



(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 201726635 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：105137807

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 11 月 18 日

(51)Int. Cl.：

C07D263/54 (2006.01)

C07D277/62 (2006.01)

C07D401/06 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D413/10 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

C07D417/06 (2006.01)

C07D491/048(2006.01)

C07D498/04 (2006.01)

A61K31/423 (2006.01)

A61K31/428 (2006.01)

A61K31/4355(2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61K31/4545(2006.01)

A61K31/4985(2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

(30)優先權：2015/11/19

美國

62/257,342

2016/05/06

美國

62/332,632

2016/09/08

美國

62/385,099

(71)申請人：英塞特公司(美國) INCYTE CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：李經緯 LI, JINGWEI (CN)；吳亮星 WU, LIANGXING (CN)；姚 文清 YAO,

WENQING (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：46 項 圖式數：0 共 201 頁

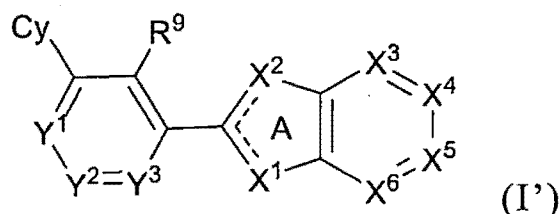
(54)名稱

作為免疫調節劑之雜環化合物

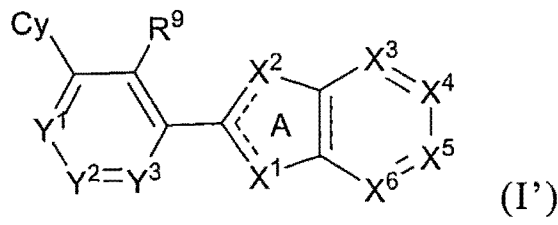
HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS IMMUNOMODULATORS

(57)摘要

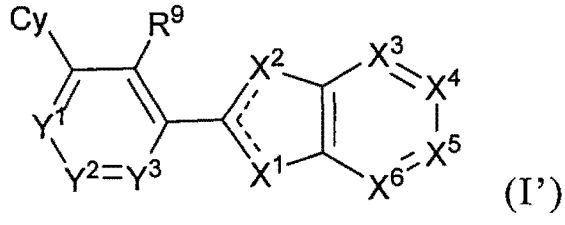
揭示式(I')之化合物、使用該等化合物作為免疫調節劑之方法、及包含此類化合物之醫藥組成物。該等化合物可用於治療、預防、或改善疾病或病症，諸如癌症或感染。



Disclosed are compounds of Formula (I'), methods of using the compounds as immunomodulators, and pharmaceutical compositions comprising such compounds. The compounds are useful in treating, preventing or ameliorating diseases or disorders such as cancer or infections.



特徵化學式：



201726635

發明摘要

※ 申請案號：105137807

※ 申請日：105/11/18

※IPC 分類：

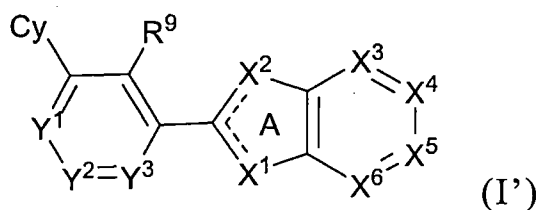
C07D 263/54 (2006.01) A61K 31/428 (2006.01)
 C07D 277/62 (2006.01) A61K 31/4355 (2006.01)
 C07D 401/06 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
 C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
 C07D 413/10 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)
 C07D 413/12 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
 C07D 417/06 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
 C07D 491/048 (2006.01)
 C07D 498/04 (2006.01)
 A61K 31/423 (2006.01)

【發明名稱】 作為免疫調節劑之雜環化合物

 HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS
 IMMUNOMODULATORS

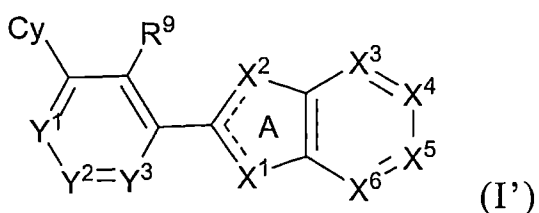
【中文】

揭示式(I')之化合物、使用該等化合物作為免疫調節劑之方法、及
 包含此類化合物之醫藥組成物。該等化合物可用於治療、預防、或改
 善疾病或病症，諸如癌症或感染。



【英文】

Disclosed are compounds of Formula (I'), methods of using the
 compounds as immunomodulators, and pharmaceutical compositions
 comprising such compounds. The compounds are useful in treating,
 preventing or ameliorating diseases or disorders such as cancer or
 infections.

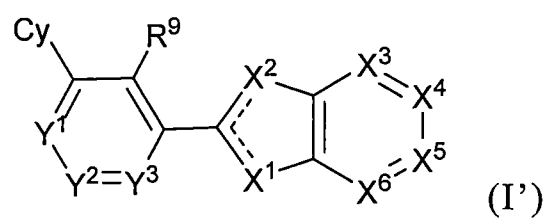


【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】 作為免疫調節劑之雜環化合物

HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS
IMMUNOMODULATORS

【技術領域】

【0001】 本申請案涉及醫藥活性化合物。本揭露提供化合物以及其等組成物及使用方法。該等化合物調節 PD-1/PD-L1 蛋白質/蛋白質相互作用，且可用於治療各種疾病，包括傳染病及癌症。

【先前技術】

【0002】 免疫系統在控制及根除疾病諸如癌症方面起重要作用。然而，癌細胞時常發展避開或抑制免疫系統之策略以有利於其等生長。一種此類機制係改變免疫細胞上所表現之共同刺激及共同抑制分子之表現 (Postow 等人, J. Clinical Oncology 2015, 1-9)。阻斷抑制免疫檢查點 (諸如 PD-1) 之信號傳遞已被證明係一種有前景的且有效的治療方式。

【0003】 程式性細胞死亡-1 (PD-1)亦稱為 CD279，係一種於活化的 T 細胞、自然殺手 T 細胞、B 細胞、及巨噬細胞上表現之細胞表面受體 (Greenwald 等人, Annu. Rev. Immunol 2005, 23:515-548; Okazaki 及 Honjo, Trends Immunol 2006, (4):195-201)。該受體起防止 T 細胞活化之內在負回饋系統之作用，其繼而減小自體免疫性且促進自身耐受性。此外，PD-1 亦已知在抑制如癌症及病毒感染之疾病中

之抗原特異性 T 細胞反應中起關鍵作用 (Sharpe 等人, *Nat Immunol* 2007 8, 239–245 ; Postow 等人, *J. Clinical Oncol* 2015, 1-9)。

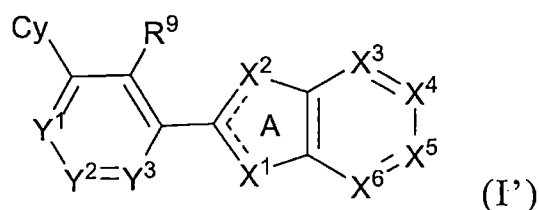
【0004】 PD-1 之結構由細胞外免疫球蛋白類可變域後接跨膜區及細胞內域組成 (Parry 等人, *Mol Cell Biol* 2005, 9543–9553)。細胞內域含有兩個磷酸化位點，其等定位於以免疫受體酪胺酸為基礎的抑制劑模體及以免疫受體酪胺酸為基礎的轉換模體，其表明 PD-1 負面地調節 T 細胞受體媒介之信號。PD-1 具有兩種配體 PD-L1 及 PD-L2 (Parry 等人, *Mol Cell Biol* 2005, 9543–9553 ; Latchman 等人, *Nat Immunol* 2001, 2, 261–268)，且其等之表現模式不同。PD-L1 蛋白回應於酯多醣及 GM-CSF 處理而在巨噬細胞及樹狀細胞上且於 T 細胞受體及 B 細胞受體信號傳遞後在 T 細胞及 B 細胞上，係上調的。PD-L1 亦高度表現於幾乎所有腫瘤細胞上，且表現在 IFN- γ 處理之後進一步增加 (Iwai 等人, *PNAS* 2002, 99(19):12293-7 ; Blank 等人, *Cancer Res* 2004, 64(3):1140-5)。事實上，腫瘤 PD-L1 表現狀態已顯示在多個腫瘤類型中具預後性 (Wang 等人, *Eur J Surg Oncol* 2015 ; Huang 等人, *Oncol Rep* 2015 ; Sabatier 等人, *Oncotarget* 2015, 6(7): 5449–5464)。與此相反，PD-L2 表現係更受限的，且主要由樹狀細胞表現 (Nakae 等人, *J Immunol* 2006, 177:566-73)。PD-1 與其配體 PD-L1 及 PD-L2 在 T 細胞上之連接遞送一信號，其抑制 IL-2 及 IFN- γ 產生，以及在 T 細胞受體活化之後所誘導之細胞細胞增殖 (Carter 等人, *Eur J Immunol* 2002, 32(3):634-43 ; Freeman 等人, *J Exp Med* 2000, 192(7):1027-34)。該機制涉及募集 SHP-2 或 SHP-1 磷酸酶以抑

制 T 細胞受體信號傳遞，諸如 Syk 及 Lck 磷酸化 (Sharpe 等人, Nat Immunol 2007, 8, 239–245)。PD-1 信號傳遞軸之活化亦減弱 PKC- θ 活化環磷酸化，其對於 NF- κ 及 AP1 途徑之活化，及對於諸如 IL-2、IFN- γ 、及 TNF 之細胞介素產生而言係必要的 (Sharpe 等人, Nat Immunol 2007, 8, 239–245；Carter 等人, Eur J Immunol 2002, 32(3):634-43；Freeman 等人, J Exp Med 2000, 192(7):1027-34)。

【0005】 來自臨床動物研究之若干證據線指出，PD-1 及其配體負面地調節免疫反應。PD-1 缺陷小鼠已顯示出發展類狼瘡腎小球性腎炎及擴張性心肌病 (Nishimura 等人, Immunity 1999, 11:141–151；Nishimura 等人, Science 2001, 291:319–322)。使用慢性感染之 LCMV 模型已顯示，PD-1/PD-L1 相互作用抑制病毒特異性 CD8 T 細胞之效應物功能之活化、擴增、及蒐集 (Barber 等人, Nature 2006, 439, 682-7)。總之，這些資料支持阻斷 PD-1 媒介之抑制劑信號傳遞級聯以加強或「拯救(rescue)」T 細胞反應之治療方法的發展。因此，存在對阻斷 PD-1/PD-L1 蛋白質/蛋白質相互作用之新化合物的需要。

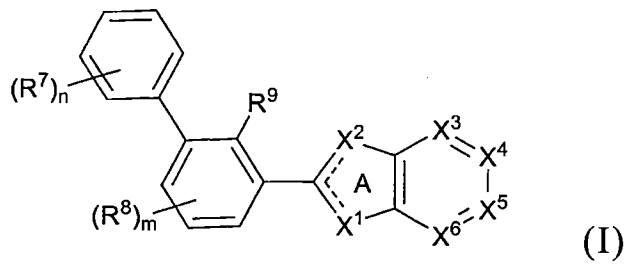
【發明內容】

【0006】 本揭露尤其提供一種式(I')之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中成分變數定義於本文中。

【0007】 本揭露尤其提供一種式(I)之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中成分變數定義於本文中。

【0008】 本揭露進一步提供一種醫藥組成物，其包含本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，及至少一種醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

【0009】 本揭露進一步提供調節或抑制個體中 PD-1/PD-L1 蛋白質/蛋白質相互作用之方法，其包含向該個體投予本揭露之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物。

【0010】 本揭露進一步提供治療患者中疾病或病症之方法，其包含向該患者投予治療有效量的本揭露之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物。

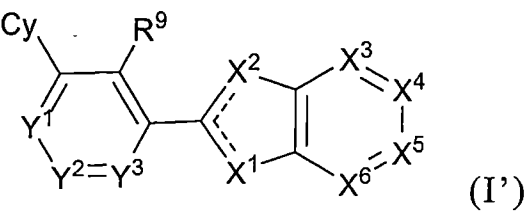
【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

I. 化合物

【0011】 本揭露尤其提供式(I')之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中：

X^1 及 X^2 之一者係 O 或 S，且 X^1 及 X^2 之另一者係 N、 CR^1 、或 CR^2 ；

X^3 係 N 或 CR^3 ；

X^4 係 N 或 CR^4 ；

X^5 係 N 或 CR^5 ；

X^6 係 N 或 CR^6 ；

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、及 X^6 之一者係 N；

Y^1 係 N 或 CR^{8a} ；

Y^2 係 N 或 CR^{8b} ；

Y^3 係 N 或 CR^{8c} ；

Cy 係 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 14 員雜芳基、或 4 至 10 員雜環烷基，其等之各者係可選地經 1、2、3、4、或 5 個經獨立地選擇的 R^7 取代基取代；

R^1 、 R^2 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、及 R^{8c} 係各自獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、鹵基、CN、 OR^{10} 、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 NH_2 、 $-NHR^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{10}$ 、

NHOR^{10} 、 C(O)R^{10} 、 $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 C(O)OR^{10} 、 OC(O)R^{10} 、
 $\text{OC(O)NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C(O)R}^{10}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C(O)OR}^{10}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、
 $\text{C(=NR}^{10})\text{R}^{10}$ 、 $\text{C(=NR}^{10})\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C(=NR}^{10})\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、
 $\text{NR}^{10}\text{S(O)R}^{10}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{S(O)}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 S(O)R^{10} 、
 $\text{S(O)NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$ 、及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ ，其中各 R^{10} 係獨立地選自
 H 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環
 烷基- C_{1-4} 烷基-、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、5 至 10 員雜芳基、
 4 至 10 員雜環烷基、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、及(4 至 10 員雜環
 烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^1 、 R^2 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{10} 、及 R^{8c} 之該等 C_{1-4} 烷
 基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4}
 烷基-、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、5 至 10 員雜芳基、4 至 10
 員雜環烷基、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)-
 C_{1-4} 烷基-係各自可選地經 1、2、或 3 個經獨立地選擇的 R^d 取代基取
 代；

R^9 係 Cl 、 Br 、 I 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、
 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 14 員雜芳基、4 至 10 員
 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 14 員
 雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、 CN 、 NO_2 、
 OR^{11a} 、 SR^{11} 、 NH_2 、 $-\text{NHR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 NHOR^{11} 、 C(O)R^{11} 、
 $\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 C(O)OR^{11} 、 OC(O)R^{11} 、 $\text{OC(O)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、
 $\text{NR}^{11}\text{C(O)R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C(O)OR}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C(=NR}^{11})\text{R}^{11}$ 、
 $\text{C(=NR}^{11})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C(=NR}^{11})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S(O)R}^{11}$ 、

$\text{NR}^{11}\text{S(O)}_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S(O)}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S(O)}\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{11}$ 、及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ ，其中 R^9 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 14 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自可選地經 1、2、或 3 個 R^b 取代基取代；

各 R^{11} 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^{11} 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自可選地經 1、2、或 3 個經獨立地選擇的 R^b 取代基取代；

R^{11a} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其等之各者係可選地經 1、2、或 3 個經獨立地選擇的 R^b 取代基取代；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及 R^7 係各自獨立地選自 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 14 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、

C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5 至 14 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-、(4 至 10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、CN、NO₂、OR^a、SR^a、NHOR^a、C(O)R^a、C(O)NR^aR^a、C(O)OR^a、OC(O)R^a、OC(O)NR^aR^a、NHR^a、NR^aR^a、NR^aC(O)R^a、NR^aC(O)OR^a、NR^aC(O)NR^aR^a、C(=NR^a)R^a、C(=NR^a)NR^aR^a、NR^aC(=NR^a)NR^aR^a、NR^aS(O)R^a、NR^aS(O)₂R^a、NR^aS(O)₂NR^aR^a、S(O)R^a、S(O)NR^aR^a、S(O)₂R^a、及 S(O)₂NR^aR^a，其中 R³、R⁴、R⁵、R⁶、及 R⁷ 之該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 至 14 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5 至 14 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-係各自可選地經 1、2、3、或 4 個 R^b 取代基取代，惟 R³、R⁴、R⁵、及 R⁶ 之至少一者非係 H；

或該 Cy 環上兩個相鄰的 R⁷ 取代基，連同其等所連接的原子一起，形成稠合的苯環、稠合的 5 至 7 員雜環烷基環、稠合的 5 或 6 員雜芳基環、或稠合的 C₅₋₆ 環烷基環，其中該稠合的 5 至 7 員雜環烷基環及稠合的 5 或 6 員雜芳基環各自具有 1 至 4 個選自 N、O、及 S 之作為環員的雜原子，且其中該等稠合的苯環、稠合的 5 至 7 員雜環烷基環、稠合的 5 或 6 員雜芳基環、及稠合的 C₅₋₆ 環烷基環係各自可選地經 1、2、或 3 個經獨立地選擇的 R^b 取代基取代；

各 R^a 係獨立地選自 H、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-，其中 R^a 之該等 C₁₋

C_6 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自可選地經 1、2、3、4、或 5 個 R^d 取代基取代；

各 R^d 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、CN、 NH_2 、 $NHOR^e$ 、 OR^e 、 SR^e 、 $C(O)R^e$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $C(O)OR^e$ 、 $OC(O)R^e$ 、 $OC(O)NR^eR^e$ 、 NHR^e 、 NR^eR^e 、 $NR^eC(O)R^e$ 、 $NR^eC(O)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(O)OR^e$ 、 $C(=NR^e)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$ 、 $S(O)R^e$ 、 $S(O)NR^eR^e$ 、 $S(O)_2R^e$ 、 $NR^eS(O)_2R^e$ 、 $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ 、及 $S(O)_2NR^eR^e$ ，其中 R^d 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、該 5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自可選地經 1 至 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

各 R^b 取代基係獨立地選自鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、CN、OH、 NH_2 、 NO_2 、 $NHOR^c$ 、 OR^c 、 SR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、

$C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 $C(=NR^c)NR^cR^c$ 、
 $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$ 、 NHR^c 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、
 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $NR^cS(O)R^c$ 、 $NR^cS(O)_2R^c$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ 、
 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、及 $S(O)_2NR^cR^c$ ；其中 R^b 之該等
 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5
 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環
 烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷
 基)- C_{1-4} 烷基-係各自進一步可選地經 1 至 3 個經獨立地選擇的 R^d 取
 代基取代；

各 R^c 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔
 基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷
 基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳
 基)- C_{1-4} 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^c 之該等 C_{1-6}
 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳
 基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-
 、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係
 各自可選地經 1、2、3、4、或 5 個 R^f 取代基取代，該等 R^f 取代基獨
 立地選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、
 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4}
 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至
 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、鹵基、CN、 $NHOR^g$ 、 OR^g 、 SR^g 、

$C(O)R^g$ 、 $C(O)NR^gR^g$ 、 $C(O)OR^g$ 、 $OC(O)R^g$ 、 $OC(O)NR^gR^g$ 、 NHR^g 、
 NR^gR^g 、 $NR^gC(O)R^g$ 、 $NR^gC(O)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(O)OR^g$ 、
 $C(=NR^g)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$ 、 $S(O)R^g$ 、 $S(O)NR^gR^g$ 、
 $S(O)_2R^g$ 、 $NR^gS(O)_2R^g$ 、 $NR^gS(O)_2NR^gR^g$ 、及 $S(O)_2NR^gR^g$ ；其中 R^f 之
 該等 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10}
 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-
 、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、及(4 至 10
 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自可選地經 1、2、3、4、或 5 個 R^n 取代
 基取代，該等 R^n 取代基獨立地選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基、
 CN 、 R^o 、 $NHOR^o$ 、 OR^o 、 SR^o 、 $C(O)R^o$ 、 $C(O)NR^oR^o$ 、 $C(O)OR^o$ 、
 $OC(O)R^o$ 、 $OC(O)NR^oR^o$ 、 NHR^o 、 NR^oR^o 、 $NR^oC(O)R^o$ 、
 $NR^oC(O)NR^oR^o$ 、 $NR^oC(O)OR^o$ 、 $C(=NR^o)NR^oR^o$ 、
 $NR^oC(=NR^o)NR^oR^o$ 、 $S(O)R^o$ 、 $S(O)NR^oR^o$ 、 $S(O)_2R^o$ 、 $NR^oS(O)_2R^o$ 、
 $NR^oS(O)_2NR^oR^o$ 、及 $S(O)_2NR^oR^o$ ；

各 R^g 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔
 基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷
 基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳
 基)- C_{1-4} 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^g 之該等 C_{1-6}
 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳
 基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-
 、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係
 各自可選地經 1 至 3 個 R^p 取代基取代，該等 R^p 取代基獨立地選自 C_{1-6}

$_6$ 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、鹵基、CN、 $NHOR^f$ 、 OR^f 、 SR^f 、 $C(O)R^f$ 、 $C(O)NR^fR^f$ 、 $C(O)OR^f$ 、 $OC(O)R^f$ 、 $OC(O)NR^fR^f$ 、 NHR^f 、 NR^fR^f 、 $NR^fC(O)R^f$ 、 $NR^fC(O)NR^fR^f$ 、 $NR^fC(O)OR^f$ 、 $C(=NR^f)NR^fR^f$ 、 $NR^fC(=NR^f)NR^fR^f$ 、 $NR^fC(=NOH)NR^fR^f$ 、 $NR^fC(=NCN)NR^fR^f$ 、 $S(O)R^f$ 、 $S(O)NR^fR^f$ 、 $S(O)_2R^f$ 、 $NR^fS(O)_2R^f$ 、 $NR^fS(O)_2NR^fR^f$ 、及 $S(O)_2NR^fR^f$ ，其中 R^p 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係可選地經 1、2、或 3 個 R^q 取代基取代；

或任何兩個 R^a 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6、7、8、9、或 10 員雜環烷基，該雜環烷基可選地經 1、2、或 3 個 R^h 取代基取代，該等 R^h 取代基獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 6 員雜芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 6 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 7 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵基、CN、 OR^i 、 SR^i 、 $NHOR^i$ 、 $C(O)R^i$ 、 $C(O)NR^iR^i$ 、 $C(O)OR^i$ 、 $OC(O)R^i$ 、 $OC(O)NR^iR^i$ 、 NHR^i 、 NR^iR^i 、 $NR^iC(O)R^i$ 、 $NR^iC(O)NR^iR^i$ 、 $NR^iC(O)OR^i$ 、 $C(=NR^i)NR^iR^i$ 、 $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$ 、 $S(O)R^i$ 、 $S(O)NR^iR^i$ 、 $S(O)_2R^i$ 、 $NR^iS(O)_2R^i$ 、 $NR^iS(O)_2NR^iR^i$ 、及

$S(O)_2NR^iR^i$ ，其中 R^h 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 6 員雜芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 6 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、及(4 至 7 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自進一步可選地經 1、2、或 3 個 R^j 取代基取代，該等 R^j 取代基係獨立地選自 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 或 6 員雜芳基、4 至 7 員雜環烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、CN、 $NHOR^k$ 、 OR^k 、 SR^k 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、 $OC(O)R^k$ 、 $OC(O)NR^kR^k$ 、 NHR^k 、 NR^kR^k 、 $NR^kC(O)R^k$ 、 $NR^kC(O)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(O)OR^k$ 、 $C(=NR^k)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$ 、 $S(O)R^k$ 、 $S(O)NR^kR^k$ 、 $S(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 、及 $S(O)_2NR^kR^k$ ，其中 R^j 之該等 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 或 6 員雜芳基、4 至 6 員雜環烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、及 C_{1-4} 鹵烷氧基係各自可選地經 1、2、或 3 個經獨立地選擇的 R^q 取代基取代；或連接至該 4 至 10 員雜環烷基之相同碳原子的兩個 R^h 基團連同其等所連接之該碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基或 4 至 6 員雜環烷基，該 4 至 6 員雜環烷基具有 1 至 2 個選自 O、N、及 S 作為環員之雜原子；

或任何兩個 R^c 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6、或 7 員雜環烷基，該雜環烷基可選地經 1、2、或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

或任何兩個 R^e 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6、或 7 員雜環烷基，該雜環烷基可選地經 1、2、或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

或任何兩個 R^g 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6、或 7 員雜環烷基，該雜環烷基可選地經 1、2、或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

或任何兩個 R^i 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6、或 7 員雜環烷基，該雜環烷基可選地經 1、2、或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

或任何兩個 R^k 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6、或 7 員雜環烷基，該雜環烷基可選地經 1、2、或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

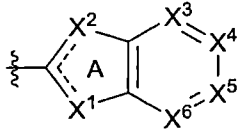
或任何兩個 R^o 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6、或 7 員雜環烷基，該雜環烷基可選地經 1、2、或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

各 R^e 、 R^i 、 R^k 、 R^o 、或 R^p 係獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 或 6 員雜芳基、4 至 7 員雜環烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-4} 烯基、及 C_{2-4} 炔基，其中 R^e 、 R^i 、 R^k 、 R^o 、或 R^p 之該等 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 或 6 員雜芳基、4 至 7 員雜環烷基、 C_{2-4} 烯基、及 C_{2-4} 炔基係各自可選地經 1、2、或 3 個 R^q 取代基取代；

各 R^q 係獨立地選自 OH、CN、-COOH、 NH_2 、鹵基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、苯基、5 至 6 員雜芳基、4

至 6 員雜環烷基、 C_{3-6} 環烷基、 NHR^{12} 、 $NR^{12}R^{12}$ 、及 C_{1-4} 鹵烷氧基，其中 R^q 之該等 C_{1-6} 烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、4 至 6 員雜環烷基、及 5 至 6 員雜芳基係各自可選地經鹵基、OH、CN、 $-COOH$ 、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、苯基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 6 員雜芳基、及 4 至 6 員雜環烷基取代，且各 R^{12} 獨立地係 C_{1-6} 烷基；

----係單鍵或維持環 A 具芳香性之雙鍵；

當式(I') 中之部分  係經 1 至 3 個獨立地選自甲基、乙基、異丙基、甲氧基、Cl、Br、及苯基之取代基取代的 2-苯并咪唑基時，Cy 非係經 $-COOH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OC_{1-2}$ 烷基、或 $-C(O)Cl$ 取代之 4H-1,2,4-三唑-4-基、5-甲基-2-苯并咪唑基、或 2-側氧基吡咯啶基；及

該化合物非係 1-[3-(6-氯-2-苯并咪唑基)-5-(3,5-二甲基苯基)-4-吡啶基]-4-哌啶胺。

【0012】 本揭露提供一種式(I')之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中：

X^1 及 X^2 之一者係 O 或 S，且 X^1 及 X^2 之另一者係 N、 CR^1 、或 CR^2 ；

X^3 係 N 或 CR^3 ；

X^4 係 N 或 CR^4 ；

X^5 係 N 或 CR^5 ；

X^6 係 N 或 CR^6 ;

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、及 X^6 之一者係 N ;

Y^1 係 N 或 CR^{8a} ;

Y^2 係 N 或 CR^{8b} ;

Y^3 係 N 或 CR^{8c} ;

Cy 係 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 14 員雜芳基、或 4 至 10 員雜環烷基，其等之各者係可選地經 1、2、3、4、或 5 個經獨立地選擇的 R^7 取代基取代；

R^1 、 R^2 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、及 R^{8c} 係各自獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、鹵基、CN、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 NH_2 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $NHOR^{10}$ 、 $C(O)R^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(O)OR^{10}$ 、 $OC(O)R^{10}$ 、 $OC(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)OR^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(=NR^{10})R^{10}$ 、 $C(=NR^{10})NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(=NR^{10})NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}S(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、及 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ ，其中各 R^{10} 獨立地係 H 或 C_{1-4} 烷基，該 C_{1-4} 烷基可選地經 1 或 2 個獨立地選自鹵基、OH、CN、及 C_{1-4} 烷氧基的基團取代，且其中 R^1 、 R^2 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、或 R^{8c} 之該 C_{1-4} 烷基、該 C_{3-4} 環烷基、該 C_{2-4} 烯基、及該 C_{2-4} 炔基係各自可選地經 1 或 2 個獨立地選自鹵基、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、及 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代；

R^9 係 C_{1-4} 烷基、Cl、Br、CN、環丙基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 NH_2 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $NHOR^{11}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $OC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $C(=NR^{11})R^{11}$ 、 $C(=NR^{11})NR^{11}R^{11}$ 、 $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{11}$ 、 $NR^{11}S(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}S(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{11}S(O)_2NR^{11}R^{11}$ 、 $S(O)R^{11}$ 、 $S(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、及 $S(O)_2NR^{11}R^{11}$ ，其中 R_9 之該等 C_{1-4} 烷基、環丙基、 C_{2-4} 炔基、及 C_{1-4} 烷氧基係各自可選地經 1 或 2 個鹵基、OH、CN、或 OCH_3 取代基取代，且各 R^{11} 獨立地係 H 或 C_{1-4} 烷基，該 C_{1-4} 烷基可選地經 1 或 2 個鹵基、OH、CN、或 OCH_3 取代；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及 R^7 係各自獨立地選自 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 14 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $NHOR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)NR^aR^a$ 、 NHR^a 、 NR^aR^a 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $C(=NR^a)R^a$ 、 $C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)NR^aR^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、及 $S(O)_2NR^aR^a$ ，其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及 R^7 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 14 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷

基-、及(4至10員雜環烷基)-C₁₋₄烷基-係各自可選地經1、2、3、或4個R^b取代基取代，惟R³、R⁴、R⁵、及R⁶之至少一者非係H；

或該Cy環上兩個相鄰的R⁷取代基，連同其等所連接的原子一起，形成稠合的苯環、稠合的5至7員雜環烷基環、稠合的5或6員雜芳基環、或稠合的C₅₋₆環烷基環，其中該稠合的5至7員雜環烷基環及稠合的5或6員雜芳基環各自具有1至4個選自N、O、及S之作為環員的雜原子，且其中該等稠合的苯環、稠合的5至7員雜環烷基環、稠合的5或6員雜芳基環、及稠合的C₅₋₆環烷基環係各自可選地經1或2個經獨立地選擇的R^b取代基取代；或1或2個經獨立地選擇的R^q取代基

各R^a係獨立地選自H、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5至10員雜芳基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基-、(5至10員雜芳基)-C₁₋₄烷基-、及(4至10員雜環烷基)-C₁₋₄烷基-，其中R^a之該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5至10員雜芳基、4至10員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基-、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基-、(5至10員雜芳基)-C₁₋₄烷基-、及(4至10員雜環烷基)-C₁₋₄烷基-係各自可選地經1、2、3、4、或5個R^d取代基取代；

各R^d係獨立地選自C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、鹵基、C₃₋₁₀環烷基、4至10員雜環烷基、CN、NH₂、NHOR^e、OR^e、SR^e、C(O)R^e、C(O)NR^eR^e、C(O)OR^e、OC(O)R^e、OC(O)NR^eR^e、NHR^e、NR^eR^e、NR^eC(O)R^e、NR^eC(O)NR^eR^e、NR^eC(O)OR^e、C(=NR^e)NR^eR^e、

$\text{NR}^{\text{e}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}}$ 、 $\text{NR}^{\text{e}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}}$ 、 $\text{NR}^{\text{e}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ 、及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ ，其中 R^{d} 之該等 C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、及 4 至 10 員雜環烷基係各自進一步可選地經 1 至 3 個經獨立地選擇的 R^{q} 取代基取代；

各 R^{b} 取代基係獨立地選自鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、 CN 、 OH 、 NH_2 、 NO_2 、 NHR^{e} 、 OR^{e} 、 SR^{e} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ 、 $\text{NR}^{\text{e}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ 、 NHR^{e} 、 $\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ 、 $\text{NR}^{\text{e}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$ 、 $\text{NR}^{\text{e}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$ 、 $\text{NR}^{\text{e}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ 、 $\text{NR}^{\text{e}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$ 、 $\text{NR}^{\text{e}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}}$ 、 $\text{NR}^{\text{e}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}}$ 、及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ ；其中 R^{b} 之該等 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自進一步可選地經 1 至 3 個經獨立地選擇的 R^{d} 取代基取代；

各 R^{c} 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳

基)-C₁₋₄ 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-，其中 R^c 之該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-係各自可選地經 1、2、3、4、或 5 個 R^f 取代基取代，該等 R^f 取代基獨立地選自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-、(4 至 10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、鹵基、CN、NHOR^g、OR^g、SR^g、C(O)R^g、C(O)NR^gR^g、C(O)OR^g、OC(O)R^g、OC(O)NR^gR^g、NHR^g、NR^gR^g、NR^gC(O)R^g、NR^gC(O)NR^gR^g、NR^gC(O)OR^g、C(=NR^g)NR^gR^g、NR^gC(=NR^g)NR^gR^g、S(O)R^g、S(O)NR^gR^g、S(O)₂R^g、NR^gS(O)₂R^g、NR^gS(O)₂NR^gR^g、及 S(O)₂NR^gR^g；其中 R^f 之該等 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-係各自可選地經 1、2、3、4、或 5 個 Rⁿ 取代基取代，該等 Rⁿ 取代基獨立地選自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、鹵基、CN、R^o、NHOR^o、OR^o、SR^o、C(O)R^o、C(O)NR^oR^o、C(O)OR^o、OC(O)R^o、OC(O)NR^oR^o、NHR^o、NR^oR^o、NR^oC(O)R^o、NR^oC(O)NR^oR^o、NR^oC(O)OR^o、C(=NR^o)NR^oR^o、

$\text{NR}^{\circ}\text{C}(=\text{NR}^{\circ})\text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\circ}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\circ}$ 、 $\text{NR}^{\circ}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\circ}$ 、 $\text{NR}^{\circ}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ ；

各 R^g 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^g 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自可選地經 1 至 3 個經獨立地選擇的 R^p 取代基取代；

或任何兩個 R^a 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6、7、8、9、或 10 員雜環烷基，該雜環烷基可選地經 1、2、或 3 個 R^h 取代基取代，該等 R^h 取代基獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 6 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 6 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 7 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵基、 CN 、 OR^i 、 SR^i 、 NHOR^i 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^i$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^i$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^i$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^i$ 、 NHR^i 、 NR^iR^i 、 $\text{NR}^i\text{C}(\text{O})\text{R}^i$ 、 $\text{NR}^i\text{C}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^i$ 、 $\text{NR}^i\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^i\text{R}^i$ 、 $\text{NR}^i\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^i\text{R}^i$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^i$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^i$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^i$ 、 $\text{NR}^i\text{S}(\text{O})_2\text{R}^i$ 、 $\text{NR}^i\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^i\text{R}^i$ 、及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^i\text{R}^i$ ，其中 R^h 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 6 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 6 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 7 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-

係各自進一步可選地經 1、2、或 3 個 R^j 取代基取代，該等 R^j 取代基係獨立地選自 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 或 6 員雜芳基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、CN、 $NHOR^k$ 、 OR^k 、 SR^k 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、 $OC(O)R^k$ 、 $OC(O)NR^kR^k$ 、 NHR^k 、 NR^kR^k 、 $NR^kC(O)R^k$ 、 $NR^kC(O)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(O)OR^k$ 、 $C(=NR^k)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$ 、 $S(O)R^k$ 、 $S(O)NR^kR^k$ 、 $S(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 、及 $S(O)_2NR^kR^k$ ；或連接至該 4 至 10 員雜環烷基之相同碳原子的兩個 R^h 基團連同其等所連接之該碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基或 4 至 6 員雜環烷基，該 4 至 6 員雜環烷基具有 1 至 2 個選自 O、N、及 S 作為環員之雜原子；

或任何兩個 R^e 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6、或 7 員雜環烷基，該雜環烷基可選地經 1、2、或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

或任何兩個 R^e 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6、或 7 員雜環烷基，該雜環烷基可選地經 1、2、或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

或任何兩個 R^g 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6、或 7 員雜環烷基，該雜環烷基可選地經 1、2、或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

或任何兩個 R^i 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6、或 7 員雜環烷基，該雜環烷基可選地經 1、2、或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

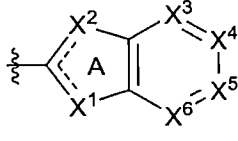
或任何兩個 R^k 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6、或 7 員雜環烷基，該雜環烷基可選地經 1、2、或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

或任何兩個 R^o 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6、或 7 員雜環烷基，該雜環烷基可選地經 1、2、或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；且

各 R^e 、 R^i 、 R^k 、 R^o 、或 R^p 係獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 或 6 員雜芳基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-4} 烯基、及 C_{2-4} 炔基，其中 R^e 、 R^i 、 R^k 、 R^o 、或 R^p 之該等 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 或 6 員雜芳基、 C_{2-4} 烯基、及 C_{2-4} 炔基係各自可選地經 1、2、或 3 個 R^q 取代基取代；

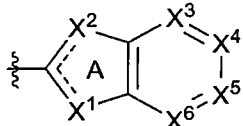
各 R^q 係獨立地選自 OH、CN、 $-COOH$ 、 NH_2 、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、苯基、5 至 6 員雜芳基、 C_{3-6} 環烷基、 NHR^{12} 、 $NR^{12}R^{12}$ 、及 C_{1-4} 鹵烷氧基，其中 R^q 之該等 C_{1-4} 烷基、苯基、及 5 至 6 員雜芳基係各自可選地經 OH、CN、 $-COOH$ 、 NH_2 、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷基、及 4 至 6 員雜環烷基取代，且各 R^{12} 獨立地係 C_{1-6} 烷基；

====係單鍵或維持環 A 具芳香性之雙鍵；及

當式(I') 中之部分  係經 1 至 3 個獨立地選自甲基、乙基、異丙基、甲氧基、Cl、Br、及苯基之取代基取代的 2-苯并咪唑基時，則 Cy 非係經 $-COOH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OC_{1-2}$ 烷基、或-

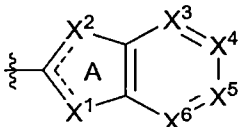
C(O)Cl 取代之 4H-1,2,4-三唑-4-基、5-甲基-2-苯并呋唑基、或 2-側氧基吡咯啉基。

【0013】 在式(I')之化合物之某些實施例中，當式(I')中之部分



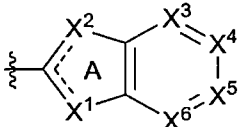
係經 1 至 3 個獨立地選自 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、鹵基、及苯基之取代基取代的 2-苯并呋唑基時，則 Cy 非係可選地經-COOH-C(O)NH₂-C(O)OC₁₋₂ 烷基、或-C(O)Cl 取代之 4H-1,2,4-三唑-4-基、5-甲基-2-苯并呋唑基、或 2-側氧基吡咯啉基。

【0014】 在式(I')之化合物之其他實施例中，當式(I')中之部分



係經 1 至 3 個獨立地選自 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、鹵基、及苯基之取代基取代的 2-苯并呋唑基時，則 Cy 非係可選地經 R⁷ 基團取代的 4H-1,2,4-三唑-4-基、5-甲基-2-苯并呋唑基、或 2-側氧基吡咯啉基。

【0015】 在式(I')之化合物之其他實施例中，當式(I')中之部分



係 2-苯并呋唑基，其中 X³ 係 CR³，X⁴ 係 CR⁴，X⁵ 係 CR⁵，且 X⁶ 係 CR⁶ 時，Cy 非係經 R⁷ 基團取代的 4H-1,2,4-三唑-4-基、5-甲基-2-苯并呋唑基、或 2-側氧基吡咯啉基。

【0016】 在式(I')之化合物之一些實施例中，Cy 係 C₆₋₁₀ 芳基，

其可選地經 1 至 5 個經獨立地選擇的 R⁷ 取代基取代。在某些實施例中，Cy 係苯基或萘基，其等之各者可選地經 1 至 4 個經獨立地選擇的

R⁷ 取代基取代。在某些實施例中，Cy 係苯基，其可選地經 1 至 5 個經獨立地選擇的 R⁷ 取代基取代。在某些實施例中，Cy 係未經取代的苯基。在某些實施例中，Cy 係 2,3-二氫-1,4-苯并二噁吩-6-基，其可選地經 1 至 5 個經獨立地選擇的 R⁷ 取代基取代。

【0017】 在式(I')之化合物之一些實施例中，Cy 係 C₃₋₁₀ 環烷基，其可選地經 1 至 5 個經獨立地選擇的 R⁷ 取代基取代。在某些實施例中，Cy 係環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、環庚基、或環辛基，其等之各者可選地經 1 至 5 個經獨立地選擇的 R⁷ 取代基取代。

【0018】 在式(I')之化合物之一些實施例中，Cy 係 5 至 14 員雜芳基，其可選地經 1 至 5 個經獨立地選擇的 R^7 取代基取代。在某些實施例中，Cy 係吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、三嗪基、吡咯基、吡唑基、唑基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、呋喃基、苯硫基、喹啉基、異喹啉基、哌啶基、吲哚基、苯并苯硫基、苯并呋喃基、苯并異噁唑基(benzisoxazolyl)、咪唑并[1,2-*b*]噻唑基、嘌呤基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、及 1,3,4-噁二唑基，其等之各者可選地經 1 至 5 個經獨立地選擇的 R^7 取代基取代。

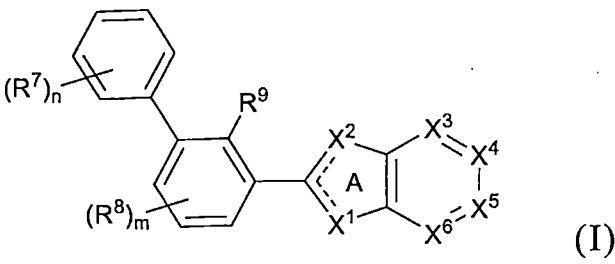
【0019】 在式(I')之化合物之一些實施例中，Cy 係 4 至 10 員雜環烷基，其可選地經 1 至 5 個經獨立地選擇的 R⁷取代基取代。在某些

實施例中，Cy 係吡啶基、吡嗪基、二氫苯并呋喃基、二氫呋喃基、二氫哌喃基、N-咪啉基、3-氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一烷基、1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸基、哌啶基、哌嗪基、側氧基哌嗪基、哌喃基、吡咯啶基、吡啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、1,2,3,4-四氫喹啉基、莖萸烷基、2,3-二氫-1,4-苯并二噁吩-6-基、或硫 N-咪啉基，其等之各者可選地經 1 至 4 個經獨立地選擇的 R^7 取代基取代。在一些實施例中，Cy 係 3,6-二氫-2H-哌喃-4-基，其可選地經 1 至 5 個經獨立地選擇的 R_7 取代基取代。

【0020】 在式(I')之化合物之一些實施例中，Cy 係苯基、5 或 6 員雜芳基、 C_{3-6} 環烷基、或 5 或 6 員雜環烷基，其等之各者可選地經 1 至 5 個經獨立地選擇的 R^7 取代基取代。在某些情況下，Cy 係苯基、2-苯硫基、3-苯硫基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、 C_{3-6} 環烷基、或 3,6-二氫-2H-哌喃-4-基，其等之各者可選地經 1 至 5 個 R^7 取代基取代。

【0021】 在式(I')之一些實施例中， Y^1 、 Y^2 、及 Y^3 各自係 CH。

【0022】 在一些實施例中，本揭露提供一種式(I)之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中：

X^1 及 X^2 之一者係 O 或 S，且 X^1 及 X^2 之另一者係 N、 CR^1 、或 CR^2 ；

X^3 係 N 或 CR^3 ；

X^4 係 N 或 CR^4 ；

X^5 係 N 或 CR^5 ；

X^6 係 N 或 CR^6 ；

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、及 X^6 之一者係 N；

R^1 、 R^2 、及 R^8 係各自獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、鹵基、CN、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 NH_2 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $NHOR^{10}$ 、 $C(O)R^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(O)OR^{10}$ 、 $OC(O)R^{10}$ 、 $OC(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)OR^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(=NR^{10})R^{10}$ 、 $C(=NR^{10})NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(=NR^{10})NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}S(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、及 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ ，其中各 R^{10} 獨立地係 H 或 C_{1-4} 烷基，該 C_{1-4} 烷基可選地經 1 或 2 個獨立地選自鹵基、OH、CN、及 C_{1-4} 烷氧基之劇團取代，且其中 R^1 、 R^2 、或 R^8 之該 C_{1-4} 烷基、該 C_{3-4} 環烷基、該 C_{2-4} 烯基、及該 C_{2-4} 炔基係各自可選地經 1 或 2 個獨立地選自鹵基、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、及 C_{1-4} 烷氧基之取代基取代；

R^9 係 C_{1-4} 烷基、Cl、Br、CN、環丙基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 NH_2 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $NHOR^{11}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $OC(O)NR^{11}R^{11}$ 、

$\text{NR}^{11}\text{C(O)}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C(O)}\text{OR}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C(O)}\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C(=NR}^{11})\text{R}^{11}$ 、 $\text{C(=NR}^{11})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C(=NR}^{11})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S(O)}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S(O)}_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S(O)}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S(O)}\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{11}$ 、及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ ，其中各 R^{11} 獨立地係 H 或 C_{1-4} 烷基，該 C_{1-4} 烷基可選地經 1 或 2 個鹵基、OH、CN、或 OCH_3 取代；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及 R^7 係各自獨立地選自 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 14 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 NHOR^a 、 $\text{C(O)}\text{R}^a$ 、 $\text{C(O)}\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $\text{C(O)}\text{OR}^a$ 、 $\text{OC(O)}\text{R}^a$ 、 $\text{OC(O)}\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 NHR^a 、 NR^aR^a 、 $\text{NR}^a\text{C(O)}\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C(O)}\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C(O)}\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $\text{C(=NR}^a)\text{R}^a$ 、 $\text{C(=NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C(=NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S(O)}\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $\text{S(O)}\text{R}^a$ 、 $\text{S(O)}\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^a$ 、及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ，其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及 R^7 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 14 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、及 (4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自可選地經 1、2、3、或 4 個 R^b 取代基取代，惟 R^3 、 R^4 、 R^5 、及 R^6 之至少一者非係 H；

或該苯環上兩個相鄰的 R^7 取代基，連同其等所連接的碳原子一起，形成稠合的苯環、稠合的 5 至 7 員雜環烷基環、稠合的 5 或 6 員雜芳基環、或稠合的 C_{5-6} 環烷基環，其中該稠合的 5 至 7 員雜環烷基

環及稠合的 5 或 6 員雜芳基環各自具有 1 至 4 個選自 N、O、及 S 之作為環員的雜原子，且其中該等稠合的苯環、稠合的 5 至 7 員雜環烷基環、稠合的 5 或 6 員雜芳基環、及稠合的 C₅₋₆ 環烷基環係各自可選地經 1 或 2 個經獨立地選擇的 R^q 取代基取代；

各 R^a 係獨立地選自 H、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-，其中 R^a 之該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-係各自可選地經 1、2、3、4、或 5 個 R^d 取代基取代；

各 R^d 係獨立地選自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、鹵基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、CN、NH₂、NHOR^e、OR^e、SR^e、C(O)R^e、C(O)NR^eR^e、C(O)OR^e、OC(O)R^e、OC(O)NR^eR^e、NHR^e、NR^eR^e、NR^eC(O)R^e、NR^eC(O)NR^eR^e、NR^eC(O)OR^e、C(=NR^e)NR^eR^e、NR^eC(=NR^e)NR^eR^e、S(O)R^e、S(O)NR^eR^e、S(O)₂R^e、NR^eS(O)₂R^e、NR^eS(O)₂NR^eR^e、及 S(O)₂NR^eR^e，其中 R^d 之該等 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、及 4 至 10 員雜環烷基係各自進一步可選地經 1 至 3 個經獨立地選擇的 R^q 取代基取代；

各 R^b 取代基係獨立地選自鹵基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 鹵烷氧基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員

雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、 CN 、 OH 、 NH_2 、 NO_2 、 $NHOR^c$ 、 OR^c 、 SR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 $C(=NR^c)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$ 、 NHR^c 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $NR^cS(O)R^c$ 、 $NR^cS(O)_2R^c$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、及 $S(O)_2NR^cR^c$ ；其中 R^b 之該等 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自進一步可選地經 1 至 3 個經獨立地選擇的 R^d 取代基取代；

各 R^c 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^c 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自可選地經 1、2、3、4、或 5 個 R^f 取代基取代，該等 R^f 取代基獨立地選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、

C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、鹵基、 CN 、 $NHOR^g$ 、 OR^g 、 SR^g 、 $C(O)R^g$ 、 $C(O)NR^gR^g$ 、 $C(O)OR^g$ 、 $OC(O)R^g$ 、 $OC(O)NR^gR^g$ 、 NHR^g 、 NR^gR^g 、 $NR^gC(O)R^g$ 、 $NR^gC(O)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(O)OR^g$ 、 $C(=NR^g)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$ 、 $S(O)R^g$ 、 $S(O)NR^gR^g$ 、 $S(O)_2R^g$ 、 $NR^gS(O)_2R^g$ 、 $NR^gS(O)_2NR^gR^g$ 、及 $S(O)_2NR^gR^g$ ；其中 R^f 之該等 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自可選地經 1、2、3、4、或 5 個 R^n 取代基取代，該等 R^n 取代基獨立地選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基、 CN 、 R^o 、 $NHOR^o$ 、 OR^o 、 SR^o 、 $C(O)R^o$ 、 $C(O)NR^oR^o$ 、 $C(O)OR^o$ 、 $OC(O)R^o$ 、 $OC(O)NR^oR^o$ 、 NHR^o 、 NR^oR^o 、 $NR^oC(O)R^o$ 、 $NR^oC(O)NR^oR^o$ 、 $NR^oC(O)OR^o$ 、 $C(=NR^o)NR^oR^o$ 、 $NR^oC(=NR^o)NR^oR^o$ 、 $S(O)R^o$ 、 $S(O)NR^oR^o$ 、 $S(O)_2R^o$ 、 $NR^oS(O)_2R^o$ 、 $NR^oS(O)_2NR^oR^o$ 、及 $S(O)_2NR^oR^o$ ；

各 R^g 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^g 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳

基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自可選地經 1 至 3 個經獨立地選擇的 R^p 取代基取代；

或任何兩個 R^a 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6、7、8、9、或 10 員雜環烷基，該雜環烷基可選地經 1、2、或 3 個 R^h 取代基取代，該等 R^h 取代基獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 6 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 6 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 7 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵基、CN、 OR^i 、 SR^i 、 $NHOR^i$ 、 $C(O)R^i$ 、 $C(O)NR^iR^i$ 、 $C(O)OR^i$ 、 $OC(O)R^i$ 、 $OC(O)NR^iR^i$ 、 NHR^i 、 NR^iR^i 、 $NR^iC(O)R^i$ 、 $NR^iC(O)NR^iR^i$ 、 $NR^iC(O)OR^i$ 、 $C(=NR^i)NR^iR^i$ 、 $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$ 、 $S(O)R^i$ 、 $S(O)NR^iR^i$ 、 $S(O)_2R^i$ 、 $NR^iS(O)_2R^i$ 、 $NR^iS(O)_2NR^iR^i$ 、及 $S(O)_2NR^iR^i$ ，其中 R^h 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 6 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 6 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 7 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自進一步可選地經 1、2、或 3 個 R^j 取代基取代，該等 R^j 取代基係獨立地選自 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 或 6 員雜芳基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、CN、 $NHOR^k$ 、 OR^k 、 SR^k 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、 $OC(O)R^k$ 、 $OC(O)NR^kR^k$ 、 NHR^k 、 NR^kR^k 、 $NR^kC(O)R^k$ 、 $NR^kC(O)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(O)OR^k$ 、 $C(=NR^k)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$ 、 $S(O)R^k$ 、 $S(O)NR^kR^k$ 、 $S(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 、及 $S(O)_2NR^kR^k$ ；或連接至

該 4 至 10 員雜環烷基之相同碳原子的兩個 R^h 基團連同其等所連接之該碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基或 4 至 6 員雜環烷基，該 4 至 6 員雜環烷基具有 1 至 2 個選自 O、N、及 S 作為環員之雜原子；

或任何兩個 R^e 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6、或 7 員雜環烷基，該雜環烷基可選地經 1、2、或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

或任何兩個 R^e 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6、或 7 員雜環烷基，該雜環烷基可選地經 1、2、或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

或任何兩個 R^g 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6、或 7 員雜環烷基，該雜環烷基可選地經 1、2、或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

或任何兩個 R^i 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6、或 7 員雜環烷基，該雜環烷基可選地經 1、2、或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

或任何兩個 R^k 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6、或 7 員雜環烷基，該雜環烷基可選地經 1、2、或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

或任何兩個 R^o 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6、或 7 員雜環烷基，該雜環烷基可選地經 1、2、或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；且

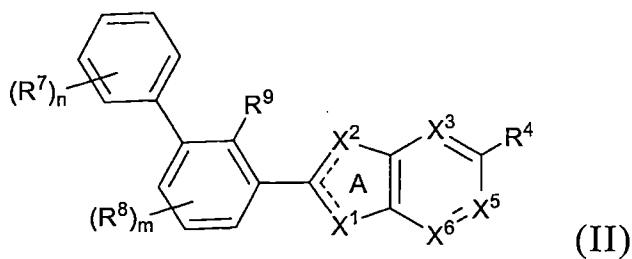
各 R^e 、 R^i 、 R^k 、 R^o 、或 R^p 係獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 或 6 員雜芳基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-4} 烯基、及 C_{2-4} 炔基，其中 R^e 、 R^i 、 R^k 、 R^o 、或 R^p 之該等 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 或 6 員雜芳基、 C_{2-4} 烯基、及 C_{2-4} 炔基係各自可選地經 1、2、或 3 個 R^q 取代基取代；

各 R^q 係獨立地選自 OH、CN、-COOH、 NH_2 、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、苯基、5 至 6 員雜芳基、 C_{3-6} 環烷基、 NHR^{12} 、 $NR^{12}R^{12}$ 、及 C_{1-4} 鹵烷氧基，其中 R^q 之該等 C_{1-4} 烷基、苯基、及 5 至 6 員雜芳基係各自可選地經 OH、CN、-COOH、 NH_2 、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷基、及 4 至 6 員雜環烷基取代，且各 R^{12} 獨立地係 C_{1-6} 烷基；

====係單鍵或維持環 A 具芳香性之雙鍵；

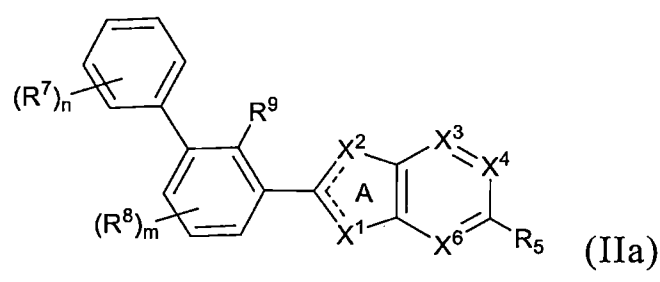
下標 n 係 1、2、3、4、或 5 之整數；且下標 m 係 1、2、3、或 4 之整數。在式(I)之一些實施例中，下標 m 係 1、2、或 3 之整數。如本文所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物可用作 PD-1/PD-L1 蛋白質/蛋白質相互作用之抑制劑。例如，如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物可中斷 PD-1 途徑中之 PD-1/PD-L1 蛋白質/蛋白質相互作用。

【0023】 在一些實施例中，本揭露提供具有式(II)之化合物：



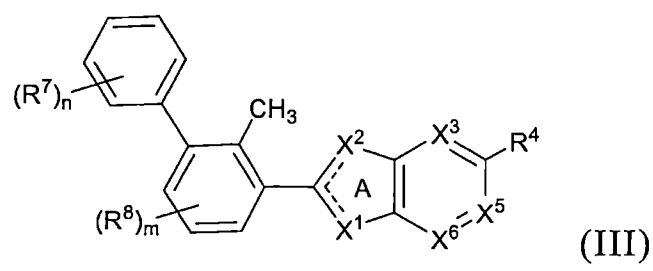
或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 R^4 係鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 14 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $NHOR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)NR^aR^a$ 、 NHR^a 、 NR^aR^a 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $C(=NR^a)R^a$ 、 $C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)NR^aR^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、及 $S(O)_2NR^aR^a$ ，其中 R^1 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 14 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自可選地經 1、2、3、或 4 個 R^b 取代基取代。式 (II) 之其他變數係如本文所述之式(I')、式(I)、或者式(I')或式(I)之化合物之任何實施例中所定義。在式(II)之化合物之一實施例中， R^9 係 CN 或 C_{1-4} 烷基，該 C_{1-4} 烷基可選地經 R^q 取代。在另一實施例中， R^9 係 CH_3 或 CN。

【0024】 在一些實施例中，本揭露提供具有式(IIa)之化合物：



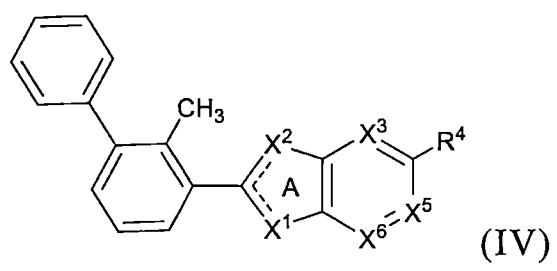
或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 R^5 係鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 14 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $NHOR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)NR^aR^a$ 、 NHR^a 、 NR^aR^a 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $C(=NR^a)R^a$ 、 $C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)NR^aR^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、及 $S(O)_2NR^aR^a$ ，其中 R^1 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 14 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自可選地經 1、2、3、或 4 個 R^b 取代基取代。式 (IIa) 之其他變數係如本文所述之式(I')、式(I)、或者式(I')或式(I)之化合物之任何實施例中所定義。在式(IIa)之化合物之一實施例中， R^9 係 CN 或 C_{1-4} 烷基，該 C_{1-4} 烷基可選地經 R^q 取代。在另一實施例中， R^9 係 CH_3 或 CN 。

【0025】 在一些實施例中，本揭露提供具有式(III)之化合物：



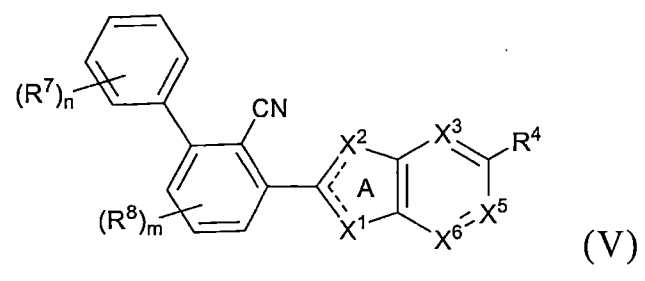
或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中式(III)之其他變數係如本文所述之式(I')、式(I)、或者式(I')或式(I)之化合物之任何實施例中所定義。

【0026】 在一些實施例中，本揭露提供具有式(IV)之化合物：



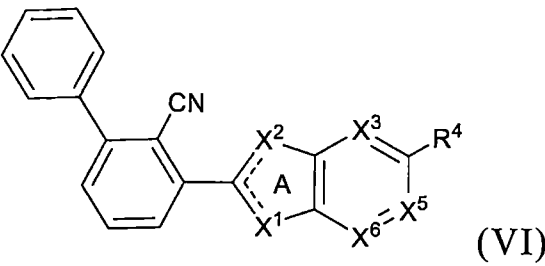
或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中式(IV)之其他變數係如本文所述之式(I')、式(I)、或者式(I')或式(I)之化合物之任何實施例中所定義。

【0027】 在一些實施例中，本揭露提供具有式(V)之化合物：



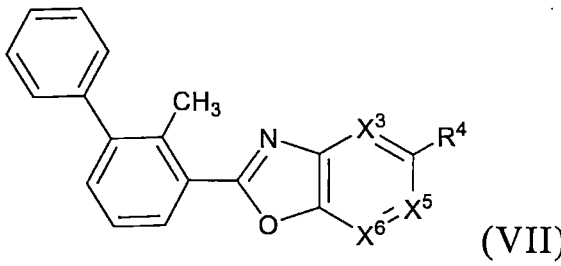
或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中式(V)之其他變數係如本文所述之式(I')、式(I)、或者式(I')或式(I)之化合物之任何實施例中所定義。

【0028】 在一些實施例中，本揭露提供具有式(VI)之化合物：



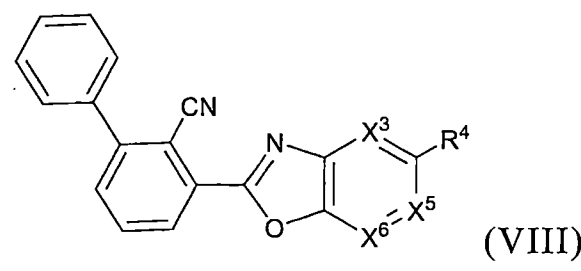
或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中式(VI)之其他變數係如本文所述之式(I')、式(I)、或者式(I')或式(I)之化合物之任何實施例中所定義。

【0029】 在一些實施例中，本揭露提供具有式(VII)之化合物：



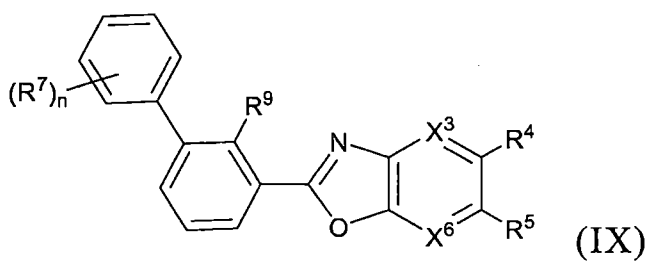
或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中式(VII)之其他變數係如本文所述之式(I')、式(I)、或者式(I')或式(I)之化合物之任何實施例中所定義。

【0030】 在一些實施例中，本揭露提供具有式(VIII)之化合物：



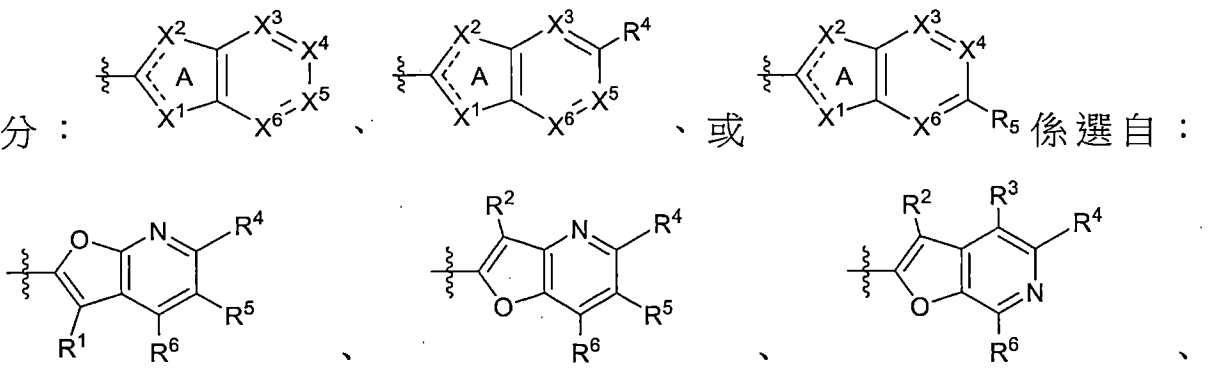
或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中式(VIII)之其他變數係如本文所述之式(I')、式(I)、或者式(I')或式(I)之化合物之任何實施例中所定義。

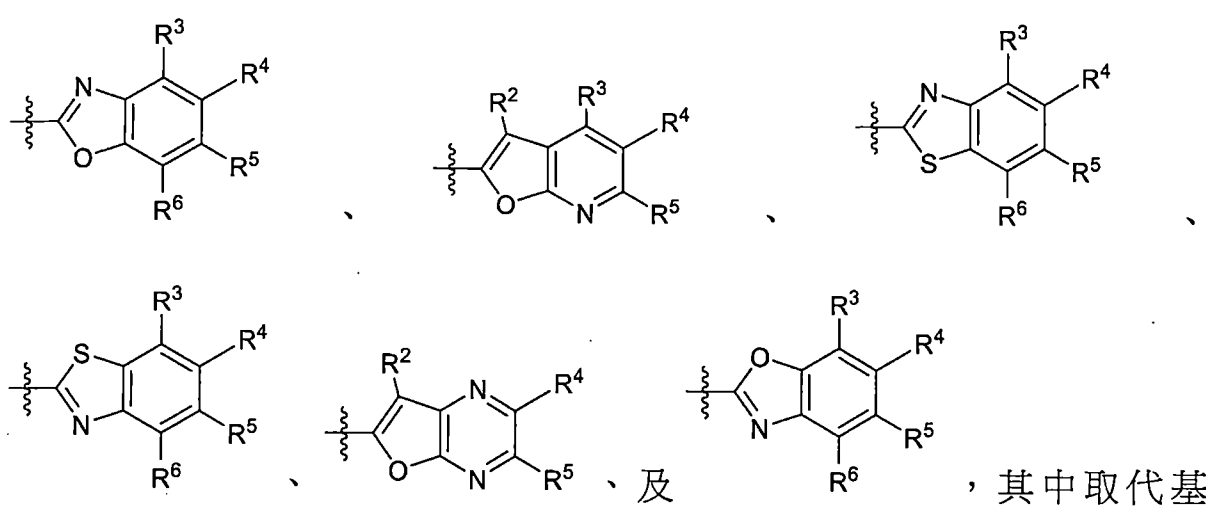
【0031】 在一些實施例中，本揭露提供具有式(IX)之化合物：



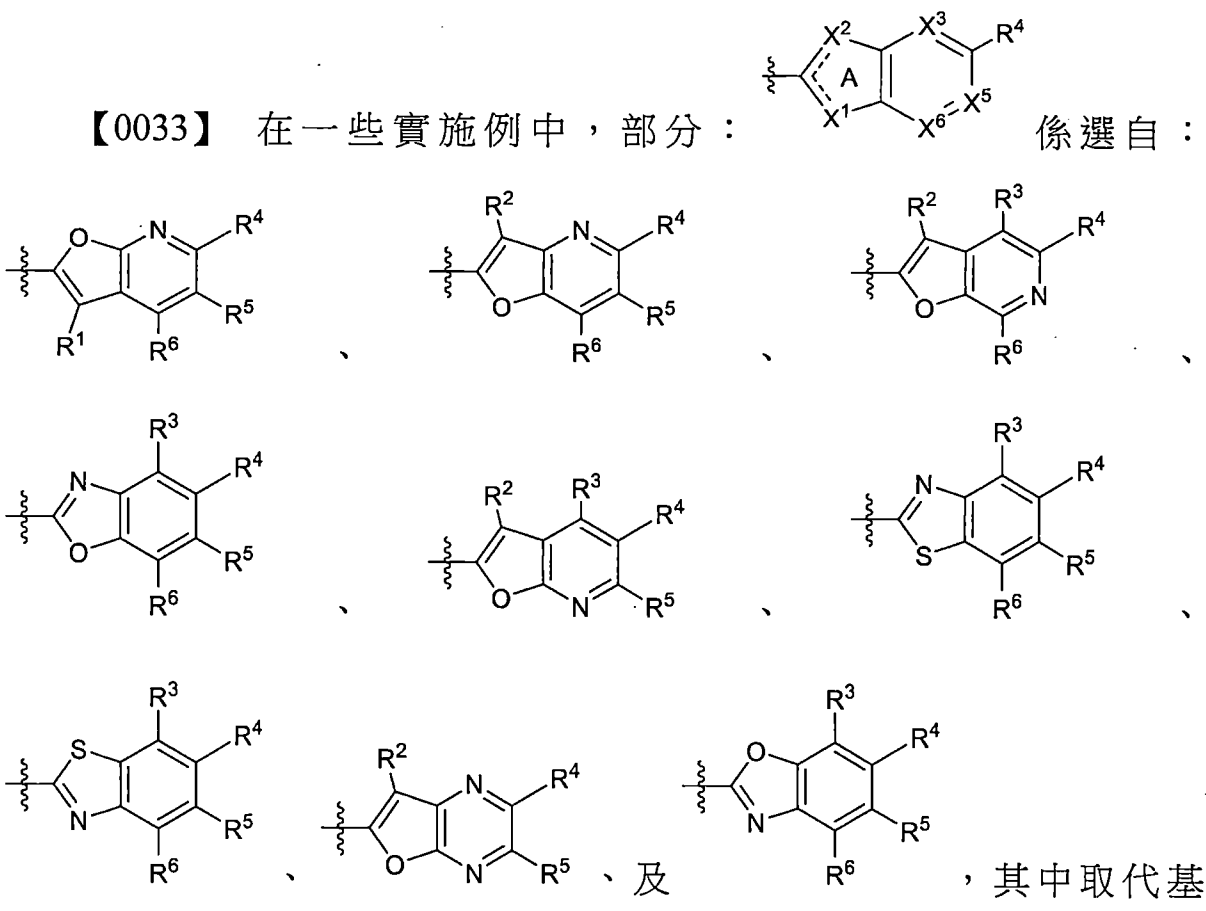
或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中式(IX)之變數 R⁴、R⁵、X³、X⁶、R⁷、R⁹、及 n 係如本文所述之式(I')、式(I)、或式(I')或式(I)之化合物之任何實施例中所定義。

【0032】 在式(I')、(I)、(II)、(IIa)、(III)、(IV)、(V)、或(VI)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物之一些實施例中，部





R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、及 R⁶ 係如本文所述之式(I')、式(I)、或式(I')
或式(I)之化合物之任何實施例中所定義。



R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、及 R⁶ 係如本文所述之式(I')、式(I)、或式(I')
或式(I)之化合物之任何實施例中所定義。

【0034】 在某些實施例中，在每次出現時， R^1 、 R^2 、 R^3 、及 R^5 各自係 H。在一些實施例中， R^1 、 R^3 、及 R^5 各自係 H。在一些實施例中， R^3 及 R^5 各自係 H。在一些實施例中， R^1 及 R^3 各自係 H。在一些實施例中， R^2 及 R^5 各自係 H。

【0035】 在式 I'、I、II、IIa、III、IV、V、或 VI 之化合物之一些實施例中， X^1 係 CH， X^2 係 O， X_3 係 N，且 X_5 及 X^6 各自係 CH。

【0036】 在式 I'、I、II、IIa、III、IV、V、或 VI 之化合物之一些實施例中， X^1 係 O， X^2 係 CH， X^3 係 N，且 X^5 係 CH，且 X^6 係 CR^6 。在一實施例中， R^6 係 H 或 C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基可選地經 1 或 2 個 R^q 取代。

【0037】 在式 I'、I、II、III、IV、V、或 VI 之化合物之一些實施例中， X^1 係 O， X^2 係 CH， X^3 係 CH，且 X^5 係 N，且 X^6 係 CR^6 。在一實施例中， R^6 係 H 或 C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基可選地經 1 或 2 個 R^q 取代。

【0038】 在式 I'、I、II、IIa、III、IV、V、或 VI 之化合物之一些實施例中， X^1 係 O， X^2 係 N， X^3 係 CH， X^5 係 CH，且 X^6 係 CR^6 。在一實施例中， R^6 係 H 或 C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基可選地經 1 或 2 個 R^q 取代。

【0039】 在式 I'、I、II、IIa、III、IV、V、或 VI 之化合物之一些實施例中， X^1 係 O， X^2 係 CH， X^3 係 CH， X^5 係 CH，且 X^6 係 N。

【0040】 在式 I'、I、II、IIa、III、IV、V、或 VI 之化合物之一些實施例中， X^1 係 S， X^2 係 N， X^3 係 CH， X^5 係 CH，且 X^6 係 CR^6 。

在一實施例中， R^6 係 H 或 C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基可選地經 1 或 2 個 R^q 取代。

【0041】 在式 I'、I、II、IIa、III、IV、V、或 VI 之化合物之一些實施例中， X^1 係 N， X^2 係 S， X^3 係 CH， X^5 係 CH，且 X^6 係 CR^6 。
在一實施例中， R^6 係 H 或 C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基可選地經 1 或 2 個 R^q 取代。

【0042】 在式 I'、I、II、IIa、III、IV、V、或 VI 之化合物之一些實施例中， X^1 係 O， X^2 係 CH， X^3 係 CH， X^5 係 CH，且 X^6 係 N。

【0043】 在式 I'、I、II、IIa、III、IV、V、或 VI 之化合物之一些實施例中， X^1 係 N， X^2 係 O， X^3 係 CH， X^5 係 CH，且 X^6 係 CR^6 。在一實施例中， R^6 係 H 或 C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基可選地經 1 或 2 個 R^q 取代。

【0044】 在式 I'、I、II、IIa、III、IV、V、或 VI 之化合物之一些實施例中， X^1 係 O， X^2 係 CH， X^3 係 CH， X^5 係 CH，且 X^6 係 CR^6 。在一實施例中， R^6 係 H 或 C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基可選地經 1 或 2 個 R^q 取代。

【0045】 在式 I'、I、II、IIa、III、IV、V、或 VI 之化合物之一些實施例中， X^1 係 O， X^2 係 CH， X^3 係 CH， X^5 係 CH，且 X^6 係 CR^6 。在一實施例中， R^6 係 H 或 C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基可選地經 1 或 2 個 R^q 取代。

【0046】 在式 I'、I、II、IIa、III、IV、V、或 VI 之化合物之一些實施例中， X^1 係 CH， X^2 係 O， X^3 係 CH， X^5 係 CH，且 X^6 係

CR^6 。在一實施例中， R^6 係 H 或 C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基可選地經 1 或 2 個 R^q 取代。

【0047】 在式 I'、I、II、IIa、III、IV、V、或 VI 之化合物之一些實施例中， X^1 係 O 或 S，且 X^2 係 N 或 CR^2 。

【0048】 在式 I'、I、II、IIa、III、IV、V、或 VI 之化合物之一些實施例中， X^2 係 O 或 S，且 X^1 係 N 或 CR^1 。

【0049】 在一些實施例中， R^9 係 C_{1-4} 烷基、F、Cl、Br、CN、OH、環丙基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 NH_2 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 NHOR^{11} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ ，其中各 R^{11} 獨立地係 H 或 C_{1-4} 烷基，該 C_{1-4} 烷基可選地經 1 或 2 個鹵基、OH、CN、或 OCH_3 取代，惟當 R^9 係 F、OH、或 C_{1-4} 烷氧基時， R^4 非係 CN、 $\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、或 C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基可選地經 1 或 2 個 R^q 取代基取代。在一些情況下，當 R^9 係 F、OH、或 C_{1-4} 烷氧基時， R^4 非係 CN、 $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、或 C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基可選地經 1 或 2 個 R^q 取代基取代。在一些情況下，當 R^9 係 F、OH、或 OCH_3 時， R^4 非係 CN、 $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、三級丁基、或 $-\text{CH}(\text{R}_q)_2$ 。在一些情況下，當 R^9 係 F、OH、或 OCH_3 時， R^4 非係 CN、 $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、三級丁基、或

$\text{CH}(\text{COOH})(\text{OC}(\text{CH}_3)_3)$ 。在一些情況下，當 R^9 係 F 時， R^4 非係 $\text{CH}(\text{COOH})(\text{OC}(\text{CH}_3)_3)$ 。在一些情況下，當 R^9 係 OH 時， R^4 非係 CN、 $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、或 C_{1-6} 烷基。在一些情況下，當 R^9 係 OH 時， R^4 非係 CN、 $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、或三級丁基。

【0050】 在一些實施例中， R^9 係 CN 或 C_{1-4} 烷基，該 C_{1-4} 烷基可選地經 R^q 取代。

【0051】 在一些實施例中， R^9 係 CN。

【0052】 在一些實施例中， R^9 係 C_{1-4} 烷基，其可選地經 R^q 取代。

【0053】 在一些實施例中， R^9 係 CH_3 或 CN。在一些實施例中， R^9 係 CH_3 。在一些實施例中， R^9 係 CN。

【0054】 在一些實施例中， R^7 及 R^8 各自係 H。

【0055】 在式 I'、I、II、III、IV、V、VI、VII、或 VIII 之化合物之一些實施例中， X^3 、 X^5 、及 X^6 各自係 CH。在式 IIa 之化合物之其他實施例中， X^3 、 X^4 、及 X^6 各自係 CH。在式 IX 之化合物之一些實施例中， X^3 及 X^6 各自係 CH，且 R^5 係 H。

【0056】 在式 I'、I、II、III、IV、V、VI、VII、或 VIII 之化合物之一些實施例中， X^5 及 X^6 各自係 CH，且 X^3 係 N。在式 IIa 之化合物之一些實施例中， X^4 及 X^6 各自係 CH，且 X^3 係 N。在式 IX 之化合物之一些實施例中， X^6 係 CH， R^5 係 H，且 X^3 係 N。

【0057】 在式 I'、I、II、III、IV、V、VI、VII、或 VIII 之化合物之一些實施例中， X^3 係 N， X^5 係 CH，且 X^6 係 CR^6 。在式 IIa 或 IX

之化合物之一些實施例中， X^3 係 N， R^5 係 H，且 X^6 係 CR^6 。在一實施例中， R^6 係 H 或 C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基可選地經 1 或 2 個 R^q 取代。

【0058】 在式 I'、I、II、III、IV、V、VI、VII、或 VIII 之化合物之一些實施例中， X^3 係 CH， X^5 係 N，且 X^6 係 CR^6 。在式 IIa 或 IX 之化合物之一些實施例中， X^3 係 CH，且 X^6 係 CR^6 。在一實施例中， R^6 係 H 或 C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基可選地經 1 或 2 個 R^q 取代。

【0059】 在式 I'、I、II、III、IV、V、VI、VII、或 VIII 之化合物之一些實施例中， X^3 及 X^5 各自係 CH，且 X^6 係 N。在式 IIa 之化合物之一些實施例中， X^3 及 X^4 各自係 CH，且 X^6 係 N。在式 IX 之化合物之一些實施例中， X^3 係 CH， R^5 係 H，且 X^6 係 N。在其他實施例中， X^3 及 X^4 各自係 CH，且 X^6 係 N。

【0060】 在式 I'、I、II、III、IV、V、VI、VII、或 VIII 之化合物之一些實施例中， X^3 及 X^5 各自係 CH，且 X^6 係 CR^6 。在式 IIa 或 IX 之化合物之一些實施例中， X^3 係 CH， R^5 係 H，且 X^6 係 CR^6 。在其他實施例中， X^3 及 X^4 各自係 CH，且 X^6 係 CR^6 。在一實施例中， R^6 係 H 或 C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基可選地經 1 或 2 個 R^q 取代。

【0061】 在式 I'、I、II、III、IV、V、VI、VII、或 VIII 之化合物之一些實施例中， X^3 及 X^6 各自係 N，且 X^5 係 CH。在式 IIa 或 IX 之化合物之一些實施例中， X^3 及 X^6 各自係 N，且 R^5 係 H。在其他實施例中， X^3 及 X^6 各自係 N，且 X^4 係 CH。

【0062】 在式 I'、I、II、III、IV、V、VI、VII、或 VIII 之化合物之一些實施例中， X^3 及 X^5 各自係 N，且 X^6 係 CR^6 。在其他實施例中， X^4 及 X^6 各自係 N，且 X^2 係 CR^2 。

【0063】 在式 I'、I、II、III、IV、V、或 VI 之化合物之一些實施例中， X^5 及 X^6 各自係 N，且 X^2 係 CR^2 。

【0064】 在式 I'、I、II、IIa、III、IV、V、VI、VII、VIII、或 IX 之化合物之一些實施例中， R^4 係經 R^b 取代之 C_{1-4} 烷基。在某些實施例中， R^b 係 NHR^c 或 NR^cR^c 。在一些實施例中， R^b 係 NHR^c 。在一些實施例中， R^b 係 NR^cR^c 。在其他實施例中， R^b 係 2-羥乙基胺基、2-羥乙基(甲基)胺基、2-羧基哌啶-1-基、(氰基甲基)胺基、(S)-2-羧基哌啶-1-基、(R)-2-羧基哌啶-1-基、或 2-羧基哌啶-1-基。

【0065】 在其他實施例中， R^4 係經 R^d 取代之 C_{1-4} 烷基。在其他實施例中， R^4 係經 R^f 取代之 C_{1-4} 烷基。在其他實施例中， R^4 係經 R^h 取代之 C_{1-4} 烷基。在其他實施例中， R^4 係經 R^j 取代之 C_{1-4} 烷基。在其他實施例中， R^4 係經 R^n 取代之 C_{1-4} 烷基。在其他實施例中， R^4 係經 R^q 取代之 C_{1-4} 烷基。

【0066】 在式 I'、I、II、IIa、III、IV、V、VI、VII、VIII、或 IX 之化合物之一些實施例中， R^4 係 $-CH_2R^b$ 。在某些實施例中， R^b 係 NHR^c 或 NR^cR^c 。在一些實施例中， R^b 係 NHR^c 。在一些實施例中， R^c 係 C_{1-4} 烷基，其可選地經 1 個 R^d 取代基取代。在一些實施例中， R^b 係 NR^cR^c 。在一些實施例中，兩個 R^c 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6、或 7 員雜環烷基，該雜環烷基可選地經 1、2、或 3

個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代。在一些實施例中，兩個 R^c 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 6 員雜環烷基，該雜環烷基經 1 個 R^h 取代基取代。在其他實施例中， R^b 係 2-羥乙基胺基、2-羥乙基(甲基)胺基、2-羧基哌啶-1-基、(氰基甲基)胺基、(S)-2-羧基哌啶-1-基、(R)-2-羧基哌啶-1-基、或 2-羧基哌啶-1-基。

【0067】 在其他實施例中， R^4 係 $-\text{CH}_2-\text{R}^d$ 。在其他實施例中， R^4 係 $-\text{CH}_2-\text{R}^f$ 。在其他實施例中， R^4 係 $-\text{CH}_2-\text{R}^h$ 。在其他實施例中， R^4 係 $-\text{CH}_2-\text{R}^j$ 。在其他實施例中， R^4 係 $-\text{CH}_2-\text{R}^n$ 。在其他實施例中， R^4 係 $-\text{CH}_2-\text{R}^q$ 。

【0068】 在式 I'、I、II、IIa、III、IV、V、VI、VII、VIII、或 IX 之化合物之一些實施例中， R^4 係 2-羥乙基胺基甲基、2-羥乙基(甲基)胺基甲基、2-羧基哌啶-1-基甲基、(氰基甲基)胺基甲基、(S)-2-羧基哌啶-1-基甲基、(R)-2-羧基哌啶-1-基甲基、或 2-羧基哌啶-1-基甲基。在其他實施例中， R^4 係 2-羥乙基胺基甲基、2-羧基哌啶-1-基甲基、(S)-2-羧基哌啶-1-基甲基、或(R)-2-羧基哌啶-1-基甲基。在其他實施例中， R^4 係 2-羥乙基胺基甲基。在其他實施例中， R^4 係 2-羧基哌啶-1-基甲基、(S)-2-羧基哌啶-1-基甲基、或(R)-2-羧基哌啶-1-基甲基。在其他實施例中， R^4 係 2-羥乙基胺基甲基、2-羧基哌啶-1-基甲基、(S)-2-羧基哌啶-1-基甲基、(R)-2-羧基哌啶-1-基甲基、(3-氰基苯基)甲氧基、氰基甲氧基、2-氰基乙氧基、3-氰基丙氧基、2- N-咪啉基-4-基乙氧基、或吡啶-2-基甲氧基。

【0069】 在一些實施例中， R_4 及 R^5 各自獨立地係 2-羥乙基胺基甲基、2-羧基哌啶-1-基甲基、(S)-2-羧基哌啶-1-基甲基、(R)-2-羧基哌啶-1-基甲基、(3-氰基苯基)甲氧基、氰基甲氧基、2-氰基乙氧基、3-氰基丙氧基、2- N-咪啉基-4-基乙氧基、或吡啶-2-基甲氧基。

【0070】 在式 I'、I、II、IIa、III、IV、V、VI、VII、VIII、或 IX 之化合物之一些實施例中， R^6 係 H、鹵基、或 C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基可選地經 1 至 3 個 R^q 取代基取代。

【0071】 在式 I'、I、II、IIa、III、IV、V、VI、VII、VIII、或 IX 之化合物之一些實施例中， R^6 係 H、鹵基、或 CH_3 。

【0072】 在式 I'、I、II、IIa、III、IV、V、VI、VII、VIII、或 IX 之化合物之一些實施例中， R^6 係 H 或 CH_3 。

【0073】 在式 I'、I、II、IIa、III、IV、V、VI、VII、VIII、或 IX 之化合物之一些實施例中， R^6 係 H。

【0074】 在式 I'、I、II、IIa、III、IV、V、VI、VII、VIII、或 IX 之化合物之一些實施例中， R^6 係 CH_3 。

【0075】 應進一步理解，在單獨實施例之上下文中為清楚起見所描述之本發明的某些特徵亦可在單一實施例中組合提供（而該等實施例意欲組合成如同以多重附屬形式書寫一般）。相反地，在單一實施例之上下文中為簡潔起見所描述之本發明的各種特徵亦可分別地或以任何合適子組合提供。因此，預期作為式(I')之化合物之實施例所描述的特徵，式(I)可以任何合適組合進行組合。

【0076】 在本說明書之各處，化合物之某些特徵係以群組或以範圍來揭示。此公開尤其意欲包括此等群組及範圍之成員的每個及所有個別子組合。例如，用語「C₁₋₆ 烷基(C₁₋₆ alkyl)」尤其意欲個別地揭示（但不限於）甲基、乙基、C₃ 烷基、C₄ 烷基、C₅ 烷基及 C₆ 烷基。

【0077】 用語「n 員(n-membered)」(其中 n 係整數)一般描述成環原子數目為 n 之部分中的成環原子之數目。例如，哌啶基係 6 員雜環烷基環之實例，吡唑基係 5 員雜芳基環之實例，吡啶基係 6 員雜芳基環之實例，且 1,2,3,4-四氫-萘係 10 員環烷基之實例。

【0078】 在本說明書之各處，可描述定義二價鍵聯基之變數。各鍵聯取代基尤其意欲包括該鍵聯取代基之正向與反向形式。例如，-NR(CR'R'')_n-包括-NR(CR'R'')_n-與-(CR'R'')_nNR-，且意欲個別地揭示形式之各者。當結構要求鍵聯基時，針對該基團所列出之馬庫什(Markush)變數應理解為鍵聯基。例如，若結構需要鍵聯基且該變數之馬庫什群定義列出「烷基(alkyl)」或「芳基(aryl)」，則應理解該「烷基」或「芳基」分別表示鍵聯伸烷基或伸芳基。

【0079】 用語「經取代(substituted)」意指原子或原子團作為連接至另一基團之「取代基(substituent)」在形式上置換氫。除非另外指示，否則用語「經取代」係指在允許此取代之情況下之任何程度的取代，例如，單取代、二取代、三取代、四取代、或五取代。取代基係獨立地選擇的，且取代可在任何化學上可及之位置處。應理解，在既定原子處之取代受原子價限制。應理解，在既定原子處之取代得到化學上穩定的分子。用詞「可選地經取代(optionally substituted)」意指

未經取代或經取代。用語「經取代」意指氫原子經移除且經取代基置換。單一二價取代基（例如，側氧基）可置換兩個氫原子。

【0080】 用語「 C_{n-m} 」指示包括端點之範圍，其中 n 及 m 係整數且指示碳之數目。實例包括 C_{1-4} 、 C_{1-6} 、及其類似基團。

【0081】 單獨或與其他用語組合採用之用語「烷基」係指可係直鏈或支鏈之飽和烴基。用語「 C_{n-m} 烷基($C_{n-m}alkyl$)」係指具有 n 至 m 個碳原子之烷基。烷基在形式上對應於一個 C-H 鍵經烷基與化合物之其餘部分的連接點置換之烷烴。在一些實施例中，烷基含有 1 至 6 個碳原子、1 至 4 個碳原子、1 至 3 個碳原子、或 1 至 2 個碳原子。烷基部分之實例包括但不限於：化學基團，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、三級丁基、異丁基、二級丁基；高級同系物，諸如 2-甲基-1-丁基、正戊基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基、及其類似基團。

【0082】 單獨或與其他用語組合採用之用語「烯基(alkenyl)」係指對應於具有一或多個碳-碳雙鍵之烷基之直鏈或支鏈烴基。烯基在形式上對應於一個 C-H 鍵經烯基與化合物之其餘部分的連接點置換之烯烴。用語「 C_{n-m} 烯基($C_{n-m} alkenyl$)」係指具有 n 至 m 個碳之烯基。在一些實施例中，烯基部分含有 2 至 6 個、2 至 4 個、或 2 至 3 個碳原子。示例性烯基包括但不限於乙烯基、正丙烯基、異丙烯基、正丁烯基、二級丁烯基、及其類似基團。

【0083】 單獨或與其他用語組合採用之用語「炔基(alkynyl)」係指對應於具有一或多個碳-碳參鍵之烷基之直鏈或支鏈烴基。炔基在形

式上對應於一個 C-H 鍵經炔基與化合物之其餘部分的連接點置換之炔烴。用語「 C_{n-m} 炔基(alkynyl)」係指具有 n 至 m 個碳之炔基。示例性炔基包括但不限於乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基、及其類似基團。在一些實施例中，炔基部分含有 2 至 6 個、2 至 4 個、或 2 至 3 個碳原子。

【0084】 單獨或與其他用語組合採用之用語「伸烷基(alkylene)」係指二價烷基鍵聯基。伸烷基在形式上對應於兩個 C-H 鍵經伸烷基與化合物之其餘部分的連接點置換之烷烴。用語「 C_{n-m} 伸烷基(alkylene)」係指具有 n 至 m 個碳原子之伸烷基。伸烷基之實例包括但不限於乙-1,2-二基、丙-1,3-二基、丙-1,2-二基、丁-1,4-二基、丁-1,3-二基、丁-1,2-二基、2-甲基-丙-1,3-二基、及其類似基團。

【0085】 單獨或與其他用語組合採用之用語「烷氧基(alkoxy)」係指式-O-烷基之基團，其中烷基係如上文所定義。用語「 C_{n-m} 烷氧基(C_{n-m} alkoxy)」係指烷氧基，其烷基具有 n 至 m 個碳。示例性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基（例如，正丙氧基及異丙氧基）、三級丁氧基、及其類似基團。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個、或 1 至 3 個碳原子。

【0086】 用語「胺基(amino)」係指式-NH₂ 之基團。

【0087】 術語「胺甲醯基(carbamyl)」係指式-C(O)NH₂ 之基團。

【0088】 單獨或與其他用語組合採用之用語「羰基(carbonyl)」係指-C(=O)-基團，其亦可書寫為 C(O)。

【0089】 用語「氰基(cyano)」或「腈(nitrile)」係指式 $\text{-C}\equiv\text{N}$ 之基團，其亦可書寫為 -CN 。

【0090】 單獨或與其他用語組合使用之用語「鹵基(halo)」或「鹵素(halogen)」係指氟、氯、溴、及碘。在一些實施例中，「鹵基」係指選自 F、Cl、或 Br 之鹵素原子。在一些實施例中，鹵基係 F。

【0091】 如本文所用之用語「鹵烷基(haloalkyl)」係指其中氫原子之一或多者已經鹵素原子置換之烷基。用語「 C_{n-m} 鹵烷基($\text{C}_{n-m}\text{haloalkyl}$)」係指具有 n 至 m 個碳原子及至少一個至多達 $\{2(n \text{ 至 } m)+1\}$ 個鹵素原子（其等可相同或不同）之 C_{n-m} 烷基。在一些實施例中，鹵素原子係氟原子。在一些實施例中，鹵烷基具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子。示例性鹵烷基包括 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CCl_3 、 CHCl_2 、 C_2Cl_5 、及其類似基團。在一些實施例中，鹵烷基係氟烷基。

【0092】 單獨或與其他用語組合採用之用語「鹵烷氧基(haloalkoxy)」係指式 -O- 鹵烷基之基團，其中鹵烷基係如上所定義。用語「 C_{n-m} 鹵烷氧基($\text{C}_{n-m} \text{ haloalkoxy}$)」係指鹵烷氧基，其鹵烷基具有 n 至 m 個碳。示例性鹵烷氧基包括三氟甲氧基及其類似基團。在一些實施例中，鹵烷氧基具有 1 至 6 個、1 至 4 個、或 1 至 3 個碳原子。

【0093】 用語「側氧基(oxo)」係指當連接至碳時形成羰基、或連接至雜原子形成亞砷基團或砷基團、或 N-氧化物基團的作為二價取代基的氧原子。在一些實施例中，雜環基團可以可選地經 1 或 2 個側氧基($=\text{O}$)取代基取代。

【0094】 用語「硫離子基(sulfido)」係指當連接至碳時形成硫羰基($C=S$)的作為二價取代基的硫原子。

【0095】 用語「芳族(aromatic)」係指具有一或多個具有芳族性（即，具有 $(4n + 2)$ 個非定域 π (pi)電子，其中 n 係整數）之多不飽和環之碳環或雜環。

【0096】 單獨或與其他用語組合採用之用語「芳基(aryl)」係指芳族烴基，其可係單環或多環（例如，具有 2 個稠環）。用語「 C_{n-m} 芳基(C_{n-m} aryl)」係指具有 n 至 m 個環碳原子之芳基。芳基包括例如苯基、萘基、二氫茚基、茚基、及其類似基團。在一些實施例中，芳基具有 6 至約 10 個碳原子。在一些實施例中，芳基具有 6 個碳原子。在一些實施例中，芳基具有 10 個碳原子。在一些實施例中，芳基係苯基。在一些實施例中，芳基係萘基。

【0097】 單獨或與其他用語組合採用之用語「雜芳基(heteroaryl)」或「雜芳族(heteroaromatic)」係指具有至少一個選自硫、氧、及氮之雜原子環員之單環或多環芳族雜環。在一些實施例中，雜芳基環具有 1、2、3、或 4 個獨立地選自氮、硫、及氧之雜原子環員。在一些實施例中，雜芳基部分中之任何成環 N 皆可係 N-氧化物。在一些實施例中，雜芳基具有 5 至 14 個個環原子（包括碳原子）及 1、2、3、或 4 個獨立地選自氮、硫、及氧之雜原子環員。在一些實施例中，雜芳基具有 5 至 10 個個環原子（包括碳原子）及 1、2、3、或 4 個獨立地選自氮、硫、及氧之雜原子環員。在一些實施例中，雜芳基具有 5 至 6 個個環原子及 1 或 2 個獨立地選自氮、硫、及氧之

雜原子環員。在一些實施例中，雜芳基係五員或六員雜芳基環。在其他實施例中，雜芳基係七員、九員、或十員稠合雙環雜芳基環。示例性雜芳基包括但不限於吡啶基(pyridinyl) (吡啶基(pyridyl))、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、吡咯基、呋喃基、咪唑基、噻唑基、咪唑基、呋喃基、苯硫基、噻吩基、異噻吩基、噻吩基 (包括 1,2-、1,3-、1,4-、1,5-、1,6-、1,7-、1,8-、2,3-、及 2,6-噻吩)、吡嗪基、苯并苯硫基、苯并呋喃基、苯并異噻唑基(benzisoxazolyl)、咪唑并[1,2-*b*]噻唑基、嘌呤基、及其類似基團。

【0098】 五員雜芳基環係具有五個環原子之雜芳基，其中一或多個 (例如，1、2、或 3 個) 環原子係獨立地選自 N、O、及 S。示例性五員環雜芳基包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、嘧啶基、吡嗪基、異噻唑基、異嘧啶基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-嘧二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-嘧二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、及 1,3,4-嘧二唑基。

【0099】 六員雜芳基環係具有六個環原子之雜芳基，其中一或多個 (例如，1、2 或 3 個) 環原子係獨立地選自 N、O、及 S。示例性六員環芳基係吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、及噻吩基。

【0100】 單獨或與其他用語組合採用之用語「環烷基(cycloalkyl)」係指非芳族烴環系統 (單環、雙環、或多環)，包括環化烷基及烯基。用語「C_{n-m} 環烷基(C_{n-m} cycloalkyl)」係指具有 n 至 m 個環員碳原子之環烷基。環烷基可包括單環或多環 (例如，具有 2、3、或 4 個稠環) 基團及螺環。環烷基可具有 3、4、5、6、或 7 個成

環碳(C₃₋₇)。在一些實施例中，環烷基具有 3 至 6 個環員、3 至 5 個環員、或 3 至 4 個環員。在一些實施例中，環烷基係單環。在一些實施例中，環烷基係單環或雙環。在一些實施例中，環烷基係 C₃₋₆ 單環環烷基。環烷基之成環碳原子可以可選地經氧化以形成側氧基或硫離子基。環烷基亦包括亞環烷基。在一些實施例中，環烷基係環丙基、環丁基、環戊基、或環己基。環烷基之定義中亦包括具有一或多個稠合至環烷基環（即，與其具有共用鍵）之芳族環的部分，例如，環戊烷、環己烷、及其類似物之苯并衍生物或噻吩基衍生物。含有稠合芳族環之環烷基可經由任何成環原子（包括該稠合芳族環之成環原子）連接。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚三烯基、降莖基、降蒎烷基(norpinyl)、降薈烷基(norcarnyl)、雙環[1.1.1]戊基、雙環[2.1.1]己基、及其類似基團。在一些實施例中，環烷基係環丙基、環丁基、環戊基、或環己基。

【0101】 單獨或與其他用語組合採用之用語「雜環烷基(heterocycloalkyl)」係指非芳族環或環系統，其可以可選地含有一或多個伸烯基作為環結構之部分，其具有至少一個獨立地選自氮、硫、氧及、磷之雜原子環員，且其具有 4 至 10 個環員、4 至 7 個環員、或 4 至 6 個環員。用語「雜環烷基」中包括單環 4、5、6、及 7 員雜環烷基。雜環烷基可包括單環或雙環（例如，具有兩個稠環或橋聯環）環系統。在一些實施例中，雜環烷基係具有 1、2、或 3 個獨立地選自氮、硫、及氧之雜原子之單環基團。雜環烷基之成環碳原子及雜原子

可以可選地經氧化以形成側氧基或硫離子基、或其他氧化鍵聯（例如，C(O)、S(O)、C(S)、或 S(O)₂、*N*-氧化物等等），或氮原子可四級銨化。雜環烷基可經由成環碳原子或成環雜原子連接。在一些實施例中，雜環烷基含有 0 至 3 個雙鍵。在一些實施例中，雜環烷基含有 0 至 2 個雙鍵。雜環烷基酯定義中亦包括具有一或多個稠合至雜環烷基環（即，與其具有共用鍵）的芳族環之部分，例如，哌啶、【口+末】啉、氮呋等之苯并衍生物或噻吩基衍生物。含有稠合芳族環之環烷基可經由任何成環原子（包括該稠合芳族環之成環原子）連接。雜環烷基之實例包括吡啶基、吡嗪基、二氫苯并呋喃基、二氫呋喃基、二氫哌喃基、*N*-咪啉基、3-氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一烷基、1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸基、哌啶基、哌啉基、側氧基哌啉基、哌喃基、吡咯啶基、吡啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、1,2,3,4-四氫喹啉基、莨菪烷基、及硫 *N*-咪啉基。

【0102】 在某些場合，定義或實施例係指特定環（例如，吡啶環、吡喃環等）。除非另外指示，否則這些環可連接至任何環員，其條件係不超過原子之原子價。例如，吡啶環可在環之任何位置處連接，而吡啶-3-基環在 3 位處連接。

【0103】 本文所述之化合物可係不對稱的（例如，具有一或多個立體中心）。除非另外指示，否則意指所有立體異構物，諸如鏡像異構物及非鏡像異構物。含有經不對稱取代之碳原子之本發明化合物可以光學活性或外消旋形式分離。如何自非光學活性起始材料製備光學活性形式之方法在所屬技術領域中係已知的，諸如藉由外消旋混合物解

析或藉由立體選擇性合成。烯烴、C=N 雙鍵、及其類似物之許多幾何異構物亦可存在於本文所描述之化合物中，且所有此等穩定的異構物均涵蓋於本發明中。描述本發明化合物之順式及反式幾何異構物，且其等可呈異構物之混合物或經分離之異構形式分離。

【0104】 化合物之外消旋混合物解析可藉由所屬技術領域中已知的多種方法之任一種來進行。一種方法包括使用掌性解析酸來分級再結晶，該掌解析酸係一種光學活性成鹽有機酸。用於分級再結晶方法之合適的解析劑係例如光學活性酸，諸如 D 及 L 形式之酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、杏仁酸、蘋果酸、乳酸、或各種光學活性樟腦磺酸 β 諸如樟腦磺酸。合適於分級結晶方法之其他解析劑包括立體異構純形式之-甲基-苯甲基-胺（例如，*S* 形式及 *R* 形式，或非鏡像異構純形式）、2-苯基甘油醇、降麻黃鹼、麻黃鹼、*N*-甲基麻黃鹼、環己乙胺、1,2-二胺基環己烷、及其類似物。

【0105】 外消旋混合物解析亦可藉由在填充有光學活性解析劑（例如，二硝基苯甲醯基苯基甘胺酸）之管柱上溶析來進行。合適的溶析溶劑組成物可由所屬技術領域中具有通常知識者判定。

【0106】 在一些實施例中，本發明化合物具有(R)-組態。在其他實施例中，該等化合物具有(S)-組態。除非另外指示，否則在具有大於一個掌性中心之化合物中，該化合物中掌性中心之各者可獨立地係(R)或(S)。

【0107】 本發明化合物亦包括互變異構形式。互變異構形式係由於單鍵與相鄰雙鍵交換、同時發生質子遷移而產生。互變異構形式包

括質子轉移互變異構體，其為具有相同實驗式及總電荷之異構質子化狀態。示例性質子轉移互變異構物包括酮-烯醇對、醯胺-亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、烯胺-亞胺對，及環狀形式，其中質子可佔據雜環系統之兩個或兩個以上位置，例如，1*H*-咪唑及 3*H*-咪唑、1*H*-1,2,4-三唑、2*H*-1,2,4-三唑、及 4*H*-1,2,4-三唑、1*H*-異吡啶及 2*H*-異吡啶、以及 1*H*-吡唑及 2*H*-吡唑。互變異構形式可係處於平衡中或藉由合適取代而在空間上鎖定於一種形式中。

【0108】 本發明之化合物亦可包括在中間體或最終化合物中出現之原子之所有同位素。同位素包括具有相同原子序但是不同質量數之該等原子。舉例而言，氫之同位素包括氕及氘。本發明之化合物之一或多個成分原子可用天然存或非天然存之原子之同位素來置換或取代。在一些實施例中，化合物包括至少一個氕原子。舉例而言，本揭露之化合物中之一或多個氫原子可藉由氕來置換或取代。在一些實施例中，化合物包括二或更多個氕原子。在一些實施例中，化合物包括 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、或 12 個氕原子。將同位素包括在有機化合物中之合成方法在所屬技術領域中為已知的。

【0109】 如本文使用之用語「化合物(compound)」意欲包括所有所描繪結構之立體異構物、幾何異構物、互變異構物、及同位素。該用語亦意欲指代本發明化合物，不管其等係如何製備的，例如，以合成方式、經由生物過程（例如，代謝或酶轉化）、或其組合。

【0110】 所有化合物、及其醫藥上可接受之鹽均可連同諸如水及溶劑之其他物質一起被發現（例如，水合物及溶劑合物）或可經分

離。當處於固態時，本文所述之化合物及其鹽可以各種形式存在，且可例如採取溶劑合物（包括水合物）之形式。化合物可處於任何固態形式，諸如多形體或溶劑合物，因此除非另外清楚地指示，否則本說明書中提及化合物及其鹽應理解為涵蓋化合物之任何固態形式。

【0111】 在一些實施例中，本發明化合物、或其鹽實質上係分離的。「實質上分離(substantially isolated)」意指化合物自其形成或偵測時所處之環境至少部分或實質上分離。部分分離可包括例如富含本發明化合物之組成物。實質上分離可包括含有至少約 50 重量%、至少約 60 重量%、至少約 70 重量%、至少約 80 重量%、至少約 90 重量%、至少約 95 重量%、至少約 97 重量%、或至少約 99 重量%的本發明化合物、或其鹽之組成物。

【0112】 用詞「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」在本文中係指試劑、細胞、化合物、材料、組成物、及/或劑型，其在合理的醫學判斷之範疇內，適合用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應、或符合合理的利益/風險比的其他問題或併發症。

【0113】 如本文使用之表述「環境溫度(ambient temperature)」及「室溫(room temperature)」在所屬技術領域中理解，並且通常係指大約為執行反應之房室之溫度的溫度，例如，反應溫度，例如，約 20°C 至約 30°C 之溫度。

【0114】 本發明亦包括本文所述之化合物之醫藥上可接受之鹽。用語「醫藥上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salts)」係指所

揭示的化合物之衍生物，其中母體化合物藉由將現有酸或鹼部分轉化成其鹽形式而修飾。醫藥上可接受之鹽之實例包括但不限於鹼性殘基（諸如胺）之無機酸鹽或有機酸鹽；酸性殘基（諸如羧酸）之鹼鹽或有機鹽；及其類似物。本發明之醫藥上可接受之鹽包括例如從非毒性無機酸或有機酸形成之母體化合物之非毒性鹽。本發明之醫藥上可接受之鹽可藉由習知化學方法從含有鹼性或酸性部分之母體化合物合成。通常，此等鹽可藉由在水中、或在有機溶劑中，或在兩者之混合物中，使此等化合物之游離酸或鹼形式與化學計量之合適鹼或酸反應來製備；通常，非水媒介物如醚、乙酸乙酯、醇（例如，甲醇、乙醇、異丙醇、或丁醇）或乙腈(MeCN)係較佳的。合適的鹽之清單見於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge 等人, *J. Pharm.Sci.*, 1977, 66(1), 1-19 及 Stahl 等人, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002)中。在一些實施例中，本文描述之化合物包括 N-氧化物形式。

II. 合成

【0115】 本發明化合物（包括其鹽）可使用已知的有機合成技術來製備且可根據眾多可能的合成途徑（諸如下列方案中之合成途徑）之任一者來合成。

【0116】 用於製備本發明化合物之反應可在合適的溶劑中進行，該等合適的溶劑可由有機合成之技術領域中具有通常指示者輕易地選

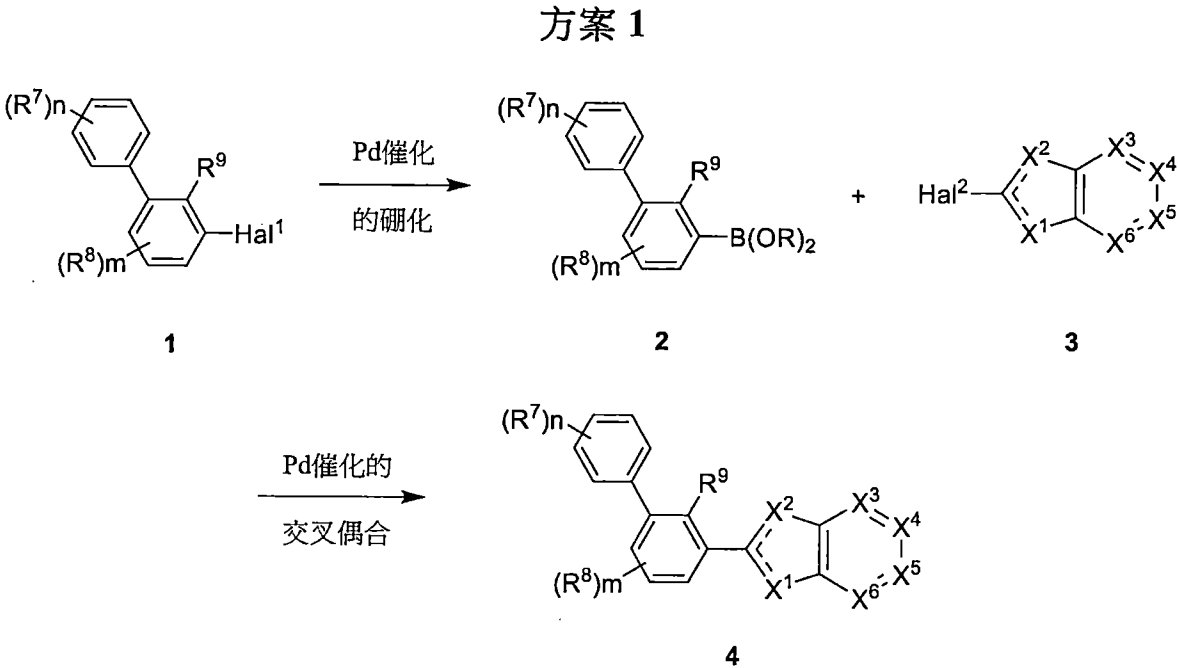
擇。合適的溶劑可實質上不與起始材料（反應物）、中間物、或產物在進行反應之溫度（例如可在溶劑冷凍溫度至溶劑沸騰溫度之範圍內的溫度）下反應。既定反應可在一種溶劑或大於一種溶劑之混合物中進行。視特定反應步驟而定，合適於特定反應步驟之溶劑可由熟練技術人員選擇。

【0117】 本發明化合物之製備可涉及各種化學基團之保護及去保護。對於保護及去保護之需求、以及適當保護基之選擇可由所屬技術領域中具有通常知識者輕易地判定。保護基之化學性質係描述於例如以下中：Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007); Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000); Smith 等人, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th Ed.(Wiley, 2007); Petursson 等人, 「Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry,」 *J. Chem.Educ.*, 1997, 74(11), 1297; 及 Wuts 等人, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., (Wiley, 2006)。

【0118】 可根據所屬技術領域中已知的任何合適的方法監測反應。例如，產物形成可藉由以下監測：光譜手段，諸如核磁共振光譜法（例如， ^1H 或 ^{13}C ）、紅外光譜法、分光光度法（例如，UV-可見光）、質譜測定法，或藉由層析法，諸如高效液相層析法(HPLC)或薄層層析法(TLC)。

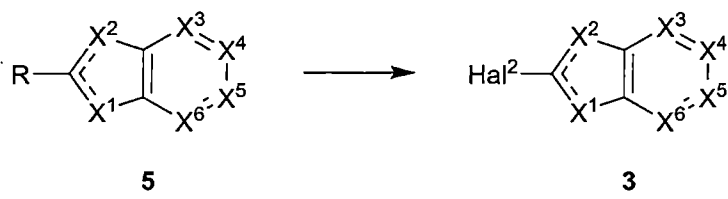
【0119】 以下方案提供與製備本發明化合物有關之一般指導。所屬技術領域中具有通常知識者應理解，可使用有機化學之一般知識對該等方案進行修改或優化以製備本發明之各種化合物。

【0120】 可例如使用如方案 1 至方案 9 中所說明之過程製備式 (I')、式(I)之化合物。



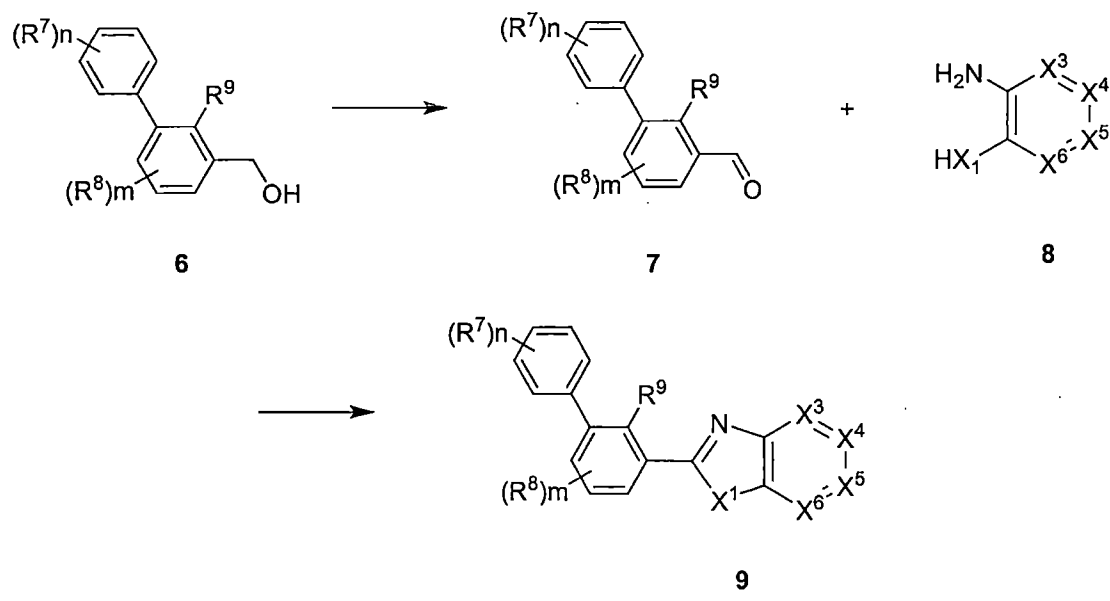
【0121】 可根據方案 1 製備式 4 之化合物。聯苯化合物 1 之鹵基（例如， $\text{Hal}^1 = \text{Cl}$ 、 Br 、或 I ）可在標準條件[例如，在諸如四(三苯膦)鈰(0)、乙酸鈰(II)之鈰催化劑之存在下的雙(醌醇基)二硼(bis(pinacolato)diboron)]下轉化成對應的硼酸酯 2。在標準鈴木耦合條件下（例如，在鈰催化劑及合適的鹼之存在下）的硼酸酯 2 與鹵化雜環 3（ $\text{Hal}^2 = \text{I}$ 、 Br 、或 Cl ）之耦合可得到雜雙環化合物 4。

方案 2



【0122】 可根據方案 2 製備鹵化雙環化合物 3 ($\text{Hal}^2 = \text{I}、\text{Br}、$ 或 Cl)。雙環化合物 5 (例如, $\text{R} = \text{SiR}'_3、\text{NH}_2$ 等等) 可在合適的條件下用適當親電子劑處理 (例如, 當 R 係 SiR'_3 時鹵素源諸如 N -碘琥珀醯亞胺與氟化物源之組合、或當 R 係 NH_2 時鹵素源諸如碘與亞硝酸烷基酯之組合) 以得到化合物 3。

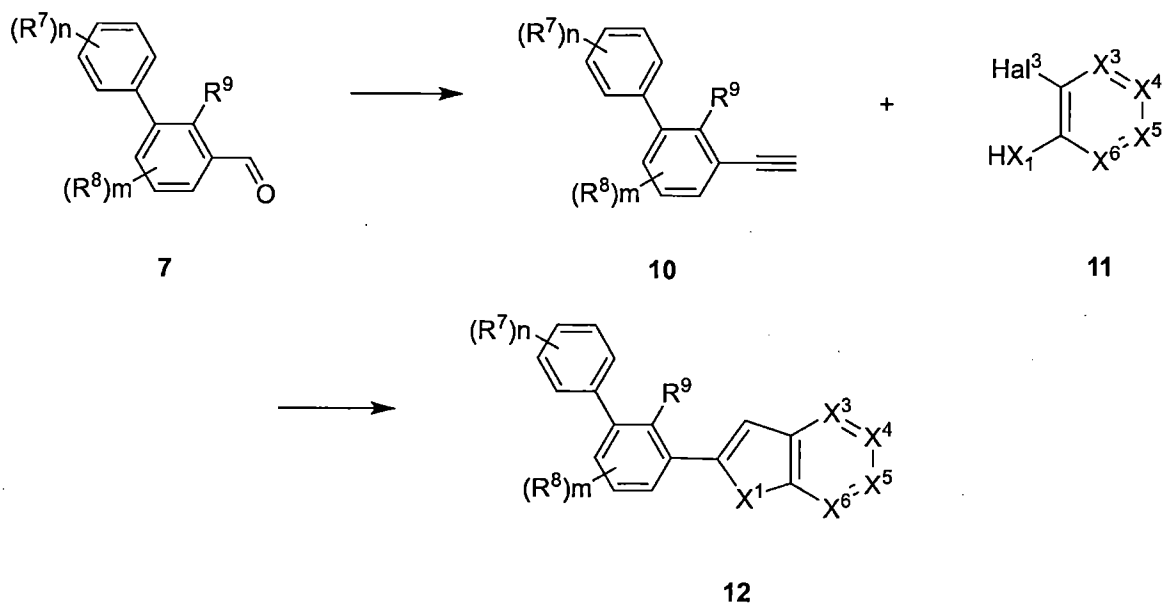
方案 3



【0123】 可根據方案 3 製備式 9 之化合物。經取代之聯苯化合物 6 之亞甲基羥基可使用標準氧化條件 (包括但不限於戴斯-馬丁(Dess-Martin)氧化、斯文型(Swern-type)氧化) 氧化成對應的醛 7。在合適

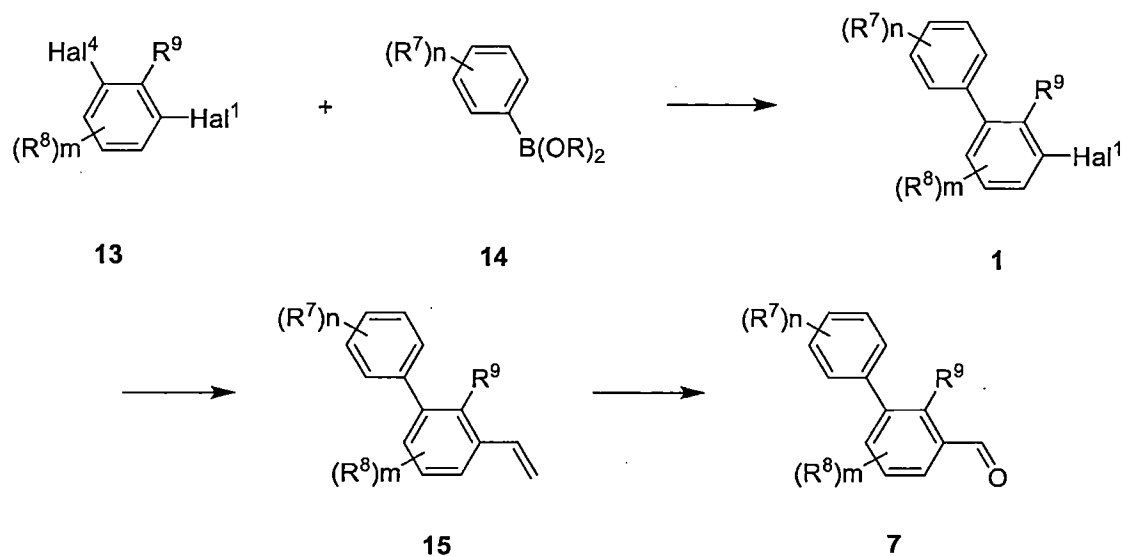
的溫度下且可選地在路易斯酸（例如， $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ）之存在下的醛 **7** 與雜環胺 **8**（例如， $\text{X}^1 = \text{O}$ 或 S ）之環化以形成環化中間物，其隨後可經氧化（例如，2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌作為氧化劑），得到芳族雙環化合物 **9**。

方案 4



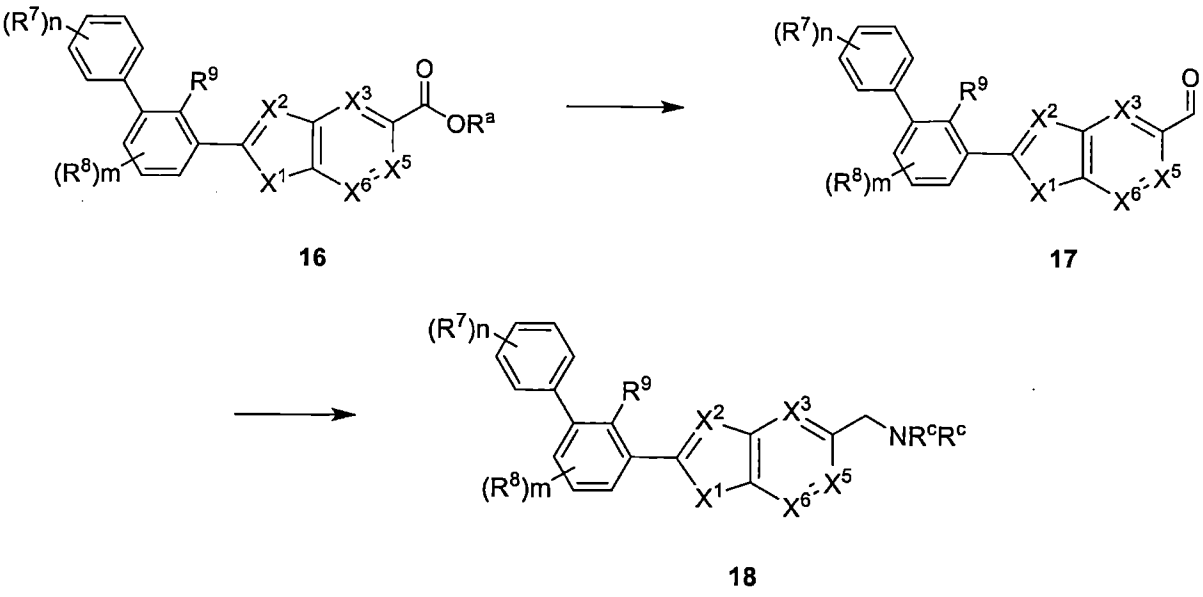
【0124】 可根據方案 4 製備式 **12** 之化合物。經取代之聯苯化合物 **7** 之醛基可在賽弗思-吉伯特(Seyferth-Gilbert)同系化條件下使用在鹼性條件下（例如， K_2CO_3 之 MeOH 溶液）的重氮-2-側氧基丙基膦酸二甲酯（亦稱為 Bestmann-Ohiro 試劑）轉化成對應的末端炔烴 **10**。末端炔烴 **10** 可在標準蘭頭(Sonogashira)耦合條件下（例如，在鈀催化劑、銅(I)鹽、及合適的鹼諸如三乙胺或吡啶之存在下）與雜環鹵化物 **11**（例如， $\text{Hal}^3 = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ； $\text{X}^1 = \text{O}$ 或 S ）反應以形成炔烴中間物，接著進行就地分子內環化，得到雜雙環化合物 **12**。

方案 5



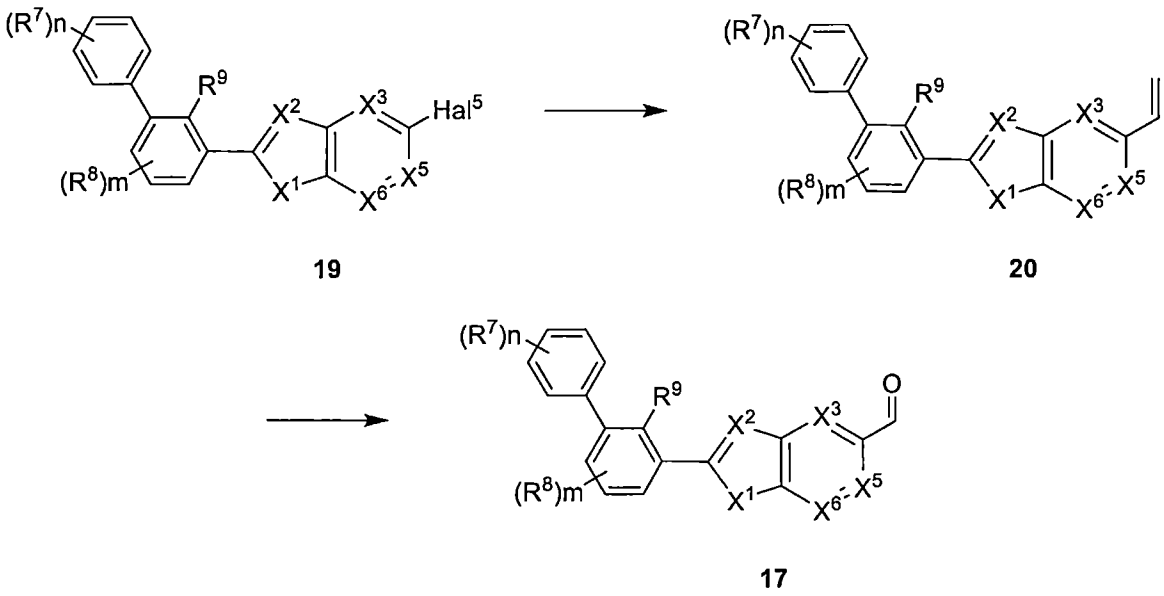
【0125】 亦可根據方案 5 製備式 7 之醛。經取代之苯 13 之 Hal⁴基團（例如，Hal⁴ = I 或 Br）可在標準鈴木耦合下（例如，在鈀催化劑及合適的鹼之存在下）與經取代之硼酸苯酯 14 選擇性耦合以產生聯芳化合物 1。聯芳化合物 1 可在標準鈴木耦合條件下轉化成經乙烯基取代之聯芳化合物 15。聯芳化合物 15 中之乙烯基可在雙羧化隨後就地裂解條件（例如，在催化量的 OsO₄之存在下的 NaIO₄）下氧化裂解成醛 7。可替代地，聯芳化合物 1 可藉由金屬-鹵素交換轉化成有機金屬中間物，接著在低溫下用二甲基甲醯胺(DMF)淬滅以得到醛 7。

方案 6



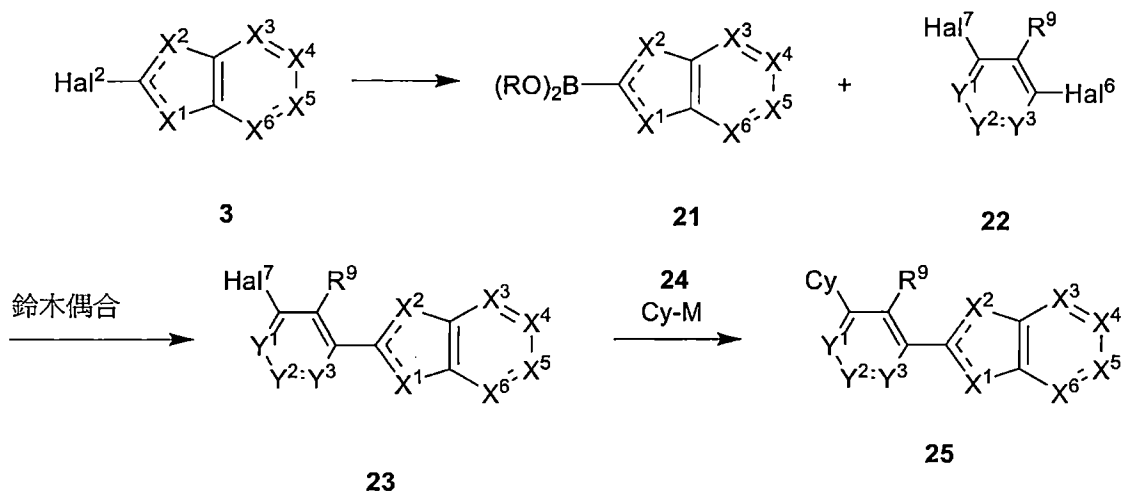
【0126】 可根據方案 6 製備式 18 之雜芳基化合物。雜芳基酯 16 可經由還原（例如，LiAlH₄ 或 LiBH₄ 作為還原劑）隨後氧化（例如，戴斯-馬丁(Dess-Martin)過碘烷作為氧化劑）之順序還原成醛 17。隨後，醛 17 在標準還原胺化條件（例如，三乙醯氧基硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉作為還原劑）下與多種胺反應，以產生式 18 之化合物。

方案 7



【0127】 可替代地，醛 **17** 亦可如方案 7 中所概述由雜芳基鹵化物 **19**（例如， $\text{Hal}^5 = \text{Cl}$ 、 Br 、或 I ）製備。化合物 **19** 中之鹵基可在標準鈴木耦合條件（例如，在鈀催化劑及合適的鹼之存在下的乙烯基硼酸酐酯）下轉化成乙烯基，形成烯烴 **20**。化合物 **20** 中之乙烯基可在催化量的 OsO_4 之存在下藉由 NaIO_4 氧化裂解以形成醛 **17**。

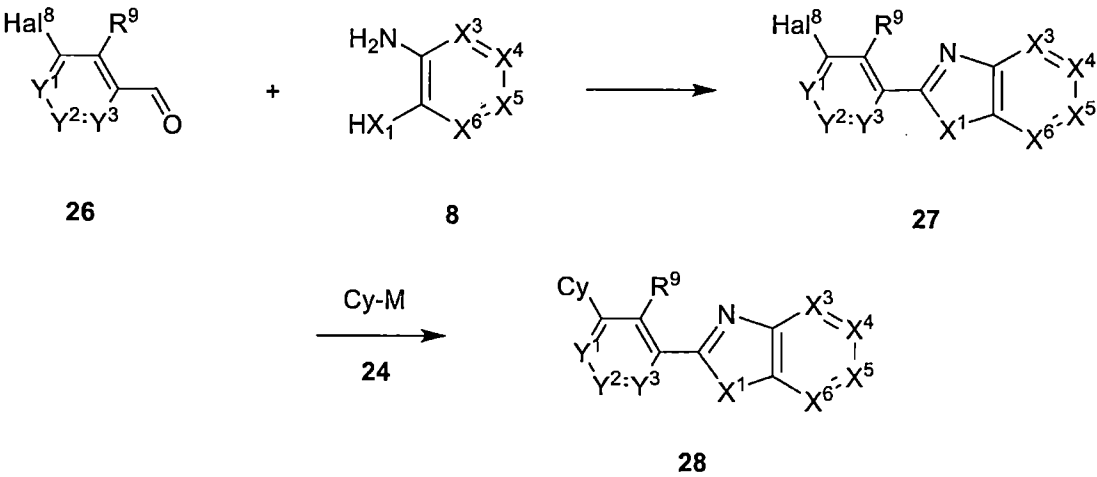
方案 8



【0128】 式 **25** 之化合物可使用如方案 8 中所概述之程序製備。雜芳基化合物 **3** 之鹵基（例如， $\text{Hal}^2 = \text{Cl}$ 、 Br 、或 I ）可在標準條件[例如，在雙(醯醇基)二硼及諸如四(三苯膦)鈀(0)、乙酸鈀(II)之鈀催化劑之存在下]下轉化成對應的硼酸酯 **21**。在合適的鈴木耦合條件下（例如，在鈀催化劑及合適的鹼之存在下）的硼酸酯 **21** 與芳基鹵化物 **22**（例如， $\text{Hal}^6 = \text{Cl}$ 、 Br 、 I ）之選擇性耦合可得到雙環化合物 **23**。化合物 **23** 中之鹵化物（例如， $\text{Hal}^7 = \text{Cl}$ 、 Br 、 I ）可在鈴木耦合條件（例如，在鈀歲花季及合適的鹼之存在下）、或斯蒂爾(Stille)耦合條件

(例如，在鈀催化劑之存在下)、或根岸(Negishi)耦合條件(例如，在鈀催化劑之存在下)下耦合成式 **24** 之化合物(其中 M 係硼酸、硼酸酯、或經適當取代之金屬[例如，M 係 $B(OR)_2$ 、 $Sn(Alkyl)_4$ 、或 $Zn-Hal$])以得到式 **25** 之衍生物。可替代地，化合物 **24** 可係環胺(其中 M 係 H 且連接至環 Cy 中之胺氮)，且芳基鹵化物 **23** 與環胺 **24** 之耦合可在布赫瓦爾德(Buchwald)胺化條件(例如，在鈀催化劑及諸如三級丁醇鈉之鹼之存在下)下進行。

方案 9



【0129】 式 **28** 之化合物可使用如方案 9 中所概述之程序製備。醛 **26** 與雜環胺 **8**(例如， $X^1 = O$ 或 S)之環化，接著在如方案 3 中所述之類似條件下氧化可得到芳族雙環化合物 **27**。芳基鹵化物 **27** 與化合物 **24** 之耦合可在如方案 8 中所述之類似條件下達成，以得到式 **28** 之化合物。

III. 化合物之用途

【0130】 本揭露之化合物可抑制 PD-1/PD-L1 蛋白質/蛋白質相互作用之活性，且因此可用於治療與 PD-1 之活性相關聯之疾病及病症以及與 PD-L1 之活性（包括其與其他蛋白質諸如 PD-1 及 B7-1 (CD80) 之相互作用）相關聯之疾病及病症。在某些實施例中，本揭露之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物可用於治療性投予以增強、刺激、及/或增加癌症或慢性感染之免疫性，包括對疫苗接種之反應的增強。在一些實施例中，本揭露提供一種用於抑制 PD-1/PD-L1 蛋白質/蛋白質相互作用之方法。該方法包括向個體或患者投予式(I')、式(I)、或如本文所述之式之任一者之化合物、或如請求項中任一項所述並如本文所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物。本揭露之化合物可單獨、與其他藥劑或治療劑組合、或作為佐藥或新佐藥用於治療疾病或病症，包括癌症或感染性疾病。針對本文所述之用途，可使用本揭露之化合物之任一者，包括其實施例之任一者。

【0131】 本揭露之化合物抑制 PD-1/PD-L1 蛋白質/蛋白質相互作用，導致 PD-1 途徑阻斷。PD-1 之阻斷可增強哺乳動物（包括人類）之對癌細胞及傳染病的免疫反應。在一些實施例中，本揭露提供體內使用式(I')、或式(I)之化合物、或其鹽或立體異構物的個體或患者之治療，使得癌性腫瘤之生長受抑制。式(I')、式(I)、或如本文所述之式之任一者之化合物、或如請求項中任一項所述並如本文所述之化合物、或其鹽或立體異構物可用於抑制癌性腫瘤之生長。可替代地，式(I')、式(I)、或如本文所述之式之任一者之化合物、或如請求項中任一項所述並如本文所述之化合物、或其鹽或立體異構物可結合其他藥劑或標

準癌症治療使用，如下文所述。在一個實施例中，本揭露提供一種用於抑制體外腫瘤細胞之生長的方法。該方法包括將體外腫瘤細胞與式(I')、式(I)、或如本文所述之式之任一者之化合物、或如請求項中任一項所述並如本文所述之化合物、或其鹽或立體異構物接觸。在另一實施例中，本揭露提供一種用於抑制個體或患者之腫瘤細胞之生長的方法。該方法包括向有需要之個體或患者投予治療有效量的式(I')、式(I)、或如本文所述之式之任一者之化合物、或如請求項中任一項所述並如本文所述之化合物、或其鹽或立體異構物。

【0132】 在一些實施例中，本文提供一種用於治療癌症的方法。該方法包括向有需要之患者投予治療有效量的式(I')、式(I)、或如本文所述之式之任一者之化合物、如請求項中任一項所述並如本文所述之化合物、或其鹽。癌症之實例包括那些生長可使用本揭露之化合物抑制的癌症及一般回應於免疫治療的癌症。

【0133】 在一些實施例中，本揭露提供一種增強、刺激、及/或增加患者之面應反應的方法。該方法包括向有需要之患者投予治療有效量的式(I')、式(I)、或如本文所述之式之任一者之化合物、如請求項中任一項所述並如本文所述之化合物或組成物、或其鹽。

【0134】 可使用本揭露之化合物治療的癌症之實例包括但不限於：骨癌、胰腺癌、皮膚癌、頭部或頸部癌、皮膚或眼內惡性黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門部癌、胃癌、睪丸癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌(carcinoma of the endometrium)、子宮內膜癌(endometrial cancer)、子宮頸癌、陰道癌、陰唇癌、霍奇金氏病

(Hodgkin's Disease)、非霍奇金氏淋巴瘤、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、慢性或急性白血病（包括急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴母細胞性白血病）、兒童實體腫瘤、淋巴球性淋巴瘤、膀胱癌、腎或尿道癌、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)贅瘤、原發性 CNS 淋巴瘤、腫瘤血管生成、脊軸腫瘤(spinal axis tumor)、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、T 細胞淋巴瘤、環境誘導的癌症包括那些由石棉誘導的癌症、及該等癌症之組合。本揭露之化合物亦可用於治療轉移性癌症，尤其是表現 PD-L1 之轉移性癌症。

【0135】 在一些實施例中，可用本發明之化合物治療之癌症包括黑色素瘤（例如，轉移性惡性黑色素瘤）、腎癌（例如，透明細胞癌）、前列腺癌（例如，激素難治性前列腺癌）、乳癌、結腸癌、及肺癌（例如，非小細胞肺癌）。此外，本揭露包括生長可使用本揭露之化合物抑制的難治性或復發性惡性腫瘤。

【0136】 在一些實施例中，可使用本揭露之化合物治療之癌症包括但不限於實體腫瘤（例如，前列腺癌、結腸癌、食道癌、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、腎癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭部及頸部癌、甲狀腺癌、神經膠質母細胞瘤、肉瘤、膀胱癌、等等）、血液癌（例如，淋巴瘤、白血病諸如急性母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性母細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、DLBCL、外膜細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤（包括再

發或難治性 NHL、及復發性濾泡性淋巴瘤)、霍奇金氏淋巴瘤、或多發性骨髓瘤)、及該等癌症之組合。

【0137】 利用本揭露之化合物的 PD-1 途徑阻斷亦可用於治療感染，諸如病毒感染、細菌感染、真菌感染、及寄生蟲感染。本揭露提供一種用於治療感染諸如病毒感染的方法。該方法包括向有需要之患者投予治療有效量的式(I')、式(I)、或如本文所述之式之任一者之化合物、如請求項中任一項所述並如本文所述之化合物、其鹽。造成可藉由本揭露之方法治療的感染的病毒之實例包括但不限於人類免疫缺乏病毒、人類乳突病毒、流感病毒、A 型、B 型、C 型、或 D 型肝炎病毒、腺病毒、痘病毒、單純皰疹病毒、人類細胞巨大病毒、嚴重急性呼吸道症候群病毒、伊波拉(ebolavirus)病毒、及麻疹病毒。在一些實施例中，造成可藉由本揭露之方法治療的感染的病毒包括但不限於 (A 型、B 型、或 C 型) 肝炎病毒、皰疹病毒 (例如，VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II、及 CMV、艾司坦-巴爾病毒(Epstein Barr virus))、腺病毒、流感病毒、黃病毒、艾柯病毒(echovirus)、鼻病毒、柯薩奇病毒(coxsackie virus)、冠狀病毒(coronavirus)、呼吸道融合性病毒、腮腺炎病毒、輪狀病毒、麻疹病毒、風疹病毒、小病毒、牛痘病毒、HTLV 病毒、登革熱病毒、乳突病毒、軟疣病毒、脊髓灰白質炎病毒、狂犬病病毒、JC 病毒、及蟲媒病毒性腦炎病毒。

【0138】 本揭露提供一種用於治療細菌感染的方法。該方法包括向有需要之患者投予治療有效量的式(I')、式(I)、或如本文所述之式之任一者之化合物、如請求項中任一項所述並如本文所述之化合物、或

其鹽。造成可藉由本揭露之方法治療的感染的病原細菌之非限制性實例包括披衣菌、立克次體細菌、分枝桿菌、葡萄球菌、鏈球菌、肺炎雙球菌 (pneumococci)、腦膜炎球菌及 gonococci、克留氏菌 (klebsiella)、變形桿菌、鋸桿菌、假單胞菌、退伍軍人桿菌、白喉桿菌 (diphtheria)、沙氏桿菌、芽孢桿菌 (bacilli)、霍亂細菌、破傷風細菌、肉毒桿菌、炭疽細菌、鼠疫細菌、鉤端螺旋體病細菌、及萊姆病 (Lyme's disease) 細菌。

【0139】 本揭露提供一種用於治療真菌感染的方法。該方法包括向有需要之患者投予治療有效量的式(I')、式(I)、或如本文所述之式之任一者之化合物、如請求項中任一項所述並如本文所述之化合物、或其鹽。造成可藉由本揭露之方法治療的感染的病原真菌之非限制性實例包括念珠菌屬 (白色念珠菌、克魯斯念珠菌、光滑念珠菌、熱帶念珠菌、等等)、新型隱球菌、麴菌屬 (薰煙色麴菌、黑麴菌、等等)、毛黴菌目屬 (白黴菌 (mucor)、犁頭黴 (absidia)、根黴菌 (rhizopus))、申克氏孢子絲菌 (Sporothrix schenckii)、皮炎芽生菌 (Blastomyces dermatitidis)、巴西副球孢子菌 (Paracoccidioides brasiliensis)、粗球孢子菌 (Coccidioides immitis)、及荚膜組織漿菌 (Histoplasma capsulatum)。

【0140】 本揭露提供一種用於治療寄生蟲感染的方法。該方法包括向有需要之患者投予治療有效量的式(I')、式(I)、或如本文所述之式之任一者之化合物、如請求項中任一項所述並如本文所述之化合物、或其鹽。造成可藉由本揭露之方法治療的感染的病原寄生蟲之非限制

性實例包括溶組織內阿米巴(*Entamoeba histolytica*)、大腸纖毛蟲(*Balantidium coli*)、變形纖毛蟲(*Naegleria fowleri*)、棘狀變形蟲屬(*Acanthamoeba* sp.)、梨形鞭毛蟲(*Giardia lamblia*)、隱孢子蟲屬(*Cryptosporidium* sp.)、肺胞囊蟲(*Pneumocystis carinii*)、間日瘧原蟲(*Plasmodium vivax*)、焦蟲(*Babesia microti*)、布魯氏錐蟲(*Trypanosoma brucei*)、克魯氏錐蟲(*Trypanosoma cruzi*)、黑熱病原蟲(*Leishmania donovani*)、弓漿蟲(*Toxoplasma gondi*)、及巴西鼠鉤蟲(*Nippostrongylus brasiliensis*)。

【0141】 可互換使用之用語「個體(individual)」或「患者(patient)」係指任何動物，包括哺乳動物，較佳係小鼠、大鼠、其他齧齒動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬、或靈長類動物，且最佳係人類。

【0142】 用詞「治療有效量(therapeutically effective amount)」係指在組織、系統、動物、個體、或人類中引發研究者、獸醫師、醫師、或其他臨床醫師所尋求的生物或醫學反應之活性化合物或藥劑的量。

【0143】 如本文中所使用，用語「治療(treating 或 treatment)」係指下列之一或多者：(1)抑制疾病；例如，在經歷或顯示出疾病、病狀、或病症之病理變化或症狀的個體中抑制疾病、病狀、或病症（即，阻止病理變化及/或症狀之進一步發展）；及(2)改善疾病；例如，在經歷或顯示出疾病、病狀、或病症之病理變化或症狀

的個體中改善疾病、病狀、或病症（即，逆轉病理變化及/或症狀），諸如減小疾病之嚴重性。

【0144】 在一些實施例中，本發明之化合物可用於預防或減小發展本文所提及之疾病之任一者的風險；例如，在可能易患疾病、病狀、或病症但尚未經歷或顯示該疾病的病理變化或症狀之個體中預防或減小發展疾病、病狀、或病症之風險。

組合療法

【0145】 癌細胞生長及存活可受多個信號傳遞路徑影響。因此，組合不同酶/蛋白質/受體抑制劑來治療此類病狀係可用的，該等酶/蛋白質/受體抑制劑在受其等調節之靶標中展現不同偏好。靶向多於一個信號傳遞路徑（或既定信號傳遞路徑中所涉及之多於一個生物分子）可降低細胞群中出現抗藥性之可能性，及/或降低治療之毒性。

【0146】 本揭露之化合物可與一或多種其他酶/蛋白質/受體抑制劑組合使用來治療疾病，諸如癌症或感染。癌症之實例包括實體腫瘤及液體腫瘤，諸如血癌。感染之實例包括病毒感染、細菌感染、真菌感染、或寄生蟲感染。例如，本揭露之化合物可與下列激酶之一或多種抑制劑組合來治療癌症：Akt1、Akt2、Akt3、TGF- β R、PKA、PKG、PKC、CaM 激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGF α R、PDGF β R、CSFIR、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、

TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK、及 B-Raf。在一些實施例中，本揭露之化合物可與下列抑制劑之一或多者組合來治療癌症或感染。可與本揭露之化合物組合來治療癌症及感染之抑制劑之非限制性實例包括 FGFR 抑制劑 (FGFR1、FGFR2、FGFR3、或 FGFR4)、JAK 抑制劑 (JAK1 及/或 JAK2，例如，魯索替尼(ruxolitinib)、巴瑞克替尼(baricitinib)、或 INCB39110)、IDO 抑制劑 (例如，埃帕卡多它(epacadostat)、及 NLG919)、TDO 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑、PI3K- γ 抑制劑、Pim 抑制劑、CSF1R 抑制劑、TAM 受體酪胺酸激酶 (Tyro-3、Axl、及 Mer)、血管生成抑制劑、介白素受體抑制劑、及腺苷受體拮抗劑、或其組合。

【0147】 本揭露之化合物可進一步用於與治療癌症之其他方法組合使用，例如藉由化療、照射療法、腫瘤靶向療法、佐藥療法、免疫療法、或手術。免疫療法之實例包括細胞介素治療 (例如，干擾素、GM-CSF、G-CSF、IL-2)、CRS-207 免疫療法、癌症疫苗、單株抗體、過繼性 T 細胞轉移、溶瘤病毒療法(oncolytic virotherapy)、及免疫調節小分子，包括沙利竇邁(thalidomide)或 JAK1/2 抑制劑、及其類似物。該等化合物可與一或多種抗癌藥物 (諸如化學治療劑) 組合投予。示例性化學治療劑包括以下之任一者：阿巴瑞克(abarelix)、阿地白介素(aldesleukin)、阿倫單抗(alemtuzumab)、阿利維 A 酸(alitretinoin)、別嘌呤醇(allopurinol)、六甲蜜胺(altretamine)、阿那曲

唑 (anastrozole)、三氧化二砷 (arsenic trioxide)、門冬醯胺酶 (asparaginase)、阿紫胞苷 (azacitidine)、貝伐單抗 (bevacizumab)、貝沙羅汀 (bexarotene)、巴瑞克替尼、博來黴素 (bleomycin)、硼替佐米 (bortezomib)、硼替佐米 (bortezomib)、靜脈劑型白消安 (busulfan intravenous)、口服白消安 (busulfan oral)、卡普羥酮 (calusterone)、卡培他濱 (capecitabine)、卡鉑 (carboplatin)、卡莫司汀 (carmustine)、西妥昔單抗 (cetuximab)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、順鉑 (cisplatin)、克拉屈濱 (cladribine)、氯法拉濱 (clofarabine)、環磷醯胺 (cyclophosphamide)、阿糖胞苷 (cytarabine)、達卡巴嗪 (dacarbazine)、更生黴素 (dactinomycin)、達肝素鈉 (dalteparin sodium)、達沙替尼 (dasatinib)、柔紅黴素 (daunorubicin)、地西他濱 (decitabine)、地尼白介素 (denileukin)、地尼白介素-毒素連接物 (denileukin diftitox)、右雷佐生 (dexrazoxane)、多西他賽 (docetaxel)、多柔比星 (doxorubicin)、丙酸甲雄烷酮 (dromostanolone propionate)、艾庫組單抗 (eculizumab)、表柔比星 (epirubicin)、埃羅替尼 (erlotinib)、雌莫司汀 (estramustine)、依託泊苷 (etoposide)、磷酸依託泊苷 (phosphate)、依託泊苷 (etoposide)、依西美坦 (exemestane)、拘椽酸芬太尼 (fentanyl citrate)、非格司亭 (filgrastim)、氟尿苷 (floxuridine)、氟達拉濱 (fludarabine)、氟尿嘧啶 (fluorouracil)、氟維司群 (fulvestrant)、吉非替尼 (gefitinib)、吉西他濱 (gemcitabine)、吉妥珠單抗奧唑米星 (gemtuzumab ozogamicin)、乙酸戈舍瑞林 (goserelin acetate)、乙酸組胺瑞林 (histrelin acetate)、替伊莫單抗

(ibritumomab tiuxetan)、伊達比星(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、干擾素 α 2a(interferon alfa 2a)、伊立替康(irinotecan)、二對甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinib ditosylate)、來那度胺(lenalidomide)、來曲唑(letrozole)、亞葉酸鈣(leucovorin)、乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、氮芥(meclorethamine)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法侖(melphalan)、巯嘌呤(mercaptopurine)、甲胺喋呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、絲裂黴素 C (mitomycin C)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、苯丙酸諾龍(nandrolone phenpropionate)、奈拉濱(nelarabine)、若莫單抗(nofetumomab)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸鹽(pamidronate)、帕尼單抗(panitumumab)、培門冬酶(pegaspargase)、培非司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、噴司他丁(pentostatin)、哌泊溴烷(pipobroman)、普卡黴素(plicamycin)、甲基苄肼(procarbazine)、奎納克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、利妥昔單抗(rituximab)、魯索替尼(ruxolitinib)、索拉非尼(sorafenib)、鏈脲菌素(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、舒尼替尼馬來酸(sunitinib maleate)、他莫昔芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、睪內酯(testolactone)、沙利度胺(thalidomide)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、塞替派(thiotepa)、托泊替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、

維甲酸 (tretinoin)、尿嘧啶氮芥 (uracil mustard)、戊柔比星 (valrubicin)、長春鹼 (vinblastine)、長春新鹼 (vincristine)、長春瑞濱 (vinorelbine)、伏立諾他 (vorinostat)、及唑來膦酸鹽 (zoledronate)。

【0148】 其他（一或多種）抗癌藥劑包括抗體治療劑諸如曲妥珠單抗 (Herceptin)、共刺激分子（諸如，CTLA-4（例如，伊匹單抗）、4-1BB）之抗體、PD-1 及 PD-L1 之抗體、或細胞介素（IL-10、TGF- β 、等等）之抗體。可與本揭露之化合物組合來治療癌症或感染（諸如病毒感染、細菌感染、真菌感染、及寄生蟲感染）的 PD-1 及/或 PD-L1 之抗體之實例包括但不限於尼沃魯單抗、派立珠單抗、MPDL3280A、MEDI-4736、及 SHR-1210。

【0149】 本揭露之化合物可與一或多種免疫檢查點抑制劑組合使用來治療疾病，諸如癌症或感染。例示性免疫檢查點抑制劑包括針對諸如以下免疫檢查點分子之抑制劑：CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ 、PI3K γ 、TAM、精胺酸酶、CD137（亦稱為 4-1BB）、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、PD-1、PD-L1、及 PD-L2。在一些實施例中，免疫檢查點分子係選自下列的刺激檢查點分子：CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR、及 CD137。在一些實施例中，免疫檢查點分子係選自下列的抑制劑檢查點分子：A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、及 VISTA。在一些實施例中，本文提供之化合

物可與一或多種選自 KIR 抑制劑、TIGIT 抑制劑、LAIR1 抑制劑、CD160 抑制劑、2B4 抑制劑、及 TGFR β 抑制劑之藥劑組合使用。

【0150】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係抗-PD1 抗體、抗-PD-L1 抗體、或抗-CTLA-4 抗體。

【0151】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 PD-1 之抑制劑，例如，抗-PD-1 單株抗體。在一些實施例中，抗-PD-1 單株抗體係尼沃魯單抗(nivolumab)、派立珠單抗(pembrolizumab) (亦稱為 MK-3475)、皮地珠單抗(pidilizumab)、SHR-1210、PDR001、或 AMP-224。在一些實施例中，抗-PD-1 單株抗體係尼沃魯單抗(nivolumab)或派立珠單抗(pembrolizumab)。在一些實施例中，抗-PD1 抗體係派立珠單抗。

【0152】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 PD-L1 之抑制劑，例如，抗-PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，抗-PD-L1 單株抗體係 BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A (亦稱為 RG7446)，或 MSB0010718C。在一些實施例中，抗-PD-L1 單株抗體係 MPDL3280A 或 MEDI4736。

【0153】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 CTLA-4 之抑制劑，例如，抗-CTLA-4 抗體。在一些實施例中，抗-CTLA-4 抗體係伊匹單抗(ipilimumab)。

【0154】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 LAG3 之抑制劑，例如，抗-LAG3 抗體。在一些實施例中，抗-LAG3 抗體係 BMS-986016 或 LAG525。

【0155】 本揭露之化合物可進一步與一或多種消炎劑、類固醇、免疫抑制劑、或治療性抗體組合使用。

【0156】 式(I')、式(I)、或如本文所述之式之任一者之化合物、如請求項任一項所述並如本文所述之化合物、或其鹽可與另一免疫原性藥劑組合，諸如癌細胞、經純化之腫瘤抗原（包括重組蛋白、肽、及碳水化合物分子）、細胞、及經編碼免疫刺激細胞介素之基因轉染的細胞。可使用之腫瘤疫苗之非限制性實例包括黑色素瘤抗原之肽，諸如 gp100、MAGE 抗原、Trp-2、MARTI、及/或酪胺酸酶之肽，或經轉染以表現細胞介素 GM-CSF 之腫瘤細胞。

【0157】 式(I')、式(I)、或如本文所述之式之任一者之化合物、或如請求項中任一項所述並如本文所述之化合物、或其鹽可與疫苗接種規程組合使用來治療癌症。在一些實施例中，腫瘤細胞經轉導以表現 GM-CSF。在一些實施例中，腫瘤疫苗包括來自涉及人類癌症的以下病毒之蛋白質，諸如人類乳突病毒(HPV)、肝炎病毒（HBV 及 HCV）、及卡波西氏皰疹肉瘤病毒(KHSV)。在一些實施例中，本揭露之化合物可與腫瘤特異性抗原（諸如，分離自腫瘤組織本身的熱休克蛋白）組合使用。在一些實施例中，式(I')、式(I)、或如本文所述之式之任一者之化合物、或如請求項中任一項所述並如本文所述之化合物、或其鹽可與樹狀細胞免疫組合以活化蛋白質抗腫瘤反應。

【0158】 本揭露之化合物可與靶向 $\text{Fe } \alpha$ 或 $\text{Fe } \gamma$ 受體表現效應細胞及腫瘤細胞的雙特異性巨環肽組合使用。本揭露之化合物亦可與活化宿主免疫反應性質巨環肽組合。

【0159】 本揭露之化合物可與骨髓移植植物組合使用來治療多種造血來源之腫瘤。

【0160】 式(I')、式(I)、或如本文所述之式之任一者之化合物、或如請求項中任一項所述並如本文所述之化合物、或其鹽可與疫苗組合使用，以刺激對病原體、毒素、及自身抗原的免疫反應。此治療方法可能尤其有用的病原體之實例包括當前不存在有效疫苗的病原體、或習知疫苗不完全有效的病原體。這些病原體包括但不限於 HIV、(A 型、B 型、及 C 型) 肝炎、流感、疱疹、梨形鞭毛蟲、瘧疾、利什曼原蟲、金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌。

【0161】 造成可藉由本揭露之方法治療的感染的病毒包括但不限於人類乳突病毒、流感、A 型、B 型、或 C 型肝炎病毒、腺病毒、痘病毒、單純疱疹病毒、人類細胞巨大病毒、嚴重急性呼吸道症候群病毒、伊波拉病毒、麻疹病毒、疱疹病毒（例如，VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II、及 CMV、艾司坦-巴爾病毒）、黃病毒、艾柯病毒、鼻病毒、柯薩奇病毒、冠狀病毒、呼吸道融合性病毒、腮腺炎病毒、輪狀病毒、麻疹病毒、風疹病毒、小病毒、牛痘病毒、HTLV 病毒、登革熱病毒、乳突病毒、軟疣病毒、脊髓灰白質炎病毒、狂犬病病毒、JC 病毒、及蟲媒病毒性腦炎病毒。

【0162】 造成可藉由本揭露之方法治療的感染的病原細菌包括但不限於披衣菌、立克次體細菌、分枝桿菌、葡萄球菌、鏈球菌、肺炎雙球菌、腦膜炎球菌及淋球菌(conococci)、克留氏菌、變形桿菌、鋸桿菌、假單胞菌、退伍軍人桿菌、白喉桿菌、沙氏桿菌、芽孢桿菌、

霍亂細菌、破傷風細菌、肉毒桿菌、炭疽細菌、鼠疫細菌、鈎端螺旋體病細菌、及萊姆病細菌。

【0163】 造成可藉由本揭露之方法治療的感染的病原真菌包括但不限於念珠菌屬（白色念珠菌、克魯斯念珠菌、光滑念珠菌、熱帶念珠菌、等等）、新型隱球菌、麴菌屬（薰煙色麴菌、黑麴菌、等等）、毛黴菌目屬（白黴菌、犁頭黴、根黴菌）、申克氏孢子絲菌、皮炎芽生菌、巴西副球孢子菌、粗球孢子菌、及荚膜組織漿菌。

【0164】 造成可藉由本揭露之方法治療的感染的病原寄生蟲包括但不限於溶組織內阿米巴、大腸纖毛蟲、變形纖毛蟲、棘狀變形蟲屬、梨形鞭毛蟲、隱孢子蟲屬、肺胞囊蟲、間日瘧原蟲、焦蟲、布魯氏錐蟲、克魯氏錐蟲、黑熱病原蟲、弓漿蟲、及巴西鼠鉤蟲。

【0165】 當向患者投予多於一種藥劑時，其等可同時地、分開地、順序地、或組合地（例如，針對多於兩種藥劑）投予。

IV. 配方、劑型、及投予

【0166】 當用作藥品時，本揭露之化合物可以醫藥組成物形式投予。因此，本揭露提供一種組成物，其包含式(I')、式(I)、或如本文所述之式之任一者之化合物、如請求項中任一項所述並如本文所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或其實施例之任一者、及至少一種醫藥上可接受之載劑或賦形劑。此等組成物可以醫藥技術領域中熟知之方式來製備，並且可藉由各種途徑來投予，取決於局部或全身治療是否係為所指示及將要治療之區域而定。投予可為局部（包括經皮、表

皮、眼膜、及黏膜包括鼻內、陰道、及直腸遞送)、肺部(例如,藉由吸入或吹入粉末或氣溶膠,包括藉由噴霧器;氣管內或鼻內)、口服、或腸胃外。腸胃外投予包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內、或肌肉內注射或輸注;或顱內(例如,鞘內或腦室內)投予。腸胃外投予可呈單一推注劑量形式,或可例如藉由連續灌注泵。用於局部投予之醫藥組成物及配方可包括經皮貼片劑、軟膏、乳液、乳膏、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧劑、液體、及粉末。習知醫藥載體、水性、粉末或油性基劑、增稠劑、及類似者可為必要或所欲的。

【0167】 本發明亦包括醫藥組成物,其等含有作為活性成分之本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽、以及一或多種醫藥上可接受之載劑或賦形劑。在一些實施例中,組成物適合於局部投予。在製造本發明之組成物的過程中,活性成分通常與賦形劑混合,藉由賦形劑來稀釋或封閉於呈例如膠囊、囊劑(sachet)、紙容器、或其他容器形式之此類載劑中。當賦形劑充當稀釋劑時,其可為固體、半固體、或液體材料,該稀釋劑作為活性成分之媒劑、載體、或媒介物。因此,組成物可呈以下形式:錠劑、丸劑、粉末、口含錠(lozenge)、囊劑(sachet)、扁囊劑(cachet)、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠(呈固體形式或在液體媒介物中)、含有例如多達 10 重量%活性化合物之軟膏、軟及硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液、及無菌封裝粉末。

【0168】 在製備配方的過程中,在與其他成分組合之前,可碾磨活性化合物以提供適當粒徑。若活性化合物實質上不可溶,則其可碾

磨至小於 200 目之粒徑。若活性化合物實質上可溶於水，則粒徑可藉由碾磨來調整，以使得在配方中實質上均勻分佈，例如，約 40 目。

【0169】 本發明之化合物可使用已知碾磨程序諸如濕磨來碾磨，以獲得適合於形成錠劑及其他配方類型之粒徑。本發明之化合物之細粉狀（奈米顆粒）製劑可藉由所屬技術領域中已知之方法來製備，參見例如，WO 2002/000196。

【0170】 合適賦形劑之一些實例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃蓍膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、水、糖漿、及甲基纖維素。配方可另外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂、及礦物油；潤濕劑；乳化劑及懸浮劑；保藏劑，諸如羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；及調味劑。可調配本發明之組成物以在使用所屬技術領域中已知之程序投予患者後，提供活性成分之快速、持續、或延遲釋放。

【0171】 在一些實施例中，醫藥組成物包含矽化微晶型纖維素 (SMCC) 及至少一種本文所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，矽化微晶型纖維素包含約 98 w/w% 微晶型纖維素及約 2 w/w% 二氧化矽。

【0172】 在一些實施例中，組成物係持續釋放組成物，其包含至少一種本文所述之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽、及至少一種醫藥上可接受之載劑或賦形劑。在一些實施例中，組成物包含至少一種本文所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、以及至少一種選自微晶

型纖維素、單水合乳糖、羥丙基甲基纖維素、及聚氧化乙烯之組分。在一些實施例中，組成物包含至少一種本文所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、以及微晶型纖維素、單水合乳糖、及羥丙基甲基纖維素。在一些實施例中，組成物包含至少一種本文所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、以及微晶型纖維素、單水合乳糖、及聚氧化乙烯。在一些實施例中，組成物進一步包含硬脂酸鎂或二氧化矽。在一些實施例中，微晶型纖維素係 Avicel PH102™。在一些實施例中，單水合乳糖係 Fast-flo 316™。在一些實施例中，羥丙基甲基纖維素係羥丙基甲基纖維素 2208 K4M（例如，Methocel K4 M Premier™）及/或羥丙基甲基纖維素 2208 K100LV（例如，Methocel K00LV™）。在一些實施例中，聚氧化乙烯係聚氧化乙烯 WSR 1105（例如，Polyox WSR 1105™）。

【0173】 在一些實施例中，濕式造粒方法用於產生組成物。在一些實施例中，乾式造粒方法用於產生組成物。

【0174】 組成物可以單位劑型來調配，各劑量含有約 5 至約 1,000 mg (1 g)，更通常約 100 mg 至約 500 mg 活性成分。在一些實施例中，各劑量含有約 10 mg 活性成分。在一些實施例中，各劑量含有約 50 mg 活性成分。在一些實施例中，各劑量含有約 25 mg 活性成分。用語「單位劑型(unit dosage forms)」係指適合作為用於人類受試者及其他哺乳動物之單一劑量的實體離散單位，每個單位含有計算產生所欲治療效果之預定數量之活性材料與合適的醫藥賦形劑。

【0175】 用於調配醫藥組成物之組分具有高純度且實質上不含潛在有害的污染物（例如，至少國家食品級，通常至少分析級，且更一般至少醫藥級）。尤其對於人類消耗而言，組成物較佳在如美國食品與藥品管理局(U.S. Food and Drug Administration)之適用條例中所定義之優良製造規範標準下製造或調配。例如，合適的配方可係無菌及/或大致上等滲及/或完全符合美國食品與藥品管理局之所有優良製造規範條例。

【0176】 活性化合物可在廣泛劑量範圍內有效並且通常係以治療有效量來投予。然而，應瞭解實際投予化合物之量通常根據相關情況，包括將要治療之病狀；選定投予途徑；投予之實際化合物；個別患者之年齡、體重、及反應；患者症狀之嚴重程度；及其類似者由醫師判定。

【0177】 本發明之化合物之治療劑量可根據例如進行治療之特定用途、投予化合物之方式、患者之健康狀況及狀態、及處方醫師之判斷來變化。本發明之化合物在醫藥組成物中之比例或濃度可取決於一些因素包括劑量、化學特性（例如，疏水性）、及投予途徑來變化。例如，為了腸胃外投予，本發明之化合物可在含有約 0.1 至約 10% w/v 之該化合物之水性生理緩衝溶液中提供。一些典型劑量範圍係約 1 /kg 至約 1 g/kg 體重/天。在一些實施例中，劑量範圍係約 0.01 mg/kg 體重/天至約 100 mg/kg 體重/天。劑量可能取決於諸如以下之變數：疾病或病症之類型及進展程度、特定患者之總體健康狀態、選定化合物之

相對生物功效、賦形劑之調配、及其投予途徑。有效劑量可從體外或動物模型試驗系統得到之劑量反應曲線外推而得。

【0178】 為了製備固體組成物諸如錠劑，將主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有本發明之化合物之均質混合物之固體預製劑組成物。當將此等預製劑組成物稱為均質時，活性成分一般均勻地分散於整個組成物中，以使得組成物可容易細分成同樣有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑、及膠囊。然後，將此固體預製劑細分成含有例如約 0.1 至約 1000 mg 之本發明之活性成分的上文所述類型之單位劑型。

【0179】 本發明之錠劑或丸劑可經塗佈或以其他方式配混，以提供具有延長作用之優點的劑量型式。例如，錠劑或丸劑可包含內劑量及外劑量組分，後者為包覆前者之套膜(envelope)形式。這二種組分可由腸溶層(enteric layer)分隔，腸溶層在胃中之作用為抗崩解，並允許內組分完整地通過至十二指腸或延遲釋放。多種材料可用於此等腸溶層或溶衣，此等材料包括一些聚合酸以及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇、及乙酸纖維素之材料的混合物。

【0180】 可併入本發明之化合物及組成物以用於經口投予或藉由注射投予的液體形式包括水溶液；經適當調味的糖漿；水性或油性懸浮液；以及經調味且帶有諸如棉籽油、芝麻油、椰子油、或花生油的食用油之乳劑；以及酏劑；與類似的醫藥媒劑。

【0181】 用於吸入或吹入之組成物包括：醫藥上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液、及懸浮液；及散劑。液體或固體組成物可含有如以上描述之合適的醫藥上可接受之賦形劑。在一些實施例

中，組成物藉由口服或鼻腔呼吸途徑來投予以獲得局部或全身療效。組成物可藉由使用惰性氣體而霧化。霧化溶液可以直接從霧化裝置吸入或霧化裝置可以連接到面罩、支架、或間歇性正壓呼吸機。溶液、懸浮液、或粉末組成物可從以適當方式遞送配方之裝置而口服或經鼻投予。

【0182】 局部配方可含有一或多種習知載劑。在一些實施例中，軟膏可含有水及一或多種選自例如液體石蠟、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白色凡士林、及其類似者之疏水性載劑。乳膏之載劑組成物可係基於水；甘油；及一或多種其他組分，例如，單硬脂酸甘油酯、PEG-單硬脂酸甘油酯、及鯨蠟基硬脂基醇。凝膠可使用異丙醇及水，適當地結合其他組分例如甘油、羥乙基纖維素、及其類似者來調配。在一些實施例中，局部配方含有至少約 0.1、至少約 0.25、至少約 0.5、至少約 1、至少約 2、或至少約 5 wt%之本發明之化合物。局部配方可適當地封裝於管（例如 100 g）中，該等管可選地附有用於治療選定適應症例如牛皮癬或其他皮膚病狀的說明書。

【0183】 投予患者之化合物或組成物之量取決於所投予之藥物、投予用途諸如預防或療法、患者之狀態、投予方式、及其類似者而變化。在治療應用中，組成物可以足以治癒或至少部分地阻止疾病及其併發症之症狀之量投予已經患有該疾病之患者。有效劑量取決於所治療之疾病病狀以及主治臨床醫師之判斷，取決於以下因素：諸如疾病之嚴重程度；患者之年齡、體重、及一般狀況；及其類似者。

【0184】 投予患者之組成物可呈如上所述之醫藥組成物形式。此等組成物可藉由習知滅菌技術來滅菌，或可無菌過濾。水溶液可加以封裝以便按原樣來使用，或加以凍乾，該凍乾製劑在投予之前與無菌水性載體組合。化合物製劑之 pH 一般將介於 3 與 11 之間，更佳係 5 至 9，且最佳係 7 至 8。應瞭解使用某些前述賦形劑、載劑、或穩定劑將導致形成醫藥鹽。

【0185】 本發明之化合物之治療劑量可根據例如進行治療之特定用途、投予化合物之方式、患者之健康狀況及狀態、及處方醫師之判斷來變化。本發明之化合物在醫藥組成物中之比例或濃度可取決於一些因素包括劑量、化學特性（例如，疏水性）、及投予途徑來變化。例如，為了腸胃外投予，本發明之化合物可在含有約 0.1 至約 10% w/v 之該化合物之水性生理緩衝溶液中提供。一些典型劑量範圍係約 1 $\mu\text{g/kg}$ 至約 1 g/kg 體重/天。在一些實施例中，劑量範圍係約 0.01 mg/kg 體重/天至約 100 mg/kg 體重/天。劑量可能取決於諸如以下之變數：疾病或病症之類型及進展程度、特定患者之總體健康狀態、選定化合物之相對生物功效、賦形劑之調配、及其投予途徑。有效劑量可從體外或動物模型試驗系統得到之劑量反應曲線外推而得。

V. 經標記之化合物及分析方法

【0186】 本揭露之化合物可進一步可用於研究正常及異常組織中之生物過程。因此，本發明之另一態樣係關於本發明之經標記（經放射標記、經螢光標記等）之化合物，其等將不僅可用於成像技術中而

且亦可用於定位及定量組織樣本（包括人類）中之 PD-1 或 PD-L1 蛋白及藉由抑制經標記之化合物之結合來鑒別 PD-L1 配體的體外分析與體內分析兩者中。因此，本發明包括含有此等經標記之化合物之 PD-1/PD-L1 結合分析。

【0187】 本發明進一步包括本揭露之經同位素取代之化合物。

「經同位素取代(isotopically-substituted)」之化合物係本發明之化合物，其中一或多個原子經所具有的原子質量或質量數不同於自然界中一般所見（即，天然存在）之原子質量或質量數的原子置換或取代。應瞭解，「經放射標記(radio-labeled)」之化合物係已併有至少一種具放射性的同位素（例如，放射性核種）之化合物。可併入本發明之化合物之合適的放射性核種包括但不限於 ^3H （對於氚，亦書寫成 T）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、及 ^{131}I 。併入本發明之經放射標記之化合物中的放射性核種將取決於該經放射標記之化合物的特定應用。例如，針對體外 PD-L1 蛋白標記及競爭分析，併有 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、或 ^{35}S 之化合物一般將最適用。針對放射成像應用， ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、或 ^{77}Br 一般將最適用。

【0188】 在一些實施例中，放射性核種係選自由 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 、及 ^{82}Br 所組成之群組。將放射性同位素併入在有機化合物中之合成方法在所屬技術領域中係已知的。

【0189】 具體而言，本發明之經標記化合物可用於篩選分析來鑒別及/或評價化合物。例如，可評價經標記之新合成或鑒別之化合物

(即，測試化合物)的結合 PD-L1 蛋白之能力，其係藉由當與 PD-L1 蛋白接觸時經由追蹤標記來監測其濃度變化。例如，可評價測試化合物(經標記)減小結合已知結合 PD-L1 蛋白之另一種化合物(即，標準化合物)的能力。因此，測試化合物與標準化合物競爭結合 PD-L1 蛋白之能力直接與其結合親和力相關聯。相反，在一些其他篩選分析中，標準化合物係經標記的且測試化合物係未經標記的。因此，監測經標記之標準化合物之濃度以評價介於標準化合物與測試化合物之間的競爭，且因此確定測試化合物之相對結合親和力。

VI. 套組

【0190】 本揭露亦包括醫藥套組，其可用於例如治療或預防與 PD-L1 之活性(包括其與其他蛋白諸如 PD-1 及 B7-1 (CD80)之相互作用)相關聯之疾病或病症，諸如癌症或感染，該等醫藥套組包括一或多個含有醫藥組成物之容器，該醫藥組成物包含治療有效量的式(I')、式(I)、或其實施例中任一者之化合物。此類套組可進一步包括各種習知醫藥套組部件中之一或多者，例如，具有一或多種醫藥上可接受之載劑之容器、額外容器、等等，如所屬技術領域中具有通常知識者所將顯而易知者。亦可於套組中包括指示出將要投予之組分之數量、投予準則、及/或混合組分準則的呈插頁或標籤形式之說明書。

【0191】 本發明將由特定實例來更詳細地描述。以下實例係出於示例性目的而提供，且不欲以任何方式限制本發明。所屬技術領域中具有通常知識者容易辨識出可改變或修飾以產生基本上相同結果之各

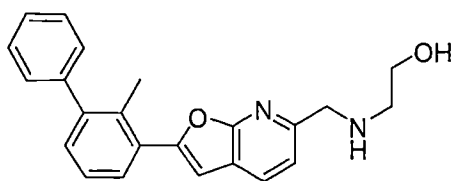
種非關鍵參數。根據至少一種本文所述之分析，已發現實例之化合物抑制 PD-1/PD-L1 蛋白質/蛋白質相互作用之活性。

實例

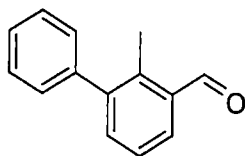
【0192】 下文提供本發明化合物之實驗程序。在 Waters 質量引導之分離系統上對所製備之化合物中之一些進行開放存取製備型 LCMS 純化。用於操作這些系統之基本設備裝備、規程、及控制軟體已詳細描述於文獻中。參見例如，Blom，「Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS」，K. Blom, *J. Combi. Chem.*, **2002**, 4, 295-301；Blom 等人，「Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification」，*J. Combi. Chem.*, **2003**, 5, 670-83；及 Blom 等人，「Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」，*J. Combi. Chem.*, **2004**, 6, 874-883。

實例 1

2-({[2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-b]吡啶-6-基]甲基}胺基)乙醇

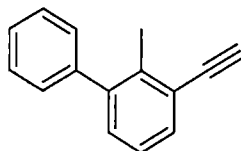


步驟 1：2-甲基聯苯-3-甲醛



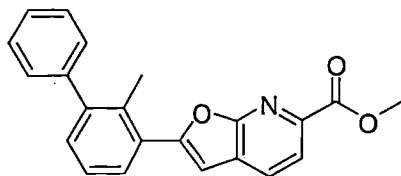
【0193】 在室溫下向(2-甲基聯苯-3-基)甲醇(*TCI*, *cat#H0777*: 1.45 g, 7.31 mmol)之二氯甲烷(15 mL)溶液中逐份添加戴斯-馬丁過碘烷(3.26 g, 7.68 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 30 min，隨後藉由 NaHCO_3 溶液及 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液淬滅。將混合物用二氯甲烷萃取，且將合併之萃取物經 MgSO_4 乾燥並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法（含 0 至 5% EtOAc 之己烷）純化，以得到所欲產物。 $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 197.1$ ；實驗值：197.1。

步驟 2：3-乙炔基-2-甲基聯苯



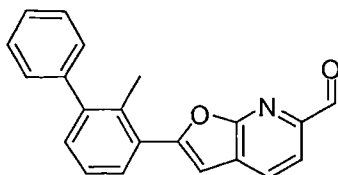
【0194】 在室溫下向 2-甲基聯苯-3-甲醛(589 mg, 3.00 mmol)及(1-重氮-2-側氧基丙基)膦酸二甲酯(650 mg, 4.00 mmol)之甲醇(10 mL)溶液中添加碳酸鉀(830 mg, 6.00 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 h，隨後藉由水淬滅。將混合物用乙醚萃取。將有機相合併，經 MgSO_4 乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法（100%己烷）純化，以得到所欲產物。

步驟 3：2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-b]吡啶-6-甲酸甲酯



【0195】 向 5-溴-6-羥基吡啶-2-甲酸甲酯 (*Ark Pharm*, cat#AK100454: 99 mg, 0.42 mmol)之乾燥 1,4-二噁烷(1 mL)溶液中添加 3-乙炔基-2-甲基聯苯(90 mg, 0.47 mmol)、二氯[雙(三苯基膦基)]鉀(10 mg, 0.02 mmol)、碘化銅(I) (4 mg, 0.02 mmol)、及三乙胺(200 μ L)。將混合物用 N₂ 吹掃，隨後回流 7 h。將反應混合物冷卻至室溫，用 EtOAc 稀釋，隨後經由矽藻土墊過濾。將濾液用水及鹽水洗滌。將有機相經 MgSO₄ 乾燥、過濾、並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱急驟層析法（用 0 至 10% EtOAc/己烷溶析）純化，以得到所欲產物。
C₂₂H₁₈NO₃ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 344.1；實驗值：344.1。

步驟 4：2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-b]吡啶-6-甲醛



【0196】 在 0℃ 下向 2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-b]吡啶-6-甲酸甲酯(144 mg, 0.42 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中逐滴添加含四氫鋁酸鋰之 THF (1.0 M, 300 μ L, 0.3 mmol)。將混合物緩慢升溫至室

溫。隨後將混合物用乙酸乙酯，接著用水及氫氧化鈉溶液淬滅。將混合物用乙酸乙酯萃取三次。將有機相合併、經 MgSO_4 乾燥、並濃縮。殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 316.1$ ；實驗值：316.0。

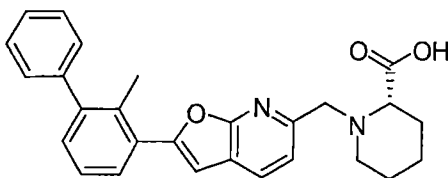
【0197】 將上文殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中，隨後在室溫下添加戴斯-馬丁過碘烷(180 mg, 0.42 mmol)。將所得混合物攪拌 10 min，隨後用 NaHCO_3 溶液及 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液淬滅。將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相合併、經 MgSO_4 乾燥、並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱急驟層析法（用 0 至 25% EtOAc/己烷溶析）純化，以得到所欲產物。 $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 314.1$ ；實驗值：314.1。

步驟 5：2-({[2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-b]吡啶-6-基]甲基}胺基)乙醇

【0198】 在室溫下將 2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-b]吡啶-6-甲醛(10 mg, 0.03 mmol)及乙醇胺(5.5 μL , 0.092 mmol)之二氯甲烷(0.4 mL)溶液攪拌 2 h。隨後添加三乙鹽氧基硼氫化鈉(19 mg, 0.092 mmol)及乙酸(3.5 μL , 0.061 mmol)，且將混合物攪拌隔夜。將反應混合物用 MeOH 稀釋，隨後藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA) 純化，以得到呈 TFA 鹽之所欲產物。 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 359.2$ ；實驗值：359.2。

實例 2

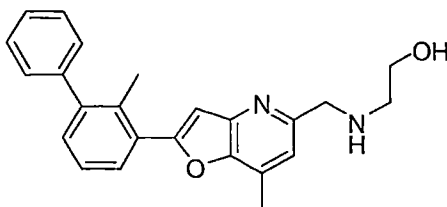
(2S)-1--[2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-b]吡啶-6-基]甲基}哌啶-2-甲酸



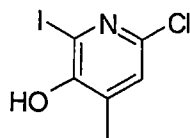
【0199】 此化合物使用如針對實例 1 所述類似的程序製備，在步驟 5 中用(S)-哌啶-2-甲酸置換乙醇胺。將反應混合物用 MeOH 稀釋，隨後藉由製備型 HPLC (pH = 10，乙腈/水+NH₄OH) 純化，以得到所欲產物。C₂₇H₂₇N₂O₃ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 427.2；實驗值：427.2。

實例 3

2-([7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基]甲基)胺基乙醇

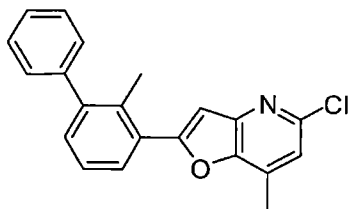


步驟 1：6-氯-2-碘-4-甲基吡啶-3-醇



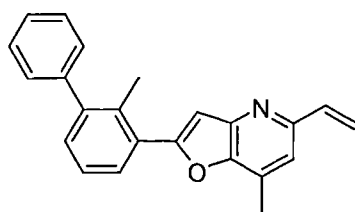
【0200】 向 6-氯-4-甲基吡啶-3-醇(*AstaTech*, cat#BL009435: 200. mg, 1.39 mmol)及碳酸鈉(440 mg, 4.2 mmol)之水(5 mL)及四氫呋喃(5 mL)溶液中添加碘(530 mg, 2.1 mmol)。將混合物在室溫下攪拌格言，隨後用水稀釋，並用 EtOAc 萃取。將合併之萃取物經 MgSO_4 乾燥並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法（含 0 至 50% EtOAc 之己烷）純化，以得到所欲產物。 $\text{C}_6\text{H}_6\text{ClINO}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 之 LC-MS 計算值： $m/z = 269.9$ ；實驗值： 269.9 。

步驟 2：5-氯-7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[3,2-*b*]吡啶



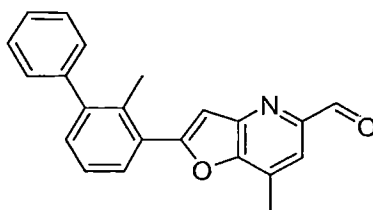
【0201】 此化合物使用如針對實例 1 步驟 3 所述類似的程序製備，用 6-氯-2-碘-4-甲基吡啶-3-醇置換 5-溴-6-羥基吡啶-2-甲酸酯。粗物質未經進一步純化便直接用於下一步驟中。 $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClINO}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 之 LC-MS 計算值： $m/z = 334.1$ ；實驗值： 334.1 。

步驟 3：7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-5-乙炔基呋喃并[3,2-*b*]吡啶



【0202】 將 4,4,5,5-四甲基-2-乙基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(89 μL , 0.52 mmol)、5-氯-7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[3,2-b]吡啶(120 mg, 0.35 mmol)、磷酸鉀(186 mg, 0.875 mmol)、及二氯[1,1'-雙(二環己基膦)二茂鐵]鈦(II) (10 mg, 0.02 mmol)於 1,4-二噁烷(3 mL)及水(0.6 mL)中之混合物用 N_2 吹掃，隨後在 100°C 下攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，隨後用 EtOAc 及水稀釋。將水相用 EtOAc 萃取，且將合併之有機相經 MgSO_4 乾燥，隨後濃縮。殘餘物未經進一步純化便直接用於下一步驟。 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 之 LC-MS 計算值： $m/z = 326.2$ ；實驗值： 326.2 。

步驟 4：7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酯



【0203】 向 7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-5-乙基呋喃并[3,2-b]吡啶(110 mg, 0.34 mmol)、偏過碘酸鈉(400 mg, 2 mmol)於四氫呋喃(3 mL)及水(0.4 mL)中之混合物中添加含四氧化鐵之水(0.16 M, 200 μL , 0.03 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 0.5 h，隨後用二氯甲烷

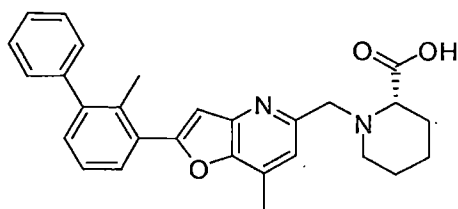
稀釋，用飽和 NaHCO_3 溶液、水、及鹽水洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾、並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法（含 0 至 10% EtOAc 之己烷）純化，以得到所欲產物。 $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 之 LC-MS 計算值： $m/z = 328.1$ ；實驗值：328.1。

步驟 5：2-([7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基]甲基)胺基乙醇

【0204】 此化合物使用如針對實例 1 步驟 5 所述類似的程序製備，用 7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醛（步驟 4 之產物）置換 2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-b]吡啶-6-甲醛。將反應混合物用 MeOH 稀釋，隨後藉由製備型 HPLC（ $\text{pH} = 2$ ，乙腈/水 + TFA）純化，以得到呈 TFA 鹽之所欲產物。 $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 之 LC-MS 計算值： $m/z = 373.2$ ；實驗值：373.2。

實例 4

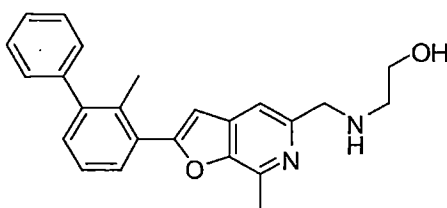
(2S)-1-([7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基]甲基)哌啶-2-甲酸



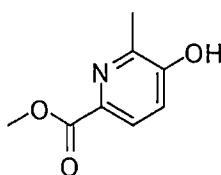
【0205】 此化合物使用如針對實例 3 所述類似的程序製備，在步驟 5 中用(S)-哌啶-2-甲酸置換乙醇胺。將反應混合物用 MeOH 稀釋，隨後藉由製備型 HPLC (pH = 10, 乙腈/水+NH₄OH) 純化，以得到所欲產物。C₂₈H₂₉N₂O₃ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 441.2；實驗值：441.1。

實例 5

2-({[7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-c]吡啶-5-基]甲基}胺基)乙醇



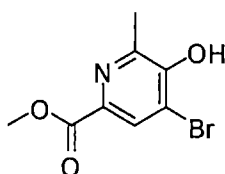
步驟 1：5-羥基-6-甲基吡啶-2-甲酸甲酯



【0206】 將 6-溴-5-羥基吡啶-2-甲酸甲酯 (Ark Pharm, cat#AK25486: 205 mg, 0.884 mmol)、碳酸鉀(300 mg, 2.2 mmol)、二氯[1,1'-雙(二環己基膦)二茂鐵]鈹(II) (67 mg, 0.088 mmol)、及三甲基硼氧烷三聚物(140 μL, 0.97 mmol)於 1,4-二噁烷(8 mL)中之混合物用 N₂ 吹掃，隨後在 100°C 下攪拌 2 h。將反應混合物冷卻至室溫，隨後

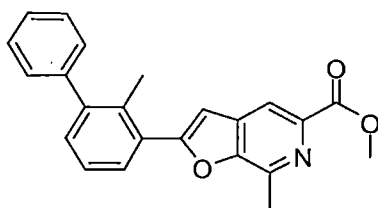
用 EtOAc 稀釋，並用水洗滌。將有機相經 MgSO_4 乾燥並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法（含 0 至 15% EtOAc 之己烷梯度）純化，以得到所欲產物。 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 168.1$ ；實驗值： 168.1 。

步驟 2：4-溴-5-羥基-6-甲基吡啶-2-甲酸甲酯



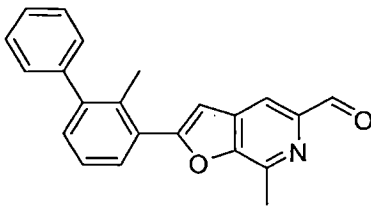
【0207】 在 0°C 下向 5-羥基-6-甲基吡啶-2-甲酸甲酯(35.0 mg, 0.209 mmol)之甲醇(550 μL)溶液中添加含甲醇鈉之甲醇(4.89 M, 43 μL , 0.21 mmol)。在室溫下攪拌 30 min 之後，將 N-溴琥珀醯亞胺(37.3 mg, 0.209 mmol)添加至混合物中。將所得混合物在室溫下攪拌 2 h，隨後用乙酸淬滅並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法（含 0 至 25% EtOAc 之己烷梯度）純化，以得到所欲產物。 $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrNO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 246.0$ ；實驗值： 246.0 。

步驟 3：7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酸甲酯



【0208】 此化合物使用如針對實例 1 步驟 3 所述類似的程序製備，用 4-溴-5-羥基-6-甲基吡啶-2-甲酸甲酯置換 5-溴-6-羥基吡啶-2-甲酸酯。將反應混合物冷卻至室溫，用 EtOAc 稀釋，隨後經由矽藻土過濾。將濾液濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法（0 至 10% EtOAc）純化，以得到所欲產物。 $C_{23}H_{20}NO_3$ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 358.1$ ；實驗值： 358.1 。

步驟 4：7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*c*]吡啶-5-甲醛



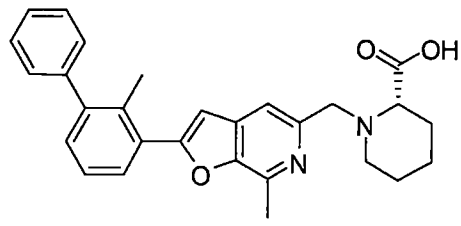
【0209】 此化合物使用如針對實例 1 步驟 4 所述類似的程序製備，用 7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*c*]吡啶-5-甲酸甲酯（步驟 3 之產物）置換 2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*b*]吡啶-6-甲酸甲酯。將粗產物藉由矽膠管柱層析法（用 0 至 35% EtOAc/己烷溶析）純化。 $C_{22}H_{18}NO_2$ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 328.1$ ；實驗值： 328.1 。

步驟 5：2-({[7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*c*]吡啶-5-基]甲基}胺基)乙醇

【0210】 此化合物使用如針對實例 1 步驟 5 所述類似的程序製備，用 7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*c*]吡啶-5-甲醛（步驟 4 之產物）置換 2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*b*]吡啶-6-甲醛。將粗物質用甲醇稀釋，並藉由製備型 HPLC（pH = 10，乙腈/水+NH₄OH）純化，以得到所欲產物。C₂₄H₂₅N₂O₂ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 373.2；實驗值：373.2。

實例 6

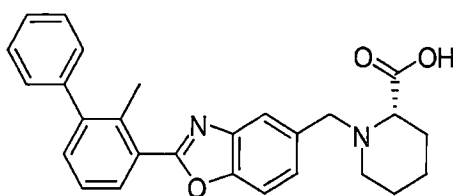
(2*S*)-1-{[7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*c*]吡啶-5-基]甲基}哌啶-2-甲酸



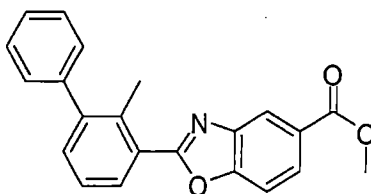
【0211】 此化合物使用如針對實例 5 所述類似的程序製備，在步驟 5 中用(*S*)-哌啶-2-甲酸置換乙醇胺。將所得混合物藉由製備型 HPLC（pH = 10，乙腈/水+NH₄OH）純化，以得到所欲產物。C₂₈H₂₉N₂O₃ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 441.2；實驗值：441.1。

實例 7

(2*S*)-1-{[2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呿啶-5-基]甲基}哌啶-2-甲酸

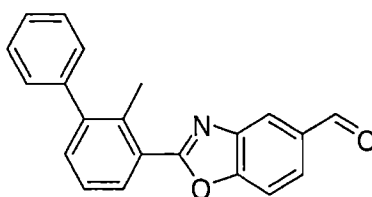


步驟 1：2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噁唑-5-甲酸甲酯



【0212】 將 3-胺基-4-羥基苯甲酸甲酯 (*Ark Pharm, cat#AK-76584*: 49 mg, 0.29 mmol)、2-甲基聯苯-3-甲醛(69 mg, 0.35 mmol)、及三氟甲磺酸鋅(10 mg, 0.03 mmol)於乙醇(1.5 mL)中之混合物回流隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，隨後濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷(1.5 mL)中，隨後添加二氯二氰基醌(100 mg, 0.6 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 0.5 h，隨後用乙酸乙酯稀釋，並用 NaHCO_3 溶液、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液、水、及鹽水洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥、並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法純化，以得到所欲產物。 $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 之 LC-MS 計算值： $m/z = 344.1$ ；實驗值：344.1。

步驟 2：2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噁唑-5-甲醛



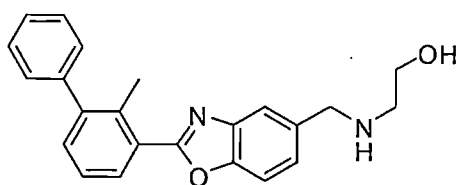
【0213】 此化合物使用如針對實例 1 步驟 4 所述類似的程序製備，用 2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呋唑-5-甲酸甲酯（步驟 1 之產物）置換 2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*b*]吡啶-6-甲酸甲酯。將粗物質藉由矽膠管柱急驟層析法（用 0 至 50% EtOAc/己烷溶析）純化，以得到所欲產物。 $C_{21}H_{16}NO_2$ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 314.1$ ；實驗值：314.1。

步驟 3：(2*S*)-1-([2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呋唑-5-基]甲基)哌啶-2-甲酸

【0214】 此化合物使用如針對實例 1 步驟 5 所述類似的程序製備，用 2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呋唑-5-甲醛（步驟 2 之產物）置換 2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*b*]吡啶-6-甲醛且用(*S*)-哌啶-2-甲酸置換乙醇胺。將反應混合物用甲醇稀釋，隨後藉由製備型 HPLC（pH = 2，乙腈/水+TFA）純化，以得到呈 TFA 鹽之所欲產物。 $C_{27}H_{27}N_2O_3$ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 427.2$ ；實驗值：427.2。

實例 8

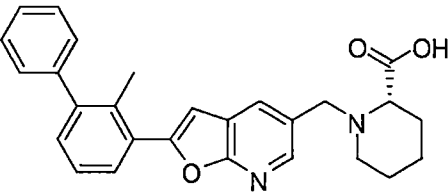
2-([2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呋唑-5-基]甲基)胺基乙醇



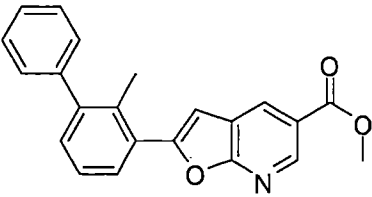
【0215】 此化合物使用如針對實例 1 步驟 5 所述類似的程序製備，用 2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噁唑-5-甲醛（實例 7，步驟 2）置換 2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*b*]吡啶-6-甲醛。將反應混合物用 MeOH 稀釋，隨後藉由製備型 HPLC（pH = 2，乙腈/水+TFA）純化，以得到呈 TFA 鹽之所欲產物。 $C_{23}H_{23}N_2O_2$ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 359.2$ ；實驗值： 359.2 。

實例 9

(2*S*)-1-{[2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*b*]吡啶-5-基]甲基}哌啶-2-甲酸



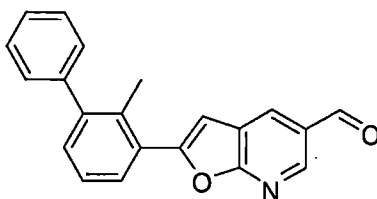
步驟 1：2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*b*]吡啶-5-甲酸甲酯



【0216】 此化合物使用如針對實例 1 步驟 3 所述類似的程序製備，用 5-溴-6-羥基菸鹼酸甲酯(*Ark Pharm*, cat#AK-25063)置換 5-溴-6-羥基吡啶-2-甲酸酯。將粗產物藉由矽膠管柱層析法純化，以得到所

欲產物。C₂₂H₁₈NO₃ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 344.1；實驗值：344.1。

步驟 2：2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*b*]吡啶-5-甲醛



【0217】 此化合物使用如針對實例 1 步驟 4 所述類似的程序製備，用 2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呋唑-5-甲酸甲酯（步驟 1 之產物）置換 2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*b*]吡啶-6-甲酸甲酯。將粗物質藉由矽膠管柱急驟層析法（用 0 至 30% EtOAc/己烷溶析）純化，以得到所欲產物。C₂₁H₁₆NO₂ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 314.1；實驗值：314.1。

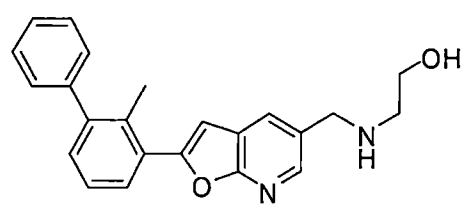
步驟 3：(2*S*)-1-{[2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*b*]吡啶-5-基]甲基}哌啶-2-甲酸

【0218】 此化合物使用如針對實例 1 步驟 5 所述類似的程序製備，用 2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*b*]吡啶-5-甲醛（步驟 2 之產物）置換 2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*b*]吡啶-6-甲醛並用(*S*)-哌啶-2-甲酸置換乙醇胺。將反應混合物用甲醇稀釋，隨後藉由製備型 HPLC（pH = 2，乙腈/水+TFA）純化，以得到呈 TFA 鹽之所欲產

物。C₂₇H₂₇N₂O₃ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 427.2；實驗值：427.2。

實例 10

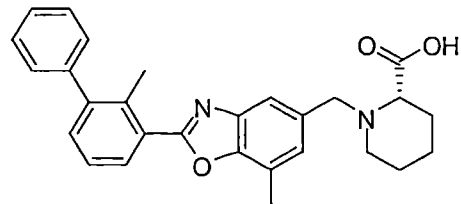
2-({[2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*b*]吡啶-5-基]甲基}胺基)乙醇



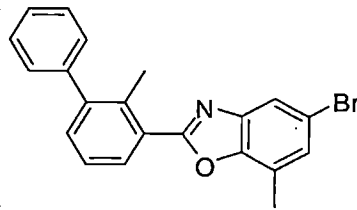
【0219】 此化合物使用如針對實例 1 步驟 5 所述類似的程序製備，用 2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*b*]吡啶-5-甲醛（實例 9，步驟 2）置換 2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*b*]吡啶-6-甲醛。將反應混合物用 MeOH 稀釋，隨後藉由製備型 HPLC（pH = 2，乙腈/水+TFA）純化，以得到呈 TFA 鹽之所欲產物。C₂₃H₂₃N₂O₂ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 359.2；實驗值：359.2。

實例 11

(2*S*)-1-{[7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呿唑-5-基]甲基}哌啶-2-甲酸

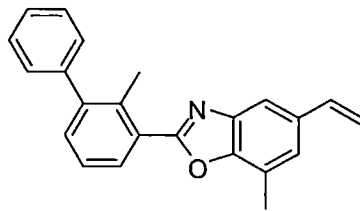


步驟 1：5-溴-7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呿唑



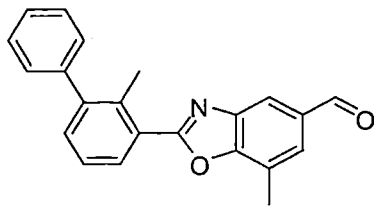
【0220】 此化合物使用如針對實例 7 步驟 1 所述類似的程序製備，用 2-胺基-4-溴-6-甲基苯酚(*Combi-Blocks, cat#AN-2889*)置換 3-胺基-4-羥基苯甲酸甲酯(*Ark Pharm, cat#AK-76584*)。將有機相經 MgSO_4 乾燥、並濃縮。殘餘物未經進一步純化便直接用於下一步驟。 $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrNO}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 之 LC-MS 計算值： $m/z = 378.0$ ；實驗值：378.0。

步驟 2：7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-5-乙烯基-1,3-苯并呿唑



【0221】 此化合物使用如針對實例 3 步驟 3 所述類似的程序製備，用 5-溴-7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呿唑（步驟 1 之產物）置換 5-氯-7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[3,2-*b*]吡啶。粗產物未經進一步純化便直接用於下一步驟。 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 之 LC-MS 計算值： $m/z = 326.2$ ；實驗值：326.2。

步驟 3 : 7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呔啶-5-甲醛



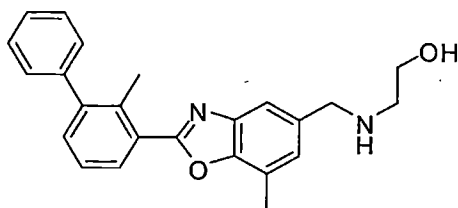
【0222】 此化合物使用如針對實例 3 步驟 4 所述類似的程序製備，用 7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-5-乙炔基-1,3-苯并呔啶（步驟 2 之產物）置換 7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-5-乙炔基呔喃并[3,2-*b*]吡啶。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法（梯度，含 0 至 10% EtOAc 之己烷）純化，以得到所欲產物。 $C_{22}H_{18}NO_2$ ($M+H$)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 328.1$ ；實驗值：328.1。

步驟 4 : (2*S*)-1-{[7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呔啶-5-基]甲基}哌啶-2-甲酸

【0223】 此化合物使用如針對實例 1 步驟 5 所述類似的程序製備，用 7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呔啶-5-甲醛（步驟 3 之產物）置換 2-(2-甲基聯苯-3-基)呔喃并[2,3-*b*]吡啶-6-甲醛並用(*S*)-哌啶-2-甲酸置換乙醇胺。將粗物質經由製備型 HPLC (pH = 10，乙腈/水+ NH_4OH) 純化，以得到所欲產物。 $C_{28}H_{29}N_2O_3$ ($M+H$)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 441.2$ ；實驗值：441.2。

實例 12

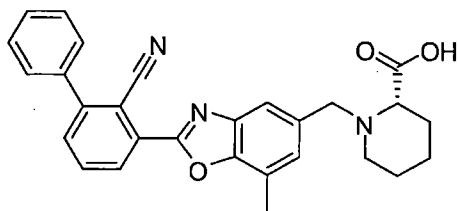
2-([7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呿唑-5-基]甲基)胺基)乙醇



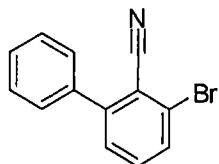
【0224】 此化合物使用如針對實例 1 步驟 5 所述類似的程序製備，用 7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呿唑-5-甲醛（實例 11，步驟 3）置換 2-(2-甲基聯苯-3-基)呿喃并[2,3-*b*]吡啶-6-甲醛。將反應混合物用 MeOH 稀釋，隨後藉由製備型 HPLC（pH = 2，乙腈/水+TFA）純化，以得到呈 TFA 鹽之所欲產物。 $C_{24}H_{25}N_2O_2$ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 373.2$ ；實驗值：373.2。

實例 13

(2S)-1-{[2-(2-氰基聯苯-3-基)-7-甲基-1,3-苯并呿唑-5-基]甲基}哌啶-2-甲酸

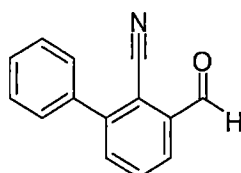


步驟 1：3-溴聯苯-2-甲腈



【0225】 將 2-溴-6-碘苯甲腈(*Combi-Blocks*, cat#QA-5802: 1.51 g, 4.90 mmol)、苯基硼酸(0.627 g, 5.14 mmol)、二氯[1,1'-雙(二環己基膦)二茂鐵]鈰(II) (0.2 g, 0.05 mmol)、及磷酸鉀(2.6 g, 12 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)及水(3 mL)中之混合物用 N₂ 吹掃，隨後在 80°C 下攪拌 2 h。將反應混合物冷卻至室溫，隨後用 EtOAc 及水稀釋。將混合物用 EtOAc 萃取，且將有機相經 MgSO₄ 乾燥，隨後濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法（梯度，含 0 至 20% EtOAc 之己烷）純化，以得到所欲產物。C₁₃H₉BrN (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 258.0；實驗值：257.9。

步驟 2：3-甲醯基聯苯-2-甲腈



【0226】 在-30°C下向 3-溴聯苯-2-甲腈(222 mg, 0.86 mmol)之四氫呋喃(1 mL)溶液中添加含異丙基氯化鎂之四氫呋喃(2.0 M, 520 μL, 1.0 mmol)。將混合物在-30°C下攪拌 3 h，隨後添加 N,N-二甲基甲醯胺(200 μL, 2.6 mmol)。將反應混合物緩慢升溫至室溫，且攪拌 30 min。將反應混合物用磷酸二氫鈉之水溶液淬滅，隨後用 EtOAc 萃取。將有機相經 MgSO₄ 乾燥、過濾、並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析

法（梯度，含 0 至 40% EtOAc 之己烷）純化，以得到所欲產物。

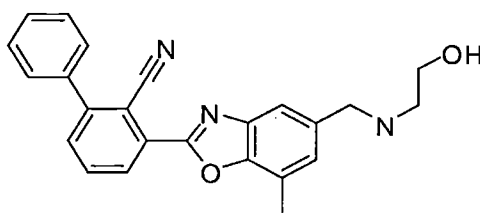
$C_{14}H_{10}NO$ ($M+H$)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 208.1$ ；實驗值：208.0。

步驟 3：(2*S*)-1- $\{[2-(2-氰基聯苯-3-基)-7-甲基-1,3-苯并呋啶-5-基]甲基\}$
哌啶-2-甲酸

【0227】 此化合物使用如針對實例 11 所述類似的程序製備，在步驟 1 中用 3-甲醯基聯苯-2-甲腈（步驟 2 之產物）置換 2-甲基聯苯-3-甲醛。將反應混合物藉由製備型 HPLC（pH = 10，乙腈/水+ NH_4OH ）純化，以得到所欲產物。 $C_{28}H_{26}N_3O_3$ ($M+H$)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 452.2$ ；實驗值：452.2。

實例 14

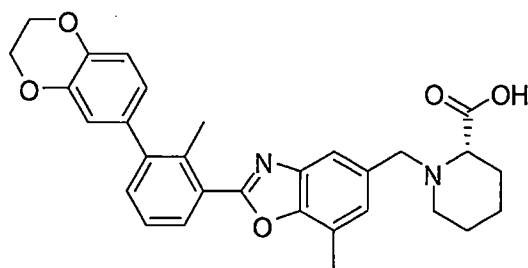
3-(5- $\{[(2-羥乙基)胺基]甲基\}$ -7-甲基-1,3-苯并呋啶-2-基)聯苯-2-甲腈



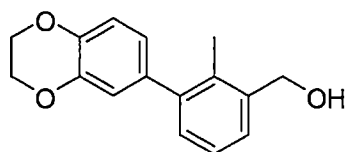
【0228】 此化合物使用如針對實例 13 所述類似的程序製備，在最後步驟中用乙醇胺置換(*S*)-哌啶-2-甲酸。將反應混合物用甲醇稀釋，隨後藉由製備型 HPLC（pH = 10，乙腈/水+ NH_4OH ）純化，以得到所欲產物。 $C_{24}H_{22}N_3O_2$ ($M+H$)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 384.2$ ；實驗值：384.2。

實例 15

(2S)-1-({2-[3-(2,3-二氫-1,4-苯并二𫇇吡-6-基)-2-甲基苯基]-7-甲基-1,3-苯并𫇇唑-5-基}甲基)哌啶-2-甲酸

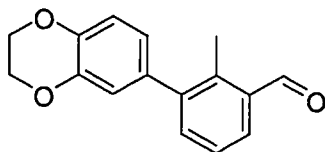


步驟 1 : [3-(2,3-二氫-1,4-苯并二𫇇吡-6-基)-2-甲基苯基] 甲醇



【0229】 將(3-溴-2-甲基苯基)甲醇(139 mg, 0.69 mmol)、磷酸鉀(360 mg, 1.7 mmol)、2,3-二氫-1,4-苯并二𫇇吡-6-基硼酸(0.130 g, 0.724 mmol)、及二氯[1,1'-雙(二環己基膦)二茂鐵]鈀(II) (0.03 g, 0.03 mmol)於 1,4-二𫇇烷(2 mL)及水(0.5 mL)中之混合物用 N_2 吹掃，隨後在 $90^\circ C$ 下攪拌 1 h。將反應混合物冷卻至室溫，隨後用水淬滅，並用乙酸乙酯萃取。將合併之有機相經 $MgSO_4$ 乾燥、並濃縮。殘餘物未經進一步純化便直接用於下一步驟中。 $C_{16}H_{15}O_2$ ($M+H-H_2O$) $^+$ 之 LC-MS 計算值： $m/z = 239.1$ ；實驗值： 239.1 。

步驟 2：3-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁吩-6-基)-2-甲基苯甲醛



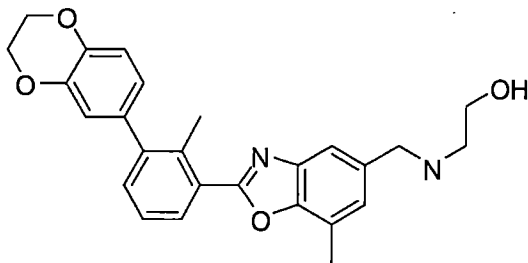
【0230】 在室溫下向[3-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁吩-6-基)-2-甲基苯基]甲醇(171 mg, 0.667 mmol)之二氯甲烷(3.4 mL)溶液中添加戴斯-馬丁過碘烷(280 mg, 0.67 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 30 min，隨後藉由 NaHCO_3 溶液及 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液之混合物淬滅並用二氯甲烷萃取。將合併之有機相經 MgSO_4 乾燥、並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法（含 0 至 40% EtOAc 之己烷）純化，以得到所欲產物。 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 255.1$ ；實驗值：255.1。

步驟 3：(2*S*)-1-({2-[3-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁吩-6-基)-2-甲基苯基]-7-甲基-1,3-苯并噁唑-5-基}甲基)哌啶-2-甲酸

【0231】 此化合物使用如針對實例 11 所述類似的程序製備，在步驟 1 中用 3-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁吩-6-基)-2-甲基苯甲醛（步驟 2 之產物）置換 2-甲基聯苯-3-甲醛。將所得混合物藉由製備型 HPLC（pH = 10，乙腈/水+ NH_4OH ）純化，以得到所欲產物。 $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 499.2$ ；實驗值：499.2。

實例 16

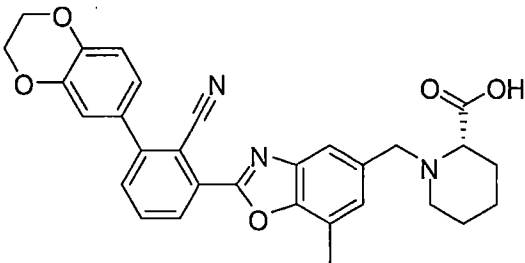
2-[(2-[3-(2,3-二氫-1,4-苯并二𫓇吩-6-基)-2-甲基苯基]-7-甲基-1,3-苯并𫓇唑-5-基}甲基)胺基]乙醇



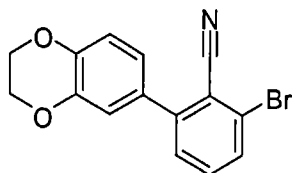
【0232】 此化合物使用如針對實例 15 所述類似的程序製備，在最後步驟中用乙醇胺置換(S)-哌啶-2-甲酸。將反應混合物用甲醇稀釋，隨後藉由製備型 HPLC (pH = 10，乙腈/水+NH₄OH) 純化，以得到所欲產物。C₂₆H₂₇N₂O₄ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 431.2；實驗值：431.2。

實例 17

(2S)-1-[(2-[2-氰基-3-(2,3-二氫-1,4-苯并二𫓇吩-6-基)苯基]-7-甲基-1,3-苯并𫓇唑-5-基}甲基)哌啶-2-甲酸

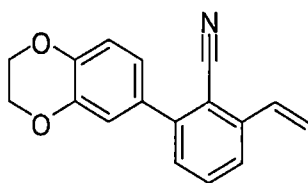


步驟 1：2-溴-6-(2,3-二氫-1,4-苯并二𫓇吩-6-基)苯甲腈



【0233】 將 2-溴-6-碘苯甲腈(*Combi-Blocks*, cat#QA-5802: 198 mg, 0.64 mmol)、2,3-二氫-1,4-苯并二噁吡-6-基硼酸(110 mg, 0.61 mmol)、二氯[1,1'-雙(二環己基膦)二茂鐵]鈹(II) (0.02 g, 0.03 mmol)、及磷酸鉀(340 mg, 1.6 mmol)於 1,4-二噁烷(2 mL)及水(0.4 mL)中之混合物用 N_2 吹掃，隨後在 80 °C 下攪拌 2 h。將反應混合物冷卻至室溫，隨後用水稀釋並用 EtOAc 萃取。將合併之萃取物經 $MgSO_4$ 乾燥、過濾、並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法（梯度，含 0 至 30% EtOAc 之己烷）純化，以得到所欲產物。 $C_{15}H_{11}BrNO_2$ ($M+H$)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 316.0$ ；實驗值：316.0。

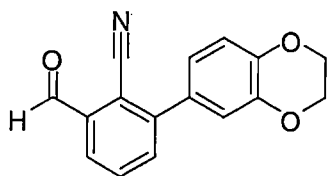
步驟 2：2-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁吡-6-基)-6-乙炔基苯甲腈



【0234】 將 4,4,5,5-四甲基-2-乙炔基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(110 μ L, 0.66 mmol)、2-溴-6-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁吡-6-基)苯甲腈(140 mg, 0.44 mmol)、磷酸鉀(235 mg, 1.11 mmol)、及二氯[1,1'-雙(二環己基膦)二茂鐵]鈹(II) (20 mg, 0.02 mmol)於 1,4-二噁烷(3 mL)及水(0.8

mL)中之混合物用 N_2 吹掃，隨後在 100°C 下攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，隨後用水稀釋並用 EtOAc 萃取。將合併之有機相經 $MgSO_4$ 乾燥，隨後濃縮。殘餘物未經進一步純化便直接用於下一步驟。 $C_{17}H_{14}NO_2$ ($M+H$)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 264.1$ ；實驗值： 264.1 。

步驟 3：2-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁吩-6-基)-6-甲酰基苯甲腈



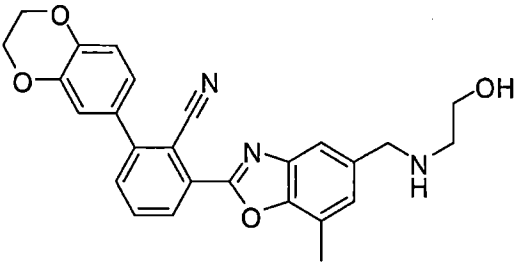
【0235】 向 2-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁吩-6-基)-6-乙炔基苯甲腈 (100 mg, 0.40 mmol)、偏過碘酸鈉(400 mg, 2 mmol)於四氫呋喃(3 mL)及水(0.5 mL)中之混合物中添加含四氧化鐵之水(0.16 M, 200 μL , 0.04 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 0.5 h，隨後用二氯甲烷稀釋，用飽和 $NaHCO_3$ 溶液、水、及鹽水洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾、並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法（含 0 至 30% EtOAc 之己烷）純化，以得到所欲產物。 $C_{16}H_{12}NO_3$ ($M+H$)⁺之 LC-MS 計算值： m/z 266.1；實驗值： 266.1 。

步驟 4：(2*S*)-1-({2-[2-氰基-3-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁吩-6-基)苯基]-7-甲基-1,3-苯并噁唑-5-基}甲基)哌啶-2-甲酸

【0236】 此化合物使用如針對實例 11 所述類似的程序製備，在步驟 1 中用 3-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁吩-6-基)-2-甲基苯甲醛（步驟 3 之產物）置換 2-甲基聯苯-3-甲醛。將反應混合物藉由製備型 HPLC（pH = 10，乙腈/水+NH₄OH）純化，以得到所欲產物。C₃₀H₂₈N₃O₅ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 510.2；實驗值：510.2。

實例 18

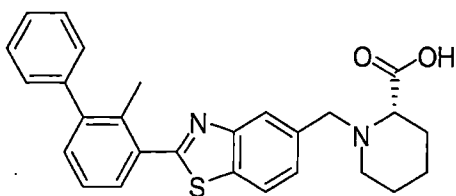
2-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁吩-6-基)-6-(5-[(2-羥乙基)胺基]甲基)-7-甲基-1,3-苯并噻唑-2-基)苯甲腈



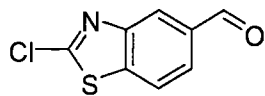
【0237】 此化合物使用如針對實例 17 所述類似的程序製備，在最後步驟中用乙醇胺置換(S)-哌啶-2-甲酸。將反應混合物用甲醇稀釋，隨後藉由製備型 HPLC（pH = 10，乙腈/水+NH₄OH）純化，以得到所欲產物。C₂₆H₂₄N₃O₄ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 442.2；實驗值：442.2。

實例 19

(2S)-1-{[2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]甲基}哌啶-2-甲酸

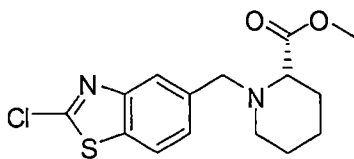


步驟 1：2-氯-1,3-苯并噻唑-5-甲醛



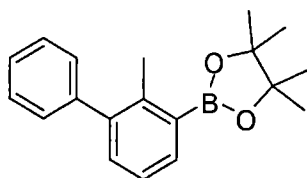
【0238】 在 -78℃ 下向 2-氯-1,3-苯并噻唑-5-甲腈 (*Ark Pharm*, *cat#AK-80680*: 48 mg, 0.25 mmol) 於甲苯 (1 mL) 及二氯甲烷 (1 mL) 之混合物中之溶液中緩慢添加含 1.0 M 二異丁基氫化鋁之 THF (100. μ L, 0.10 mmol)。將反應混合物在 -78℃ 下攪拌 2 h，隨後緩慢升溫至 -10℃，且用羅謝爾氏鹽 (*Rochells' salt*) 溶液淬滅。將混合物劇烈攪拌 1 h。將有機相分離，經 MgSO_4 乾燥，隨後濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法 (梯度，含 0 至 30% EtOAc 之己烷) 純化，以得到所欲產物。 $\text{C}_8\text{H}_5\text{ClNOS}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 之 LC-MS 計算值： $m/z = 198.0$ ；實驗值：198.0。

步驟 2：(2S)-1-[(2-氯-1,3-苯并噻唑-5-基)甲基]哌啶-2-甲酸甲酯



【0239】 向 2-氯-1,3-苯并噻唑-5-甲醛(18 mg, 0.091 mmol)、(2S)-哌啶-2-甲酸甲酯氯化氫(30 mg, 0.2 mmol)、及二異丙基乙胺(30 μ L, 0.2 mmol)之二氯甲烷(0.4 mL)溶液中添加乙酸(5 μ L)。將混合物在室溫下攪拌 2 h，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(80 mg, 0.4 mmol)。將所得混合物在 45°C 下攪拌 1 h，隨後冷卻至室溫，用氫氧化銨溶液淬滅，並用二氯甲烷萃取。將合併之有機相經 MgSO_4 乾燥、並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法（含 0 至 30% EtOAc 之己烷）純化，以得到所欲產物。 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 325.1$ ；實驗值：325.1。

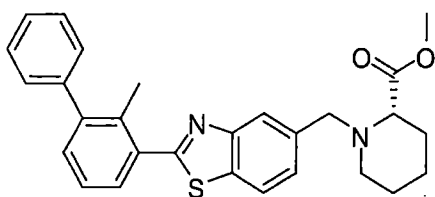
步驟 3：4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3,2-二氧雜環戊硼烷



【0240】 將 3-氯-2-甲基聯苯(0.440 mL, 2.47 mmol) (*Aldrich*, cat#361623)、4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']聯[[1,3,2]二氧雜環戊硼烷基] (1.88 g, 7.40 mmol)、乙酸鈣(22.2 mg, 0.0987 mmol)、 K_3PO_4 (1.57 g, 7.40 mmol)、及 2-(二環己基膦)-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯(101 mg, 0.247 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物用氮氣吹掃，隨後在室溫下攪拌 48 h。將反應混合物用二氯甲烷(DCM)稀釋，隨後經由水及鹽水洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾、並濃縮。將殘餘物藉

由矽膠管柱急驟層析法（用 0 至 5% EtOAc/DCM 溶析）純化，以得到所欲產物(656 mg, 90%)。C₁₉H₂₄BO₂ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z 295.2；實驗值：295.2。

步驟 4：(2S)-1-{[2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]甲基}哌啶-2-甲酸甲酯



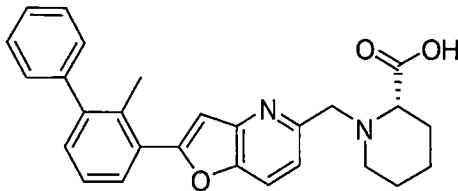
【0241】 將 4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(17 mg, 0.058 mmol)、磷酸鉀(18.0 mg, 0.0847 mmol)、二氯[1,1'-雙(二環己基膦)二茂鐵]鈹(II) (2.6 mg, 0.0034 mmol)、及(2S)-1-[(2-氯-1,3-苯并噻唑-5-基)甲基]哌啶-2-甲酸甲酯(11 mg, 0.034 mmol)於 1,4-二噁烷(0.5 mL)及水(0.1 mL)中之混合物用 N₂ 吹掃，隨後在 90°C 下攪拌 2 h。將反應混合物冷卻至室溫，並用 EtOAc 萃取。將有機相經 MgSO₄ 乾燥並濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法（梯度，含 0 至 30% EtOAc 之己烷）純化，以得到所欲產物。C₂₈H₂₉N₂O₂S (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 457.2；實驗值：457.2。

步驟 5：(2S)-1-{[2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]甲基}哌啶-2-甲酸

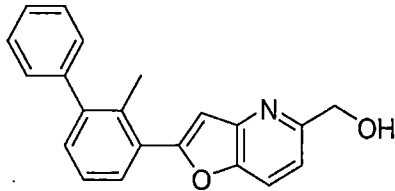
【0242】 向(2S)-1-{[2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噻唑-5-基]甲基}哌啶-2-甲酸甲酯(7.0 mg, 0.015 mmol)於四氫呋喃(0.1 mL)及甲醇(0.1 mL)中之混合物中添加氫氧化鋰水合物(8 mg, 0.2 mmol)及水(0.1 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物用甲醇稀釋，隨後藉由製備型 HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA) 純化，以得到呈 TFA 鹽之所欲產物。 $C_{27}H_{27}N_2O_2S$ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 443.2；實驗值：443.2。

實例 20

(2S)-1-{[2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基]甲基}哌啶-2-甲酸



步驟 1：[2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基] 甲醇

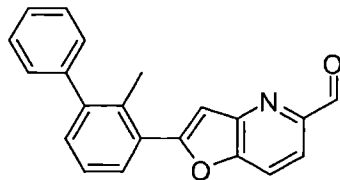


【0243】 此混合物使用如針對實例 1 步驟 3 所述類似的程序製備，用 2-溴-6-(羥基甲基)吡啶-3-醇(Oakwood, cat#047047)置換 5-溴-

6-羥基吡啶-2-甲酸酯。粗物質未經進一步純化便直接用於下一步驟。

$C_{21}H_{18}NO_2$ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 316.1$ ；實驗值：316.1。

步驟 2：2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醛



【0244】 向[2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基]甲醇 (87 mg, 0.28 mmol)之二氯甲烷(1.4 mL)溶液中添加戴斯-馬丁過碘烷 (120 mg, 0.28 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 10 min，隨後用 $NaHCO_3$ 溶液及 $Na_2S_2O_3$ 溶液淬滅。將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相合併，經 $MgSO_4$ 乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱急驟層析法（用 0 至 30% EtOAc/己烷溶析）純化，以得到所欲產物。
 $C_{21}H_{16}NO_2$ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 314.1$ ；實驗值：314.1。

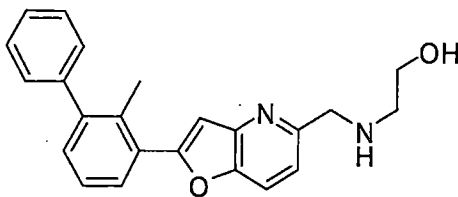
步驟 3：(2S)-1-{[2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基]甲基}哌啶-2-甲酸

【0245】 此化合物使用如針對實例 1 步驟 5 所述類似的程序製備，用 2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醛（步驟 2 之產物）置換 2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-b]吡啶-6-甲醛，並用(S)-哌啶-2-甲酸置換乙醇胺。將反應混合物用 MeOH 稀釋，隨後藉由製備型

HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA) 純化, 以得到呈 TFA 鹽之所欲產物。 $C_{27}H_{27}N_2O_3 (M+H)^+$ 之 LC-MS 計算值: $m/z = 427.2$; 實驗值: 427.2。

實例 21

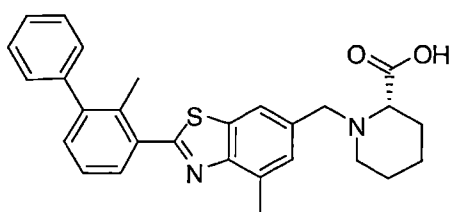
2-([2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基]甲基)胺基)乙醇



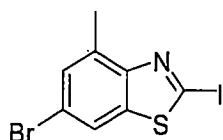
【0246】 此化合物使用如針對實例 1 步驟 5 所述類似的程序製備, 用 2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醛 (實例 20, 步驟 2) 置換 2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-b]吡啶-6-甲醛。將反應混合物用甲醇稀釋, 隨後藉由製備型 HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA) 純化, 以得到呈 TFA 鹽之所欲產物。 $C_{23}H_{23}N_2O_2 (M+H)^+$ 之 LC-MS 計算值: $m/z = 359.2$; 實驗值: 359.2。

實例 22

(2S)-1-{[4-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]甲基}哌啶-2-甲酸

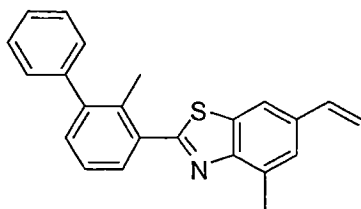


步驟 1：6-溴-2-碘-4-甲基-1,3-苯并噻唑



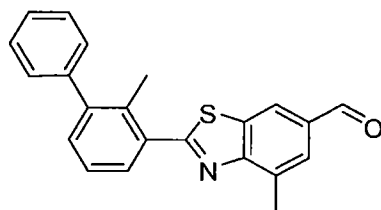
【0247】 在 0℃ 下向 6-溴-4-甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺 (ChemBridge, cat#4029174: 284 mg, 1.17 mmol) 及碘 (590 mg, 2.3 mmol) 之乙腈 (11.3 mL) 懸浮液中添加亞硝酸三級丁酯 (0.33 mL, 2.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 10 min，隨後在 80℃ 下攪拌 1 h。在冷卻至室溫之後，將反應混合物用 DCM 稀釋並用水洗滌。將有機相經 MgSO₄ 乾燥，且濃縮。殘餘物未經進一步純化便直接用於下一步驟中。C₈H₆BrINS (M+H)⁺ 之 LC-MS 計算值：m/z = 353.8；實驗值：353.8。

步驟 2：4-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-6-乙烯基-1,3-苯并噻唑



【0248】 將 4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (實例 19 步驟 3 : 88 mg, 0.30 mmol)、磷酸鉀(159 mg, 0.748 mmol)、二氯[1,1'-雙(二環己基膦)二茂鐵]鈾(II) (10 mg, 0.01 mmol)、及 6-溴-2-碘-4-甲基-1,3-苯并噻唑(60 mg, 0.2 mmol)於 1,4-二噁烷(2 mL)及水(0.5 mL)中之混合物用 N₂ 吹掃，隨後在 100℃ 下攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，隨後添加二氯[1,1'-雙(二環己基膦)二茂鐵]鈾(II) (10 mg, 0.01 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(76 μL, 0.45 mmol)、及磷酸鉀(159 mg, 0.748 mmol)。將所得混合物用 N₂ 吹掃，隨後在 100℃ 下攪拌 3 h。將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋，且用 EtOAc 萃取。將有機相經 MgSO₄ 乾燥，隨後濃縮。殘餘物未經進一步純化便直接用於下一步驟中。C₂₃H₂₀NS (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 342.1；實驗值：342.1。

步驟 3：4-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噻唑-6-甲醛



【0249】 此化合物使用如針對實例 3 步驟 4 所述類似的程序製備，用 4-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-6-乙基-1,3-苯并噻唑 (步驟 2 之產物) 置換 7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-5-乙基呋喃并[3,2-b]吡啶。將粗物質藉由管柱層析法 (含 0 至 10% EtOAc 之己烷) 純化，以

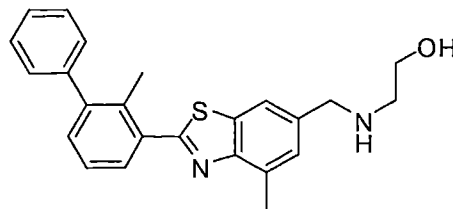
得到所欲產物。 $C_{22}H_{18}NOS$ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 344.1$ ；
實驗值：344.1。

步驟 4：*(2S)*-1-{[4-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]甲基}哌啶-2-甲酸

【0250】 此化合物使用如針對實例 1 步驟 5 所述類似的程序製備，用 4-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噻唑-6-甲醛（步驟 3 之產物）置換 2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*b*]吡啶-6-甲醛，並用(*S*)-哌啶-2-甲酸置換乙醇胺。將反應混合物用甲醇稀釋，隨後藉由製備型 HPLC（pH = 10，乙腈/水+NH₄OH）純化，以得到所欲產物。 $C_{28}H_{29}N_2O_2S$ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 457.2$ ；實驗值：457.2。

實例 23

2-({[4-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噻唑-6-基]甲基}胺基)乙醇

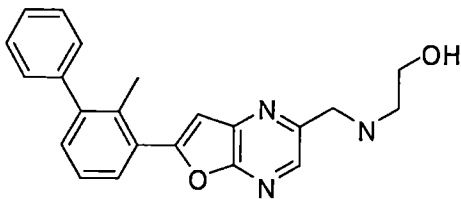


【0251】 此化合物使用如針對實例 1 步驟 5 所述類似的程序製備，用 4-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噻唑-6-甲醛（實例 22，步驟 3）置換 2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*b*]吡啶-6-甲醛。將反應

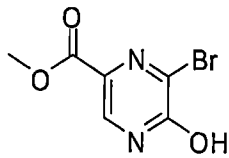
混合物用甲醇稀釋，隨後藉由製備型 HPLC (pH = 10，乙腈/水 +NH₄OH) 純化，以得到所欲產物。C₂₄H₂₅N₂OS (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z 389.2；實驗值：389.2。

實例 24

2-([6-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-b]吡咩-2-基]甲基)胺基)乙醇

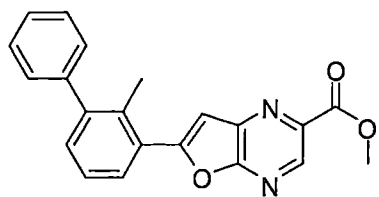


步驟 1：6-溴-5-羥基吡咩-2-甲酸甲酯



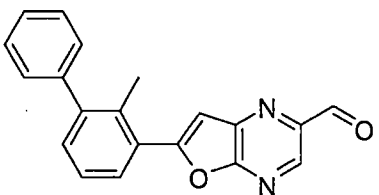
【0252】 在 0°C 下向 5-羥基吡咩-2 甲酸甲酯 (*Ark Pharm, cat#24812*: 145 mg, 0.94 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯(4 mL) 溶液中添加 N-溴琥珀醯亞胺(200 mg, 1.13 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 5 h，隨後用 NaHCO₃ 溶液淬滅。將混合物濃縮，且將殘餘物藉由管柱層析法 (梯度，含 0 至 80% MeOH 之 DCM) 純化，以得到所欲產物。C₆H₆BrN₂O₃ (M+H)⁺ 之 LC-MS 計算值：m/z = 233.0；實驗值：232.9。

步驟 2：6-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*b*]吡咩-2-甲酸甲酯



【0253】 此混合物使用如針對實例 1 步驟 3 所述類似的程序製備，用 6-溴-5-羥基吡咩-2-甲酸甲酯（步驟 1 之產物）置換 5-溴-6-羥基吡咩-2-甲酸酯。將粗物質藉由管柱層析法（含 0 至 40% EtOAc 之己烷）純化，以得到所欲產物。 $C_{21}H_{17}N_2O_3$ ($M+H$)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 345.1$ ；實驗值：345.1。

步驟 3：6-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*b*]吡咩-2-甲醛



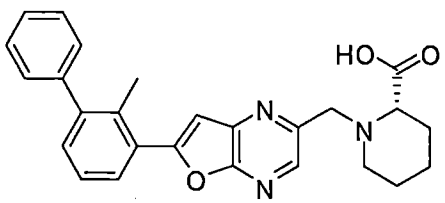
【0254】 此化合物使用如針對實例 1 步驟 4 所述類似的程序製備，用 6-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*b*]吡咩-2-甲酸甲酯（步驟 2 之產物）置換 2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*b*]吡咩-6-甲酸甲酯。將粗物質藉由管柱層析法（梯度，含 0 至 25% EtOAc 之己烷）純化，以得到所欲產物。 $C_{20}H_{15}N_2O_2$ ($M+H$)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 315.1$ ；實驗值：315.1。

步驟 4：2-([6-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*b*]吡啶-2-基]甲基)胺基)乙醇

【0255】 此化合物使用如針對實例 1 步驟 5 所述類似的程序製備，用 6-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*b*]吡啶-2-甲醛（步驟 3 之產物）置換 2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*b*]吡啶-6-甲醛。將反應混合物用甲醇稀釋，隨後藉由製備型 HPLC（pH = 10，乙腈/水+NH₄OH）純化，以得到所欲產物。C₂₂H₂₂N₃O₂ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 360.2；實驗值：360.2。

實例 25

(2*S*)-1-([6-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*b*]吡啶-2-基]甲基)哌啶-2-甲酸

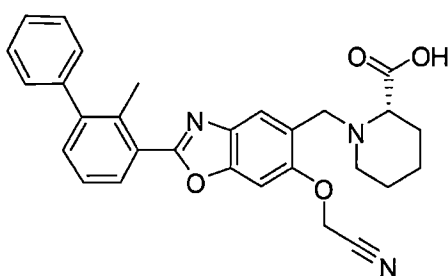


【0256】 此化合物使用如針對實例 1 步驟 5 所述類似的程序製備，用 6-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*b*]吡啶-2-甲醛（實例 24，步驟 3）置換 2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-*b*]吡啶-6-甲醛，並用(*S*)-哌啶-2-甲酸置換乙醇胺。將反應混合物用甲醇稀釋，隨後藉由製備型 HPLC（pH = 10，乙腈/水+NH₄OH）純化，以得到所欲產物。

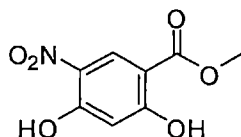
$C_{26}H_{26}N_3O_3$ ($M+H$)⁺ 之 LC-MS 計算值： $m/z = 428.2$ ；實驗值：
428.2。

實例 26

(2S)-1-{[6-(氰基甲氧基)-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呿唑-5-基]甲基}哌啶-2-甲酸



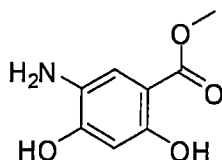
步驟 1：2,4-二羥基-5-硝基苯甲酸甲酯



【0257】 在 0℃ 下向 2,4-羥基苯甲酸甲酯(*Aldrich*, cat#M42505: 9.15 g, 54.4 mmol)之乙酸酐(34 mL)及乙酸(66 mL)溶液中緩慢添加硝酸(3.82 mL, 63.8 mmol)於乙酸(30 mL)中之混合物。添加之後，形成淺棕色溶液。隨後將混合物在室溫下攪拌 30 min，其後形成懸浮液。添加水(130 mL)，隨後將混合物在不攪拌之情況下再老化 30 min。將沉澱物過濾，用少量水潤洗，且在真空下乾燥，以得到粗產物，其未

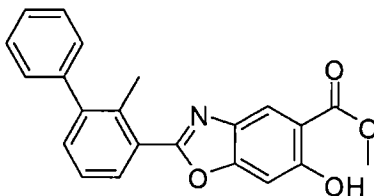
經進一步純化便直接用於下一步驟中。 $C_8H_8NO_6 (M+H)^+$ 之 LC-MS 計算值： $m/z = 214.0$ ；實驗值： 214.0 。

步驟 2：5-胺基-2,4-二羥基苯甲酸甲酯



【0258】 將 2,4-二羥基-5-硝基苯甲酸甲酯(592 mg, 2.78 mmol)在氫之環境壓力下，使用鈀/碳(10 wt%, 300 mg, 0.28 mmol)於乙酸乙酯(30 mL)中氫化 3 h。將所得懸浮液經由矽藻土墊過濾，用乙酸乙酯洗滌，且將溶劑在減壓下移除，以得到粗產物，其未經進一步純化便直接使用。 $C_8H_{10}NO_4 (M+H)^+$ 之 LC-MS 計算值： $m/z = 184.1$ ；實驗值： 184.0 。

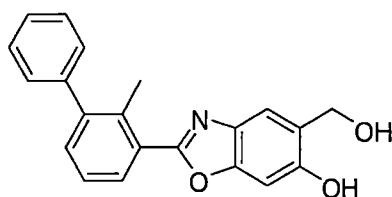
步驟 3：6-羥基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呋唑-5-甲酸甲酯



【0259】 將 5-胺基-2,4-二羥基苯甲酸甲酯(660 mg, 3.60 mmol)、2-甲基聯苯-3-甲醛(777.8 mg, 3.96 mmol)於乙醇(23 mL)中之混合物放置於小瓶中，且在室溫下攪拌隔夜。 $C_{22}H_{20}NO_4 (M+H)^+$ 之

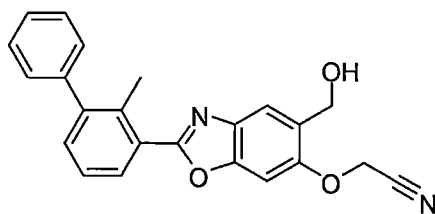
LC-MS 計算值： $m/z = 362.1$ ；實驗值： 362.1 。隨後將混合物濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷(20 mL)中，且添加二氯二氰基醌(981 mg, 4.32 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 30 min。將反應物用二氯甲烷稀釋，且用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液及 NaHCO_3 溶液洗滌。將有機相經 MgSO_4 乾燥，且濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠管柱急驟層析法（用 0 至 50% EtOAc/己烷溶析）純化。 $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 360.1$ ；實驗值： 360.1 。

步驟 4：5-(羥基甲基)-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呿唑-6-醇



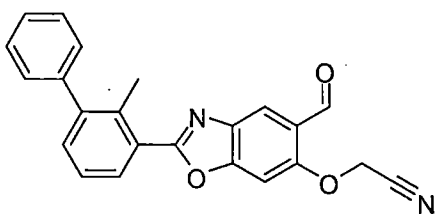
【0260】 在 0°C 下向 6-羥基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呿唑-5-甲酸甲酯(845.3 mg, 2.35 mmol)之四氫呋喃(20 mL)溶液中逐滴添加含四氫鋁酸鋰之 THF (1.0 M, 1600 μL)。將混合物緩慢升溫至室溫。隨後將混合物用乙酸乙酯，接著用水及氫氧化鈉溶液淬滅。將混合物用乙酸乙酯萃取三次。將有機相合併，經 MgSO_4 乾燥，且濃縮。殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 332.1$ ；實驗值： 332.1 。

步驟 5：{[5-(羥基甲基)-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呿唑-6-基] 氧基} 乙腈



【0261】 向含 5-(羥基甲基)-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呿唑-6-醇之 N,N-二甲基甲醯胺(0.64 mL)中添加碳酸鉀(34.1 mg, 0.247 mmol)及溴乙腈(17.2 μ L, 0.247 mmol)。將混合物在 50°C 下攪拌 40 min。隨後將反應冷卻至室溫，且用 EtOAc 稀釋，用水淬滅。萃取之後，將有機相經 MgSO_4 乾燥，且濃縮。殘餘物未經進一步純化便直接使用。 $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 371.1$ ；實驗值：371.1。

步驟 6：{[5-甲醯基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呿唑-6-基] 氧基} 乙腈



【0262】 在室溫下將 {[5-(羥基甲基)-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呿唑-6-基] 氧基} 乙腈(52 mg, 0.14 mmol)溶解於二氯甲烷(0.4 mL)中，且用戴斯-馬丁過碘烷(60.1 mg, 0.142 mmol)處理。將反應在室溫

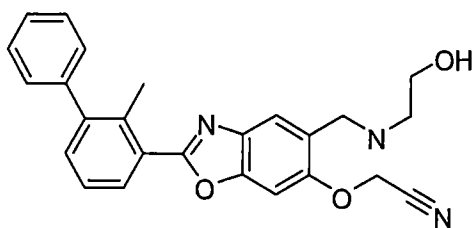
下攪拌 10 min，隨後用 NaHCO_3 溶液及 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液淬滅。將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相合併，經 MgSO_4 乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱急驟層析法（用 0 至 45% EtOAc /己烷溶析）純化。 $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 之 LC-MS 計算值： $m/z = 369.1$ ；實驗值：369.2。

步驟 7：*(2S)-1-{[6-(氰基甲氧基)-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噁唑-5-基]甲基}哌啶-2-甲酸*

【0263】 此化合物使用如針對實例 1 所述類似的程序製備，在步驟 5 中用{[5-甲醯基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噁唑-6-基]氧基}乙腈（步驟 6 之產物）置換 2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-b]吡啶-6-甲醛，並用(*S*)-哌啶-2-甲酸置換乙醇胺。將反應混合物用甲醇稀釋，隨後藉由製備型 HPLC（ $\text{pH} = 10$ ，乙腈/水+ NH_4OH ）純化，以得到所欲產物。 $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 之 LC-MS 計算值： $m/z = 482.2$ ；實驗值：482.2。

實例 27

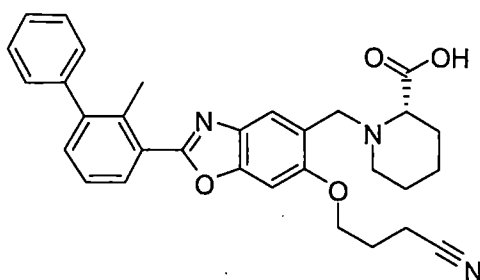
{[5-{[(2-羥乙基)胺基]甲基}-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噁唑-6-基]氧基}乙腈



【0264】 此化合物使用如針對實例 26 所述類似的程序製備，在步驟 7 中用乙醇胺置換(S)-哌啶-2-甲酸。將反應混合物用甲醇稀釋，隨後藉由製備型 HPLC (pH = 10，乙腈/水+NH₄OH) 純化，以得到所欲產物。C₂₅H₂₄N₃O₃ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 414.2；實驗值：414.2。

實例 28

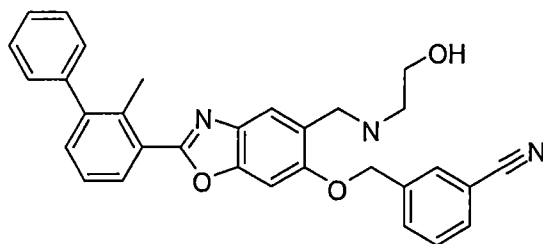
(2S)-1--[6-(3-氰基丙氧基)-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噁唑-5-基]甲基}哌啶-2-甲酸



【0265】 此化合物使用如針對實例 26 所述類似的程序製備，在步驟 5 中用 4-溴丁腈(Aldrich, cat#B59802)置換溴乙腈。將反應混合物用甲醇稀釋，隨後藉由製備型 HPLC (pH = 10，乙腈/水+NH₄OH) 純化，以得到所欲產物。C₃₁H₃₂N₃O₄ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 510.2；實驗值：510.3。

實例 29

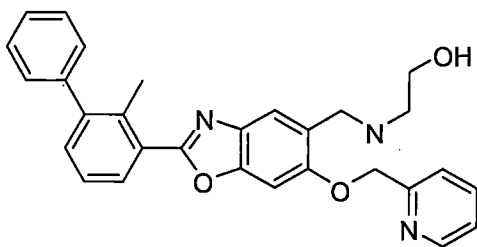
3-([5-[(2-羥乙基)胺基]甲基]-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呿啞-6-基]氧基)甲基)苯甲腈



【0266】 此化合物使用如針對實例 26 所述類似的程序製備，在步驟 5 中用間氰基苯甲基溴化物(*Aldrich, cat#145610*)置換溴乙腈，並在步驟 7 中用乙醇胺置換(*S*)-吡啶-2-甲酸。將反應混合物用甲醇稀釋，隨後藉由製備型 HPLC (pH = 10, 乙腈/水+NH₄OH) 純化，以得到所欲產物。C₃₁H₂₈N₃O₃ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 490.2；實驗值：490.2。

實例 30

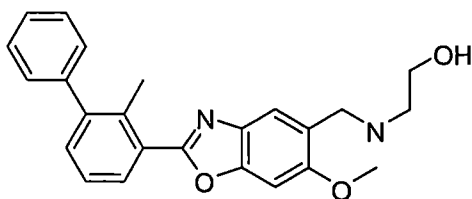
2-([2-(2-甲基聯苯-3-基)-6-(吡啶-2-基甲氧基)-1,3-苯并呿啞-5-基]甲基)胺基)乙醇



【0267】 此化合物使用如針對實例 26 所述類似的程序製備，在步驟 5 中用 2-(溴甲基)吡啶置換溴乙腈，並在步驟 7 中用乙醇胺置換 (S)-哌啶-2-甲酸。將反應混合物用甲醇稀釋，隨後藉由製備型 HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA) 純化，以得到呈 TFA 鹽之所欲產物。
 $C_{29}H_{28}N_3O_3$ (M+H)⁺ 之 LC-MS 計算值：m/z = 466.2；實驗值：466.3。

實例 31

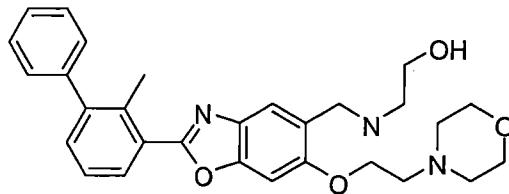
2-([6-甲氧基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并咪唑-5-基]甲基)胺基)乙醇



【0268】 此化合物使用如針對實例 26 所述類似的程序製備，在步驟 5 中用碘甲烷置換溴乙腈，並在步驟 7 中用乙醇胺置換 (S)-哌啶-2-甲酸。將反應混合物用甲醇稀釋，隨後藉由製備型 HPLC (pH = 10, 乙腈/水+NH₄OH) 純化，以得到所欲產物。 $C_{24}H_{25}N_2O_3$ (M+H)⁺ 之 LC-MS 計算值：m/z = 389.2；實驗值：389.2。

實例 32

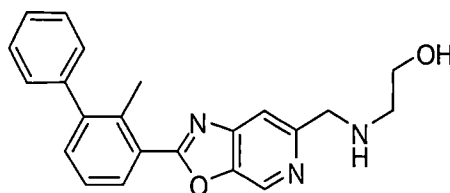
2-([2-(2-甲基聯苯-3-基)-6-(2-【口+末】啉-4-基乙氧基)-1,3-苯并噁唑-5-基]甲基)胺基)乙醇



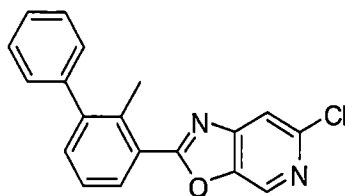
【0269】 此化合物使用如針對實例 26 所述類似的程序製備，在步驟 5 中用 4-(2-溴乙基)【口+末】啉氯化氫置換溴乙腈，並在步驟 7 中用乙醇胺置換(S)-哌啶-2-甲酸。將反應混合物用甲醇稀釋，隨後藉由製備型 HPLC (pH = 10, 乙腈/水+NH₄OH) 純化，以得到所欲產物。C₂₉H₃₄N₃O₄ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 488.2；實驗值：488.2。

實例 33

2-([2-(2-甲基聯苯-3-基)[1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶-6-基]甲基)胺基)乙醇

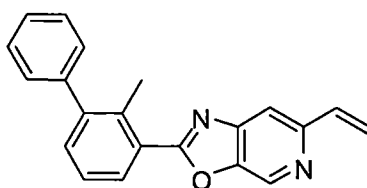


步驟 1：6-氯-2-(2-甲基聯苯-3-基)[1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶



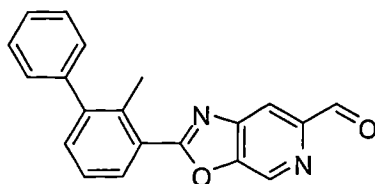
【0270】 此化合物使用如針對實例 7 所述類似的程序製備，在步驟 1 中用 4-胺基-6-氯吡啶-3-醇鹽酸鹽(*Anichem, cat#K10684*)置換 2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-b]吡啶-6-甲酸甲酯。將粗物質藉由矽膠管柱急驟層析法（用 0 至 30% EtOAc/己烷溶析）純化。 $C_{19}H_{14}ClN_2O$ $(M+H)^+$ 之 LC-MS 計算值： $m/z = 321.1$ ；實驗值：321.1。

步驟 2：2-(2-甲基聯苯-3-基)-6-乙烯基[1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶



【0271】 此化合物使用如針對實例 3 所述類似的程序製備，在步驟 3 中用 6-氯-2-(2-甲基聯苯-3-基)[1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶置換 5-氯-7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[3,2-b]吡啶。殘餘物直接用於下一步驟。 $C_{21}H_{17}N_2O$ $(M+H)^+$ 之 LC-MS 計算值： $m/z = 313.1$ ；實驗值：313.1。

步驟 3：2-(2-甲基聯苯-3-基)[1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶-6-甲醛



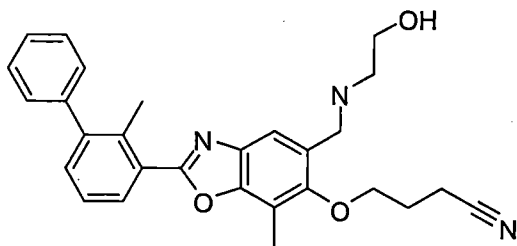
【0272】 此化合物使用如針對實例 7 所述類似的程序製備，在步驟 4 中用 2-(2-甲基聯苯-3-基)-6-乙基[1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶置換 7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-5-乙基呋喃并[3,2-b]吡啶。將粗物質藉由矽膠管柱急驟層析法（用 0 至 40% EtOAc/己烷溶析）純化。 $C_{20}H_{15}N_2O_2$ (M+H)⁺ 之 LC-MS 計算值： $m/z = 315.1$ ；實驗值：315.0。

步驟 4：2-({[2-(2-甲基聯苯-3-基)[1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶-6-基]甲基}胺基)乙醇

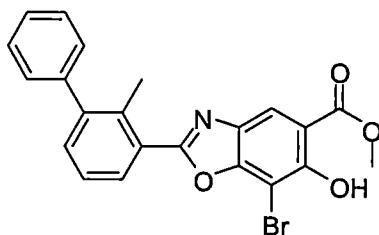
【0273】 此化合物使用如針對實例 1 所述類似的程序製備，在步驟 5 中用 2-(2-甲基聯苯-3-基)[1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶-6-甲醛（步驟 3 之產物）置換 2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-b]吡啶-6-甲醛。將反應混合物用 MeOH 稀釋，隨後藉由製備型 HPLC（pH = 2，乙腈/水+TFA）純化，以得到呈 TFA 鹽之所欲產物。 $C_{22}H_{22}N_3O_2$ (M+H)⁺ 之 LC-MS 計算值： $m/z = 360.2$ ；實驗值：360.1。

實例 34

4-{[5-{[(2-羥乙基)胺基]甲基}-7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噁唑-6-基]氧基}丁腈

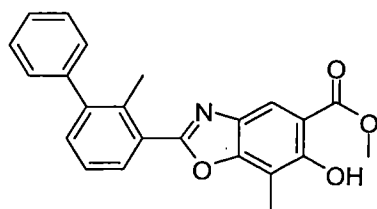


步驟 1：7-溴-6-羥基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噁唑-5-甲酸甲酯



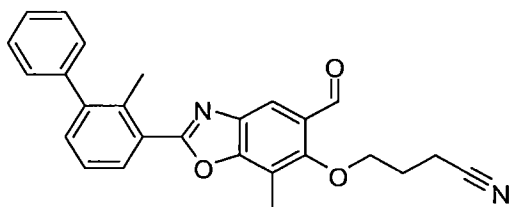
【0274】 向 6-羥基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噁唑-5-甲酸甲酯（實例 26 步驟 3 之產物：223.1 mg, 0.621 mmol）之乙腈(4 mL)及 N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)溶液中緩慢添加 N-溴琥珀醯亞胺(122 mg, 0.683 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 30 min，隨後回流 1 h。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加另一批 N-溴琥珀醯亞胺(122 mg, 0.683 mmol)，且將所得混合物在 50℃ 下攪拌 30 min。將反應用 EtOAc 稀釋，並用水淬滅。將混合物用 EtOAc 萃取，且將有機相經 MgSO₄ 乾燥，隨後濃縮，以得到殘餘物，其未經進一步純化便直接使用。C₂₂H₁₇BrNO₄ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 438.0, 440.0；實驗值：438.0, 440.0

步驟 2：6-羥基-7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噁唑-5-甲酸甲酯



【0275】 此化合物使用如針對實例 5 所述類似的程序製備，在步驟 1 中用 7-溴-6-羥基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噁唑-5-甲酸甲酯（步驟 1 之產物）置換 6-溴-5-羥基吡啶-2-甲酸甲酯。將粗物質藉由矽膠管柱急驟層析法（用 0 至 20% EtOAc/己烷溶析）純化。 $C_{23}H_{20}NO_4$ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 374.1$ ；實驗值：374.1。

步驟 3：4-{[5-甲醯基-7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噁唑-6-基]氧基}丁腈



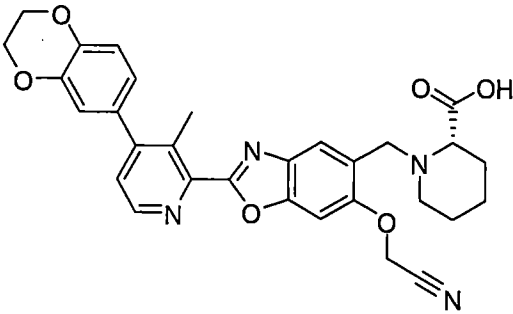
【0276】 此化合物使用如針對實例 26 所述類似的程序製備，在步驟 4 至 6 中用 6-羥基-7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噁唑-5-甲酸甲酯（步驟 2 之產物）置換 6-羥基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噁唑-5-甲酸甲酯。將粗物質藉由矽膠管柱急驟層析法（用 0 至 60% EtOAc/己烷溶析）純化。 $C_{26}H_{23}N_2O_3$ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 411.2$ ；實驗值：411.1。

步驟 4：4-{[5-{{(2-羥乙基)胺基} 甲基}-7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呋啶-6-基] 氧基} 丁腈

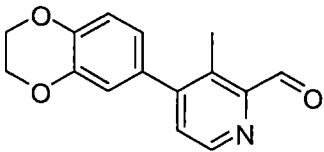
【0277】 此化合物使用如針對實例 1 所述類似的程序製備，在步驟 5 中用 4-{{[5-甲醯基-7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呋啶-6-基] 氧基} 丁腈（步驟 3 之產物）置換 2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-b]吡啶-6-甲醛。將反應混合物用 MeOH 稀釋，隨後藉由製備型 HPLC（pH = 10，乙腈/水+NH₄OH）純化，以得到所欲產物。C₂₈H₃₀N₃O₃ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 456.2；實驗值：456.2。

實例 35

(2S)-1-({6-(氰基甲氧基)-2-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二呋喃-6-基)-3-甲基吡啶-2-基]-1,3-苯并呋啶-5-基} 甲基) 哌啶-2-甲酸

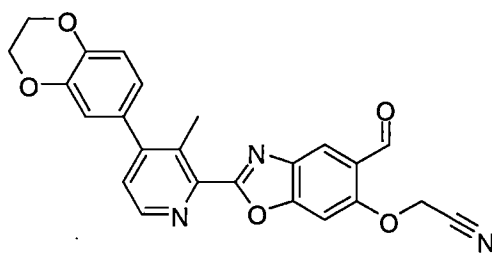


步驟 1：4-(2,3-二氫-1,4-苯并二呋喃-6-基)-3-甲基吡啶-2-甲醛



【0278】 此化合物使用如針對實例 17 所述類似的程序製備，在步驟 1 至 3 中用 2-氯-4-碘-3-甲基吡啶(*Aldrich, cat#724092*)置換 2-溴-6-碘苯甲腈。將粗物質藉由矽膠管柱急驟層析法（用 0 至 50% EtOAc/己烷溶析）純化。 $C_{15}H_{14}NO_3$ ($M+H$)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 256.1$ ；實驗值： 256.1 。

步驟 2：({2-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁吩-6-基)-3-甲基吡啶-2-基]-5-甲酰基-1,3-苯并噁唑-6-基}氧基)乙腈



【0279】 此化合物使用如針對實例 26 所述類似的程序製備，在步驟 3 至 6 中用 4-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁吩-6-基)-3-甲基吡啶-2-甲酰（步驟 1 之產物）置換 2-甲基聯苯-3-甲酰。將粗物質藉由矽膠管柱急驟層析法（用 0 至 50% EtOAc/己烷溶析）純化。 $C_{24}H_{18}N_3O_5$ ($M+H$)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 428.1$ ；實驗值： 428.1 。

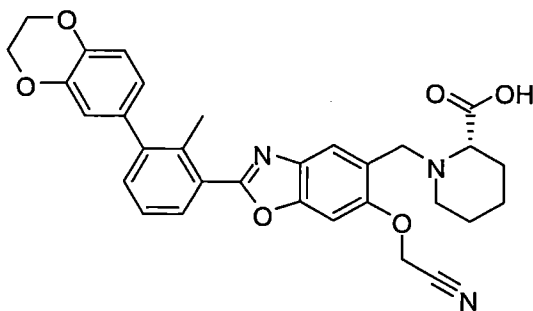
步驟 3：(2*S*)-1-({6-(氰基甲氧基)-2-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁吩-6-基)-3-甲基吡啶-2-基]-1,3-苯并噁唑-5-基}甲基)哌啶-2-甲酸

【0280】 此化合物使用如針對實例 2 所述類似的程序製備，在最後步驟中用({2-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁吩-6-基)-3-甲基吡啶-2-基]-

5-甲醯基-1,3-苯并呋唑-6-基}氧基)乙腈(步驟 2 之產物)置換 2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-b]吡啶-6-甲醛。將反應混合物用 MeOH 稀釋，隨後藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA) 純化，以得到呈 TFA 鹽之所欲產物。 $C_{30}H_{29}N_4O_6$ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 541.2；實驗值：541.3。

實例 36

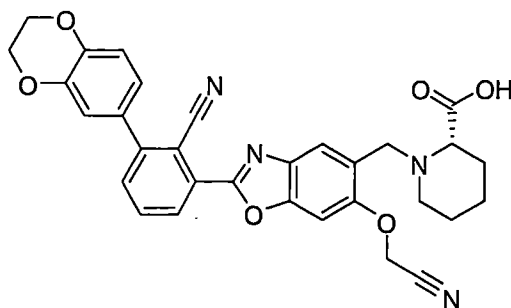
(2S)-1-({6-(氰基甲氧基)-2-[3-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁吩-6-基)-2-甲基苯基]-1,3-苯并呋唑-5-基}甲基)哌啶-2-甲酸



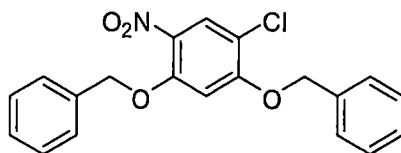
【0281】 此化合物使用如針對實例 26 所述類似的程序製備，在步驟 3 中用 3-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁吩-6-基)-2-甲基苯甲醛(實例 15 步驟 2 之產物)置換 2-甲基聯苯-3-甲醛。將反應混合物用 MeOH 稀釋，隨後藉由製備型 HPLC (pH = 10，乙腈/水+NH₄OH) 純化，以得到所欲產物。 $C_{31}H_{30}N_3O_6$ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：m/z = 540.2；實驗值：540.2。

實例 37

(2S)-1-{{2-[2-氰基-3-(2,3-二氫-1,4-苯并二𫟇-6-基)苯基]-6-(氰基甲氧基)-1,3-苯并𫟇唑-5-基]甲基}哌啶-2-甲酸



步驟 1：1,5-雙(苯甲基氧基)-2-氯-4-硝基苯

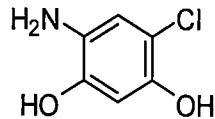


【0282】 向 5-溴-4-氯-2-硝基苯酚(*Combi-Blocks*, cat#LD-1305: 1603 mg, 6.352 mmol)及溴甲苯(831 μ L, 7.00 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)及乙腈(6 mL)溶液中添加碳酸鉀(1050 mg, 7.62 mmol)。將混合物在 50°C 下攪拌 30 min。過濾之後，將溶液濃縮，且直接用於下一步驟。

【0283】 在 0°C 下向苯甲醇(3200 μ L, 31 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(12 mL)溶液中添加氫化鈉（於礦物油中之 60% 分散液，324 mg, 8.10 mmol）。將混合物在室溫下攪拌 5 min。將混合物逐滴添加至粗 1-(苯甲基氧基)-5-溴-4-氯-2-硝基苯之 N,N-二甲基甲醯胺(6 mL)溶液中。將所得混合物在 50°C 下攪拌 1 h。將反應用水淬滅，並用 EtOAc 萃取。將有機相經 MgSO_4 乾燥、過濾、隨後濃縮，以產生粗產

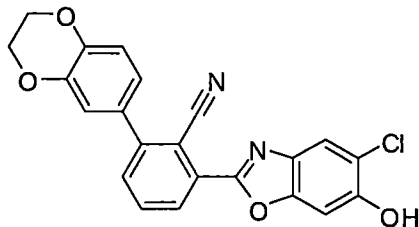
物。 $C_{20}H_{17}ClNaNO_4$ ($M+Na$)⁺之 LC-MS 計算值： m/z 392.1；實驗值：392.1。

步驟 2：4-胺基-6-氯苯-1,3-二醇



【0284】 在 0℃ 下向粗 1,5-雙(苯甲基氧基)-2-氯-4-硝基苯(319.1 mg, 0.8629 mmol)及鈀/碳(10wt%, 63 mg, 0.059 mmol)於甲醇(3.0 mL)中之混合物添加三乙基矽烷(1380 μ L, 8.63 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 10 min。完成之後，將混合物過濾；將濾液濃縮，且直接使用。 $C_6H_7ClNO_2$ ($M+H$)⁺之 LC-MS 計算值： m/z = 160.0；實驗值：160.0。

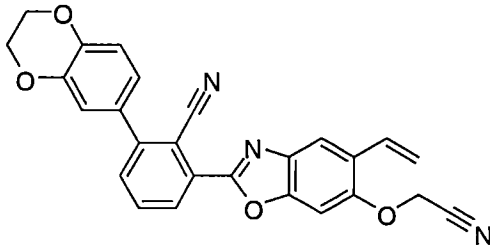
步驟 3：2-(5-氯-6-羥基-1,3-苯并呋喃-2-基)-6-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁吡-6-基)苯甲腈



【0285】 此化合物使用如針對實例 26 所述類似的程序製備，在步驟 3 中用 4-胺基-6-氯苯-1,3-二醇（步驟 2 之產物）置換 5-胺基-

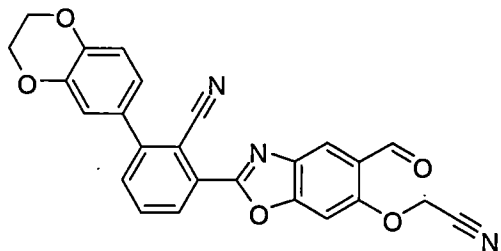
2,4-二羥基苯甲酸甲酯，並用 2-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁吩-6-基)-6-甲
 醯基苯甲腈置換 2-甲基聯苯-3-甲醛。將粗物質藉由矽膠管柱急驟層析
 法（用 0 至 60% EtOAc/己烷溶析）純化。 $C_{22}H_{14}ClN_2O_4$ (M+H)⁺之
 LC-MS 計算值： $m/z = 405.1$ ；實驗值：405.0。

步驟 4：2-[6-(氰基甲氧基)-5-乙烯基-1,3-苯并噁唑-2-基]-6-(2,3-二氫-
 1,4-苯并二噁吩-6-基)苯甲腈



【0286】 將三氟(乙烯基)硼酸鉀(22.7 mg, 0.169 mmol)、2-[5-氯
 -6-(氰基甲氧基)-1,3-苯并噁唑-2-基]-6-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁吩-6-基)
 苯甲腈(50.1 mg, 0.113 mmol)、磷酸鉀(71.9 mg, 0.339 mmol)、及二
 氯[1,1'-雙(二環己基磷)二茂鐵]鈹(II) (10 mg, 0.02 mmol)於水(0.5 mL)
 及三級丁醇(0.5 mL)之混合溶劑中的混合物用 N_2 吹掃，隨後在 100℃
 下攪拌隔夜。將反應冷卻至室溫，隨後用 EtOAc 及水稀釋。將水相用
 EtOAc 萃取。將有機相經 $MgSO_4$ 乾燥，隨後在真空下濃縮。粗物質未
 經進一步純化便直接使用。 $C_{26}H_{18}N_3O_4$ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值：
 $m/z = 436.1$ ；實驗值：436.1。

步驟 5：2-[6-(氰基甲氧基)-5-甲醯基-1,3-苯并呿唑-2-基]-6-(2,3-二氫-1,4-苯并二呿吡-6-基)苯甲腈



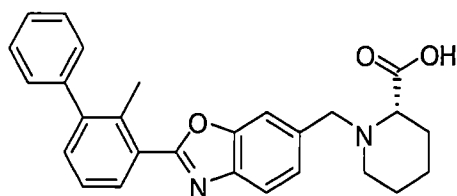
【0287】 此化合物使用如針對實例 3 所述類似的程序製備，在步驟 4 中用 2-[6-(氰基甲氧基)-5-乙炔基-1,3-苯并呿唑-2-基]-6-(2,3-二氫-1,4-苯并二呿吡-6-基)苯甲腈（步驟 4 之產物）置換 7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-5-乙炔基呿喃并[3,2-b]吡啶。將粗物質藉由矽膠管柱急驟層析法（用 0 至 50% EtOAc/己烷溶析）純化。 $C_{25}H_{16}N_3O_5$ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 438.1$ ；實驗值：438.1。

步驟 6：(2S)-1-{{2-[2-氰基-3-(2,3-二氫-1,4-苯并二呿吡-6-基)苯基]-6-(氰基甲氧基)-1,3-苯并呿唑-5-基}甲基}呿啶-2-甲酸

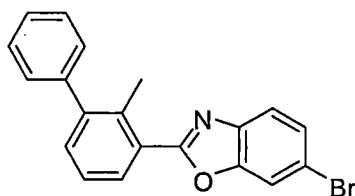
【0288】 此化合物使用如針對實例 26 所述類似的程序製備，在最後步驟中用 2-[6-(氰基甲氧基)-5-甲醯基-1,3-苯并呿唑-2-基]-6-(2,3-二氫-1,4-苯并二呿吡-6-基)苯甲腈（步驟 5 之產物）置換 {[5-甲醯基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呿唑-6-基]氧基}乙腈。將反應混合物用 MeOH 稀釋，隨後藉由製備型 HPLC（pH = 10，乙腈/水+NH₄OH）純化，以得到所欲產物。 $C_{31}H_{27}N_4O_6$ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 551.2$ ；實驗值：551.2。

實例 38

(2S)-1-{[2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呿唑-6-基]甲基}哌啶-2-甲酸

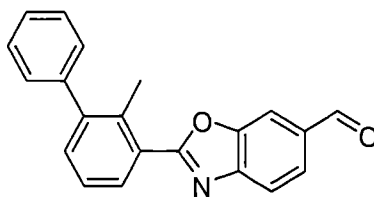


步驟 1：6-溴-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呿唑



【0289】 此化合物使用如針對實例 26 所述類似的程序製備，在步驟 3 中用 2-胺基-5-溴苯酚(*Combi-Blocks, cat#SS-6172*)置換 5-胺基-2,4-二羥基苯甲酸甲酯。粗物質未經進一步純化便直接使用。
 $C_{20}H_{15}BrNO$ ($M+H$)⁺ 之 LC-MS 計算值： $m/z = 364.0$ ；實驗值： 364.0 。

步驟 2：2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呿唑-6-甲醛



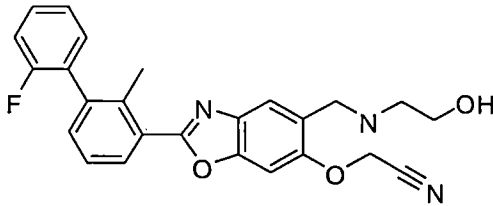
【0290】 此化合物使用如針對實例 3 所述類似的程序製備，在步驟 3 至 4 中用 6-溴-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呋唑置換 5-氯-7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[3,2-b]吡啶。將粗物質藉由矽膠管柱急驟層析法（用 0 至 30% EtOAc/己烷溶析）純化。 $C_{21}H_{16}NO_2$ (M+H)⁺ 之 LC-MS 計算值： $m/z = 314.1$ ；實驗值：314.1。

步驟 3：(2*S*)-1-{[2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呋唑-6-基]甲基}哌啶-2-甲酸

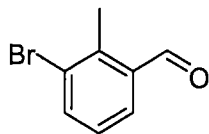
【0291】 此化合物使用如針對實例 2 所述類似的程序製備，在步驟 5 中用 2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并呋唑-6-甲醛（步驟 2 之產物）置換 2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-b]吡啶-6-甲醛。將反應混合物用 MeOH 稀釋，隨後藉由製備型 HPLC（pH = 10，乙腈/水+NH₄OH）純化，以得到所欲產物。 $C_{27}H_{27}N_2O_3$ (M+H)⁺ 之 LC-MS 計算值： $m/z = 427.2$ ；實驗值：427.1。

實例 39

[(2-(2'-氟-2-甲基聯苯-3-基)-5-{[(2-羥乙基)胺基]甲基}-1,3-苯并呋唑-6-基)氧基]乙腈

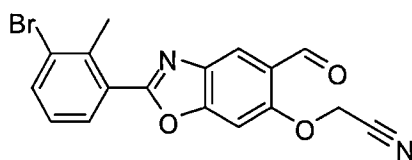


步驟 1：3-溴-2-甲基苯甲醛



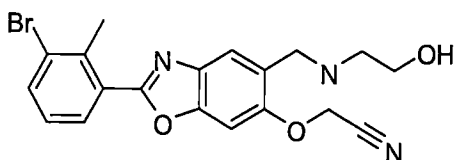
【0292】 此化合物使用如針對實例 1 所述類似的程序製備，在步驟 1 中用(3-溴-2-甲基苯基)甲醇(*Aurum Pharmtech*, cat#q-7366)置換(2-甲基聯苯-3-基)甲醇。TLC 監測反應之完成。將粗物質藉由矽膠管柱急驟層析法（用 0 至 50% EtOAc/己烷溶析）純化。

步驟 2：{[2-(3-溴-2-甲基苯基)-5-甲酰基-1,3-苯并呋唑-6-基] 氧基} 乙腈



【0293】 此化合物使用如針對實例 26 所述類似的程序製備，在步驟 3 至 6 中用 3-溴-2-甲基苯甲醛置換 2-甲基聯苯-3-甲醛。將粗物質藉由矽膠管柱急驟層析法（用 0 至 50% EtOAc/己烷溶析）純化。 $C_{17}H_{12}BrN_2O_3$ ($M+H$)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 371.0, 373.0$ ；實驗值： $371.0, 373.0$ 。

步驟 3：[(2-(3-溴-2-甲基苯基)-5-{[(2-羥乙基)胺基] 甲基}-1,3-苯并呋唑-6-基) 氧基] 乙腈



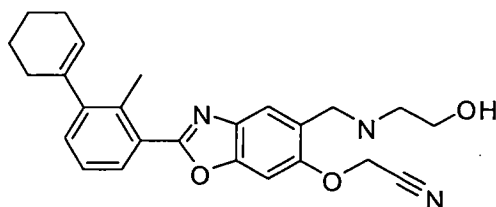
【0294】 此化合物使用如針對實例 27 所述類似的程序製備，在最後步驟中用 2{[2-(3-溴-2-甲基苯基)-5-甲醯基-1,3-苯并噁唑-6-基]氧基}乙腈置換{[5-甲醯基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噁唑-6-基]氧基}乙腈。將粗物質藉由矽膠管柱急驟層析法（用 0 至 70% EtOAc/己烷溶析）純化。 $C_{19}H_{19}BrN_3O_3$ ($M+H$)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 416.1, 418.1$ ；實驗值：416.1, 418.1。

步驟 4：[(2-(2'-氟-2-甲基聯苯-3-基)-5-{[(2-羥乙基)胺基]甲基}-1,3-苯并噁唑-6-基)氧基]乙腈

【0295】 將經 N_2 除氣之[(2-(3-溴-2-甲基苯基)-5-{[(2-羥乙基)胺基]甲基}-1,3-苯并噁唑-6-基)氧基]乙腈(10.7 mg, 0.0257 mmol)、(2-氟苯基)硼酸(4.32 mg, 0.0308 mmol)、二氯[1,1'-雙(二環己基膦)二茂鐵]鈣(II) (0.97 mg, 0.0013 mmol)、及碳酸鈉(6.81 mg, 0.0643 mmol)於三級丁醇(0.1 mL)及水(0.05 mL)之混合溶劑中的溶液加熱至 100°C 持續 3 h。將反應冷卻至室溫。將反應混合物用 MeOH 稀釋，隨後藉由製備型 HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA) 純化，以得到呈 TFA 鹽之所欲產物。 $C_{25}H_{23}FN_3O_3$ ($M+H$)⁺之 LC-MS 計算值： $m/z = 432.2$ ；實驗值：432.2。

實例 40

[(2-(3-環己-1-烯-1-基-2-甲基苯基)-5-[(2-羥乙基)胺基]甲基)-1,3-苯并呿唑-6-基)氧基]乙腈



【0296】 此化合物使用如針對實例 39 所述類似的程序製備，在步驟 4 中用 2-環己-1-烯-1-基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (*Aldrich*, cat#650277) 置換(2-氟苯基)硼酸。將反應混合物用 MeOH 稀釋，隨後藉由製備型 HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA) 純化，以得到呈 TFA 鹽之所欲產物。 $C_{25}H_{28}N_3O_3$ (M+H)⁺之 LC-MS 計算值： m/z = 418.2；實驗值：418.2。

實例 A. PD-1/PD-L1 均勻時間解析螢光(Homogeneous Time-Resolved Fluorescence; HTRF)結合分析

【0297】 該分析係於具有 20 μ L 之最終體積的標準黑色 384 孔聚苯乙烯板中進行。首先將抑制劑連續稀釋於 DMSO 中，隨後添加至盤孔中，之後添加其他反應組分。DMSO 在分析中之最終濃度係 1%。該等分析係在 25°C 下於具有 0.05% Tween-20 及 0.1% BSA 之 PBS 緩衝液(pH 7.4)中進行。在 C 末端具有 His 標籤之重組人類 PD-L1 蛋白(19-238)係購自 AcroBiosystems (PD1-H5229)。在 C 末端具有 Fc 標

籤之重組人類 PD-1 蛋白(25-167)係購自 AcroBiosystems (PD1-H5257)。將 PD-L1 及 PD-1 蛋白稀釋於分析緩衝液中，且將 10 μ L 添加至盤孔中。將盤離心，且將蛋白質預培育 40 分鐘。培育之後添加 10 μ L 的 HTRF 偵測緩衝液，其補充有特異於 Fc 之鉋穴狀化合物標記的抗人類 IgG (PerkinElmer-AD0212) 及綴合至 SureLight®-Allophycocyanin (APC, PerkinElmer-AD0059H)之抗-His 抗體。離心之後，將板在 25°C 下培育 60 min，之後在 PHERAstar FS 板讀數器上讀取（665 nm/620 nm 比率）。分析中之最終濃度係 3 nM PD1、10 nM PD-L、1 nM 鉋抗-人類 IgG、及 20 nM 抗-His-Allophycocyanin。IC₅₀ 判定係藉由使用 GraphPad Prism 5.0 軟體擬合百分比控制活性之於抑制劑濃度之對數的曲線來進行。

【0298】 如實例 1 至 40 中所例示，本揭露之化合物顯示在下列範圍內之 IC₅₀ 值：+ = IC₅₀ $\leq$ 10 nM；++ = 10 nM < IC₅₀ $\leq$ 100 nM；+++ = 100 nM < IC₅₀ $\leq$ 1000 nM。

【0299】 實例 A 中所述的針對示例性化合物使用 PD-1/PD-L1 均勻時間解析螢光(HTRF)結合分析所獲得之資料提供於表 1 中。

表 1

實例	PD-1/PD-L1 HTRF IC ₅₀ (nM)
1	++
2	+++
3	++
4	++
5	++
6	++
7	++
8	+

實例	PD-1/PD-L1 HTRF IC ₅₀ (nM)
9	+++
10	++
11	+
12	+
13	++
14	+
15	++
16	+
17	++
18	+
19	+++
20	+++
21	++
22	++
23	++
24	++
25	+++
26	+
27	+
28	+
29	++
30	+
31	+
32	+
33	++
34	++
35	++
36	+
37	++
38	++
39	+
40	++

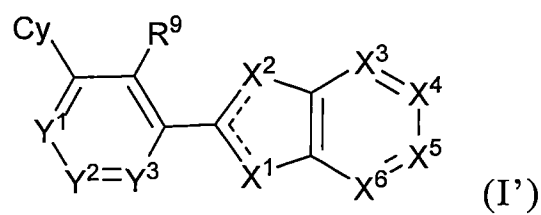
【0300】 除了本文描述之該等修改以外，本發明之各種修改對於所屬技術領域中具有通常知識者係顯而易見的。此等修改亦意欲落在隨附之請求項之範圍內。在本申請案中引用之各參考文獻（包括但不限於所有專利、專利申請案、及公開案）係以全文引用方式併入本文中。

【符號說明】

無。

申請專利範圍

1. 一種式(I')之化合物，



或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中：

X¹ 及 X² 之一者係 O 或 S，且 X¹ 及 X² 之另一者係 N、CR¹ 或 CR²；

X³ 係 N 或 CR³；

X⁴ 係 N 或 CR⁴；

X⁵ 係 N 或 CR⁵；

X⁶ 係 N 或 CR⁶；

X¹、X²、X³、X⁴、X⁵ 及 X⁶ 之至少一者係 N；

Y¹ 係 N 或 CR^{8a}；

Y² 係 N 或 CR^{8b}；

Y³ 係 N 或 CR^{8c}；

Cy 係 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 至 14 員雜芳基或 4 至 10 員雜環烷基，其等之各者係視情況地經 1、2、3、4 或 5 個經獨立地選擇的 R⁷ 取代基取代；

R¹、R²、R^{8a}、R^{8b} 及 R^{8c} 係各自獨立地選自 H、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、C₆₋₁₀ 芳基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、(5 至 10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基

-、(4 至 10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、鹵基、CN、OR¹⁰、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 鹵烷氧基、NH₂、-NHR¹⁰、-NR¹⁰R¹⁰、NHOR¹⁰、C(O)R¹⁰、C(O)NR¹⁰R¹⁰、C(O)OR¹⁰、OC(O)R¹⁰、OC(O)NR¹⁰R¹⁰、NR¹⁰C(O)R¹⁰、NR¹⁰C(O)OR¹⁰、NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰、C(=NR¹⁰)R¹⁰、C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹⁰、NR¹⁰C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹⁰、NR¹⁰S(O)R¹⁰、NR¹⁰S(O)₂R¹⁰、NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹⁰、S(O)R¹⁰、S(O)NR¹⁰R¹⁰、S(O)₂R¹⁰ 及 S(O)₂NR¹⁰R¹⁰，其中各 R¹⁰ 係獨立地選自 H、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、C₆₋₁₀ 芳基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、(5 至 10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-，其中 R¹、R²、R^{8a}、R^{8b}、R¹⁰ 及 R^{8c} 之該等 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、C₆₋₁₀ 芳基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、(5 至 10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-係各自視情況地經 1、2 或 3 個經獨立地選擇的 R^d 取代基取代；

R⁹ 係 Cl、Br、I、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 至 14 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5 至 14 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-、(4 至 10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、CN、NO₂、OR^{11a}、SR¹¹、NH₂、-NHR¹¹、-NR¹¹R¹¹、NHOR¹¹、C(O)R¹¹、C(O)NR¹¹R¹¹、C(O)OR¹¹、OC(O)R¹¹、OC(O)NR¹¹R¹¹、

$\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ ，其中 R^9 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5至14員雜芳基、4至10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5至14員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4至10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自視情況地經1、2或3個 R^b 取代基取代；

各 R^{11} 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5至10員雜芳基、4至10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5至10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4至10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^{11} 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5至10員雜芳基、4至10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5至10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4至10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自視情況地經1、2或3個經獨立地選擇的 R^b 取代基取代；

R^{11a} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5至10員雜芳基、4至10員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5至10員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4至10員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其等之各者係視情況地經1、2或3個經獨立地選擇的 R^b 取代基取代；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 係各自獨立地選自 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 14 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $NHOR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)NR^aR^a$ 、 NHR^a 、 NR^aR^a 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $C(=NR^a)R^a$ 、 $C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)NR^aR^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 及 $S(O)_2NR^aR^a$ ，其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 14 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自視情況地經 1、2、3 或 4 個 R^b 取代基取代，前提是 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 之至少一者非係 H；

或該 Cy 環上兩個相鄰的 R^7 取代基，連同其等所連接的原子一起，形成稠合的苯環、稠合的 5 至 7 員雜環烷基環、稠合的 5 或 6 員雜芳基環或稠合的 C_{5-6} 環烷基環，其中該稠合的 5 至 7 員雜環烷基環及稠合的 5 或 6 員雜芳基環各自具有 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之作為環員的雜原子，且其中該等稠合的苯環、稠合的 5 至 7 員雜環烷基環、稠合的 5 或 6 員雜芳基環及稠合的 C_{5-6} 環烷基環係各自視情況地經 1、2 或 3 個經獨立地選擇的 R^b 取代基取代；

各 R^a 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^a 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自視情況地經 1、2、3、4 或 5 個 R^d 取代基取代；

各 R^d 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、CN、 NH_2 、 $NHOR^e$ 、 OR^e 、 SR^e 、 $C(O)R^e$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $C(O)OR^e$ 、 $OC(O)R^e$ 、 $OC(O)NR^eR^e$ 、 NHR^e 、 NR^eR^e 、 $NR^eC(O)R^e$ 、 $NR^eC(O)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(O)OR^e$ 、 $C(=NR^e)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$ 、 $S(O)R^e$ 、 $S(O)NR^eR^e$ 、 $S(O)_2R^e$ 、 $NR^eS(O)_2R^e$ 、 $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ 及 $S(O)_2NR^eR^e$ ，其中 R^d 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自視情況地經 1 至 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

各 R^b 取代基係獨立地選自鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、 CN 、 OH 、 NH_2 、 NO_2 、 $NHOR^c$ 、 OR^c 、 SR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 $C(=NR^c)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$ 、 NHR^c 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $NR^cS(O)R^c$ 、 $NR^cS(O)_2R^c$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 及 $S(O)_2NR^cR^c$ ；其中 R^b 之該等 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自進一步視情況地經 1 至 3 個經獨立地選擇的 R^d 取代基取代；

各 R^c 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^c 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自視情況地經 1、2、3、4 或 5 個 R^f 取代基取代，該等

R^f 取代基獨立地選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、鹵基、CN、 $NHOR^g$ 、 OR^g 、 SR^g 、 $C(O)R^g$ 、 $C(O)NR^gR^g$ 、 $C(O)OR^g$ 、 $OC(O)R^g$ 、 $OC(O)NR^gR^g$ 、 NHR^g 、 NR^gR^g 、 $NR^gC(O)R^g$ 、 $NR^gC(O)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(O)OR^g$ 、 $C(=NR^g)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$ 、 $S(O)R^g$ 、 $S(O)NR^gR^g$ 、 $S(O)_2R^g$ 、 $NR^gS(O)_2R^g$ 、 $NR^gS(O)_2NR^gR^g$ 及 $S(O)_2NR^gR^g$ ；其中 R^f 之該等 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自視情況地經 1、2、3、4 或 5 個 R^n 取代基取代，該等 R^n 取代基獨立地選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基、CN、 R^o 、 $NHOR^o$ 、 OR^o 、 SR^o 、 $C(O)R^o$ 、 $C(O)NR^oR^o$ 、 $C(O)OR^o$ 、 $OC(O)R^o$ 、 $OC(O)NR^oR^o$ 、 NHR^o 、 NR^oR^o 、 $NR^oC(O)R^o$ 、 $NR^oC(O)NR^oR^o$ 、 $NR^oC(O)OR^o$ 、 $C(=NR^o)NR^oR^o$ 、 $NR^oC(=NR^o)NR^oR^o$ 、 $S(O)R^o$ 、 $S(O)NR^oR^o$ 、 $S(O)_2R^o$ 、 $NR^oS(O)_2R^o$ 、 $NR^oS(O)_2NR^oR^o$ 及 $S(O)_2NR^oR^o$ ；

各 R^g 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^g 之該等

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自視情況地經 1 至 3 個 R^p 取代基取代，該等 R^p 取代基獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、鹵基、CN、 $NHOR^r$ 、 OR^r 、 SR^r 、 $C(O)R^r$ 、 $C(O)NR^rR^r$ 、 $C(O)OR^r$ 、 $OC(O)R^r$ 、 $OC(O)NR^rR^r$ 、 NHR^r 、 NR^rR^r 、 $NR^rC(O)R^r$ 、 $NR^rC(O)NR^rR^r$ 、 $NR^rC(O)OR^r$ 、 $C(=NR^r)NR^rR^r$ 、 $NR^rC(=NR^r)NR^rR^r$ 、 $NR^rC(=NOH)NR^rR^r$ 、 $NR^rC(=NCN)NR^rR^r$ 、 $S(O)R^r$ 、 $S(O)NR^rR^r$ 、 $S(O)_2R^r$ 、 $NR^rS(O)_2R^r$ 、 $NR^rS(O)_2NR^rR^r$ 及 $S(O)_2NR^rR^r$ ，其中 R^p 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係視情況地經 1、2 或 3 個 R^q 取代基取代；

或任何兩個 R^a 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6、7、8、9 或 10 員雜環烷基，該雜環烷基視情況地經 1、2 或 3 個 R^h 取代基取代，該等 R^h 取代基獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 6 員雜芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 6 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至

7 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、鹵基、CN、ORⁱ、SRⁱ、NHORⁱ、C(O)Rⁱ、C(O)NRⁱRⁱ、C(O)ORⁱ、OC(O)Rⁱ、OC(O)NRⁱRⁱ、NHRⁱ、NRⁱRⁱ、NRⁱC(O)Rⁱ、NRⁱC(O)NRⁱRⁱ、NRⁱC(O)ORⁱ、C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ、NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ、S(O)Rⁱ、S(O)NRⁱRⁱ、S(O)₂Rⁱ、NRⁱS(O)₂Rⁱ、NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ 及 S(O)₂NRⁱRⁱ，其中 R^h 之該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 7 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5 至 6 員雜芳基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5 至 6 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4 至 7 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-係各自進一步視情況地經 1、2 或 3 個 R^j 取代基取代，該等 R^j 取代基係獨立地選自 C₃₋₆ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5 或 6 員雜芳基、4 至 7 員雜環烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、鹵基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、CN、NHOR^k、OR^k、SR^k、C(O)R^k、C(O)NR^kR^k、C(O)OR^k、OC(O)R^k、OC(O)NR^kR^k、NHR^k、NR^kR^k、NR^kC(O)R^k、NR^kC(O)NR^kR^k、NR^kC(O)OR^k、C(=NR^k)NR^kR^k、NR^kC(=NR^k)NR^kR^k、S(O)R^k、S(O)NR^kR^k、S(O)₂R^k、NR^kS(O)₂R^k、NR^kS(O)₂NR^kR^k 及 S(O)₂NR^kR^k，其中 R^j 之該等 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5 或 6 員雜芳基、4 至 6 員雜環烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 鹵烷基及 C₁₋₄ 鹵烷氧基係各自視情況地經 1、2 或 3 個經獨立地選擇的 R^q 取代基取代；或連接至該 4 至 10 員雜環烷基之相同碳原子的兩個 R^h 基團連同其等所連接之該碳原子一起形成 C₃₋₆ 環烷基或 4 至 6

員雜環烷基，該 4 至 6 員雜環烷基具有 1 至 2 個選自 O、N 及 S 作為環員之雜原子；

或任何兩個 R^e 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況地經 1、2 或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

或任何兩個 R^e 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況地經 1、2 或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

或任何兩個 R^g 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況地經 1、2 或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

或任何兩個 R^i 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況地經 1、2 或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

或任何兩個 R^k 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況地經 1、2 或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

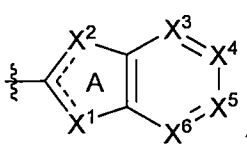
或任何兩個 R^o 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況地經 1、2 或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

各 R^e 、 R^i 、 R^k 、 R^o 或 R^p 係獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 或 6 員雜芳基、4 至 7 員雜環烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、

C₂₋₄ 烯基及 C₂₋₄ 炔基，其中 R^e、Rⁱ、R^k、R^o 或 R^p 之該等 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5 或 6 員雜芳基、4 至 7 員雜環烷基、C₂₋₄ 烯基及 C₂₋₄ 炔基係各自視情況地經 1、2 或 3 個 R^q 取代基取代；

各 R^q 係獨立地選自 OH、CN、-COOH、NH₂、鹵基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、苯基、5 至 6 員雜芳基、4 至 6 員雜環烷基、C₃₋₆ 環烷基、NHR¹²、NR¹²R¹² 及 C₁₋₄ 鹵烷氧基，其中 R^q 之該等 C₁₋₆ 烷基、苯基、C₃₋₆ 環烷基、4 至 6 員雜環烷基及 5 至 6 員雜芳基係各自視情況地經鹵基、OH、CN、-COOH、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 鹵烷氧基、苯基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 6 員雜環烷基取代，且各 R¹² 獨立地係 C₁₋₆ 烷基；

====係單鍵或維持環 A 具芳香性之雙鍵；



當式(I') 中之部分 係經 1 至 3 個獨立地選自甲基、乙基、異丙基、甲氧基、Cl、Br 及苯基之取代基取代的 2-苯并嘔唑基時，Cy 非係經-COOH、-C(O)NH₂、-C(O)OC₁₋₂ 烷基或-C(O)Cl 取代之 4H-1,2,4-三唑-4-基、5-甲基-2-苯并嘔唑基或 2-側氧基吡咯啶基；且

該化合物並非 1-[3-(6-氯-2-苯并嘔唑基)-5-(3,5-二甲基苯基)-4-吡啶基]-4-哌啶胺。

2. 如請求項 1 之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中：

X^1 及 X^2 之一者係 O 或 S，且 X^1 及 X^2 之另一者係 N、 CR^1 或 CR^2 ；

X^3 係 N 或 CR^3 ；

X^4 係 N 或 CR^4 ；

X^5 係 N 或 CR^5 ；

X^6 係 N 或 CR^6 ；

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 及 X^6 之至少一者係 N；

Y^1 係 N 或 CR^{8a} ；

Y^2 係 N 或 CR^{8b} ；

Y^3 係 N 或 CR^{8c} ；

Cy 係 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 14 員雜芳基或 4 至 10 員雜環烷基，其等之各者係視情況地經 1、2、3、4 或 5 個經獨立地選擇的 R^7 取代基取代；

R^1 、 R^2 、 R^{8a} 、 R^{8b} 及 R^{8c} 係獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、鹵基、CN、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 NH_2 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $NHOR^{10}$ 、 $C(O)R^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(O)OR^{10}$ 、 $OC(O)R^{10}$ 、 $OC(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)OR^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(=NR^{10})R^{10}$ 、 $C(=NR^{10})NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(=NR^{10})NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}S(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、

$\text{NR}^{10}\text{S(O)}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $\text{S(O)}\text{R}^{10}$ 、 $\text{S(O)}\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ ，其中各 R^{10} 獨立地係 H 或 C_{1-4} 烷基，該 C_{1-4} 烷基視情況地經 1 或 2 個獨立地選自鹵基、OH、CN 及 C_{1-4} 烷氧基之取代基取代，且其中 R^1 、 R^2 、 R^{8a} 、 R^{8b} 或 R^{8c} 之該等 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基、 C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基係視情況地經 1 或 2 個獨立地選自鹵基、OH、CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基之取代基取代；

R^9 係 C_{1-4} 烷基、Cl、Br、CN、環丙基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 NH_2 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 NHOR^{11} 、 $\text{C(O)}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C(O)}\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C(O)}\text{OR}^{11}$ 、 $\text{OC(O)}\text{R}^{11}$ 、 $\text{OC(O)}\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C(O)}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C(O)}\text{OR}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C(O)}\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C(=NR}^{11})\text{R}^{11}$ 、 $\text{C(=NR}^{11})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C(=NR}^{11})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S(O)}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S(O)}_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S(O)}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S(O)}\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{11}$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ ，其中 R^9 之該等 C_{1-4} 烷基、環丙基、 C_{2-4} 炔基及 C_{1-4} 烷氧基係各自視情況地經 1 或 2 個鹵基、OH、CN 或 OCH_3 取代基取代，且各 R^{11} 係獨立地 H 或視情況地經 1 或 2 個鹵基、OH、CN 或 OCH_3 取代的 C_{1-4} 烷基；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 係各自獨立地選自 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 14 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 NHOR^a 、

$C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)NR^aR^a$ 、 NHR^a 、 NR^aR^a 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $C(=NR^a)R^a$ 、 $C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)NR^aR^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 及 $S(O)_2NR^aR^a$ ，其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 14 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自視情況地經 1、2、3 或 4 個 R^b 取代基取代，前提是 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 之至少一者非係 H；

或該 Cy 環上兩個相鄰的 R^7 取代基，連同其等所連接的原子一起，形成稠合的苯環、稠合的 5 至 7 員雜環烷基環、稠合的 5 或 6 員雜芳基環或稠合的 C_{5-6} 環烷基環，其中該稠合的 5 至 7 員雜環烷基環及稠合的 5 或 6 員雜芳基環各自具有 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之作為環員的雜原子，且其中該等稠合的苯環、稠合的 5 至 7 員雜環烷基環、稠合的 5 或 6 員雜芳基環及稠合的 C_{5-6} 環烷基環係各自視情況地經 1 或 2 個經獨立地選擇的 R^b 取代基取代；

各 R^a 係獨立地選自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^a 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5

至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自視情況地經 1、2、3、4 或 5 個 R^d 取代基取代；

各 R^d 係獨立地選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、CN、 NH_2 、 $NHOR^e$ 、 OR^e 、 SR^e 、 $C(O)R^e$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $C(O)OR^e$ 、 $OC(O)R^e$ 、 $OC(O)NR^eR^e$ 、 NHR^e 、 NR^eR^e 、 $NR^eC(O)R^e$ 、 $NR^eC(O)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(O)OR^e$ 、 $C(=NR^e)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$ 、 $S(O)R^e$ 、 $S(O)NR^eR^e$ 、 $S(O)_2R^e$ 、 $NR^eS(O)_2R^e$ 、 $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ 及 $S(O)_2NR^eR^e$ ，其中 R^d 之該等 C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基及 4 至 10 員雜環烷基係各自進一步視情況地經 1 至 3 個經獨立地選擇的 R^q 取代基取代；

各 R^b 取代基係獨立地選自鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、CN、OH、 NH_2 、 NO_2 、 $NHOR^c$ 、 OR^c 、 SR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 $C(=NR^c)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$ 、 NHR^c 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $NR^cS(O)R^c$ 、 $NR^cS(O)_2R^c$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 及 $S(O)_2NR^cR^c$ ；其中 R^b 之該等 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至

10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自進一步視情況地經 1 至 3 個經獨立地選擇的 R^d 取代基取代；

各 R^c 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^c 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自視情況地經 1、2、3、4 或 5 個 R^f 取代基取代，該等 R^f 取代基獨立地選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、鹵基、CN、 $NHOR^g$ 、 OR^g 、 SR^g 、 $C(O)R^g$ 、 $C(O)NR^gR^g$ 、 $C(O)OR^g$ 、 $OC(O)R^g$ 、 $OC(O)NR^gR^g$ 、 NHR^g 、 NR^gR^g 、 $NR^gC(O)R^g$ 、 $NR^gC(O)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(O)OR^g$ 、 $C(=NR^g)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$ 、 $S(O)R^g$ 、 $S(O)NR^gR^g$ 、 $S(O)_2R^g$ 、 $NR^gS(O)_2R^g$ 、 $NR^gS(O)_2NR^gR^g$ 及 $S(O)_2NR^gR^g$ ；其中 R^f 之該等 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環

烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自視情況地經 1、2、3、4 或 5 個 R^n 取代基取代，該等 R^n 取代基獨立地選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基、CN、 R^o 、 $NHOR^o$ 、 OR^o 、 SR^o 、 $C(O)R^o$ 、 $C(O)NR^oR^o$ 、 $C(O)OR^o$ 、 $OC(O)R^o$ 、 $OC(O)NR^oR^o$ 、 NHR^o 、 NR^oR^o 、 $NR^oC(O)R^o$ 、 $NR^oC(O)NR^oR^o$ 、 $NR^oC(O)OR^o$ 、 $C(=NR^o)NR^oR^o$ 、 $NR^oC(=NR^o)NR^oR^o$ 、 $S(O)R^o$ 、 $S(O)NR^oR^o$ 、 $S(O)_2R^o$ 、 $NR^oS(O)_2R^o$ 、 $NR^oS(O)_2NR^oR^o$ 及 $S(O)_2NR^oR^o$ ；

各 R^g 係獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^g 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自視情況地經 1 至 3 個經獨立地選擇的 R^p 取代基取代；

或任何兩個 R^a 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6、7、8、9 或 10 員雜環烷基，該雜環烷基視情況地經 1、2 或 3 個 R^h 取代基取代，該等 R^h 取代基獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 7 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 6 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 6 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 7 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵基、CN、 OR^i 、 SR^i 、

NHOR^i 、 C(O)R^i 、 $\text{C(O)NR}^i\text{R}^i$ 、 C(O)OR^i 、 OC(O)R^i 、
 $\text{OC(O)NR}^i\text{R}^i$ 、 NHR^i 、 NR^iR^i 、 $\text{NR}^i\text{C(O)R}^i$ 、 $\text{NR}^i\text{C(O)NR}^i\text{R}^i$ 、
 $\text{NR}^i\text{C(O)OR}^i$ 、 $\text{C(=NR}^i\text{)NR}^i\text{R}^i$ 、 $\text{NR}^i\text{C(=NR}^i\text{)NR}^i\text{R}^i$ 、 S(O)R^i 、
 $\text{S(O)NR}^i\text{R}^i$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^i$ 、 $\text{NR}^i\text{S(O)}_2\text{R}^i$ 、 $\text{NR}^i\text{S(O)}_2\text{NR}^i\text{R}^i$ 及
 $\text{S(O)}_2\text{NR}^i\text{R}^i$ ，其中 R^h 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、4 至 7 員雜環
 烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 6 員雜芳基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 6
 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4 至 7 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自進一步
 視情況地經 1、2 或 3 個 R^j 取代基取代，該等 R^j 取代基係獨立地選
 自 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 或 6 員雜芳基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、
 鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 CN 、 NHOR^k 、 OR^k 、 SR^k 、
 C(O)R^k 、 $\text{C(O)NR}^k\text{R}^k$ 、 C(O)OR^k 、 OC(O)R^k 、 $\text{OC(O)NR}^k\text{R}^k$ 、
 NHR^k 、 NR^kR^k 、 $\text{NR}^k\text{C(O)R}^k$ 、 $\text{NR}^k\text{C(O)NR}^k\text{R}^k$ 、 $\text{NR}^k\text{C(O)OR}^k$ 、
 $\text{C(=NR}^k\text{)NR}^k\text{R}^k$ 、 $\text{NR}^k\text{C(=NR}^k\text{)NR}^k\text{R}^k$ 、 S(O)R^k 、 $\text{S(O)NR}^k\text{R}^k$ 、
 $\text{S(O)}_2\text{R}^k$ 、 $\text{NR}^k\text{S(O)}_2\text{R}^k$ 、 $\text{NR}^k\text{S(O)}_2\text{NR}^k\text{R}^k$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^k\text{R}^k$ ；或連接至
 該 4 至 10 員雜環烷基之相同碳原子的兩個 R^h 基團連同其等所連接
 之該碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基或 4 至 6 員雜環烷基，該 4 至 6 員
 雜環烷基具有 1 至 2 個選自 O、N 及 S 作為環員之雜原子；

或任何兩個 R^c 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、
 6 或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況地經 1、2 或 3 個經獨立地選
 擇的 R^h 取代基取代；

或任何兩個 R^e 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況地經 1、2 或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

或任何兩個 R^g 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況地經 1、2 或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

或任何兩個 R^i 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況地經 1、2 或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

或任何兩個 R^k 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況地經 1、2 或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

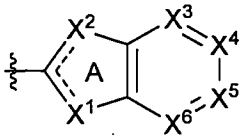
或任何兩個 R^o 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況地經 1、2 或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

各 R^e 、 R^i 、 R^k 、 R^o 或 R^p 係獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 或 6 員雜芳基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中 R^e 、 R^i 、 R^k 、 R^o 或 R^p 之該等 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 或 6 員雜芳基、 C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基係各自視情況地經 1、2 或 3 個 R^q 取代基取代；

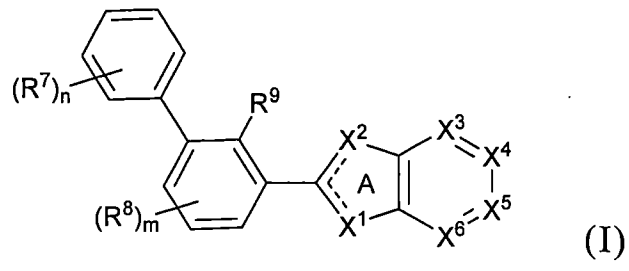
各 R^q 係獨立地選自 OH、CN、-COOH、 NH_2 、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、苯基、5 至 6 員雜芳基、 C_{3-6} 環烷

基、 NHR^{12} 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 及 C_{1-4} 鹵烷氧基，其中 R^q 之該等 C_{1-4} 烷基、苯基及 5 至 6 員雜芳基係各自視情況地經 OH 、 CN 、 $-\text{COOH}$ 、 NH_2 、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷基及 4 至 6 員雜環烷基取代，且各 R^{12} 獨立地係 C_{1-6} 烷基；

====係單鍵或維持環 A 具芳香性之雙鍵；且

當式(I') 中之部分  係經 1 至 3 個獨立地選自甲基、乙基、異丙基、甲氧基、 Cl 、 Br 及苯基之取代基取代的 2-苯并嘔唑基時，Cy 非係經 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-2}$ 烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ 取代之 4H-1,2,4-三唑-4-基、5-甲基-2-苯并嘔唑基或 2-側氧基吡咯啶基。

- 3. 如請求項 1 之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 Cy 係視情況地經 1、2、3、4 或 5 個 R^7 取代基取代之苯基。
- 4. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其具有式(I)：



或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中：

X^1 及 X^2 之一者係 O 或 S ，且 X^1 及 X^2 之另一者係 N 、 CR^1 或 CR^2 ；

X^3 係 N 或 CR^3 ；

X^4 係 N 或 CR^4 ;

X^5 係 N 或 CR^5 ;

X^6 係 N 或 CR^6 ;

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 及 X^6 之至少一者係 N ;

R^1 、 R^2 及 R^8 係各自獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、鹵基、CN、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 NH_2 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $NHOR^{10}$ 、 $C(O)R^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(O)OR^{10}$ 、 $OC(O)R^{10}$ 、 $OC(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)OR^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(=NR^{10})R^{10}$ 、 $C(=NR^{10})NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(=NR^{10})NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}S(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)R^{10}$ 、 $S(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 及 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ ，其中各 R^{10} 係獨立地 H 或視情況地經 1 或 2 個獨立地選自鹵基、OH、CN 及 C_{1-4} 烷氧基之取代基取代之 C_{1-4} 烷基，且其中 R^1 、 R^2 或 R^8 之該等 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基、 C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基係各自視情況地經 1 或 2 個獨立地選自鹵基、OH、CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基之取代基取代；

R^9 係 C_{1-4} 烷基、Cl、Br、CN、環丙基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 NH_2 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $NHOR^{11}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $OC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $C(=NR^{11})R^{11}$ 、 $C(=NR^{11})NR^{11}R^{11}$ 、 $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{11}$ 、 $NR^{11}S(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}S(O)_2R^{11}$ 、

$\text{NR}^{11}\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S(O)}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S(O)}\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{11}$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ ，其中各 R^{11} 係獨立地 H 或視情況地經 1 或 2 個鹵基、OH、CN 或 OCH_3 取代的 C_{1-4} 烷基；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 係各自獨立地選自 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 14 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 NHOR^a 、 $\text{C(O)}\text{R}^a$ 、 $\text{C(O)}\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $\text{C(O)}\text{OR}^a$ 、 $\text{OC(O)}\text{R}^a$ 、 $\text{OC(O)}\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 NHR^a 、 NR^aR^a 、 $\text{NR}^a\text{C(O)}\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C(O)}\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C(O)}\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $\text{C(=NR}^a\text{)}\text{R}^a$ 、 $\text{C(=NR}^a\text{)}\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C(=NR}^a\text{)}\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S(O)}\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $\text{S(O)}\text{R}^a$ 、 $\text{S(O)}\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^a$ 及 $\text{S(O)}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ，其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 14 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 14 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自視情況地經 1、2、3 或 4 個 R^b 取代基取代，前提是 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 之至少一者非係 H；

或該苯環上兩個相鄰的 R^7 取代基，連同其等所連接的碳原子一起，形成稠合的苯環、稠合的 5 至 7 員雜環烷基環、稠合的 5 或 6 員雜芳基環或稠合的 C_{5-6} 環烷基環，其中該稠合的 5 至 7 員雜環烷基環及稠合的 5 或 6 員雜芳基環各自具有 1 至 4 個選自 N、O 及 S

之作為環員的雜原子，且其中該等稠合的苯環、稠合的 5 至 7 員雜環烷基環、稠合的 5 或 6 員雜芳基環及稠合的 C₅₋₆ 環烷基環係各自視情況地經 1 或 2 個經獨立地選擇的 R^q 取代基取代；

各 R^a 係獨立地選自 H、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-，其中 R^a 之該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-係各自視情況地經 1、2、3、4 或 5 個 R^d 取代基取代；

各 R^d 係獨立地選自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、鹵基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 10 員雜環烷基、CN、NH₂、NHOR^e、OR^e、SR^e、C(O)R^e、C(O)NR^eR^e、C(O)OR^e、OC(O)R^e、OC(O)NR^eR^e、NHR^e、NR^eR^e、NR^eC(O)R^e、NR^eC(O)NR^eR^e、NR^eC(O)OR^e、C(=NR^e)NR^eR^e、NR^eC(=NR^e)NR^eR^e、S(O)R^e、S(O)NR^eR^e、S(O)₂R^e、NR^eS(O)₂R^e、NR^eS(O)₂NR^eR^e及 S(O)₂NR^eR^e，其中 R^d 之該等 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基及 4 至 10 員雜環烷基係各自進一步視情況地經 1 至 3 個經獨立地選擇的 R^q 取代基取代；

各 R^b 取代基係獨立地選自鹵基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 鹵烷氧基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員

雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、 CN 、 OH 、 NH_2 、 NO_2 、 $NHOR^c$ 、 OR^c 、 SR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 $C(=NR^c)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$ 、 NHR^c 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $NR^cS(O)R^c$ 、 $NR^cS(O)_2R^c$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 及 $S(O)_2NR^cR^c$ ；其中 R^b 之該等 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自進一步視情況地經 1 至 3 個經獨立地選擇的 R^d 取代基取代；

各 R^c 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^c 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自視情況地經 1、2、3、4 或 5 個 R^f 取代基取代，該等 R^f 取代基獨立地選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、

C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-、(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-、鹵基、 CN 、 $NHOR^g$ 、 OR^g 、 SR^g 、 $C(O)R^g$ 、 $C(O)NR^gR^g$ 、 $C(O)OR^g$ 、 $OC(O)R^g$ 、 $OC(O)NR^gR^g$ 、 NHR^g 、 NR^gR^g 、 $NR^gC(O)R^g$ 、 $NR^gC(O)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(O)OR^g$ 、 $C(=NR^g)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$ 、 $S(O)R^g$ 、 $S(O)NR^gR^g$ 、 $S(O)_2R^g$ 、 $NR^gS(O)_2R^g$ 、 $NR^gS(O)_2NR^gR^g$ 及 $S(O)_2NR^gR^g$ ；其中 R^f 之該等 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-係各自視情況地經 1、2、3、4 或 5 個 R^n 取代基取代，該等 R^n 取代基獨立地選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵基、 CN 、 R^o 、 $NHOR^o$ 、 OR^o 、 SR^o 、 $C(O)R^o$ 、 $C(O)NR^oR^o$ 、 $C(O)OR^o$ 、 $OC(O)R^o$ 、 $OC(O)NR^oR^o$ 、 NHR^o 、 NR^oR^o 、 $NR^oC(O)R^o$ 、 $NR^oC(O)NR^oR^o$ 、 $NR^oC(O)OR^o$ 、 $C(=NR^o)NR^oR^o$ 、 $NR^oC(=NR^o)NR^oR^o$ 、 $S(O)R^o$ 、 $S(O)NR^oR^o$ 、 $S(O)_2R^o$ 、 $NR^oS(O)_2R^o$ 、 $NR^oS(O)_2NR^oR^o$ 及 $S(O)_2NR^oR^o$ ；

各 R^g 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-4} 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-4} 烷基-，其中 R^g 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基-

C₁₋₄ 烷基-、(5 至 10 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-係各自視情況地經 1 至 3 個經獨立地選擇的 R^p 取代基取代；

或任何兩個 R^a 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6、7、8、9 或 10 員雜環烷基，該雜環烷基視情況地經 1、2 或 3 個 R^h 取代基取代，該等 R^h 取代基獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 7 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5 至 6 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5 至 6 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-、(4 至 7 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₆ 鹵烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、鹵基、CN、ORⁱ、SRⁱ、NHORⁱ、C(O)Rⁱ、C(O)NRⁱRⁱ、C(O)ORⁱ、OC(O)Rⁱ、OC(O)NRⁱRⁱ、NHRⁱ、NRⁱRⁱ、NRⁱC(O)Rⁱ、NRⁱC(O)NRⁱRⁱ、NRⁱC(O)ORⁱ、C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ、NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ、S(O)Rⁱ、S(O)NRⁱRⁱ、S(O)₂Rⁱ、NRⁱS(O)₂Rⁱ、NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ 及 S(O)₂NRⁱRⁱ，其中 R^h 之該等 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、4 至 7 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5 至 6 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5 至 6 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4 至 7 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-係各自進一步視情況地經 1、2 或 3 個 R^j 取代基取代，該等 R^j 取代基係獨立地選自 C₃₋₆ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5 或 6 員雜芳基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、鹵基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、CN、NHOR^k、OR^k、SR^k、C(O)R^k、C(O)NR^kR^k、C(O)OR^k、OC(O)R^k、OC(O)NR^kR^k、NHR^k、NR^kR^k、NR^kC(O)R^k、NR^kC(O)NR^kR^k、NR^kC(O)OR^k、C(=NR^k)NR^kR^k、NR^kC(=NR^k)NR^kR^k、S(O)R^k、S(O)NR^kR^k、S(O)₂R^k、NR^kS(O)₂R^k、NR^kS(O)₂NR^kR^k 及 S(O)₂NR^kR^k；或連接至

該 4 至 10 員雜環烷基之相同碳原子的兩個 R^h 基團連同其等所連接之該碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基或 4 至 6 員雜環烷基，該 4 至 6 員雜環烷基具有 1 至 2 個選自 O、N 及 S 作為環員之雜原子；

或任何兩個 R^e 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況地經 1、2 或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

或任何兩個 R^e 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況地經 1、2 或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

或任何兩個 R^g 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況地經 1、2 或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

或任何兩個 R^i 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況地經 1、2 或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

或任何兩個 R^k 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況地經 1、2 或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；

或任何兩個 R^o 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況地經 1、2 或 3 個經獨立地選擇的 R^h 取代基取代；且

各 R^e 、 R^i 、 R^k 、 R^o 或 R^p 係獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 或 6 員雜芳基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中 R^e 、 R^i 、 R^k 、 R^o 或 R^p 之該等 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5 或 6 員雜芳基、 C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基係各自視情況地經 1、2 或 3 個 R^q 取代基取代；

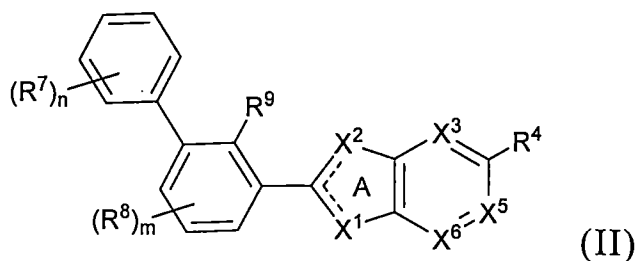
各 R^q 係獨立地選自 OH、CN、 $-COOH$ 、 NH_2 、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、苯基、5 至 6 員雜芳基、 C_{3-6} 環烷基、 NHR^{12} 、 $NR^{12}R^{12}$ 及 C_{1-4} 鹵烷氧基，其中 R^q 之該等 C_{1-4} 烷基、苯基及 5 至 6 員雜芳基係各自視情況地經 OH、CN、 $-COOH$ 、 NH_2 、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷基及 4 至 6 員雜環烷基取代，且各 R^{12} 獨立地係 C_{1-6} 烷基；

-----係單鍵或維持環 A 具芳香性之雙鍵；

下標 n 係 1、2、3、4 或 5 之整數；且

下標 m 係 1、2 或 3 之整數。

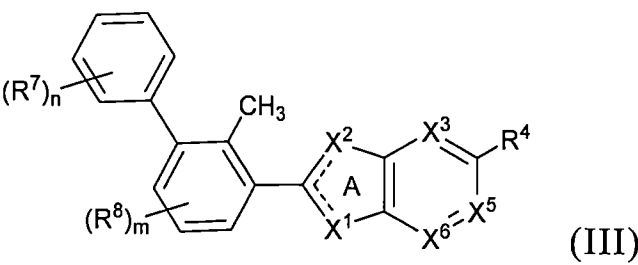
5. 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其具有式(II)：



其中 R^4 係鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 14 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、(5 至

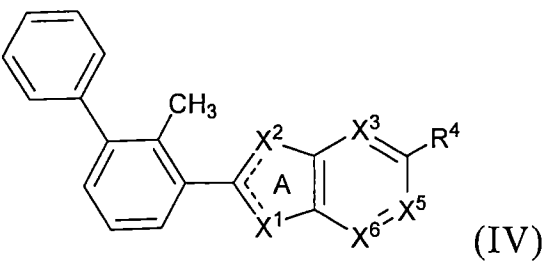
14 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-、(4 至 10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-、CN、NO₂、OR^a、SR^a、NHOR^a、C(O)R^a、C(O)NR^aR^a、C(O)OR^a、OC(O)R^a、OC(O)NR^aR^a、NHR^a、NR^aR^a、NR^aC(O)R^a、NR^aC(O)OR^a、NR^aC(O)NR^aR^a、C(=NR^a)R^a、C(=NR^a)NR^aR^a、NR^aC(=NR^a)NR^aR^a、NR^aS(O)R^a、NR^aS(O)₂R^a、NR^aS(O)₂NR^aR^a、S(O)R^a、S(O)NR^aR^a、S(O)₂R^a及 S(O)₂NR^aR^a，其中 R¹ 之該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 至 14 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、(5 至 14 員雜芳基)-C₁₋₄ 烷基-及(4 至 10 員雜環烷基)-C₁₋₄ 烷基-係各自視情況地經 1、2、3 或 4 個 R^b 取代基取代；或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物。

6. 如請求項 1 至 5 中任一項之化合物，其具有式(III)：



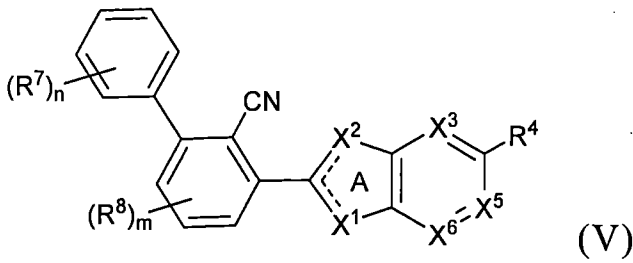
或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物。

7. 如請求項 1 至 6 中任一項之化合物，其具有式(IV)：



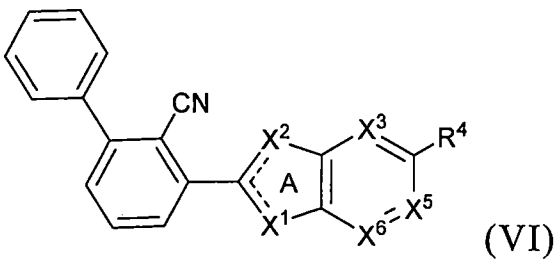
或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物。

8. 如請求項 1 至 5 中任一項之化合物，其具有式(V)：



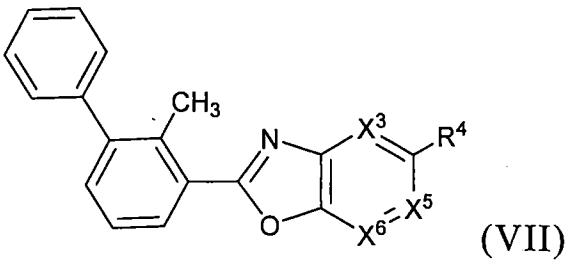
或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物。

9. 如請求項 1 至 5 中任一項之化合物，其具有式(VI)：



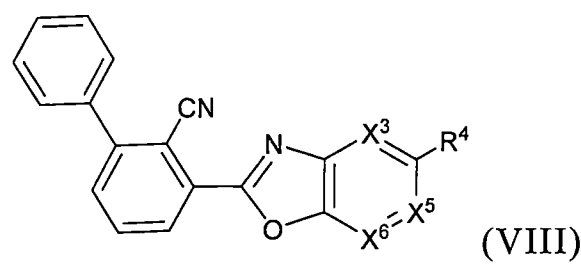
或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物。

10. 如請求項 1 至 5 中任一項之化合物，其具有式(VII)：



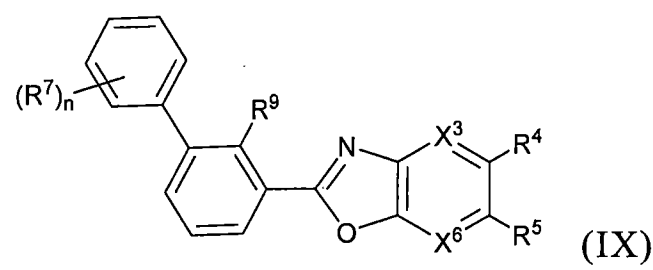
或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物。

11. 如請求項 1 至 5 中任一項之化合物，其具有式(VIII)：



或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物。

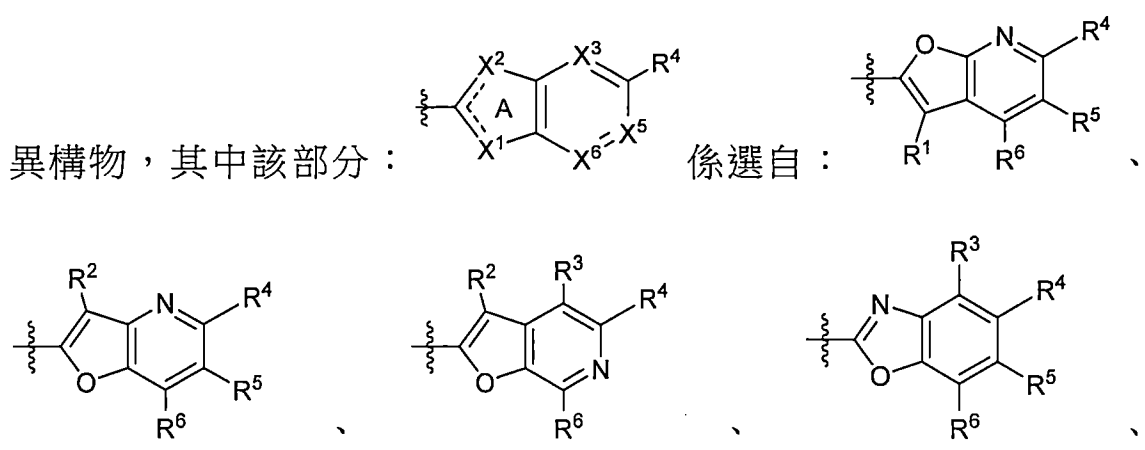
12. 如請求項 1 至 5 中任一項之化合物，其具有式(IX)：

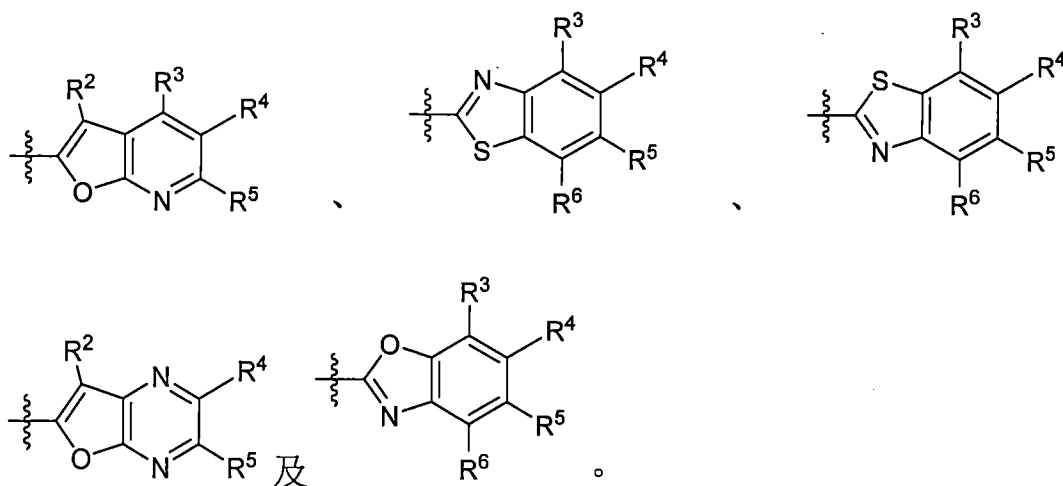


或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中

R⁹ 係 CH₃ 或 CN。

13. 如請求項 1 至 9 中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或立體





14. 如請求項 1 至 13 中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中當存在 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^5 時，各自係 H。
15. 如請求項 1 至 14 中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 R^3 及 R^5 各自係 H。
16. 如請求項 1 至 15 中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 R^4 及 R^6 各自係 H。
17. 如請求項 1 至 9 中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 X^1 係 CH， X^2 係 O， X^3 係 N，且 X^5 及 X^6 各自係 CH。
18. 如請求項 1 至 9 中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 X^1 係 O， X^2 係 CH， X^3 係 N， X^5 係 CH，且 X^6 係 CR^6 。
19. 如請求項 1 至 9 中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 X^1 係 O， X^2 係 CH， X^3 係 CH， X^5 係 N，且 X^6 係 CR^6 。

20. 如請求項 1 至 9 中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 X^1 係 O， X^2 係 N， X^3 係 CH， X^5 係 CH，且 X^6 係 CR^6 。
21. 如請求項 1 至 9 中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 X^1 係 O， X^2 係 CH， X^3 係 CH， X^5 係 CH，且 X^6 係 N。
22. 如請求項 1 至 9 中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 X^1 係 S， X^2 係 N， X^3 係 CH， X^5 係 CH，且 X^6 係 CR^6 。
23. 如請求項 1 至 9 中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 X^1 係 N， X^2 係 S， X^3 係 CH， X^5 係 CH，且 X^6 係 CR^6 。
24. 如請求項 1 至 9 中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 X^1 係 O， X^2 係 CH， X^3 係 CH， X^5 係 CH，且 X^6 係 N。
25. 如請求項 1 至 9 中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 X^1 係 O， X^2 係 N， X^3 係 CH，且 X^6 係 CR^6 。
26. 如請求項 1 至 9 中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 X^2 係 O， X^1 係 N， X^3 係 CH，且 X^6 係 CR^6 。
27. 如請求項 1 至 9 中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 X^1 係 O， X^2 係 N， X^3 係 CH， X^5 係 N，且 X^6 係 CR^6 。

28. 如請求項 1 至 9 中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 X^1 係 O 或 S，且 X^2 係 N 或 CR^2 。
29. 如請求項 1 至 9 中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 X^2 係 O 或 S，且 X^1 係 N 或 CR^1 。
30. 如請求項 1 至 15 及 17 至 29 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中 R^4 係 $-CH_2-R^b$ 。
31. 如請求項 1 至 13、16 及 25 至 29 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中 R^5 係 $-CH_2-R^b$ 。
32. 如請求項 30 或 31 之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 R^b 係 $-NHR^c$ 。
33. 如請求項 32 之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 R^c 係視情況地經 R^d 取代基取代的 C_{1-4} 烷基。
34. 如請求項 1 至 15 及 17 至 33 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中 R^4 係 2-羥乙基胺基甲基。
35. 如請求項 30 或 31 之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 R^b 係 $-NR^cR^c$ 。
36. 如請求項 35 之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中兩個 R^c 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況地經 1、2 或 3 個經獨立地選擇的 R^b 取代基取代。

37. 如請求項 36 之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中兩個 R^c 取代基連同其等所連接之氮原子一起形成 6 員雜環烷基，該 6 員雜環烷基經 1 個 R^h 取代基取代。
38. 如請求項 1 至 15 及 17 至 31 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中 R^4 係 2-羥乙基胺基甲基、2-羧基哌啶-1-基甲基、(S)-2-羧基哌啶-1-基甲基或(R)-2-羧基哌啶-1-基甲基。
39. 如請求項 1 至 13 及 25 至 29 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中 R^4 及 R^5 係各自獨立地選自 2-羥乙基胺基甲基、2-羧基哌啶-1-基甲基、(S)-2-羧基哌啶-1-基甲基、(R)-2-羧基哌啶-1-基甲基、(3-氰基苯基)甲氧基、氰基甲氧基、2-氰基乙氧基、3-氰基丙氧基、2-N-咪啉基-4-基乙氧基及吡啶-2-基甲氧基。
40. 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其中該化合物係選自：
- 2-({[2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-b]吡啶-6-基]甲基}胺基)乙醇；
- (2S)-1-({[2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-b]吡啶-6-基]甲基}哌啶-2-甲酸)；
- 2-({[7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)乙醇；
- (2S)-1-({[7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基]甲基}哌啶-2-甲酸)；

2-([7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-c]吡啶-5-基]甲基)胺基)乙醇；

(2S)-1-([7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-c]吡啶-5-基]甲基)哌啶-2-甲酸；

(2S)-1-([2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噁唑-5-基]甲基)哌啶-2-甲酸；

2-([2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噁唑-5-基]甲基)胺基)乙醇；

(2S)-1-([2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基]甲基)哌啶-2-甲酸；

2-([2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基]甲基)胺基)乙醇；

(2S)-1-([7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噁唑-5-基]甲基)哌啶-2-甲酸；

2-([7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噁唑-5-基]甲基)胺基)乙醇；

(2S)-1-([2-(2-氰基聯苯-3-基)-7-甲基-1,3-苯并噁唑-5-基]甲基)哌啶-2-甲酸；

3-(5-([(2-羥乙基)胺基]甲基)-7-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)聯苯-2-甲腈；

(2S)-1-([2-[3-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁咩-6-基)-2-甲基苯基]-7-甲基-1,3-苯并噁唑-5-基]甲基)哌啶-2-甲酸；

2-[(2-[3-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁吡-6-基)-2-甲基苯基]-7-甲基-1,3-苯并噁唑-5-基)甲基)胺基]乙醇；

(2S)-1-({2-[2-氰基-3-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁吡-6-基)苯基]-7-甲基-1,3-苯并噁唑-5-基}甲基)哌啶-2-甲酸；

2-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁吡-6-基)-6-(5-{[(2-羥乙基)胺基]甲基}-7-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)苯甲腈；

(2S)-1-{[2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噁唑-5-基]甲基}哌啶-2-甲酸；

(2S)-1-{[2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基]甲基}哌啶-2-甲酸；

2-({[2-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基]甲基}胺基)乙醇；

(2S)-1-{[4-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噁唑-6-基]甲基}哌啶-2-甲酸；

2-({[4-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噁唑-6-基]甲基}胺基)乙醇；

2-({[6-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-b]吡啶-2-基]甲基}胺基)乙醇；及

(2S)-1-{[6-(2-甲基聯苯-3-基)呋喃并[2,3-b]吡啶-2-基]甲基}哌啶-2-甲酸；或

其醫藥上可接受之鹽或立體異構物。

41. 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其中該化合物係選自：

(2S)-1-{{6-(氰基甲氧基)-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并𠄎唑-5-基]甲基}哌啶-2-甲酸；

{[5-{{(2-羥乙基)胺基]甲基}-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并𠄎唑-6-基]氧基}乙腈；

(2S)-1-{{6-(3-氰基丙氧基)-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并𠄎唑-5-基]甲基}哌啶-2-甲酸；

3-({[5-{{(2-羥乙基)胺基]甲基}-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并𠄎唑-6-基]氧基}甲基)苯甲腈；

2-({[2-(2-甲基聯苯-3-基)-6-(吡啶-2-基甲氧基)-1,3-苯并𠄎唑-5-基]甲基}胺基)乙醇；

2-({[6-甲氧基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并𠄎唑-5-基]甲基}胺基)乙醇；

2-({[2-(2-甲基聯苯-3-基)-6-(2-咪啉-4-基乙氧基)-1,3-苯并𠄎唑-5-基]甲基}胺基)乙醇；

2-({[2-(2-甲基聯苯-3-基)[1,3]𠄎唑并[5,4-c]吡啶-6-基]甲基}胺基)乙醇；

4-{{5-{{(2-羥乙基)胺基]甲基}-7-甲基-2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并𠄎唑-6-基]氧基}丁腈；

(2S)-1-({6-(氰基甲氧基)-2-[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二𠄎吡-6-基)-3-甲基吡啶-2-基]-1,3-苯并𠄎唑-5-基}甲基)哌啶-2-甲酸；

(2S)-1-({6-(氰基甲氧基)-2-[3-(2,3-二氫-1,4-苯并二𠄎吡-6-基)-2-甲基苯基]-1,3-苯并𠄎唑-5-基}甲基)哌啶-2-甲酸；

(2S)-1- {[2-[2-氟基-3-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁咩-6-基)苯基]-6-(氟基甲氧基)-1,3-苯并噁咩-5-基]甲基}哌啶-2-甲酸；

(2S)-1- {[2-(2-甲基聯苯-3-基)-1,3-苯并噁咩-6-基]甲基}哌啶-2-甲酸；

[(2-(2'-氟-2-甲基聯苯-3-基)-5- {[2-羥乙基)胺基]甲基}-1,3-苯并噁咩-6-基)氧基]乙腈；及

[(2-(3-環己-1-烯-1-基-2-甲基苯基)-5- {[2-羥乙基)胺基]甲基}-1,3-苯并噁咩-6-基)氧基]乙腈；或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物。

42. 一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 41 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

43. 一種抑制個體中 PD-1/PD-L1 相互作用之方法，該方法包含向該個體投予如請求項 1 至 41 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物。

44. 一種治療與抑制 PD-1/PD-L1 相互作用相關聯之疾病或病症的方法，該方法包含向有需要之患者投予治療有效量的如請求項 1 至 41 中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物、或如請求項 42 之組成物。

45. 如請求項 44 之方法，其中該疾病或病症係病毒感染或癌症。

46. 一種增強、刺激及/或增加患者中免疫反應之方法，該方法包含向有需要之該患者投予治療有效量的如請求項 1 至 41 中任一項之化

合物、或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物、或如請求項 **42** 之組成物。