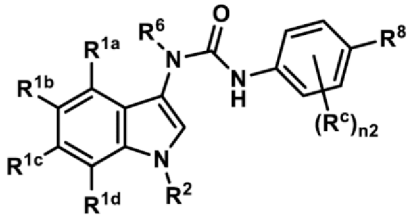
299. 如條項295至298中任一項之化合物，其中化合物具有式**(I-3a-1)**：



。

300. 如條項295至299中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^c}$為鹵基，諸如-F或-Cl。

301. 如條項1之化合物，其中化合物為式**(I-2a)**化合物：



(I-2a)

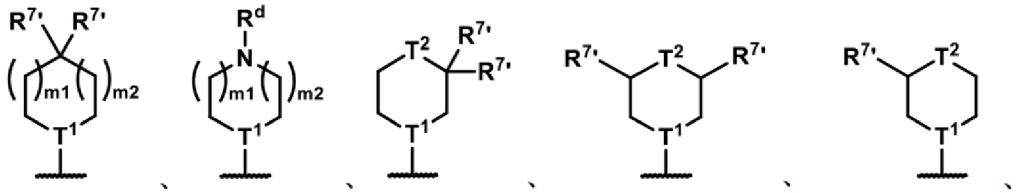
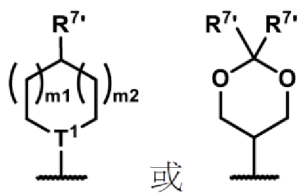
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{R^{1a}}$、$\mathbf{R^{1b}}$、$\mathbf{R^{1c}}$、$\mathbf{R^{1d}}$中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

n2為0、1或2；

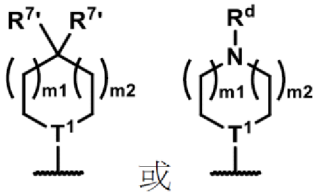
各$\mathbf{R^c}$當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}烷氧基；

$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：

- 

或，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2；$\mathbf{T^1}$為CH或N；且$\mathbf{T^2}$為CH_2、NH、$N\mathbf{R^d}$或O；
- 6-12個環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、

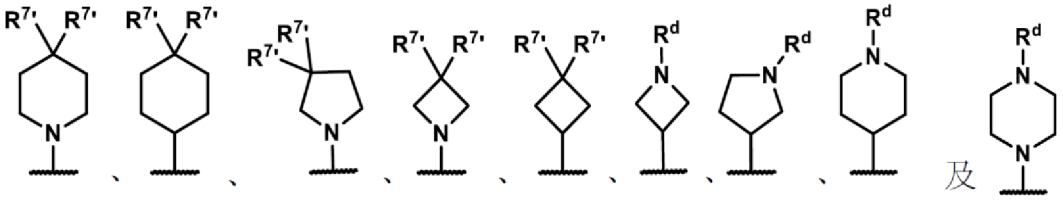
N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代；及

- 螺環C_{6-12}環烷基，其視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。



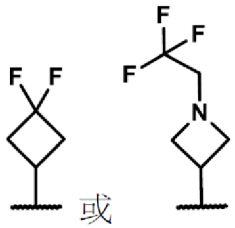
302. 如條項301之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為 或 ；且視情況其中各$\mathbf{R^{7'}}$為獨立選擇之鹵基，諸如-F；且視情況其中$\mathbf{R^d}$為經1-3個獨立選擇之鹵基（諸如-F）取代之C_{2-4}烷基。

303. 如條項301或302之化合物，其中$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：



及

；且視情況其中各$\mathbf{R^{7'}}$為-F；且視情況其中$\mathbf{R^d}$為經1-3個-F取代之C_{2-4}烷基，諸如其中$\mathbf{R^8}$為

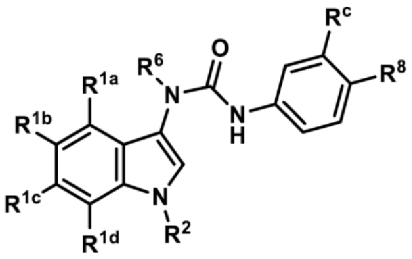


或

。

304. 如條項301至303中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^{1a}}$、$\mathbf{R^{1d}}$及$\mathbf{R^{1c}}$各為H；$\mathbf{R^{1b}}$為-H或鹵基，諸如-H、-Cl或-F；且$\mathbf{R^2}$為H。

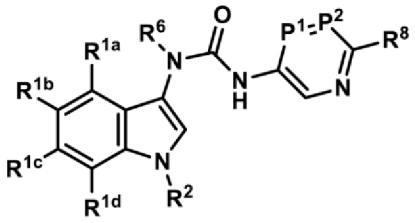
305. 如條項301至304中任一項之化合物，其中化合物具有式**(I-2a-1)**：



。

306. 如條項301至305中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^c}$為鹵基。

307. 如條項1之化合物，其中化合物為式**(I-7a)**化合物：



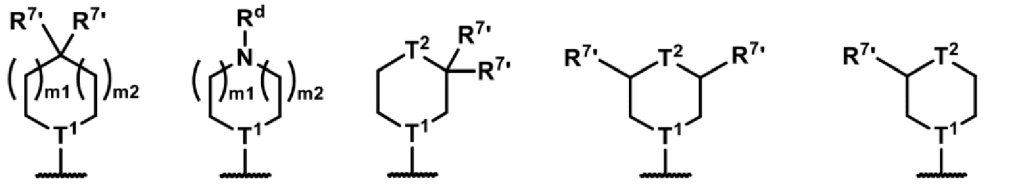
(I-7a)

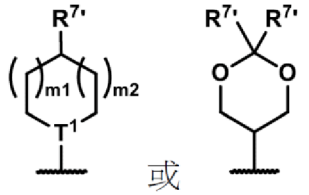
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

P^1及**P^2**中之一者為N；且**P^1**及**P^2**中之另一者為CH；

R^{1a}、**R^{1b}**、**R^{1c}**、**R^{1d}**中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個**R^a**取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

R^8選自由以下組成之群：

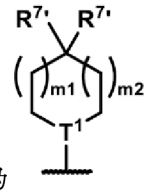


● 
或

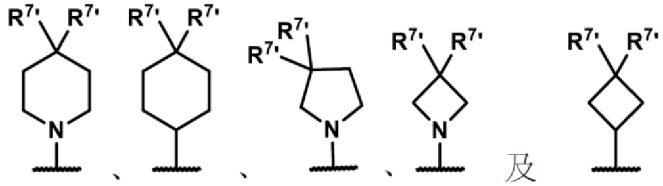
，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2；**T^1**為CH或N；且**T^2**為CH_2、NH、N**R^d**或O；

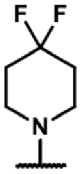
● 6-12個環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R^d**)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之**$R^{7'}$**取代；及

● 螺環C_{6-12}環烷基，其視情況經1-4個獨立選擇之**$R^{7'}$**取代。

308. 如條項307之化合物，其中**R^8**為  ；且視情況其中各**$R^{7'}$**為獨立選擇之鹵基，諸如-F。

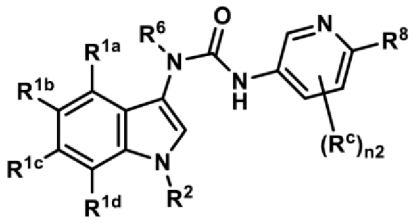
309. 如條項307或308之化合物，其中**R[8]**選自由以下組成之群：



；且視情況其中各**R[7']**為-F，視情況其中**R[8]**為  。

310. 如條項307至309中任一項之化合物，其中**R[1a]**、**R[1d]**及**R[1c]**為H；**R[1b]**為鹵基，諸如-Cl；且**R[2]**為H。

311. 如條項1之化合物，其中化合物為式**(I-1a)**化合物：



(I-1a)

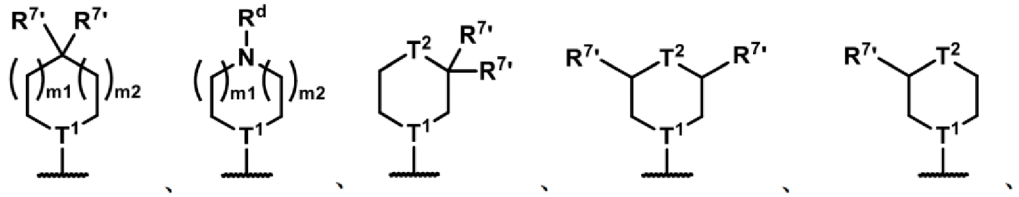
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

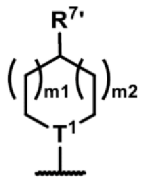
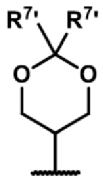
R[1a]、**R[1b]**、**R[1c]**、**R[1d]**中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個**R[a]**取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

n2為0、1或2；

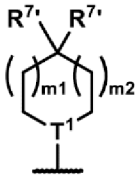
各**R[c]**當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}烷氧基；

R[8]選自由以下組成之群：

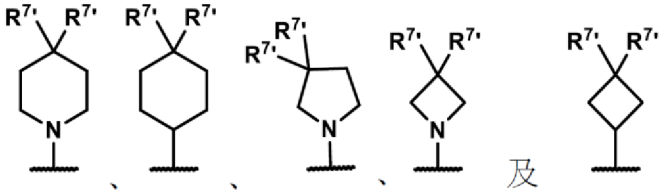
- 

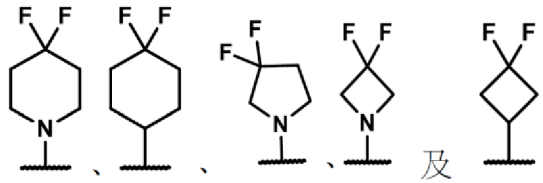

或

，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2；T^1為CH或N；且T^2為CH_2、NH、NR^d或O；

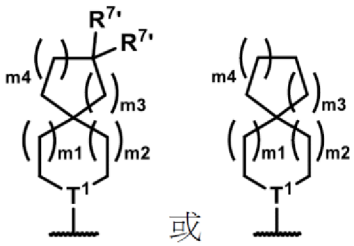
- 6-12個環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代；及
- 螺環C_{6-12}環烷基，其視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代。

312. 如條項311之化合物，其中R^8為  ；且視情況其中各$R^{7'}$為獨立選擇之鹵基，諸如-F。

313. 如條項311或312之化合物，其中R^8選自由以下組成之群：


；且視情況其中各$R^{7'}$為-F，諸如其中R^8選自由以下組成之群：

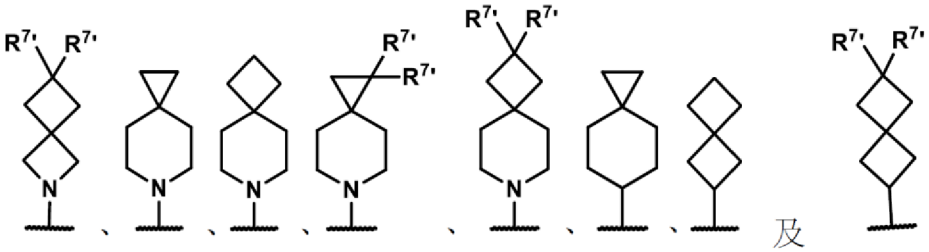


314. 如條項311之化合物，其中R^8為  ，其中：**m1**、**m2**、**m3**及**m4**獨立地為0、1或2，其限制條件為**m1+m2+m3+m4** ≤ 6；T^1為CH或N；且

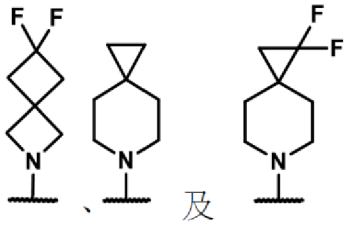
各$R^{7'}$獨立地選自由以下組成之群：C_{1-3}烷基；C_{1-3}鹵烷基；及鹵基，諸如

甲基、CF_3及-F。

315. 如條項311或314之化合物，其中R^8選自由以下組成之群：



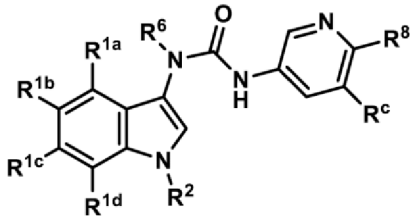
；且視情況其中各$R^{7'}$為-F，諸如其中R^8選自由以下組成之群：



。

316. 如條項311至315中任一項之化合物，其中R^{1a}及R^{1d}為H；R^{1b}為鹵基，諸如-F或-Cl；R^{1c}為-H或鹵基，諸如-H、-F或-Cl；且R^2為H。

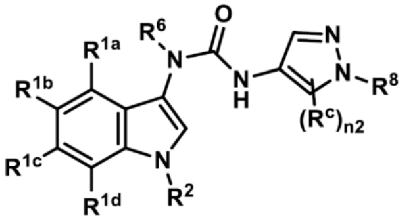
317. 如條項311至316中任一項之化合物，其中化合物具有式**(I-1a-1)**：



。

318. 如條項311至317中任一項之化合物，其中R^c為鹵基，諸如-F或-Cl。

319. 如條項1之化合物，其中化合物為式**(I-6a)**化合物：



(I-6a)

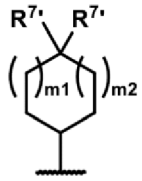
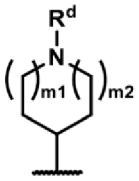
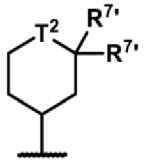
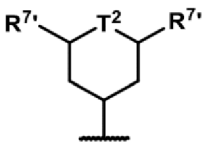
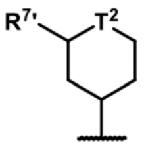
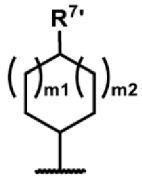
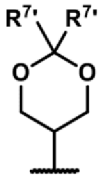
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個R^a取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

n2為0、1或2；

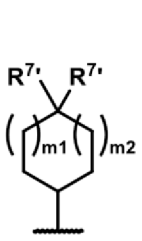
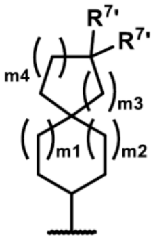
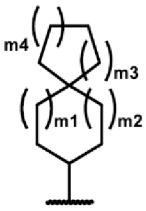
各**R^c**當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}烷氧基；

R^8選自由以下組成之群：

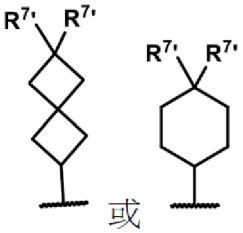
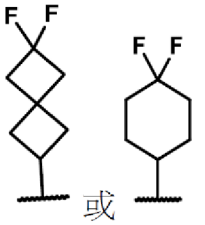
-  、  、  、  、  、  或  ，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2；且**T^2**為CH_2、NH、N**R^d**或O；

- 6-12個環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R^d**)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之**R^7'**取代；及

- 螺環C_{6-12}環烷基，其視情況經1-4個獨立選擇之**R^7'**取代。

320. 如條項319之化合物，其中**R^8**為  、  或  ，其中：**m1**、**m2**、**m3**及**m4**獨立地為0、1或2，其限制條件為**m1+m2+m3+m4** ≤ 6；且

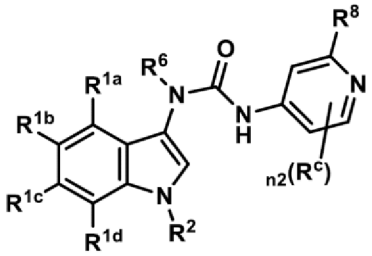
各**R^7'**獨立地選自由以下組成之群：C_{1-3}烷基；C_{1-3}鹵烷基；及鹵基，諸如甲基、CF_3及-F。

321. 如條項319或320之化合物，其中R^8為  或 ，諸如  或 。

322. 如條項319至321中任一項之化合物，其中R^{1a}、R^{1d}及R^{1c}為H；R^{1b}為鹵基，諸如-Cl；且R^2為H。

323. 如條項319至322中任一項之化合物，其中**n2**為0。

324. 如條項1之化合物，其中化合物為式**(I-4a)**化合物：



(I-4a)

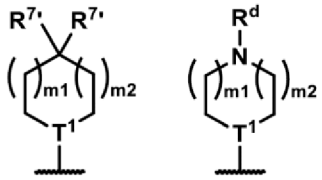
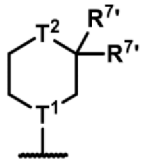
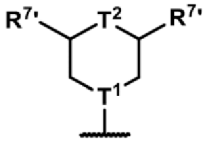
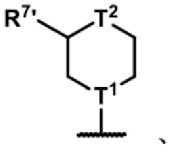
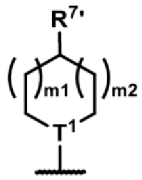
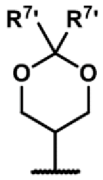
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個R^a取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

n2為0、1或2；

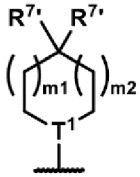
各R^c當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}烷氧基；

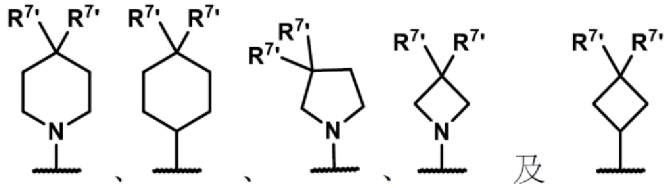
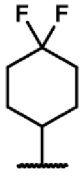
R^8選自由以下組成之群：

-  、、  、  、  、  或  ，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2；$\mathbf{T^1}$為CH或N；且$\mathbf{T^2}$為CH_2、NH、N$\mathbf{R^d}$或O；

- 6-12個環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代；及

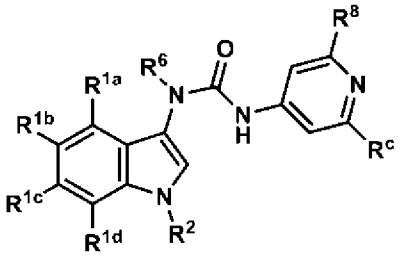
- 螺環C_{6-12}環烷基，其視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代。

325. 如條項324之化合物，其中$\mathbf{R^8}$為  ；且視情況其中各$\mathbf{R^{7'}}$為獨立選擇之鹵基，諸如-F。

326. 如條項324或325之化合物，其中$\mathbf{R^8}$選自由以下組成之群：  ；且視情況其中各$\mathbf{R^{7'}}$為-F，諸如其中$\mathbf{R^8}$為：  。

327. 如條項324至326中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^{1a}}$及$\mathbf{R^{1d}}$為H；$\mathbf{R^{1b}}$為鹵基，諸如-F或-Cl；$\mathbf{R^{1c}}$為H或鹵基，諸如-H或-F；且$\mathbf{R^2}$為H。

328. 如條項324至327中任一項之化合物，其中**n2**為1；且化合物具有式

(I-4a-1)：  。

329. 如條項324至328中任一項之化合物，其中**R^c**為鹵基。

330. 如條項324至327中任一項之化合物，其中**n2**為0。

331. 如條項1至330中任一項之化合物，其中**R^6**為H。

332. 如條項1之化合物，其中該化合物選自由**表C1**中描繪之化合物組成之群或其醫藥學上可接受之鹽。

333. 如條項1之化合物，其中該化合物選自由以下組成之群：

化合物編號	名稱
196	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)脲
123	1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4-(2-甲氧基乙基)哌啡-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)脲
124	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲
125	1-(5-氰基-6-(3,3-二氟環丁基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲
126	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲
127	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-(2-羥乙基)吡啶-3-基)脲
128	1-(5,6-二氯-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)脲
129	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(6,6-二氟-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)-5-甲基吡啶-3-基)脲
130	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)脲
131	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-乙基吡啶-3-基)脲
132	1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-乙基吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)脲
133	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-甲基-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)脲

134	1-(5-氯-6-(4-(2-甲氧基乙基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲
135	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(4-(2-甲氧基乙基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲
136	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4,4-二氟環己基)-5-(羥甲基)吡啶-3-基)脲
137	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(6,6-二氟-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)-5-氟吡啶-3-基)脲
138	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(6,6-二氟-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)吡啶-3-基)脲
139	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(4-(3,3-二氟環丁基)-3-氟苯基)脲
140	1-(6-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)脲
141	1-(5-氯-6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)-3-(6-氟-1H-吲哚-3-基)脲
142	1-(5-氯-6-((2R,6R)-2,6-二甲基(N-嗎啉基))吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲
143	1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-(2-羥乙基)吡啶-3-基)脲
144	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(3,3-二氟環丁基)吡啶-3-基)脲
145	1-(6-氟-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氟-6-(1-氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)吡啶-3-基)脲
146	1-(5-氯-6-((2R,6S)-2,6-二甲基(N-嗎啉基))吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲
147	1-(5-氯-6-((2S,6S)-2,6-二甲基(N-嗎啉基))吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲
149	(R)-1-(5-氯-6-(3-甲氧基吡啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲
148	(S)-1-(5-氯-6-(3-甲氧基吡啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲
150	(S)-1-(5-氯-6-(3-(2-甲氧基乙氧基)吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲
151	(S)-1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(5-甲基-6-(2-甲基(N-嗎啉基))吡啶-3-基)脲
152	(R)-1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(3-(2-甲氧基乙氧基)吡咯啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)脲
153	1-(5-氯-6-(2,2-二甲基(N-嗎啉基))吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲

154	1-(4-氯-5-(4,4-二氟環己基)吡啶-2-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲
155	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(6,6-二氟-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)吡啶-3-基)脲
156	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4,4-二氟環己基)-5-甲基吡啶-3-基)脲
157	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)脲
158	(R)-1-(5-氯-6-(2-甲基(N-嗎啉基))吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲
160	1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(5-甲基-6-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)吡啶-3-基)脲
161	1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)-5-甲基吡啶-3-基)脲
162	1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)脲
163	1-(5-氰基-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲
164	1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(5-(2-羥乙基)-1H-吲哚-3-基)脲
165	1-(5-氯-6-(N-嗎啉基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲
166	1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(5-甲基-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)脲
167	1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(6,6-二氟-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)-5-甲基吡啶-3-基)脲
168	1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-5-甲氧基吡啶-3-基)脲
169	1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(5-甲基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-3-基)脲
170	1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-氯-6-氟-1H-吲哚-3-基)脲
183	1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-(甲硫基)-1H-吲哚-3-基)脲
172	1-(1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4-(丙-2-炔-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)脲
173	1-(5-氯-6-(3,3-二氟環丁基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲
174	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(6-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啡-2-基)脲
175	1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基吡啡-2-基)脲
176	1-(5-氯-6-(1-氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-

	1H-吲哚-3-基)脲
177	1-(5-氯-6-(4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲
179	1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-5-基)脲
180	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-5-基)脲
178	1-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-5-基)-3-(1H-吲哚-3-基)脲
181	1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)脲
182	1-(5-氰基-6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)脲
185	(R)-1-(5-氯-6-(3-(2-甲氧基乙氧基)吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲
186	1-(5-氯-6-(6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲
187	1-(5-氯-6-(3-甲氧基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲
188	(S)-1-(5-氯-6-(2-甲基(N-嗎啉基))吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲
189	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啉-2-基)脲
190	1-(6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)-3-(1H-吲哚-3-基)脲
192	1-(6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)-3-(5-碘-1H-吲哚-3-基)脲
193	1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)脲
194	1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啉-2-基)脲
195	1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)脲
197	1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(5-甲基-1H-吲哚-3-基)脲
198	1-(1H-吲哚-3-基)-3-(5-甲基-6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)脲
199	1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲
201	1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(1H-吲哚-3-基)脲
200	1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)脲
202	1-(1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4-甲氧基吡啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)脲
203	1-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)脲
204	1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)嗒啉-3-基)-3-(1H-吲哚-3-基)脲
205	1-(5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啉-2-基)-3-(1H-吲哚-3-基)脲
206	1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吲哚-3-基)脲

207	1-(3-氰基-4-(4,4-二氟環己基)苯基)-3-(1H-吲哚-3-基)脲
208	1-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)脲
184	1-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)脲
171	1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-(甲基磺醯基)-1H-吲哚-3-基)脲
213	1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡啶-4-基)脲
214	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(1-(螺[2.5]辛-6-基)-1H-吡唑-4-基)脲
215	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(1-(3,3-二氟環丁基)-1H-吡唑-4-基)脲
216	1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(1-(3,3-二氟環丁基)-1H-吡唑-4-基)脲
217	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(1-(1-環丁基丙-2-基)-1H-吡唑-4-基)脲
218	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(3-氯-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)氮雜環丁烷-3-基)苯基)脲
219	1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)吡啶-4-基)脲
220	1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(2-(4,4-二氟環己基)吡啶-4-基)脲
221	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(2-氯-6-(4,4-二氟環己基)吡啶-4-基)脲
222	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(1-((4,4-二氟環己基)甲基)-1H-吡唑-4-基)脲
223	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(1-(1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲
224	1-(5-氯-1*H*-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(9,9-二氟-1,5-二氧雜螺[5.5]十一烷-3-基)吡啶-3-基)脲
225	1-(3-氯-4-(3,3-二氟環丁基)苯基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲
226	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(3-氯-4-(3,3-二氟環丁基)苯基)脲
227	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(3,3-二氟環丁基)-5-氟吡啶-3-基)脲
228	3-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-1-(5-氯-6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)脲
229	3-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-1-(5-氯-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)-1-乙基脲
230	1-(5-氯-6-氟-1H-吲哚-3-基)-3-(1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑-4-基)脲
231	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(6-氯-5-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)脲
232	1-(7-溴-5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)脲
233	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)吡啶-3-基)脲
234	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(1-(6,6-二氟螺[3.3]庚-2-基)-1H-吡唑-4-基)

	脲
235	1-(5-氯-1H-吲唑-3-基)-3-(1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基)脲
236	1-(5-氯-6-(1,1-二氟-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲唑-3-基)脲
237	1-(5-氯-1H-吲唑-3-基)-3-(5-氯-6-(1,1-二氟-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)脲
238	1-(5-氯-1H-吲唑-3-基)-3-(5-氯-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啶-3-基)吡啶-3-基)脲
240	1-(5-氯-1H-吲唑-3-基)-3-(5-氟-6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)脲
242	1-(5-氯-1H-吲唑-3-基)-3-(5-氯-6-(1-(3,3,3-三氟丙基)吡咯啶-3-基)吡啶-3-基)脲
243	1-(5-氯-1H-吲唑-3-基)-3-(5-氯-6-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)脲
247	1-(7-溴-5-氯-1H-吲唑-3-基)-3-(5-氯-6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)脲
244	1-(7-溴-5-氯-1H-吲唑-3-基)-3-(5-氯-6-(6,6-二氟-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)吡啶-3-基)脲
245	1-(5-氯-6-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吲唑-3-基)脲
246	1-(3-氯-4-(3,3-二氟環丁基)苯基)-3-(1H-吲唑-3-基)脲
248	1-(5-氯-6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)-3-(1H-吲唑-3-基)脲
249	1-(5-氯-1H-吲唑-3-基)-3-(5-氟-6-(6-(2,2,2-三氟乙基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)吡啶-3-基)脲
250	1-(5-氯-6-(6-(2,2,2-三氟乙基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吲唑-3-基)脲
251	1-(5,6-二氟-1H-吲唑-3-基)-3-(5-氟-6-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲
252	1-(5-氟-1H-吲唑-3-基)-3-(6-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲
253	1-(5-氟-1H-吲唑-3-基)-3-(6-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲
254	1-(2-(4,4-二氟環己基)吡啶-4-基)-3-(1H-吲唑-3-基)脲
255	1-(5-氯-1H-吲唑-3-基)-3-(2-(4,4-二氟環己基)吡啶-4-基)脲
256	1-(5-氯-1H-吲唑-3-基)-3-(5-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)脲
257	1-(5-氯-1H-吲唑-3-基)-3-(5-氰基-6-(3,3-二氟環丁基)吡啶-3-基)脲
258	3-(5-氯-1H-吲唑-3-基)-1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基脲
260	1-(5-氯-1H-吲唑-3-基)-3-(5-氯-6-(4-(環丙基甲基)哌啡-1-基)吡啶-3-

	基)脲
261	1-(5-氯-1H-吲唑-3-基)-3-(5-氯-6-(4-(2,2-二氟乙基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲
262	1-(5-氯-1H-吲唑-3-基)-3-(5-氯-6-(6-(2,2,2-三氟乙基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)吡啶-3-基)脲
263	1-(5-氯-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環己烷-5-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吲唑-3-基)脲
264	1-(5-氯-1H-吲唑-3-基)-3-(5-氯-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環己烷-5-基)吡啶-3-基)脲
266	1-(5-氯-6-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吲唑-3-基)脲
267	1-(5-氟-1H-吲唑-3-基)-3-(5-氟-6-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲
269	1-(5-氯-6-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲唑-3-基)脲
270	1-(5-氟-1H-吲唑-3-基)-3-(5-氟-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)脲
271	1-(5-氟-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吲唑-3-基)脲
272	1-(4-(3,3-二氟環丁基)-3-氟苯基)-3-(5-氟-1H-吲唑-3-基)脲
273	1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吲唑-3-基)脲
274	1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吲唑-3-基)脲
275	1-(5-氯-1H-吲唑-3-基)-3-(5-氯-6-(2,2-二氟-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)吡啶-3-基)脲
277	1-(5-氯-6-(3,3-二氟環丁基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吲唑-3-基)脲
278	1-(5-氟-6-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吲唑-3-基)脲
279	1-(5-氯-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吲唑-3-基)脲
280	1-(1H-吲唑-3-基)-3-(6-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲
281	1-(5-氯-6-(1-氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吲唑-3-基)脲
282	1-(4-(3,3-二氟環丁基)-3-氟苯基)-3-(1H-吲唑-3-基)脲
283	1-(5-氯-6-(3,3-二氟環丁基)吡啶-3-基)-3-(1H-吲唑-3-基)脲
284	(R)-4-(3-氯-5-(3-(5-氯-1H-吲唑-3-基)脲基)吡啶-2-基)-2-甲基哌啡-1-甲酸三級丁酯

285	1-(6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-5-氯吡啶-3-基)-3-(5-氯-1H-吲哚-3-基)脲
286	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-((2S,6S)-2,6-二甲基(N-嗎啉基))吡啶-3-基)脲
287	1-(4-氯-5-(4,4-二氟環己基)吡啶-2-基)-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)脲
290	1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(2,2-二甲基(N-嗎啉基))-5-氟吡啶-3-基)脲
292	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)脲
293	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-((2S,6R)-2,6-二甲基(N-嗎啉基))吡啶-3-基)脲
294	1-(5-溴-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環己烷-5-基)吡啶-3-基)-3-(5-氯-1H-吲哚-3-基)脲
297	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)脲
298	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(2,2-二甲基(N-嗎啉基))吡啶-3-基)脲
239	1-(5-氯-6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)脲
241	1-(5-氯-6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲
265	5-(3-(1H-吲哚-3-基)脲基)-2-(4,4-二氟環己基)菸鹼酸甲酯
268	1-(5-氯-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)脲
299	1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5,7-二氯-1H-吲哚-3-基)脲
295	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4,4-二氟環己基)-5-氟吡啶-3-基)脲
191	1-(5-氯-6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)-3-(5-羥基-1*H*-吲哚-3-基)脲
159	1-(5-氯-6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)-3-(5-(二氟甲基)-1H-吲哚-3-基)脲
209	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑-4-基)脲
212	3-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-1-[1-(4,4-二氟環己基)哌唑-4-基]脲
211	1-(1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑-3-基)-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)脲
210	1-[1-(4,4-二氟環己基)哌唑-4-基]-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)脲
276	1-(1*H*-吲哚-3-基)-3-(5-甲基-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)脲
288	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(cis-3,5-二甲基哌啉-1-基)吡啶-3-基)脲

289	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-((3S,5S)-3,5-二甲基哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲
291	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-((3R,5R)-3,5-二甲基哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲
296	(S)-1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氯-6-(3-甲基哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲

334. 如條項1之化合物，其中該化合物選自由以下組成之群：

化合物編號	名稱
101	1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4,4-二氟環己基)吡啶-3-基)脲
102	1-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)脲
103	1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)脲
104	1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)-3-(5-(螺[2.5]辛-6-基)吡啡-2-基)脲
105	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(5-氟-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)脲
106	1-(4-氟-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基)-3-(5-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡啡-2-基)脲
107	1-(1H-吲哚-3-基)-3-(1-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)脲
108	1-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-3-(4-(4-(環丙基甲氧基)環己基)苯基)脲
109	1-(6-((4-氰基環己基)氧基)吡啶-3-基)-3-(5-(二氟甲氧基)-1H-吲哚-3-基)脲
110	1-(6-((4-氰基環己基)氧基)嗒啡-3-基)-3-(5-乙基-6-氟-1H-吲哚-3-基)脲
111	1-(6-(雙環[3.2.1]辛-3-基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)脲
112	1-(1-(二甲基甘胺醯基)-5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(7,7-二甲基氧雜環庚烷-4-基)-5-甲基吡啶-3-基)脲
113	1-(1-乙醯基-5,6-二氟-1H-吲哚-3-基)-3-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)脲
114	1-(5,6-二氟-1-(甲基磺醯基)-1H-吲哚-3-基)-3-(5-(4-甲氧基吡啶-1-基)吡啶-2-基)脲
115	1-(5-(4-甲氧基吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1-甲基-3-(5-甲基-1H-吲哚-3-基)脲
116	(E)-2-氰基-1-(5-(4-甲氧基吡啶-1-基)吡啶-2-基)-3-(5-甲基-1H-吲哚-3-基)胍

117	(E)-N-(5-(4-甲氧基吡啶-1-基)吡啶-2-基)-N'-(5-甲基-1H-吲哚-3-基)-2-硝基乙烯-1,1-二胺
118	1-(4-乙基-6-氟-5-(4-甲氧基吡啶-1-基)吡啶-2-基)-3-(5-甲基-1H-吲哚-3-基)脲
119	1-(6-氟-5-(4-甲氧基吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1-(3-羥丙基)-3-(5-(五氟-l6-硫基)-1H-吲哚-3-基)脲
120	1-(6-氟-5-(4-(3-羥丙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-3-(5-(甲硫基)-1H-吲哚-3-基)脲
121	1-(2-(6-(3-氟環丁氧基)吡啶-3-基)乙基l)-3-(5-(甲硫基)-1H-吲哚-3-基)脲
122	1-(5-(甲基磺醯基)-1H-吲哚-3-基)-3-(4-(螺[3.3]庚-2-基氧基)苯乙基)脲
300	1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(4-環丁基苯基)脲

335. 一種醫藥組合物，其包括如條項1至334之化合物，及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

336. 一種抑制STING活性之方法，該方法包括使STING與如條項1至334中任一項所定義之化合物接觸。

337. 如條項336之方法，其中該抑制包括拮抗STING。

338. 如條項336或337之方法，其在活體外進行。

339. 如條項338之方法，其中該方法包括使包括一或多個包括STING之細胞的樣品與該化合物接觸。

340. 如條項338或339之方法，其中該一或多個細胞為一或多個癌細胞。

341. 如條項339或340之方法，其中該樣品進一步包括一或多個癌細胞，其中該癌症選自由以下組成之群：黑色素瘤、子宮頸癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、尿道上皮癌、膀胱癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肉瘤、結腸直腸腺癌、胃腸道基質瘤、胃食道癌、結腸直腸癌、胰臟癌、腎癌、肝細胞癌、惡性間皮瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、移行細胞癌、神經母細胞瘤、漿細胞贅瘤、威爾姆氏腫瘤或肝細胞癌。

342. 如條項336或337之方法，其在活體內進行。

343. 如條項342之方法，其中該方法包括向患有STING信號傳導增加（例如過度）促成疾病之病變及/或症狀及/或進展之疾病的個體投與該化合物。

344. 如條項343之方法，其中該個體為人類。

345. 如條項344之方法，其中該疾病為癌症。

346. 如條項345之方法，其中該癌症選自由以下組成之群：黑色素瘤、子宮頸癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、睪丸癌、尿道上皮癌、膀胱癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肉瘤、結腸直腸腺癌、胃腸道基質瘤、胃食道癌、結腸直腸癌、胰臟癌、腎癌、肝細胞癌、惡性間皮瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、移行細胞癌、神經母細胞瘤、漿細胞贅瘤、威爾姆氏腫瘤或肝細胞癌。

347. 如條項345或346之方法，其中該癌症為難治癒之癌症。

348. 如條項343之方法，其中該化合物與一或多種額外癌症療法組合投與。

349. 如條項348之方法，其中該一或多種額外癌症療法包括手術、放射線療法、化學療法、毒素療法、免疫療法、冷凍療法或基因療法或其組合。

350. 如條項349之方法，其中化學療法包括投與一或多種額外化學治療劑。

351. 如條項350之方法，其中該一或多種額外化學治療劑選自烷基化劑（例如順鉑、卡鉑、甲氮芥、環磷醯胺、苯丁酸氮芥、異環磷醯胺及/或奧沙利鉑）；抗代謝物（例如硫唑嘌呤及/或甲氨蝶呤）；萜類（例如長春花生物鹼及/或紫杉烷；例如長春新鹼、長春鹼、長春瑞賓及/或長春地辛紫杉醇、太平洋紫杉醇及/或多烯紫杉醇）；拓樸異構酶（例如I型拓樸異構酶及/或2型拓樸異構

酶；例如喜樹鹼，諸如伊立替康及/或拓朴替康；安吖啶、依託泊苷、磷酸依託泊苷及/或替尼泊苷）；細胞毒性抗生素（例如放射菌素、蒽環黴素、小紅莓、道諾黴素、伐柔比星、艾達黴素、表柔比星、博萊黴素、普卡黴素及/或絲裂黴素）；激素（例如促黃體激素釋放激素促效劑；例如來匹盧定、戈舍瑞林、曲普瑞林、組胺瑞林、比卡魯胺、氟他胺及/或尼魯胺）；抗體（例如阿昔單抗、阿達木單抗、阿侖單抗、阿利珠單抗、巴利昔單抗、貝利單抗、貝伐單抗、本妥昔單抗、康納單抗、西妥昔單抗、賽妥珠單抗、達利珠單抗、德諾單抗、艾庫組單抗、艾法珠單抗、吉妥珠單抗、戈利木單抗、戈利木單抗、替伊莫單抗、英利昔單抗、伊派利單抗、莫羅單抗-CD3、那他珠單抗、奧伐木單抗、奧馬珠單抗、帕利珠單抗、帕尼單抗、蘭比珠單抗、利妥昔單抗、托西利單抗、托西莫單抗及/或曲妥珠單抗）；抗血管生成劑；細胞介素；血栓劑；生長抑制劑；抗蠕蟲劑；以及靶向選自由以下組成之群的免疫檢查點受體的免疫檢查點抑制劑：CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1、PD-1-PD-L2、介白素-2（IL-2）、吲哚胺2,3-雙加氧酶（IDO）、IL-10、轉型生長因子-β（TGFβ）、T細胞免疫球蛋白及黏蛋白3（TIM3或HAVCR2)、半乳糖凝集素9-TIM3、磷脂醯絲胺酸-TIM3、淋巴細胞活化基因3蛋白（LAG3）、MHC II類-LAG3、4-1BB-4-1BB配位體、OX40-OX40配位體、GITR、GITR配位體-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40配位體、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM-BTLA、HVEM-CD160、HVEM-LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80-PDL-1、PDL2-CD80、CD244、CD48-CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOS配位體、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、嗜乳脂蛋白（包含BTNL2）、Siglec家族、TIGIT及PVR家族成員、KIR、ILT及LIR、NKG2D及NKG2A、MICA及MICB、CD244、CD28、CD86-CD28、CD86-CTLA、CD80-CD28、CD39、CD73腺苷-CD39-CD73、CXCR4-

CXCL12、磷脂醯絲胺酸、TIM3、磷脂醯絲胺酸-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、神經菌毛素、CD160、CD30及CD155（例如CTLA-4或PD1或PD-L1）。

352. 如條項343至351中任一項之方法，其中該化合物經腫瘤內投與。

353. 一種治療癌症之方法，其包括向需要此類治療之個體投與有效量的如條項1至334中任一項之化合物或如條項335之醫藥組合物。

354. 如條項353之方法，其中該癌症選自由以下組成之群：黑色素瘤、子宮頸癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、尿道上皮癌、膀胱癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肉瘤、結腸直腸腺癌、胃腸道基質瘤、胃食道癌、結腸直腸癌、胰臟癌、腎癌、肝細胞癌、惡性間皮瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、移行細胞癌、神經母細胞瘤、漿細胞贅瘤、威爾姆氏腫瘤或肝細胞癌。

355. 如條項353或354之方法，其中該癌症為難治癒之癌症。

356. 如條項353之方法，其中該化合物與一或多種額外癌症療法組合投與。

357. 如條項356之方法，其中該一或多種額外癌症療法包括手術、放射線療法、化學療法、毒素療法、免疫療法、冷凍療法或基因療法或其組合。

358. 如條項357之方法，其中化學療法包括投與一或多種額外化學治療劑。

359. 如條項357之方法，其中該一或多種額外化學治療劑選自烷基化劑（例如順鉑、卡鉑、甲氮芥、環磷醯胺、苯丁酸氮芥、異環磷醯胺及/或奧沙利鉑）；抗代謝物（例如硫唑嘌呤及/或巯基嘌呤）；萜類（例如長春花生物鹼及/或紫杉烷；例如長春新鹼、長春鹼、長春瑞賓及/或長春地辛紫杉醇、太平洋紫杉醇及/或多烯紫杉醇）；拓樸異構酶（例如I型拓樸異構酶及/或2型拓樸異構酶；例如喜樹鹼，諸如伊立替康及/或拓朴替康；安吖啶、依託泊苷、磷酸依託

泊苷及/或替尼泊苷）；細胞毒性抗生素（例如放射菌素、蒽環黴素、小紅莓、道諾黴素、伐柔比星、艾達黴素、表柔比星、博萊黴素、普卡黴素及/或絲裂黴素）；激素（例如促黃體激素釋放激素促效劑；例如來匹盧定、戈舍瑞林、曲普瑞林、組胺瑞林、比卡魯胺、氟他胺及/或尼魯胺）；抗體（例如阿昔單抗、阿達木單抗、阿侖單抗、阿利珠單抗、巴利昔單抗、貝利單抗、貝伐單抗、本妥昔單抗、康納單抗、西妥昔單抗、賽妥珠單抗、達利珠單抗、德諾單抗、艾庫組單抗、艾法珠單抗、吉妥珠單抗、戈利木單抗、戈利木單抗、替伊莫單抗、英利昔單抗、伊派利單抗、莫羅單抗-CD3、那他珠單抗、奧伐木單抗、奧馬珠單抗、帕利珠單抗、帕尼單抗、蘭比珠單抗、利妥昔單抗、托西利單抗、托西莫單抗及/或曲妥珠單抗）；抗血管生成劑；細胞介素；血栓劑；生長抑制劑；抗蠕蟲劑；以及靶向選自由以下組成之群的免疫檢查點受體的免疫檢查點抑制劑：CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1、PD-1-PD-L2、介白素-2（IL-2）、吲哚胺2,3-雙加氧酶（IDO）、IL-10、轉型生長因子-β（TGFβ）、T細胞免疫球蛋白及黏蛋白3（TIM3或HAVCR2)、半乳糖凝集素9-TIM3、磷脂醯絲胺酸-TIM3、淋巴細胞活化基因3蛋白（LAG3）、MHC II類-LAG3、4-1BB-4-1BB配位體、OX40-OX40配位體、GITR、GITR配位體-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40配位體、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM-BTLA、HVEM-CD160、HVEM-LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80-PDL-1、PDL2-CD80、CD244、CD48-CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOS配位體、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、嗜乳脂蛋白（包含BTNL2）、Siglec家族、TIGIT及PVR家族成員、KIR、ILT及LIR、NKG2D及NKG2A、MICA及MICB、CD244、CD28、CD86-CD28、CD86-CTLA、CD80-CD28、CD39、CD73腺苷-CD39-CD73、CXCR4-CXCL12、磷脂醯絲胺酸、TIM3、磷脂醯絲胺酸-TIM3、SIRPA-CD47、

VEGF、神經菌毛素、CD160、CD30及CD155（例如CTLA-4或PD1或PD-L1）。

360. 如條項353至359中任一項之方法，其中該化合物經腫瘤內投與。

361. 一種在有需要之個體中誘發免疫反應的方法，該方法包括向該個體投與有效量的如條項1至334中任一項之化合物或如條項335之醫藥組合物。

362. 如條項361之方法，其中該個體患有癌症。

363. 如條項362之方法，其中該個體已進行及/或正在進行及/或即將進行一或多種癌症療法。

364. 如條項362之方法，其中該癌症選自由以下組成之群：黑色素瘤、子宮頸癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、尿道上皮癌、膀胱癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肉瘤、結腸直腸腺癌、胃腸道基質瘤、胃食道癌、結腸直腸癌、胰臟癌、腎癌、肝細胞癌、惡性間皮瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、移行細胞癌、神經母細胞瘤、漿細胞贅瘤、威爾姆氏腫瘤或肝細胞癌。

365. 如條項362至364中任一項之方法，其中該癌症為難治癒之癌症。

366. 如條項361之方法，其中該免疫反應為先天性免疫反應。

367. 如條項363之方法，其中該至少一或多種癌症療法包括手術、放射線療法、化學療法、毒素療法、免疫療法、冷凍療法或基因療法或其組合。

368. 如條項367之方法，其中化學療法包括投與一或多種額外化學治療劑。

369. 如條項368之方法，其中該一或多種額外化學治療劑係選自烷基化劑（例如順鉑、卡鉑、甲氮芥、環磷醯胺、苯丁酸氮芥、異環磷醯胺及/或奧沙利鉑）；抗代謝物（例如硫唑嘌呤及/或巰基嘌呤）；萜類（例如長春花生物鹼及/或紫杉烷；例如長春新鹼、長春鹼、長春瑞賓及/或長春地辛紫杉醇、太平洋紫杉醇及/或多烯紫杉醇）；拓樸異構酶（例如I型拓樸異構酶及/或2型拓樸異構

酶；例如喜樹鹼，諸如伊立替康及/或拓朴替康；安吖啶、依託泊苷、磷酸依託泊苷及/或替尼泊苷）；細胞毒性抗生素（例如放射菌素、蒽環黴素、小紅莓、道諾黴素、伐柔比星、艾達黴素、表柔比星、博萊黴素、普卡黴素及/或絲裂黴素）；激素（例如促黃體激素釋放激素促效劑；例如來匹盧定、戈舍瑞林、曲普瑞林、組胺瑞林、比卡魯胺、氟他胺及/或尼魯胺）；抗體（例如阿昔單抗、阿達木單抗、阿侖單抗、阿利珠單抗、巴利昔單抗、貝利單抗、貝伐單抗、本妥昔單抗、康納單抗、西妥昔單抗、賽妥珠單抗、達利珠單抗、德諾單抗、艾庫組單抗、艾法珠單抗、吉妥珠單抗、戈利木單抗、戈利木單抗、替伊莫單抗、英利昔單抗、伊派利單抗、莫羅單抗-CD3、那他珠單抗、奧伐木單抗、奧馬珠單抗、帕利珠單抗、帕尼單抗、蘭比珠單抗、利妥昔單抗、托西利單抗、托西莫單抗及/或曲妥珠單抗）；抗血管生成劑；細胞介素；血栓劑；生長抑制劑；抗蠕蟲劑；以及靶向選自由以下組成之群的免疫檢查點受體的免疫檢查點抑制劑：CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1、PD-1-PD-L2、介白素-2（IL-2）、吲哚胺2,3-雙加氧酶（IDO）、IL-10、轉型生長因子-β（TGFβ）、T細胞免疫球蛋白及黏蛋白3（TIM3或HAVCR2)、半乳糖凝集素9-TIM3、磷脂醯絲胺酸-TIM3、淋巴細胞活化基因3蛋白（LAG3）、MHC II類-LAG3、4-1BB-4-1BB配位體、OX40-OX40配位體、GITR、GITR配位體-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40配位體、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM-BTLA、HVEM-CD160、HVEM-LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80-PDL-1、PDL2-CD80、CD244、CD48-CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOS配位體、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、嗜乳脂蛋白（包含BTNL2）、Siglec家族、TIGIT及PVR家族成員、KIR、ILT及LIR、NKG2D及NKG2A、MICA及MICB、CD244、CD28、CD86-CD28、CD86-CTLA、CD80-CD28、CD39、CD73腺苷-CD39-CD73、CXCR4-

CXCL12、磷脂醯絲胺酸、TIM3、磷脂醯絲胺酸-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、神經菌毛素、CD160、CD30及CD155（例如CTLA-4或PD1或PD-L1）。

370. 一種治療STING信號傳導增加（例如過度）促成疾病之病變及/或症狀及/或進展之疾病的方法，其包括向需要此類治療之個體投與有效量的如條項1至334中任一項之化合物或如條項335之醫藥組合物。

371. 一種治療方法，其包括向患有STING信號傳導增加（例如過度）促成疾病之病變及/或症狀及/或進展之疾病的個體投與有效量的如條項1至334中的任一項中所定義之化合物或如條項335中所定義之醫藥組合物。

372. 一種治療方法，其包括向個體投與如條項1至334中的任一項中所定義之化合物或如條項335中所定義之醫藥組合物，其中該化合物或組合物以有效治療STING信號傳導增加（例如過度）促成疾病之病變及/或症狀及/或進展之疾病的量投與，藉此治療該疾病。

373. 如條項370至372中任一項之方法，其中該疾病為癌症。

374. 如條項373之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：黑色素瘤、子宮頸癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、尿道上皮癌、膀胱癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肉瘤、結腸直腸腺癌、胃腸道基質瘤、胃食道癌、結腸直腸癌、胰臟癌、腎癌、肝細胞癌、惡性間皮瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、移行細胞癌、神經母細胞瘤、漿細胞贅瘤、威爾姆氏腫瘤或肝細胞癌。

375. 如條項373或374之方法，其中該癌症為難治癒之癌症。

376. 如條項373至375中任一項之方法，其中該化合物與一或多種額外癌症療法組合投與。

377. 如條項376之方法，其中該一或多種額外癌症療法包括手術、放射線療法、化學療法、毒素療法、免疫療法、冷凍療法或基因療法或其組合。

378. 如條項377之方法，其中化學療法包括投與一或多種額外化學治療劑。

379. 如條項378之方法，其中該一或多種額外化學治療劑係選自烷基化劑（例如順鉑、卡鉑、甲氮芥、環磷醯胺、苯丁酸氮芥、異環磷醯胺及/或奧沙利鉑）；抗代謝物（例如硫唑嘌呤及/或巯基嘌呤）；萜類（例如長春花生物鹼及/或紫杉烷；例如長春新鹼、長春鹼、長春瑞賓及/或長春地辛紫杉醇、太平洋紫杉醇及/或多烯紫杉醇）；拓樸異構酶（例如I型拓樸異構酶及/或2型拓樸異構酶；例如喜樹鹼，諸如伊立替康及/或拓朴替康；安吖啶、依託泊苷、磷酸依託泊苷及/或替尼泊苷）；細胞毒性抗生素（例如放射菌素、蒽環黴素、小紅莓、道諾黴素、伐柔比星、艾達黴素、表柔比星、博萊黴素、普卡黴素及/或絲裂黴素）；激素（例如促黃體激素釋放激素促效劑；例如來匹盧定、戈舍瑞林、曲普瑞林、組胺瑞林、比卡魯胺、氟他胺及/或尼魯胺）；抗體（例如阿昔單抗、阿達木單抗、阿侖單抗、阿利珠單抗、巴利昔單抗、貝利單抗、貝伐單抗、本妥昔單抗、康納單抗、西妥昔單抗、賽妥珠單抗、達利珠單抗、德諾單抗、艾庫組單抗、艾法珠單抗、吉妥珠單抗、戈利木單抗、戈利木單抗、替伊莫單抗、英利昔單抗、伊派利單抗、莫羅單抗-CD3、那他珠單抗、奧伐木單抗、奧馬珠單抗、帕利珠單抗、帕尼單抗、蘭比珠單抗、利妥昔單抗、托西利單抗、托西莫單抗及/或曲妥珠單抗）；抗血管生成劑；細胞介素；血栓劑；生長抑制劑；抗蠕蟲劑；以及靶向選自由以下組成之群的免疫檢查點受體的免疫檢查點抑制劑：CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1、PD-1-PD-L2、介白素-2（IL-2）、吲哚胺2,3-雙加氧酶（IDO）、IL-10、轉型生長因子-β（TGFβ）、T細胞免疫球蛋白及黏蛋白3（TIM3或HAVCR2)、半乳糖凝集素9-TIM3、磷脂醯絲胺酸-TIM3、淋巴細胞活化基因3蛋白（LAG3）、MHC II類-LAG3、4-1BB-4-1BB配位體、OX40-OX40配位體、GITR、GITR配位體-GITR、CD27、CD70-CD27、

TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40配位體、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM-BTLA、HVEM-CD160、HVEM-LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80-PDL-1、PDL2-CD80、CD244、CD48-CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOS配位體、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、嗜乳脂蛋白（包含BTNL2）、Siglec家族、TIGIT及PVR家族成員、KIR、ILT及LIR、NKG2D及NKG2A、MICA及MICB、CD244、CD28、CD86-CD28、CD86-CTLA、CD80-CD28、CD39、CD73腺苷-CD39-CD73、CXCR4-CXCL12、磷脂醯絲胺酸、TIM3、磷脂醯絲胺酸-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、神經菌毛素、CD160、CD30及CD155（例如CTLA-4或PD1或PD-L1）。

380. 如條項370至379中任一項之方法，其中該化合物經腫瘤內投與。

381. 一種治療與STING相關之疾病、病症或病狀的方法，其包括向需要此類治療之個體投與有效量的如條項1至334中任一項之化合物或如條項335之醫藥組合物。

382. 如條項381之方法，其中該疾病、病症或病狀係選自I型干擾素病變、艾卡迪-戈緹耶斯氏症候群（AGS）、遺傳性狼瘡、炎症相關病症及類風濕性關節炎。

383. 如條項382之方法，其中該疾病、病症或病狀為I型干擾素病變（例如STING相關之嬰兒期發病之血管病（SAVI））。

384. 如條項383之方法，其中該I型干擾素病變為STING相關之嬰兒期發病之血管病（SAVI））。

385. 如條項382之方法，其中該疾病、病症或病狀為艾卡迪-戈緹耶斯氏症候群（AGS）。

386. 如條項382之方法，其中該疾病、病症或病狀為遺傳性狼瘡。

387. 如條項382之方法，其中該疾病、病症或病狀為炎症相關病症。

388. 如條項387之方法，其中該炎症相關病症為全身性紅斑狼瘡。

389. 如條項336至388中任一項之方法，其中該方法進一步包括鑑別該個體。

390. 一種組合，其包括如條項1至334中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，及一或多種治療活性劑。

391. 如條項1至334中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，或如條項335之醫藥組合物，其用作藥劑。

392. 如條項1至334中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，或如條項335之醫藥組合物，其用於治療藉由STING抑制調節之疾病、病狀或病症。

393. 如條項1至334中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，或如條項335之醫藥組合物，其用於治療如條項336至389中任一項（例如條項341、345至347、354至355、362、364、365、370至375或381至388中任一項）中提及之疾病。

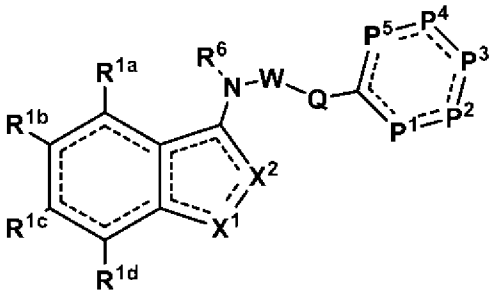
394. 如條項1至334中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，或如條項335之醫藥組合物之用途，其用於製造供治療如條項336至389中任一項（例如條項341、345至347、354至355、362、364、365、370至375或381至388中任一項）中提及之疾病用的藥物。

【符號說明】

【0676】無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種**式I**化合物，



式I

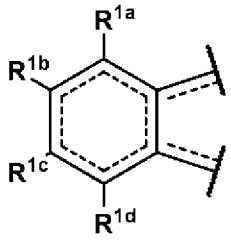
或其醫藥學上可接受之鹽或其互變異構體，其中：

X^1選自由以下組成之群：O、S、N、N**R^2**及C**R^1**；

X^2選自由以下組成之群：O、S、N、N**R^4**及C**R^5**；

各═獨立地為單鍵或雙鍵，其限制條件為：

包括**X^1**及**X^2**之五員環為雜芳基；



6員環 為芳族環；且

且包括**P^1**、**P^2**、**P^3**、**P^4**及**P^5**之環為芳族環；

P^1、**P^2**、**P^3**、**P^4**及**P^5**係根據**(AA)**或**(BB)**定義：

(AA)

P^1、**P^2**、**P^3**、**P^4**及**P^5**中之各者獨立地選自由以下組成之群：N、CH、C**R^7**及C**R^c**，其限制條件為**P^1**、**P^2**、**P^3**、**P^4**及**P^5**中之1-2者為獨立選擇之C**R^7**；或

(BB)

P^1不存在，由此提供5員環，

P^2、**P^3**、**P^4**及**P^5**中之各者獨立地選自由以下組成之群：O、S、N、NH、

NR^d、NR^7、CH、CR^7及CR^c，其限制條件為P^2、P^3、P^4及P^5中之1-3者為O、S、N、NH、NR^d或NR^7；且P^2、P^3、P^4及P^5中之1-2者為獨立選擇之NR^7或CR^7；

各R^7獨立地選自由以下組成之群：$-R^8$及$-L^3-R^9$；

R^8及R^9獨立地選自由以下組成之群：

（a）C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其各自視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代；

（b）3-12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中該雜環基或雜環烯基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代；

（c）5-12個環原子之雜芳基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及$S(O)_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中該雜芳基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代；及

（d）視情況經1-4個獨立選擇之$R^{7'}$取代之C_{6-10}芳基；

$-L^3$選自由以下組成之群：-O-、$-C_{1-4}$伸烷基、-S-、-NH-、$S(O)_{1-2}$、C(=O)NH、NHC(=O)、C(=O)O、OC(=O)、C(=O)、$NHS(O)_2$及$S(O)_2NH$；

$R^{7'}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵基；-CN；$-NO_2$；-OH；視情況經1-2個獨立選擇之R^a取代之$-C_{1-4}$烷基；$-C_{2-4}$烯基；$-C_{2-4}$炔基；$-C_{1-4}$鹵烷基；視情況經1-2個獨立選擇之R^a取代之$-C_{1-6}$烷氧基；$-C_{1-6}$鹵烷氧基；$S(O)_{1-2}(C_{1-4}$烷基)；-N**R'R''**；側氧基；$-S(O)_{1-2}$(N**R'R''**)；$-C_{1-4}$硫代烷氧基；$-C(=O)(C_{1-4}$烷基)；$-C(=O)O(C_{1-4}$烷基)；-C(=O)OH；及-C(=O)N(**R'**)(**R''**)，

W選自由以下組成之群：

（**i**）C(=O)；（**ii**）C(=S)；（**iii**）$S(O)_{1-2}$；（**iv**）C(=NR^d)或C(=N-CN)；（**v**）C(=NH)；（**vi**）$C(=C-NO_2)$；（**vii**）S(=O)(=N(R^d))；及（**viii**）S(=O)(=NH)；

Q選自由以下組成之群：NH、N(C_{1-6}烷基)、*-NH-(C_{1-3}伸烷基)-及*-N(C_{1-6}烷基)-(C_{1-3}伸烷基)-，其中該C_{1-6}烷基視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代，且星號表示與**W**之連接點；

$\mathbf{R^{1a}}$、$\mathbf{R^{1b}}$、$\mathbf{R^{1c}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-6}烷基；C_{2-6}烯基；C_{2-6}炔基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；-S(O)(=NH)(C_{1-4}烷基)；SF_5；-N$\mathbf{R^eR^f}$；-OH；-S(O)$_{1-2}$(N**R'R''**)；-C_{1-4}硫代烷氧基；-NO_2；-C(=O)(C_{1-4}烷基)；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；及-C(=O)N(**R'**)(**R''**)；

$\mathbf{R^2}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：

（**i**）H；

（**ii**）C_{1-6}烷基，其視情況經1-3個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代；

（**iii**）視情況經1-3個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之-C(O)(C_{1-6}烷基)；

（**iv**）視情況經1-3個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之-C(O)O(C_{1-4}烷基)；

（**v**）-CON(**R'**)(**R''**)；

（**vi**）-S(O)$_{1-2}$(N**R'R''**)；

（**vii**）視情況經1-3個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之- S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；

（**viii**）-OH；

（**ix**）C_{1-4}烷氧基；及

（**x**）-$\mathbf{L^4}$-$\mathbf{L^5}$-$\mathbf{R^i}$；

$\mathbf{R^4}$選自由以下組成之群：H及視情況經1-3個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-6}烷基；

$\mathbf{R^5}$選自由以下組成之群：H；鹵基；-OH；-C_{1-4}烷基；-C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；-CON(**R'**)(**R''**)；-S(O)$_{1-2}$(N**R'R''**)；-S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；氰基；及C_{3-6}環烷基或C_{3-6}

環烯基，其各自視情況經1-4個獨立選擇之C_{1-4}烷基取代；

$\mathbf{R^6}$選自由以下組成之群：H；視情況經1-3個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-6}烷基；-OH；C_{1-4}烷氧基；C(=O)H；C(=O)(C_{1-4}烷基)；視情況經1-4個獨立選擇之C_{1-4}烷基取代之C_{6-10}芳基；及5-10個環原子之雜芳基，其中1-4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜芳基環視情況經1-4個獨立選擇之C_{1-4}烷基取代；

$\mathbf{R^a}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：-OH；-F；-Cl；-Br；-N$\mathbf{R^eR^f}$；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；-CON(R')(R")；-S(O)$_{1-2}$(NR'R")；-S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；氰基；及C_{3-6}環烷基或C_{3-6}環烯基，各自視情況經1-4個獨立選擇之C_{1-4}烷基取代；

$\mathbf{R^b}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：視情況經1-6個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-10}烷基；C_{1-4}鹵烷基；-OH；側氧基；-F；-Cl；-Br；-N$\mathbf{R^eR^f}$；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-C(=O)(C_{1-10}烷基)；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；-C(=O)N(R')(R")；-S(O)$_{1-2}$(NR'R")；-S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；氰基；及-$\mathbf{L^1}$-$\mathbf{L^2}$-$\mathbf{R^h}$；

$\mathbf{R^c}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；視情況經1-6個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-10}烷基；C_{2-6}烯基；C_{2-6}炔基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；-N$\mathbf{R^eR^f}$；-OH；-S(O)$_{1-2}$(N$\mathbf{R'R''}$)；-C_{1-4}硫代烷氧基；-NO_2；-C(=O)(C_{1-10}烷基)；-C(=O)O(C_{1-4}烷基)；-C(=O)OH；-C(=O)N($\mathbf{R'}$)($\mathbf{R''}$)；及-$\mathbf{L^1}$-$\mathbf{L^2}$-$\mathbf{R^h}$；

$\mathbf{R^d}$選自由以下組成之群：視情況經1-3個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之C_{1-6}烷基：鹵基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、OH及C_{3-6}環烷基；C_{3-6}環烷基C_{3-6}環烯基，其各自視情況經1-3個各自獨立地選自由鹵基及OH組成之群的取代基取代；-C(O)(C_{1-4}烷基)；-C(O)O(C_{1-4}烷基)；-CON($\mathbf{R'}$)($\mathbf{R''}$)；-S(O)$_{1-2}$(N$\mathbf{R'R''}$)；- S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；-OH；及C_{1-4}烷氧基；

$\mathbf{R^e}$及$\mathbf{R^f}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；C_{1-6}烷基；C_{1-6}鹵烷基；C_{3-6}環烷基或C_{3-6}環烯基；-C(O)(C_{1-4}烷基)；-C(O)O(C_{1-4}烷基)；-CON(**R'**)(**R''**)；-S(O)$_{1-2}$(N**R'R''**)；- S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷基)；-OH；及C_{1-4}烷氧基；或

$\mathbf{R^e}$及$\mathbf{R^f}$與其各自所連接之氮原子一起形成3-8個環原子之環，其中該環具有：（a）1-7個環碳原子，其各自經1-2個獨立地選自由H及C_{1-3}烷基組成之群的取代基取代；及（b）0-3個環雜原子（除了連接至$\mathbf{R^e}$及$\mathbf{R^f}$之氮原子之外），其各自獨立地選自由N($\mathbf{R^d}$)、NH、O及S組成之群；

-$\mathbf{L^1}$為鍵或C_{1-3}伸烷基；-$\mathbf{L^2}$為-O-、-N(H)-、-S(O)$_{0-2}$-或鍵；

$\mathbf{R^h}$選自由以下組成之群：

- C_{3-8}環烷基或C_{3-8}環烯基，其各自視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；
- 雜環基或雜環烯基，其中該雜環基或雜環烯基具有3-16個環原子，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$，其中該雜環基或雜環烯基視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；
- 5-10個環原子之雜芳基，其中1-4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜芳基環視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；及
- 視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代的C_{6-10}芳基：鹵基；視情況經1-2個獨立選擇之$\mathbf{R^a}$取代之C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；氰基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧基；

-L^4-選自由以下組成之群：鍵、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NH-、C(O)N**R^d**、S(O)$_{1-2}$、S(O)$_{1-2}$NH及S(O)$_{1-2}$N**R^d**；

-L^5-選自由以下組成之群：鍵及C$_{1-4}$伸烷基；

R^{i}選自由以下組成之群：

- C$_{3-8}$環烷基或C$_{3-8}$環烯基，其各自視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N**R^{e}R^f**；視情況經1-2個獨立選擇之**R^a**取代之C$_{1-4}$烷基；C$_{1-4}$鹵烷基；氰基；C$_{1-4}$烷氧基；及C$_{1-4}$鹵烷氧基；
- 雜環基或雜環烯基，其中該雜環基或雜環烯基具有3-16個環原子，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(**R^d**)、O及S(O)$_{0-2}$，其中該雜環基或雜環烯基視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N**R^{e}R^f**；視情況經1-2個獨立選擇之**R^a**取代之C$_{1-4}$烷基；C$_{1-4}$鹵烷基；氰基；C$_{1-4}$烷氧基；及C$_{1-4}$鹵烷氧基；
- 5-10個環原子之雜芳基，其中1-4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(**R^d**)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜芳基環視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N**R^{e}R^f**；視情況經1-2個獨立選擇之**R^a**取代之C$_{1-4}$烷基；C$_{1-4}$鹵烷基；氰基；C$_{1-4}$烷氧基；及C$_{1-4}$鹵烷氧基；及
- C$_{6-10}$芳基，其視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基；OH；N**R^{e}R^f**；視情況經1-2個獨立選擇之**R^a**取代之C$_{1-4}$烷基；C$_{1-4}$鹵烷基；氰基；C$_{1-4}$烷氧基；及C$_{1-4}$鹵烷氧基；且

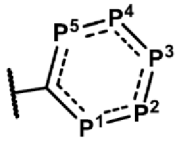
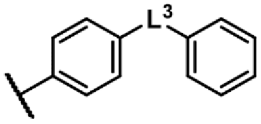
R'及**R''**在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；-OH；C$_{1-4}$烷基；視情況經1-2個選自由以下組成之群的取代基取代之C$_{6-10}$芳基：鹵基、C$_{1-4}$烷基及C$_{1-4}$鹵烷基；及5-10個環原子之雜芳基，其中1-4個環原子為各自獨立地選自由以下組成之群的雜原子：N、N(H)、N(**R^d**)、O及S(O)$_{0-2}$，且其中該雜芳基環

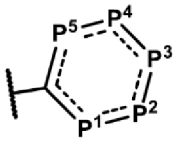
視情況經1-4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、-OH、NH_2、$NH(C_{1-4}烷基)$、$N(C_{1-4}烷基)_2$、C_{1-4}烷基及C_{1-4}鹵烷基；

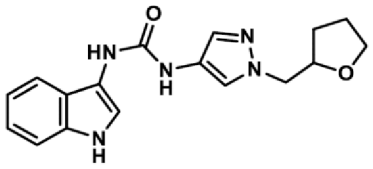
或**R'**及**R''**與其各自所連接之氮原子一起形成3-8個環原子之環，其中該環具有：（a）1-7個環碳原子，其各自經1-2個獨立地選自由H及C_{1-3}烷基組成之群的取代基取代；及（b）0-3個環雜原子（除了連接至**R'**及**R''**之氮原子之外），其各自獨立地選自由N(H)、$N(C_{1-6}烷基)$、O及S組成之群；

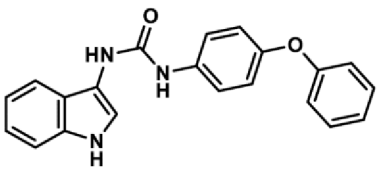
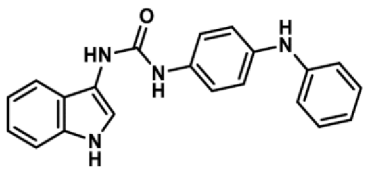
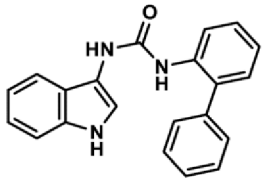
其限制條件為：

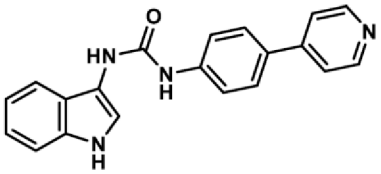
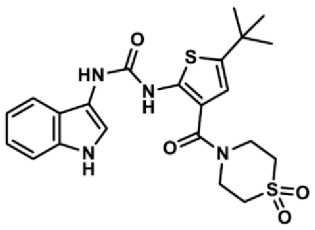
（**a**） 當$\mathbf{X^1}$為$\mathbf{NR^2}$；$\mathbf{X^2}$為CH；$\mathbf{R^{1a}}$、$\mathbf{R^{1b}}$、$\mathbf{R^{1c}}$、$\mathbf{R^{1d}}$及$\mathbf{R^6}$為H；**W**為C(=O)；**Q**為NH；且$\mathbf{P^1}$、$\mathbf{P^2}$、$\mathbf{P^3}$、$\mathbf{P^4}$及$\mathbf{P^5}$係根據（**AA**）定義時；則：

- 當該  部分為  時，$\mathbf{R^2}$不可為$CH_2CH_2OCH_3$、CH_3、CH_2CH_3或SO_2-(對甲苯基)；且-$\mathbf{L^3}$為-O-、-NH-或C(=O)，且

- 當該  部分為各經一個$\mathbf{R^7}$取代之嘧啶基或吡啶基時，$\mathbf{R^2}$不可為$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$或$CH_2CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$，其中$\mathbf{R^7}$為$\mathbf{R^8}$，且$\mathbf{R^8}$為未經取代之苯基；且

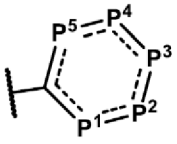
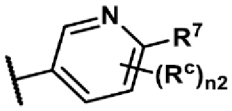
（**b**） 該化合物不為：  、

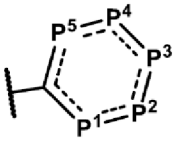
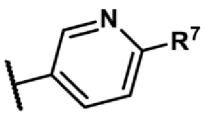
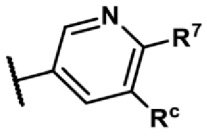
 、  、  、

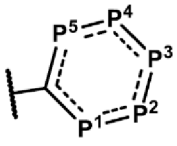
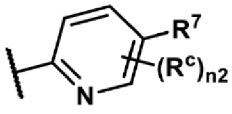

或

。

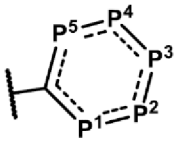
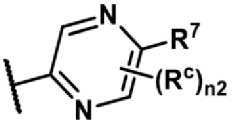
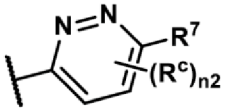
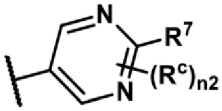
【請求項2】 如請求項1之化合物，其中**P**[1]、**P**[2]、**P**[3]、**P**[4]及**P**[5]係根據**(AA)**定義。

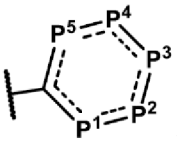
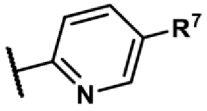
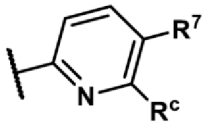
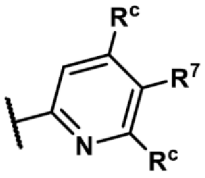
【請求項3】 如請求項2之化合物，其中**P**[1]、**P**[2]、**P**[3]、**P**[4]及**P**[5]中之一或兩者為N，或**P**[1]、**P**[2]、**P**[3]、**P**[4]及**P**[5]中之一者為N。

【請求項4】 如請求項2或3之化合物，其中該  部分具有下式：  ，其中**n2**為0、1或2。

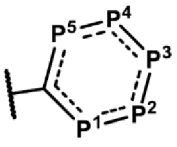
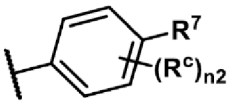
【請求項5】 如請求項2至4中任一項之化合物，其中該  部分具有式  或  。

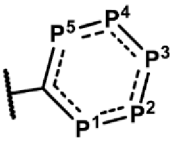
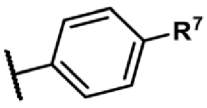
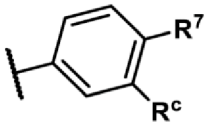
【請求項6】 如請求項2或3之化合物，其中該  部分具有下式：  ，其中**n2**為0、1或2；或

其中該  部分具有下式：  、  或  ，其中**n2**為0、1或2。

【請求項7】 如請求項2、3或6之化合物，其中該  部分具有下式：  、  或  。

【請求項8】 如請求項2之化合物，其中**P**^{1}、**P**^{2}、**P**^{3}、**P**^{4}及**P**^{5}中之各者獨立地選自由以下組成之群：CH、C**R**^{7}及C**R**^{c}。

【請求項9】 如請求項2或8之化合物，其中該  部分具有下式：  ，其中**n2**為0、1或2。

【請求項10】 如請求項2、8或9之化合物，其中該  部分具有下式：  或  。

【請求項11】 如請求項1至10中任一項之化合物，其中**R**^{7}為**R**^{8}。

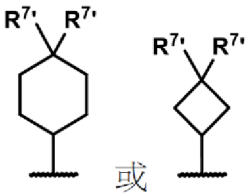
【請求項12】 如請求項1至11中任一項之化合物，其中**R**^{8}為

i) C_{3-12}環烷基或C_{3-12}環烯基，其各自經1-4個獨立選擇之**R**$^{7'}$取代；

ii) C_{4-8}環烷基，其經1-4個獨立選擇之**R**$^{7'}$取代；

iii) 環己基或環丁基，其各自經1-4個獨立選擇之**R**$^{7'}$取代；

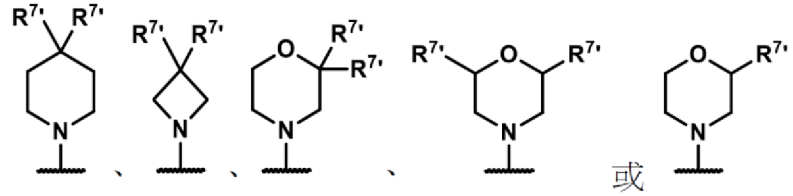
或

iv)  或 ，其中各**R**$^{7'}$獨立地為鹵基。

【請求項13】 如請求項1至11中任一項之化合物，其中**R**^{8}為

i) 3-12個環原子之雜環基或雜環烯基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中該雜環基或雜環烯基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代；

ii) 4-6個環原子之雜環基，其中1-2個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中該雜環基環之一或多個環碳原子經1-3個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代；

iii) 

；

iv) 6-12個環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R^d}$)、O及S(O)$_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中該雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之$\mathbf{R^{7'}}$取代；

v)

，

或

vi) i）至v）中之任一者之R^8，其中各$\mathbf{R^{7'}}$獨立地為鹵基或C_{1-3}烷基。

【請求項14】 如請求項1至13中任一項之化合物，其中各$\mathbf{R^c}$為獨立選擇之鹵基。

【請求項15】 如請求項1至14中任一項之化合物，其中**Q**為NH；且**W**為C(=O)，且視情況其中$\mathbf{R^6}$為H。

【請求項16】 如請求項1至15中任一項之化合物，其中$\mathbf{X^1}$為N$\mathbf{R^2}$；且$\mathbf{X^2}$為C$\mathbf{R^5}$，或其中$\mathbf{X^1}$為NH；且$\mathbf{X^2}$為CH。

【請求項17】 如請求項1至16中任一項之化合物，其中

i) $\mathbf{R^{1a}}$、$\mathbf{R^{1b}}$、$\mathbf{R^{1c}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之1-2者不為H；且$\mathbf{R^{1a}}$、$\mathbf{R^{1b}}$、$\mathbf{R^{1c}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之其餘各者為H；

ii) $\mathbf{R^{1b}}$及$\mathbf{R^{1c}}$中之各者不為H；且$\mathbf{R^{1a}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之各者為H；

iii) $\mathbf{R^{1b}}$及$\mathbf{R^{1c}}$中之各者為獨立選擇之鹵基，且$\mathbf{R^{1a}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之各者為H；

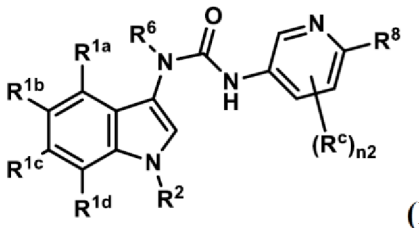
iv) $\mathbf{R^{1b}}$不為H；且$\mathbf{R^{1a}}$、$\mathbf{R^{1c}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之各者為H；

v) $\mathbf{R^{1b}}$選自由以下組成之群：鹵基；視情況經1-2個$\mathbf{R^{a}}$取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；-CN；$-SF_5$；C_{1-4}硫代烷氧基；$S(O)_2(C_{1-4}$烷基)；及C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}鹵烷氧基；且$\mathbf{R^{1a}}$、$\mathbf{R^{1c}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之各者為H；

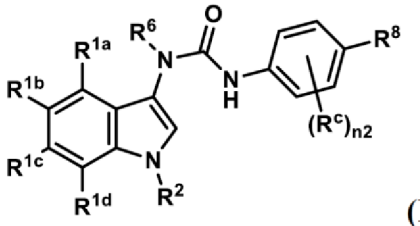
或

vi) $\mathbf{R^{1b}}$為鹵基；且$\mathbf{R^{1a}}$、$\mathbf{R^{1c}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之各者為H。

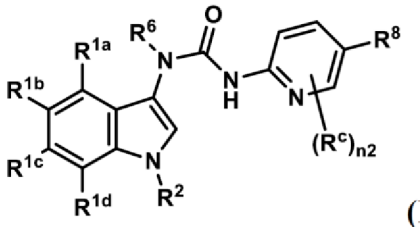
【請求項18】 如請求項1之化合物，其中該化合物為式**(I-1a)**、**(I-2a)**或**(I-3a)**化合物：



(I-1a)



(I-2a)



(I-3a)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

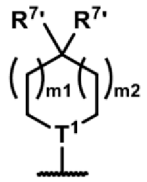
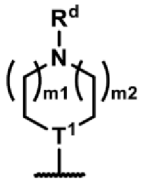
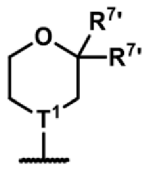
$\mathbf{R^{1a}}$、$\mathbf{R^{1b}}$、$\mathbf{R^{1c}}$及$\mathbf{R^{1d}}$中之各者獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；視情況經1-2個$\mathbf{R^{a}}$取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；及C_{1-4}鹵烷氧

基；

n2為0、1或2；

各**R**^{c}當存在時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基及C_{1-3}烷氧基；

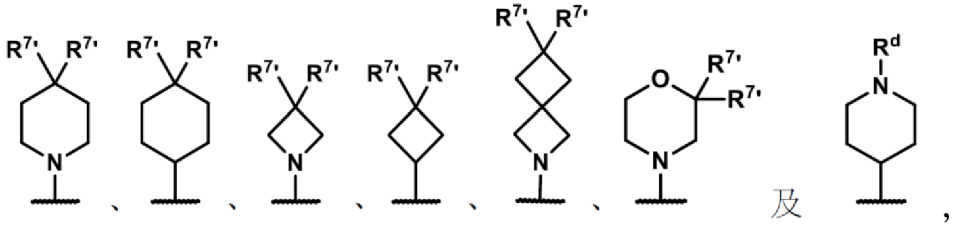
R^{8}選自由以下組成之群：

-  、  或  、，其中**m1**及**m2**獨立地為0、1或2，且**T**^{1}為CH或N；及
- 6-12個環原子之螺環雜環基，其中1-3個環原子為各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R**^{d})、O及S(O)$_{0-2}$組成之群的雜原子，且其中該雜環基環之一或多個環碳原子視情況經1-4個獨立選擇之**R**$^{7'}$取代，

視情況其中各**R**$^{7'}$獨立地為鹵基或C_{1-3}烷基，且

視情況其中**R**^{d}為視情況經1-3個獨立選擇之鹵基取代之C_{1-6}烷基。

【請求項19】 如請求項18之化合物，其中**R**^{8}選自由以下組成之群：



視情況其中各**R**$^{7'}$獨立地為鹵基或C_{1-3}烷基，諸如-F或甲基，且

視情況其中**R**^{d}為視情況經1-3個獨立選擇之鹵基取代之C_{1-6}烷基，諸如視情況經1-3個-F取代之C_{2-4}烷基。

【請求項20】 如請求項18或19之化合物，其中各**R**$^{7'}$獨立地為鹵基或C_{1-3}烷基，且其中**R**^{d}為視情況經1-3個獨立選擇之鹵基取代之C_{1-6}烷基。

【請求項21】 如請求項1之化合物，其中該化合物選自由**表C1**中描繪之化

合物組成之群或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項22】 一種醫藥組合物，其包括如請求項1至21之化合物及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項23】 一種用於抑制STING活性之方法，該方法包括使STING與如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽；或如請求項22之醫藥組合物接觸。

【請求項24】 一種在有需要之個體中誘發免疫反應的方法，該方法包括向該個體投與有效量的如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽；或如請求項22之醫藥組合物。

【請求項25】 一種治療與STING相關之疾病、病症或病狀，諸如其中STING信號傳導增加、諸如STING信號傳導過度促成該疾病之病變及/或症狀及/或進展之疾病、病症或病狀的方法，其包括向需要此類治療之個體投與有效量的如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如請求項22之醫藥組合物。