202423918

(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 202423918 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：112133206 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 09 月 01 日

(51)Int. Cl.： *C07D405/14 (2006.01)* *C07D487/04 (2006.01)*
C07D401/14 (2006.01) *C07D487/10 (2006.01)*
C07D403/12 (2006.01) *C07D401/12 (2006.01)*
C07D487/08 (2006.01) *C07D413/14 (2006.01)*
C07D413/12 (2006.01) *A61K31/454 (2006.01)*
A61K31/407 (2006.01) *A61K31/4162 (2006.01)*
A61K31/4192 (2006.01) *A61K31/4035 (2006.01)*
A61K31/4995 (2006.01) *A61K31/496 (2006.01)*
A61K31/506 (2006.01) *A61K31/4245 (2006.01)*
A61K31/5377 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/09/02 美國 63/403,417

(71)申請人：美商迪賽孚爾製藥有限公司 (美國) DECIPHERA PHARMACEUTICALS, LLC (US)
美國

(72)發明人：普羅托 賈斯汀 T PROTO, JUSTIN T. (US)；哈尼德 安德魯 邁克爾 HARNED, ANDREW MICHAEL (US)；斯托爾茲 克里斯汀 STOLTZ, KRISTEN (US)；卡德威爾 提摩西 CALDWELL, TIMOTHY (US)；沃吉蒂 拉克西米納拉亞娜 VOGETI, LAKSHMINARAYANA (US)；安 有美 AHN, YU MI (US)；勒 布多內克 伯特蘭 LE BOURDONNEC, BERTRAND (US)；佛林 丹尼爾 L FLYNN, DANIEL L. (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：99 項 圖式數：0 共 356 頁

(54)名稱

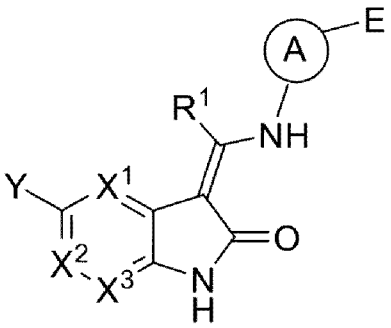
ＵＬＫ抑制劑及其使用方法

(57)摘要

本文描述作為自噬抑制劑之化合物及其用於治療諸如癌症之病症之用途。

Described herein are compounds that are inhibitors of autophagy and their use in the treatment of disorders such as cancers.

特徵化學式：



式 I

2024/2/9 發明摘要 : 112133206
202412339 18

【發明摘要】

【中文發明名稱】 ULK抑制劑及其使用方法

【英文發明名稱】 ULK INHIBITORS AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本文描述作為自噬抑制劑之化合物及其用於治療諸如癌症之病症之用途。

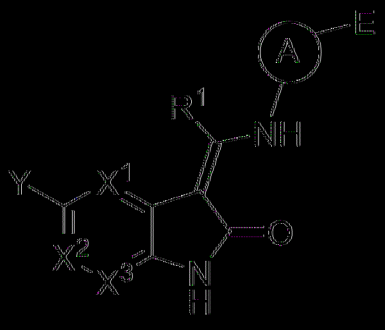
【英文】

Described herein are compounds that are inhibitors of autophagy and their use in the treatment of disorders such as cancers.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



式 I

【發明說明書】

【中文發明名稱】 ULK 抑制劑及其使用方法

【英文發明名稱】 ULK INHIBITORS AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明為關於 ULK 抑制劑及其使用方法。

【先前技術】

【0002】 自噬(字面含義為「自食」)為出於在應激期下生成營養素之目的使得細胞能夠再循環胞器、蛋白質、儲存脂質、升糖素及其他物質之過程。此等細胞內容物藉由在稱為自噬小體之囊泡中被吞噬來再循環。隨後，自噬小體與降解自噬小體內容物以將營養素再循環至細胞之溶酶體合併。腫瘤細胞傾於活化自噬，此係因為此等細胞具有高代謝需求，經歷細胞應激，且通常處於具有有限血流及營養素供應之缺氧環境中。此外，已顯示化學療法及靶向抗癌療法誘導作為治療耐藥機制之自噬，且已顯示自噬抑制(藉由自噬基因之基因功能喪失型突變或者藉由藥理學手段)與化學治療方案之組合抑制腫瘤生長且觸發腫瘤細胞凋亡達比單一藥劑化學療法更高之程度。

【0003】 突變 RTK、RAS 及 RAF 蛋白驅動約 70%所有人類癌症-包括 95%胰臟癌及 45%結腸直腸癌，且此等突變 RTK/RAS/RAF 癌症之治療為當前高度未滿足之醫學需要區域。此等癌症具高度增生性且視用於存活之基礎自噬量而定，此表明在此等「自噬成癮性」癌症(autophagy addicted cancer)中自噬抑制為可行治療方法。

【0004】 ULK1 激酶為自噬引發蛋白且為絲胺酸/蘇胺酸激酶。ULK1 激酶複合物響應於包括營養剝奪及能量耗乏之細胞應激而經活化。營養剝奪經由抑制 mTORC1 而活化 ULK 激酶活性，且能量耗乏經由藉由 AMP 活化蛋白激酶 AMPK 進行之活化來活化 ULK 激酶活性。重要地，ULK 激酶之無激酶活性突變體阻斷典型自噬引發，此表明具有 ULK 激酶活性之小分子抑制劑應能夠阻斷自噬。

【0005】 另外機制研究已顯示，ULK1 基因刪除抑制癌細胞中之自噬，消除 FOX3A 轉換及促細胞凋亡蛋白 PUMA 上調。除典型自噬之經典活化以外，亦已顯示 ULK1 激酶活性需要 Bcl-2-L-13 介導之粒線體自噬(受損粒線體自噬)。

【0006】 亦已證實 ULK1 及 ULK2 激酶重塑癌細胞葡萄糖代謝。

【0007】 自噬亦在癌症宿主細胞及組織中得以上調。證實胰臟組織星形細胞中之自噬支持腫瘤生長。顯示胰臟星形細胞經由自噬性丙胺酸分泌來支持胰臟癌腫瘤代謝。證實宿主組織自噬抑制經由肝臟介導之精胺酸酶分泌增加來引起循環中精胺酸(腫瘤代謝及生長所需胺基酸)耗乏。亦顯示 ULK1 激酶活化經由 STING 抑制性磷酸化來使免疫細胞中之 STING 路徑失活，調節負回饋機制以限制干擾素介導之先天性免疫細胞反應。因此，不僅在腫瘤細胞中活化自噬(癌細胞自發性)，且亦在腫瘤微環境或宿主組織中之其他細胞中活化自噬(癌細胞非自發性)以支持腫瘤存活及生長。

【0008】 已證實，抑制諸如 EGFR 之受體酪胺酸激酶(RTK)可經由 EGFR → Ras → RAF → MEK → ERK 路徑信號傳導在多種癌症中促進自噬，該等癌症包括神經膠質母細胞瘤、人類外陰鱗狀癌、結腸直腸腺癌及非小細胞肺癌。EGFR 亦可藉由活化 mTORC1 複合物使下游 ULK1 失

活，從而經由 EGFR → PI3K → AKT1 → mTORC1 路徑抑制自噬。已證實，LY294002 對 PI3K 之藥理學抑制或者雷帕黴素(rapamycin)對 mTOR 之藥理學抑制促進自噬相關蛋白 LC3-II/I、p62 及 beclin-1 之表現，其為將此類靶向治療劑或者化學治療劑與自噬抑制劑組合提供額外理論依據。

【0009】 突變 Ras 癌症對自噬成癮。在胰臟癌中，突變 Ras 信號主要通過 MAPKAP 路徑。突變 Ras 活化 RAF 激酶，之後活化 MEK 激酶，最後活化 ERK 激酶：突變 Ras → RAF → MEK → ERK。儘管突變 Ras 信號傳導通過 MAPKAP 路徑，但此路徑抑制劑在臨床試驗中用作單一藥劑時不提供或提供極少臨床效益。最近已報導，MAPKAP 路徑抑制誘導作為補償性存活機制之自噬。當 MEK 抑制劑與自噬抑制劑羥氯喹組合時，存在引起多種突變 Ras 癌症或突變 BRAF 癌症之消退之協同活性。類似地，當 ERK 抑制劑與自噬抑制劑羥氯喹或氯奎組合時，存在引起突變 Ras 胰臟癌之抑制之協同活性。已證實，RAF 激酶(CRAF 及 BRAF)之基因耗乏在自噬亦被基因耗乏時在突變 Ras 癌細胞株中引起協同抗腫瘤活性。

【0010】 當與 RTK 抑制劑、MAPKAP 路徑抑制劑、PI3K/AKT 路徑抑制劑、化學治療劑及/或其他靶向治療劑組合使用時，ULK1/2 抑制劑有可能成為用於患有突變 Ras 癌症之患者的有前景的治療方案。

【0011】 編碼 LRRK2 激酶之基因中之突變導致帕金森氏病(Parkinson’s disease)。LRRK2 點突變見於家族性(遺傳性)帕金森氏病患者以及偶發性帕金森氏病患者中。帕金森氏病中之最常見 LRRK2 突變為 LRRK2 G2019S。此等 LRRK2 突變為導致 LRRK2 信號傳導過度活化之功能獲得型突變。持續自噬為腦神經元細胞用以維持健康及體內

恆定而使用之方法。自噬為使得細胞識別、定位且破壞細胞內老化胞器及結構元件之過程，且特定言之，在已知聚集於神經元中之蛋白質之情況下，自噬消除該等毒性蛋白聚集物以維持神經元健康。LRRK2 活性抑制自噬，且 LRRK2 G2019S 功能獲得型突變甚至更能抑制自噬且已與帕金森氏病之侵襲性形式相關。

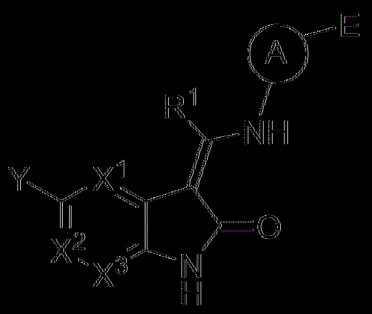
【0012】 經提高之 LRRK2 激酶活性亦與包括結腸炎及克羅恩氏病(Crohn's disease)以及發炎性腸病之免疫發炎性疾病相關。在胃腸道中，LRRK2 存在於包括樹突狀細胞之抗原呈現細胞中。已顯示 LRRK2 活性在患有克羅恩氏病之患者之包括 NFkB 路徑活化及經增加之樹突狀細胞中 TNF-α 產生的凝集素-1 介導之先天性免疫反應中至關重要。

【0013】 LRRK2 抑制劑被尋求用於包括帕金森氏病之神經退化性疾病之治療，且亦被尋求用於包括克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎及發炎性腸病之胃腸道疾病之治療。

【發明內容】

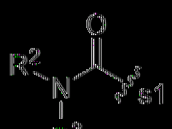
【0014】 本文描述作為自噬抑制劑之化合物、醫藥組成物及其在治療諸如癌症之病症中用作藥劑之用途、其製備方法以及含有其作為活性成分之醫藥組成物。此類醫藥組成物可包含作為唯一活性劑或者在醫藥學上可接受之賦形劑存在下與其他活性劑組合的本文所描述之化合物。在一具體例中，所描述之化合物為包括 ULK1 及 ULK2 活性之 ULK 激酶活性之抑制劑。

【0015】 舉例而言，本文所描述之化合物可由式 I 表示：

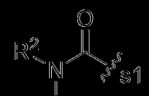


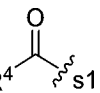
式 I

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：X^1 及 X^3 各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH 及 CF；X^2 係選自由以下組成之群：N、CH、CF 及 C-Cl；其限制條件為 X^1、X^2 及 X^3 中不超過兩者為 N；A 係選自由以下組成之群：選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；及選擇地經取代之苯基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；E 係選自由以下組成之群：H；鹵烷基；選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；及選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者

環烷基取代；Y 係選自由以下組成之群： 及 ，其中 s1 為共價連接至環之位點；R^1 為烷基或者鹵烷基；R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H；烷氧基；鹵烷基；選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代；選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不為 H，

或者當 Y 為  時，R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起時形成選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；且 R^4 係選自由以下組成之群：選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷

基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代；選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；其限制條件為當 X^1、X^2 及 X^3 為 CH 時，Y 為 ，R^4 為選擇地經一或多個氟原子取代之 C_{1-5} 烷基，且 A 為選擇地經取代之苯基，E 不為經胺取代之烷基。

【0016】 在另一具體例中，本文描述一種醫藥組成物，其包含本文所描述之化合物(例如，如本文所描述之式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、式 VI、式 VII、式 VIII、式 IX、式 X、式 XI、式 XII、式 XIII、式 XIV、式 XV、式 XVI 或者式 XVII 之化合物，或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物)及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0017】 在另一具體例中，本文提供一種治療有需要之患者之腫瘤的方法，其包含向該患者投與治療有效量的本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，或者本文所描述之醫藥組成物。

【0018】 在另一具體例中，本文提供一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與治療有效量的本文所描述之化合物或者其

醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，或者本文所描述之醫藥組成物。

【0019】 在另一具體例中，本文提供一種治療有需要之患者之病症的方法，該病症係選自由以下組成之群：胃腸道基質腫瘤、食道癌、胃癌、黑色素瘤、神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、卵巢癌、膀胱癌、胰臟癌、前列腺癌、肺癌、乳癌、腎癌、肝癌、骨肉瘤、多發性骨髓瘤、白血病、子宮頸癌、骨轉移癌、乳頭狀甲狀腺癌、非小細胞肺癌及結腸直腸癌，該方法包含向該患者投與治療有效量的本文所描述之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，或者本文所描述之醫藥組成物。

【0020】 在一些具體例中，該方法進一步包含向該患者投與一或多種其他治療劑。

【實施方式】

交叉參考

【0021】 本申請案主張 2022 年 9 月 2 日申請之美國臨時申請案第 63/403,417 號的優先權，該申請案之內容以全文引用之方式併入本文中。

【0022】 本發明之特點及其他細節現將加以更明確之描述。本說明書、實施例及所附申請專利範圍中所採用之特定術語在此處收集。此等定義應依據本發明之其他部分且如熟悉本技藝者所理解來閱讀。除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語具有如一般熟悉本技藝者通常所理解之含義相同之含義。

定義

【0023】 本申請案中所闡述之定義意欲闡明本申請案全文所用之

術語。

【0024】 除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語具有與本文中之標的物所屬技術者通常所瞭解相同之含義。除非相反地說明，否則如說明書及隨附申請專利範圍中所用，以下術語具有為了促進瞭解本發明而指定的含義。

【0025】 如本文所使用，除非上下文另外明確指示，否則單數形式「一(a)」、「一(an)」及「該」涵蓋複數個指代物。術語「包含」、「包括」及「具有」意欲為包括性的且意謂可能存在除所列要素以外的其他要素。

【0026】 如本文所使用，除非另外指明，否則以下定義應適用。就本發明而言，化學元素係根據元素週期表 CAS 版本及 Handbook of Chemistry and Physics, 第 75 版.1994 確定。此外，有機化學之一般原理描述於「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 及「March's Advanced Organic Chemistry」, 第 5 版, Smith, M. B.及 March, J.編, John Wiley & Sons, New York: 2001 中，其全部內容特此以引用之方式併入。

【0027】 如本文所使用，術語「本文」意謂整個申請案。

【0028】 如本文所使用，術語「可選擇的(optional)」或「選擇地(optionally)」意謂隨後描述之事件或情形可能發生或可能不發生，且該描述包括其中該事件或情形發生之情況以及不發生之情況。舉例而言，「選擇地經取代之烷基」係指烷基可經取代以及烷基未經取代之情況。

【0029】 應瞭解，一般熟悉本技藝者可選擇本發明化合物之取代基及取代模式以產生可易於藉由此項技術中已知之技術以及下文闡述之彼等方法自容易獲得之起始物質合成之化學穩定化合物。若取代基本身經

多於一個基團取代，則應瞭解，此等多個基團可在同一碳上或不同碳上，只要產生穩定結構即可。

【0030】 如本文所使用，術語「選擇地經取代」係指既定結構中之一至六個氫原子經指定取代基之基團置換，該取代基包括但不限於：羥基、羥烷基、烷氧基、鹵素、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、胺基、胺基烷基、氰基、鹵烷基及鹵烷氧基。較佳地，「選擇地經取代」係指既定結構中之一至四個氫基經上文所提及之取代基置換。更佳地，一至三個氫基經如上文所提及之取代基置換。應理解，取代基可進一步經取代。

【0031】 如本文所使用，術語「經取代」係指主鏈之一或多個碳上具有置換氫的取代基之部分。應理解，「取代」或「經取代」包含隱含的限制條件，亦即此類取代與經取代之原子及取代基的允許價數相符，且取代產生穩定的化合物，例如其不會自發地經歷諸如藉由重排、斷裂、分解、環化、消除或其他反應之轉化。如本文所使用，涵蓋術語「經取代」以包括有機化合物之所有可容許取代基。在一廣泛態樣中，可容許取代基包括有機化合物之非環狀及環狀、分支及未分支、碳環及雜環、芳族及非芳族取代基。對於適當的有機化合物，可容許的取代基可為一個或多個且相同或不同的。出於本申請案之目的，諸如氮之雜原子可具有氫取代基及/或本文所描述之滿足雜原子價數之有機化合物的任何容許取代基。

【0032】 取代基可包括本文所述之任何取代基，例如此類取代基，若未另外規定，可包括例如鹵素、羥基、羰基(諸如羧基、烷氧基羰基、甲醯基或醯基)、硫羰基(諸如硫酯、硫乙酸酯或硫甲酸酯)、烷氧基、磷醯基、磷酸酯、膦酸酯、亞膦酸酯、胺基、醯胺基、脒、亞胺、烷氧基、氰基、硝基、疊氮基、巰基、烷硫基、硫酸酯、磺酸酯、胺磺醯基、磺醯

胺基、磺醯基、雜環基、芳烷基、或芳族或雜芳族部分。熟悉本技藝者應理解，取代基本身在適當時可經取代。舉例而言，經取代烷基之取代基可包括經取代及未經取代形式之胺基、疊氮基、亞胺基、醯胺基、磷醯基(包括膦酸酯及亞膦酸酯)、磺醯基(包括硫酸酯、磺醯胺基、胺磺醯基及磺酸酯)及矽烷基，以及醚、烷硫基、羰基(包括酮、醛、羧酸酯及酯)、$-CF_3$、-CN 及其類似基團。除非特別陳述為「未經取代」，否則在本文中提及化學部分應理解為包括經取代之變體。舉例而言，提及「芳基」基團或部分隱含地包括經取代之變體與未經取代之變體。

【0033】 如本文所使用，術語「醯基」係指基團$-C(=O)-R^w$，其中R^w為選擇地經取代之烷基。「醯基」之實例包括但不限於其中R^w為C_1-C_{10}烷基(C_1-C_{10}醯基)或 C_1-C_6-烷基(C_1-C_6醯基)之情形 在一些具體例中，選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、烷氧基、氰基、F 及胺基。「醯基」之其他實例包括$-C(=O)-CH_3$、$-C(=O)-CH_2-CH_3$、$-C(=O)-CH_2-CH_2-CH_3$或$-C(=O)-CH(CH_3)_2$。

【0034】 如本文所使用，術語「烷基」係指完全飽和之直鏈或分支非芳族烴。通常，除非另外定義，否則直鏈或分支烷基具有 1 至約 20 個碳原子，較佳 1 至約 10 個，例如可為C_1-C_6烷基或者例如C_1-C_6烷基。直鏈及分支烷基之實例包括但不限於甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、2-丙基、正丁基、二級丁基、三級丁基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、新戊基、1-己基、2-己基、3-己基、1-庚基、2-庚基、3-庚基、4-庚基、1-辛基、2-辛基、3-辛基或 4-辛基及其類似基團。此外，如貫穿說明書、實施例及申請專利範圍所用之術語「烷基」意欲包括「未經取代之烷基」及「經取代之烷基」兩者，後者係指具有取代基置換烴主鏈之一或多個碳上之氫的烷基部分。「烷基」可選擇地經取代。

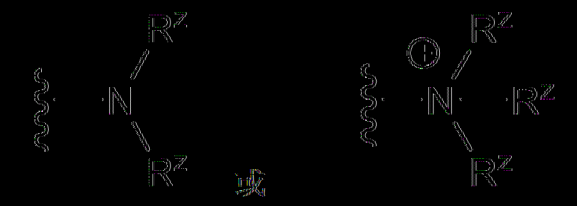
【0035】 術語「C_x-C_y」當與諸如醯基、醯氧基、烷基、烯基或烷氧基之化學部分結合使用時意欲包括鏈中含有 x 至 y 個碳的基團。舉例而言，術語「C_x-C_y」係指鏈中含有 x 至 y 個碳的經取代或未經取代之飽和烴基，包括直鏈烷基及分支鏈烷基，包括鹵烷基，諸如三氟甲基及 2,2,2-三氟乙基等。C_0 烷基在基團位於末端位置時指示氫，若位於內部則指示一鍵。

【0036】 如本文所使用，術語「烷氧基」係指與連接至核心結構之氧原子鍵結之直鏈或分支、飽和脂族(烷基)烴基。較佳地，烷氧基具有一至六個碳原子，亦即可為 C_1-C_6 烷氧基。烷氧基之實例包含(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、三級丁氧基、戊氧基、3-甲基丁氧基及其類似基團。

【0037】 如本文所使用，術語「鹵烷基」係指烷基(如上文所定義)經一或多個鹵素取代。舉例而言，單鹵烷基可具有氯、溴、碘或氟原子。二鹵及多鹵烷基可具有兩個或更多個相同或不同的鹵素原子。鹵烷基之實例包括但不限於氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、二氯乙基、二氯丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基及其類似基團。

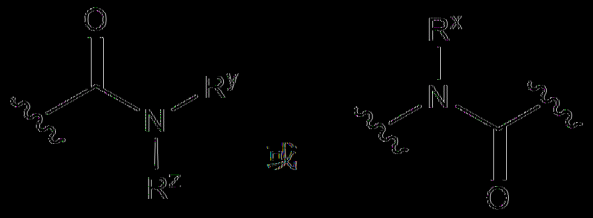
【0038】 如本文所使用，術語「鹵烷氧基」係指烷氧基之一或多個氫原子經一或多個鹵素取代之基團。「鹵烷氧基」之代表性實例包括但不限於二氟甲氧基(-$OCHF_2$)、三氟甲氧基(-OCF_3)或三氟乙氧基(-OCH_2CF_3)。

【0039】 如本文所使用，術語「胺」及「胺基」係指未經取代及經取代之胺及其鹽，例如可由以下表示之部分：



其中 R^z 各自獨立地表示氫或烴基，或 R^z 基團與其所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 8 個原子之雜環基。

〔0040〕 如本文所使用，術語「醯胺」及「醯胺基」係指由以下表示之基團：



其中 R^x、R^y 及 R^z 各自獨立地表示氫或烴基，或 R^y 及 R^z 與其所連接之 N 原子一起形成環結構中具有 4 至 8 個原子之雜環基。

〔0041〕 如本文所使用，術語「胺基烷基」係指經胺基取代之烷基。

〔0042〕 如本文所使用，術語「羥烷基」係指經羥基取代之烷基。

〔0043〕 如本文所使用，單獨或與其他術語組合之術語「環烷基」係指完全飽和之環烴。「環烷基」包括單環、雙環及三環。通常，除非另外定義，否則單環環烷基具有 3 至約 10 個碳原子，更通常 3 至 8 個碳原子（例如 C_3-C_{10} 環烷基或者例如 C_3-C_6 環烷基）。單環環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及其類似基團。雙環環烷基之第一環或者三環環烷基之第一環或第二環可選自飽和、不飽和及芳族環。環烷基包括雙環及三環分子，其中兩個環之間共用一個、兩個或三個或更多個原子。術語「稠合環烷基」係指雙環或三環環烷基，其中環中之各者與另一環共用兩個相鄰原子。稠合雙環環烷基之第一環或稠合三環環烷基之第一或第二環可選自飽和、不飽和及芳族環。「環烯基」為含有

一或多個雙鍵之環烴。環烷基可進一步經烷基、烯基、烷氧基、烷硫基、胺基烷基、經羰基取代之烷基、-CF_3、-CN 及其類似基團取代。環烷基可替代地為具有多於兩個環之多環。多環環烷基之實例包括橋聯、稠合及螺環碳環基。如本文所使用，術語「環烷基」可選擇地經取代，如上文所定義。

【0044】 如本文所使用，術語「芳基」包括經取代或未經取代之單環芳族基，其中環上之每一原子為碳。環較佳為 5 員至 7 員環，更佳為 6 員環。術語「芳基」亦包括具有兩個或更多個環狀環之多環系統，其中兩個或更多個碳為兩個鄰接環(稠合環)所共用，其中該等環中之至少一者為芳族的，例如其他環狀環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基。術語「稠合」意謂藉由與第一環共用兩個相鄰原子而附接或形成第二環。術語「稠合」等效於術語「縮合」。芳基之實例包括但不限於苯基、萘基、菲基、苯酚、苯胺、二氫茚基、二氫苯并呋喃基、二氫異苯并呋喃基、吲唑基、咪唑基、吲哚啉基、異吲哚啉基及其類似基團。如本文所使用，術語「芳基」可如上文所定義選擇地經取代。

【0045】 如本文所使用，術語「雜環基」、「雜環烷基」、「雜環」及「雜環的」係指非芳族、飽和或部分飽和，包括單環、多環(例如雙環、三環)橋聯或稠合的 3 至 15 個成員的環系統，該等成員具有至少一個選自 O、N、S、S(O)、$S(O)_2$、NH 或 C(O)之雜原子或雜基團，其餘環原子獨立地選自由碳、氧、氮及硫組成之群。「雜環烷基」的實例包括但不限於吖啶基、氧啶基、咪唑啶基、吡咯啶基、噁唑啶基、噻唑啶基、吡唑啶基、四氫呋喃基、哌啶基、哌吩基、四氫哌喃基、味啉基、硫代味啉基、1,4-二噁烷基、二氧離子基硫代味啉基、氧雜哌吩基、氧雜哌啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫噻吩基、二氫哌喃基、吲哚啉基、吲哚啉基甲

基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷基、吖啶基、唍烷基、吪基及其 N-氧化物。雜環烷基取代基之連接可經由碳原子或經由雜原子發生。雜環烷基可選擇地藉由一或多個前述基團經一或多個適合基團取代。較佳地，「雜環烷基」係指選自由以下組成之群的 5 員至 6 員環：吖咀基、氧咀基、咪唑啶基、吡咯啶基、嗶唑啶基、噻唑啶基、吡唑啶基、四氫呋喃基、哌啶基、哌咁基、四氫哌喃基、味啉基、硫代味啉基、1,4-二嗶烷基及其 N-氧化物。如本文所使用，術語「雜環基」可如上文所定義選擇地經取代。

【0046】 如本文所使用，術語「雜芳基」係指括經取代或未經取代之芳族單環結構，較佳地 5 員至 7 員環，更佳地 5 員至 6 員環，其環結構包括至少一個雜原子，較佳地一至四個雜原子，更佳地一個或兩個雜原子。術語「雜芳基」亦係指含有至少一個雜原子且具有兩個或更多個環狀環(雙環、三環或多環)之經取代或未經取代芳族或部分芳族環系統，其含有 8 至 20 個環原子，合適地 5 至 10 個環原子，其可共價連接或稠合，其中兩個或更多個原子為兩個鄰接環所共用，其中該等環中之至少一者為雜芳族的，例如其他環狀環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基。該等環可含有 N 或 S 原子，其中該 N 或 S 原子係選擇地經氧化，或該 N 原子係選擇地四級銨化。所有雜芳基選擇地經取代。雜芳基部分之任何適合環位置可與所定義的化學結構共價連接。雜芳基的實例包括但不限於：呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、嗶唑基、唼啉基、異嗶唑基、噻唑基、異噻唑基、1H-四唑基、嗶二唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咁基、嗒咁基、三咁基、苯并嗶唑基、苯并異嗶唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三咁基、呔咁基、噻嗯、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、苯并咪唑基、吲哚基、異吲哚基、吲唑基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、喹啉基、嘌呤基、喋啶基、9*H*-

咔唑基、α-咔啉、吲哚咁基、苯并異噻唑基、苯并噁唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、噻吩基、苯并噻二唑基、苯并噁二唑基、苯并三唑基、苯并噻二唑基、咔唑基、二苯并噻吩基、吖啶基及其類似基團。如本文所使用，術語「雜芳基」可如上文所定義選擇地經取代。

【0047】 如本文所使用，術語「氰基」係指-CN 基團。

【0048】 如本文所使用，術語「羥基(hydroxy)」或「羥基(hydroxyl)」係指-OH 基團。

【0049】 如本文所使用，單獨或與其他術語組合之術語「鹵基」或「鹵素」意謂氯、氟、溴及碘。

【0050】 如本文所使用，術語「雜原子」係指除碳或氫以外之任何元素的原子。例示性雜原子為氮(N)、氧(O)、硫(S)及矽(Si)。

【0051】 如本文所使用，術語「烴基」係指經由碳原子鍵結之基團，該基團不具有=O 或=S 取代基，且通常具有至少一個碳-氫鍵及主要碳主鏈，但可選擇地包括雜原子。因此，就本申請案而言，如甲基、乙氧基乙基、2-吡啶基及三氟甲基之基團視為烴基，但諸如乙醯基(其連接碳上具有=O 取代基)及乙氧基(其經由氧而非碳連接)之取代基則不是。烴基包括但不限於芳基、雜芳基、碳環、雜環基、烷基、烯基、炔基及其組合。

【0052】 如本文所使用，術語「多環基」、「多環」及「多環的」係指兩個或更多個環(例如環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基)，其中一或多個原子為兩個鄰接環所共用，例如該等環為「稠合環」。多環中之每個環可經取代或未經取代。在某些具體例中，多環中之每個環在環中含有 3 至 10 個，較佳 5 至 7 個原子。

【0053】 本發明化合物可含有一或多個手性中心且因此以立體異構物之形式存在。術語「立體異構物」當在本文中使用時由所有鏡像異構

物或非鏡像異構物組成。視立體生成碳原子周圍之取代基之構形而定，此等化合物可由符號「(+)」、「(-)」、「*R*」或「*S*」指定，但熟悉本技藝者將認識到，結構可隱含地指示手性中心。本發明所描述之化合物涵蓋此等化合物之所有立體異構物及其混合物。在命名法中，鏡像異構物或非鏡像異構物之混合物可指定為「(±)」，但熟悉本技藝者將認識到，結構可隱含地指代手性中心。

【0054】 本發明化合物之個別鏡像異構物及非鏡像異構物可由含有不對稱或立體對稱中心之市售起始物質以合成方式製備，或藉由製備外消旋混合物，隨後藉由一般熟悉本技藝者熟知之解析方法來製備。此等解析方法係藉由以下例示：(1)將鏡像異構物之混合物附接至手性助劑，藉由再結晶或者層析分離非鏡像異構物之所得混合物且自助劑釋放光學純產物，(2)採用光學活性解析劑形成鹽，(3)在手性液相層析管柱上直接分離光學鏡像異構物之混合物，或者(4)使用立體選擇性化學或者酶試劑進行動力學解析。外消旋混合物亦可藉由諸如手性相液相層析或在手性溶劑中結晶化合物之熟知方法解析成其成分鏡像異構物。作為在產生新立構中心期間或者在轉化預先存在之立構中心期間單一反應物形成立體異構物之不等混合物之化學或者酶反應的立體選擇性合成在本技藝中眾所周知。立體選擇性合成涵蓋對映及非對映立體選擇性變換，且可涉及手性助劑之使用。舉例而言，參見 Carreira 及 Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009。

【0055】 本發明亦涵蓋與本文所敍述之化合物一致之經同位素標記之化合物，不同之處在於一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中通常所見之原子質量或質量數的原子置換。可併入本發明化合物中的同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，分別

諸如 ^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F 及 ^{36}Cl。舉例而言，本發明化合物可具有一或多個經氘置換之 H 原子，形成氘化化合物。

【0056】 如本文所使用，「氘化」意謂至少一個氫原子經氘置換。在氘化化合物之任何樣品中，化合物之一些離散分子在指定位置可能具有氫而非氘。然而，在指定位置具有氘之氘化化合物之分子百分比將遠大於天然存在之化合物。氘化位置處之氘增濃。

【0057】 「醫藥學上或藥理學上可接受」包括當適當地向動物或人類投與時不產生不良、過敏或其他不當反應之分子實體及組成物。對於人類投與，製劑應滿足如 FDA 生物製劑標準辦公室(FDA Office of Biologics standards)所要求之無菌性、發熱性及通用安全及純度標準。

【0058】 如本文所使用之術語「一或多種醫藥學上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt(s))」係指具有可存在於組成物中所使用之化合物中之酸性或鹼性基團之鹽。本質上為鹼性之本發明組成物中所包括之化合物能夠與各種無機酸及有機酸一起形成廣泛多種之鹽。可用於製備此類鹼性化合物之醫藥學上可接受之酸加成鹽之酸為形成無毒酸加成鹽之酸，該等無毒酸加成鹽亦即含有藥理學上可接受之陰離子之鹽，其包括但不限於蘋果酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、柳酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、單寧酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、葡萄糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽(亦即 1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽))。本質上為酸性之本發明

組成物中所包括之化合物能夠與各種藥理學上可接受之陽離子一起形成鹼鹽。該等鹽之實例包括鹼金屬鹽或者鹼土金屬鹽，特定言之鈣鹽、鎂鹽、鈉鹽、鋰鹽、鋅鹽、鉀鹽及鐵鹽。包括鹼性或者酸性部分之本發明組成物中所包括之化合物亦可與各種胺基酸一起形成醫藥學上可接受之鹽。本發明化合物可含有酸性基團及鹼性基團；例如一個胺基及一個羧酸基。在此類情況下，化合物可以酸加成鹽、兩性離子或鹼鹽之形式存在。

【0059】 如本文所使用之術語「醫藥組成物」係指包含與一或多種醫藥學上可接受之載劑一起調配之如本文所揭示之至少一種化合物的組成物。

【0060】 如本文所使用之術語「醫藥學上可接受之載劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」係指與醫藥投與相容之任何及所有溶劑、分散介質、包衣、等張劑及吸收延遲劑以及其類似物。該等介質及藥劑用於醫藥活性物質之用途在本技藝中眾所周知。組成物亦可含有提供補充、額外或增強型治療功能之其他活性化合物。

【0061】 「疾病」、「病症」及「病狀」在本文中可互換使用。

【0062】 「個體」、「患者」或「受試者」可互換使用且包括任何動物，包括哺乳動物，較佳小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，且最佳人類。本文所描述之化合物不僅可投與至諸如人類之哺乳動物，且亦可投與至其他哺乳動物，諸如需要獸醫治療之動物，例如家畜(例如狗、貓及其類似動物)、農畜(例如母牛、綿羊、豬、馬及其類似動物)及實驗室動物(例如大鼠、小鼠、天竺鼠及其類似動物)。

【0063】 「組合療法」為包括向有需要之患者投與兩種或更多種治療劑的治療，該兩種或更多種治療劑例如本發明化合物及一或多種其他

藥劑，諸如 RTK 路徑抑制劑、MAPKAP 路徑抑制劑、PI3K 抑制劑、mTOR 抑制劑、免疫調節劑或者化學治療劑或者其組合。

[0064] 「RTK 路徑抑制劑」為 RTK 信號傳導路徑之抑制劑。此路徑之抑制劑包括 KIT 抑制劑(例如瑞普替尼(ripretinib)、阿伐普利尼(avaprinib)、舒尼替尼(sunitinib)、AZD3229、THE-630 及伊馬替尼(imatinib)，及其醫藥學上可接受之鹽)、EGFR 抑制劑(例如西妥昔單抗(cetuximab)、奧希替尼(osimertinib)及阿法替尼(afatinib)，及其醫藥學上可接受之鹽)、PDGFRα 抑制劑(例如瑞普替尼、JNJ10198409 或者其醫藥學上可接受之鹽)、VEGFR 抑制劑(例如瑞戈非尼(regorafenib)、阿西替尼(axitinib)及帕唑帕尼(pazopanib)，及其醫藥學上可接受之鹽)、抗 VEGF 治療劑(例如貝伐單抗(bevacizumab))、BCR-Abl 抑制劑(例如伊馬替尼、尼羅替尼(nilotinib)、達沙替尼(dasatinib)或者其醫藥學上可接受之鹽)及 ALK 抑制劑(例如勞拉替尼(loralatinb)及阿來替尼(alectinib)，及其醫藥學上可接受之鹽)。

[0065] 「MAPKAP 路徑抑制劑」為 MAP 激酶信號傳導路徑之抑制劑。此路徑之抑制劑包括 Ras 抑制劑(例如 AMG-510、MRTX849、GDC-6036、MRTX-1133、RMC-9805、RMC-6291 及 RMC-6236，及其醫藥學上可接受之鹽)、RAF 抑制劑(例如 LY3009120、LXH254、RAF709、達拉非尼(dabrafenib)、維羅非尼(vemurafenib)、貝伐拉非尼(belvarafenib)、KIN-2787 及 VS-6766，及其醫藥學上可接受之鹽)、MEK 抑制劑(例如曲美替尼(trametinib)、司美替尼(selumetinib)、可美替尼(cobimetinib)、貝美替尼(binimetinib)、莫達美替尼(mirdametinib)及 VS-6766，及其醫藥學上可接受之鹽)及 ERK 抑制劑(例如優立替尼(ulixertinib)、SCH772984、LY3214996、拉伏替尼(ravoxertinib)、VX-

11c、ERAS-007 及 ASTX-029，及其醫藥學上可接受之鹽)。術語「MAPKAP 路徑抑制劑」及「MAPKAP 激酶抑制劑」在本文中可互換使用。

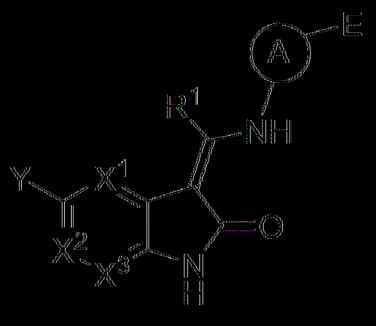
〔0066〕 在本說明書中，術語「治療有效量」意謂將引發研究人員、獸醫、醫生或其他臨床醫師正尋求的組織、系統或動物(例如，哺乳動物或人類)之生物學或醫學反應的本發明化合物之量。本文所描述之化合物以治療有效量投與以治療病症。

〔0067〕 「治療」包括引起病狀、疾病、病症及其類似者改善之任何作用，例如減輕、減少、調節或消除。

〔0068〕 如本文所使用，「本發明化合物」包含式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、式 VI、式 VII、式 VIII、式 IX、式 X、式 XI、式 XII、式 XIII、式 XIV、式 XV、式 XVI 及式 XVII 之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物。

化合物

〔0069〕 在一個具體例中，本文描述一種由式 I 表示之化合物：



式 I

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^1 及 X^3 各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH 及 CF；

X^2 係選自由以下組成之群：N、CH、CF 及 C-Cl；

其限制條件為 X^1、X^2 及 X^3 中不超過兩者為 N；

A 係選自由以下組成之群：

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，及

選擇地經取代之苯基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

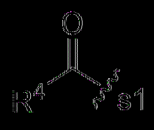
選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷

氧基或者環烷基取代；

Y 係選自由以下組成之群：


及

，其中 s1 為共價連接至環之位點；

R^1 為烷基或者鹵烷基；

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、鹵烷基，

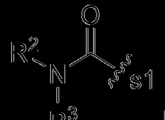
選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不為 H，

或者當 Y 為

時，R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起時形成選

擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；且

R^4 係選自由以下組成之群：

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；

其限制條件為

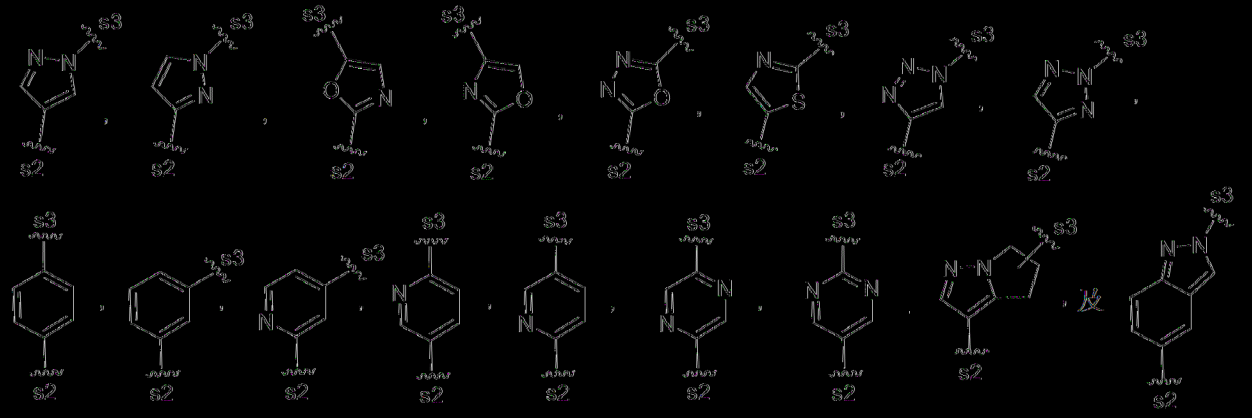
當 X^1、X^2 及 X^3 為 CH，Y 為 ，R^4 為選擇地經一或多個氟原子取代之 $C_{1\text{-}5}$ 烷基，且 A 為選擇地經取代之苯基時，E 不為經胺取代之烷基。

【0070】 在一些具體例中，X^1 為 CH。在其他具體例中，X^1 為 CF 或者 N。在一些具體例中，X^3 為 CH。在其他具體例中，X^3 為 CF 或者

N。在一些具體例中，X^2 為 CH。在其他具體例中，X^2 為 CF、C-Cl 或者 N。在一些具體例中，X^1、X^2 及 X^3 為 CH。

〔0071〕 在一些具體例中，R^1 為烷基，例如甲基或者乙基。在一些具體例中，R^1 為甲基。在一些具體例中，R^1 為乙基。

〔0072〕 在一些具體例中，A 係選自由以下組成之群：



，

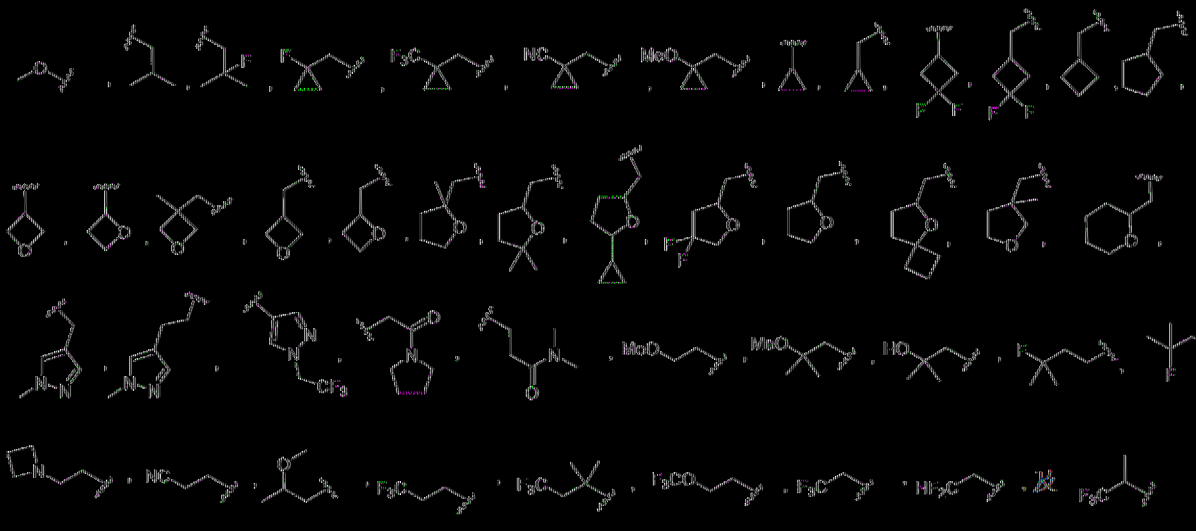
其中之各者選擇地經烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代，其中 s2 為共價連接至 NH 之位點，且 s3 為共價連接至 E 之位點。

〔0073〕 在一些具體例中，A 為選擇地經鹵素或者烷基取代之苯基。

〔0074〕 在另一具體例中，A 為選擇地經鹵素或者烷基取代之 5 員至 6 員雜芳基。在一些具體例中，A 為選擇地經鹵素或者烷基取代之吡唑。

〔0075〕 在一些具體例中，R^2 為 H。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為烷氧基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為鹵烷基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、

氧基或者環烷基取代。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一些具體例中，其中 R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為雜環基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、

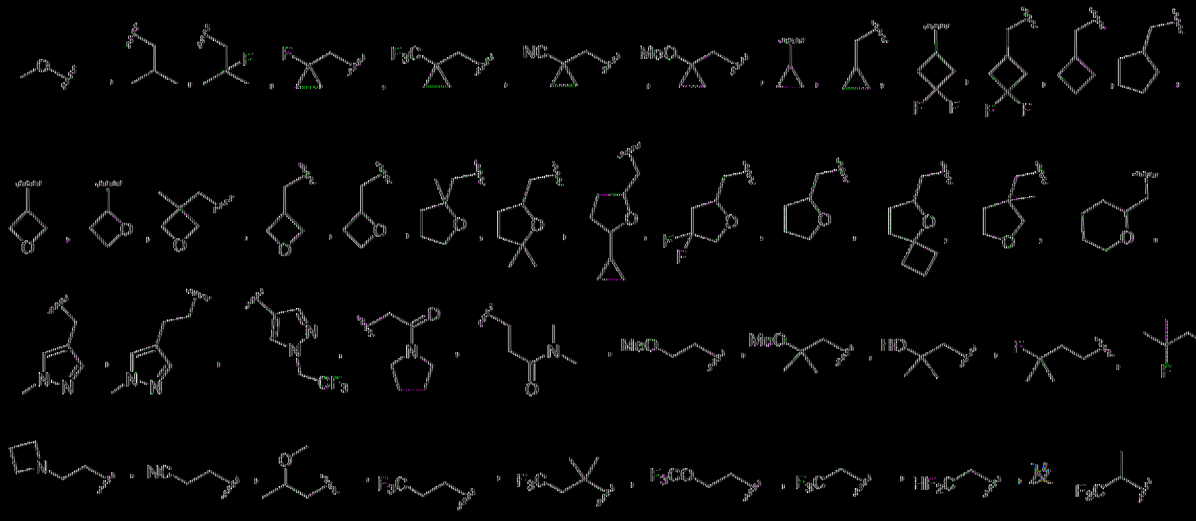


。

[0076] 在一些具體例中，R^2 為烷基，例如甲基。在一些具體例中，R^2 為環烷基，例如環丙基。

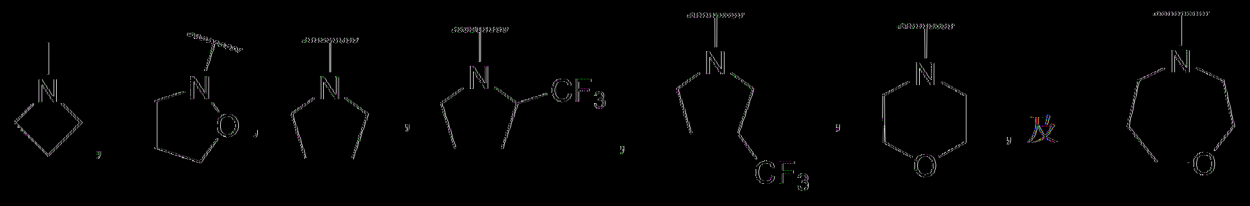
[0077] 在一些具體例中，R^3 為烷氧基。在其他具體例中，R^3 為鹵烷基。在一些具體例中，R^3 為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。在一些具體例中，R^3 為選擇地經一或多

個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。在一些具體例中，R^3 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在其他具體例中，R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^3 為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。在一些具體例中，R^3 為雜環基。在一些具體例中，R^3 係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、



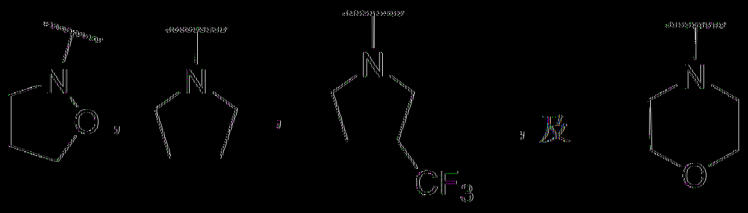
。

〔0078〕在一些具體例中，R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：



。

〔0079〕在一些具體例中，R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：



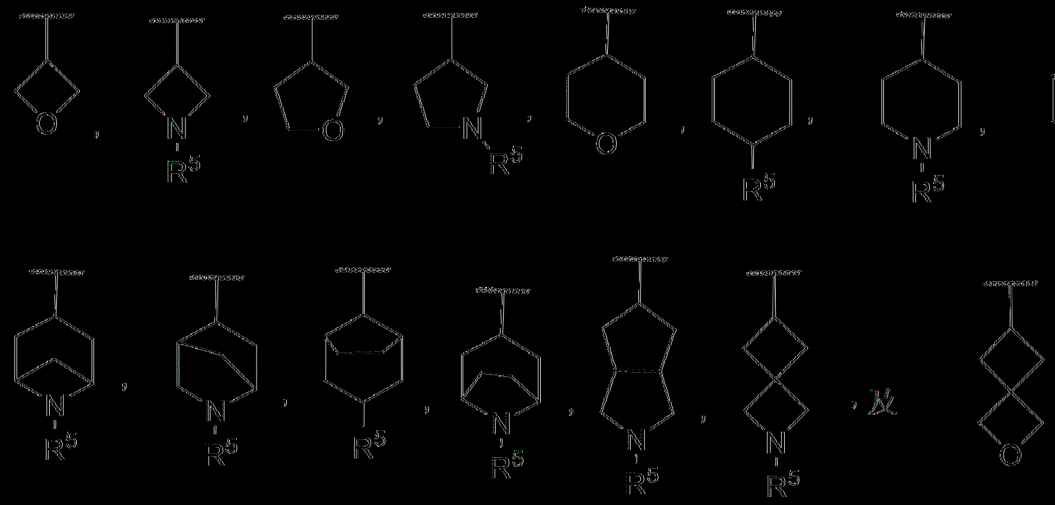
。

〔0080〕在一些具體例中，R^4係選自由以下組成之群：選擇地經取代之烷基及環烷基。在一些具體例中，R^4係選自由以下組成之群：甲基、



。

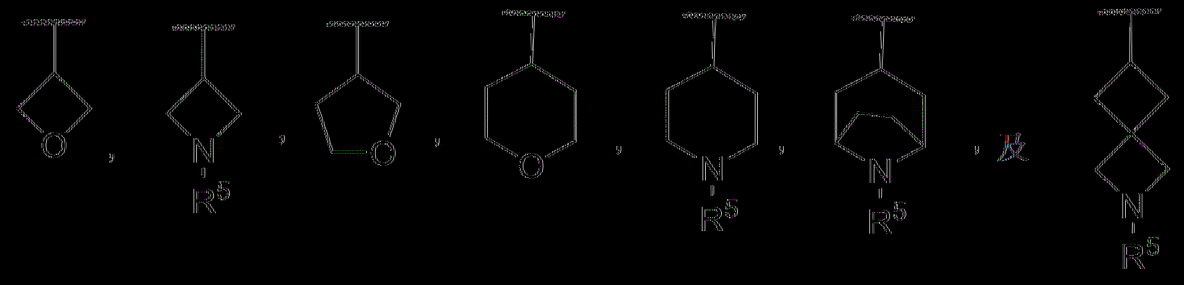
〔0081〕在一些具體例中，E係選自由以下組成之群：



，

其中R^5獨立地為H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

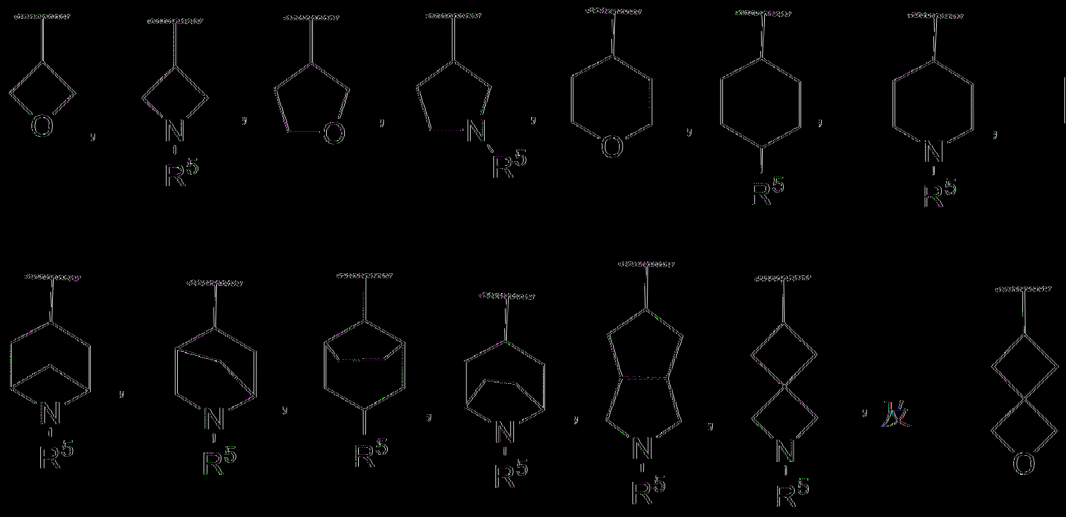
〔0082〕在一些具體例中，E係選自由以下組成之群：



，

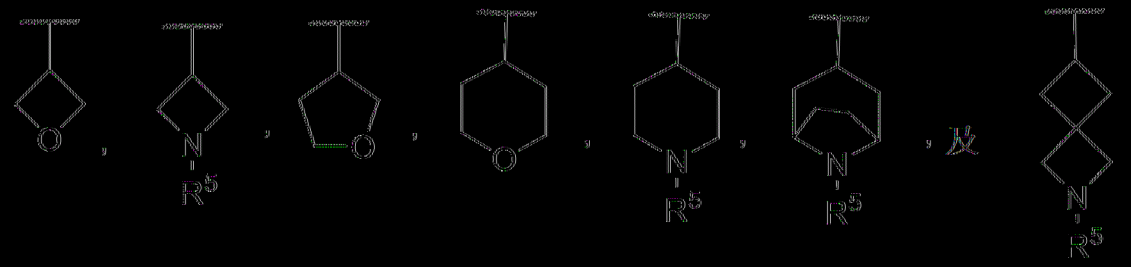
其中R^5獨立地為H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

〔0083〕在一些具體例中，當A為吡唑時，E係選自由以下組成之群：



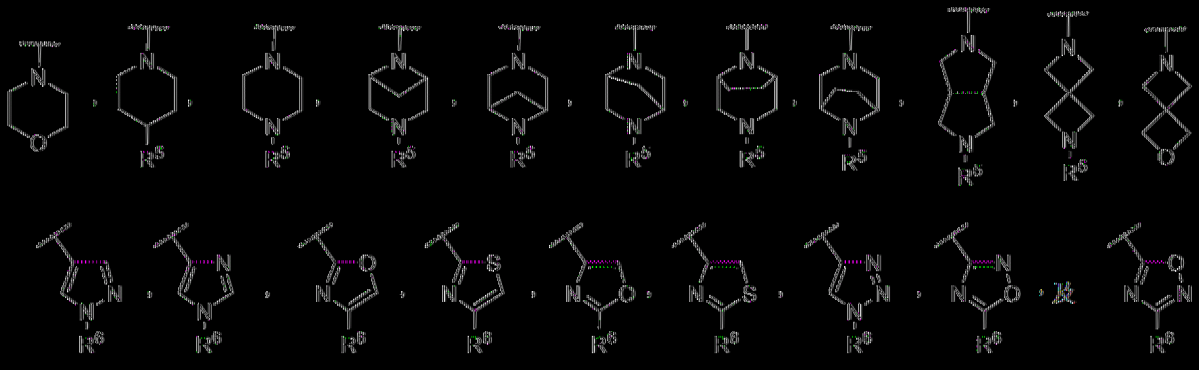
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0084] 在一些具體例中，當 A 為吡唑時，E 係選自由以下組成之群：



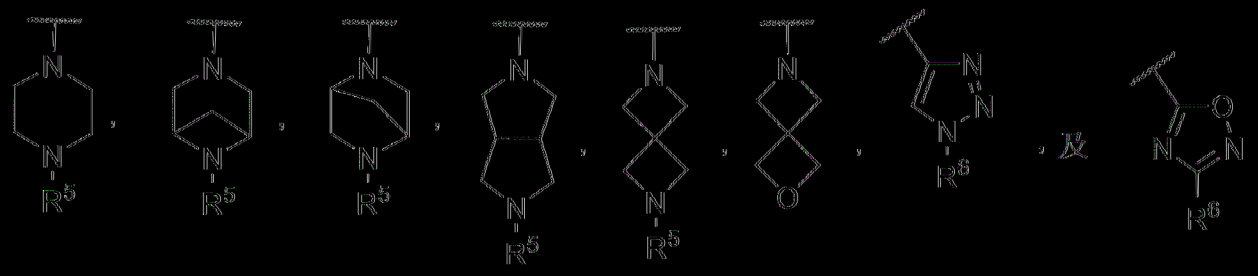
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0085] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



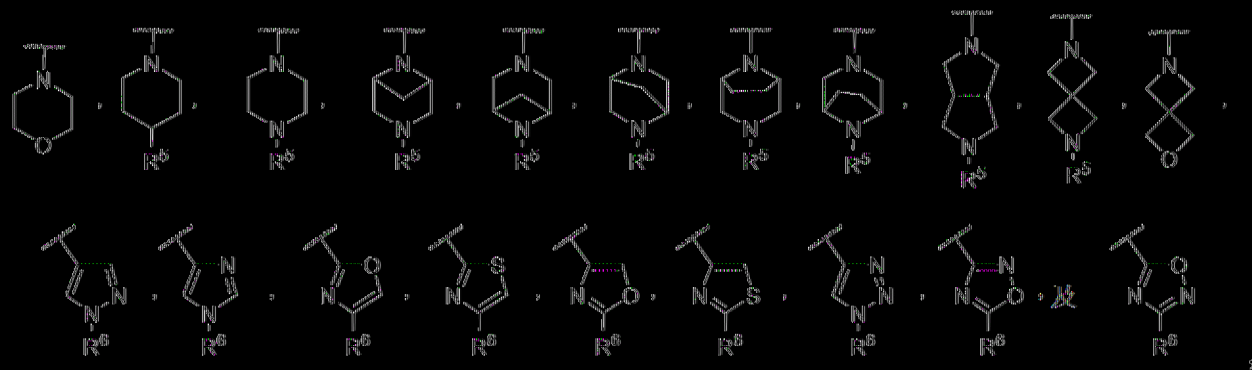
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

[0086] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



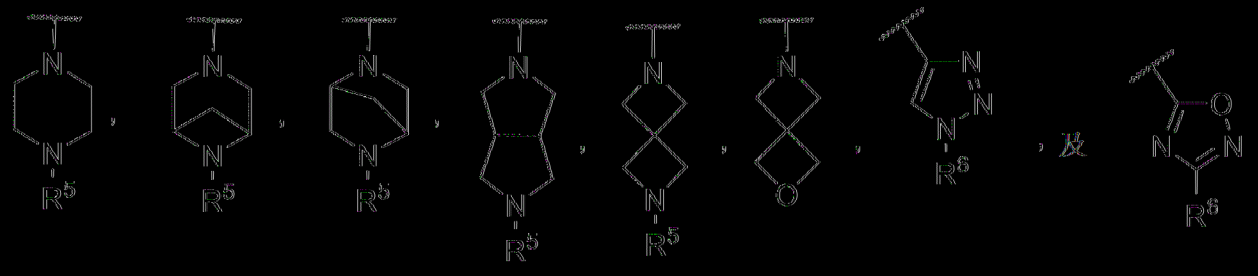
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

[0087] 在一些具體例中，當 A 為苯基或者 6 員雜芳基時，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

[0088] 在一些具體例中，當 A 為苯基或者 6 員雜芳基時，E 係選自由以下組成之群：

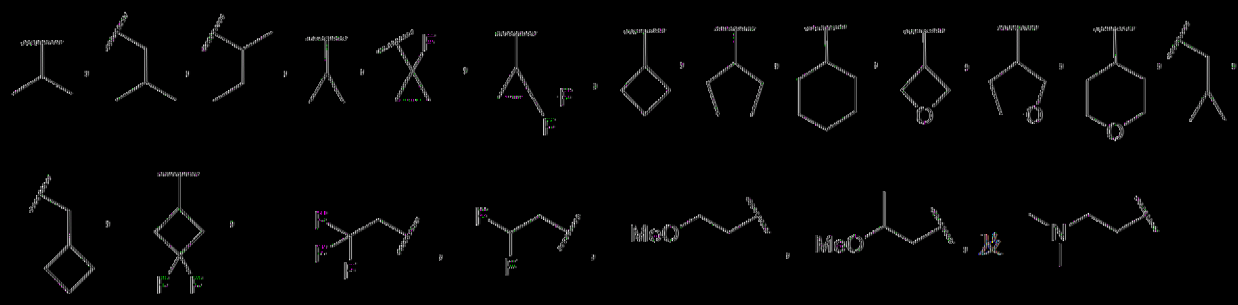


其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

[0089] 在一些具體例中，E 為 H。在其他具體例中，E 為選擇地

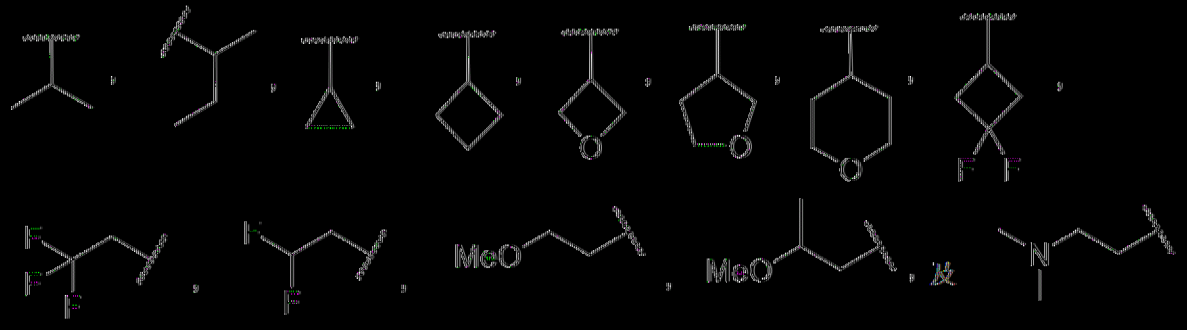
經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基。在一些具體例中，E為烷基。在一些具體例中，E為鹵烷基。在一些具體例中，E為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一些具體例中，E為4員至6員雜環基。在一些具體例中，E係選自由以下組成之群：H；選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基；鹵烷基；選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基；及雜環基。

[0090] 在一些具體例中，E係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、



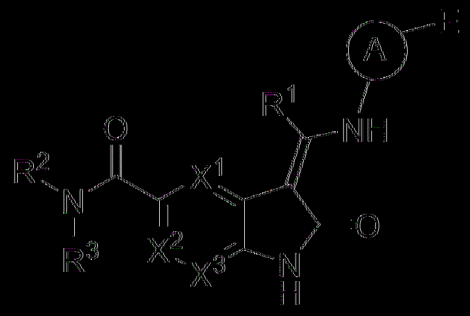
。

[0091] 在一些具體例中，E係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、



。

[0092] 在另一具體例中，本文描述一種由式II表示之化合物：



式 II

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^1 及 X^3 各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH 及 CF；

X^2 係選自由以下組成之群：N、CH、CF 及 C-Cl；

其限制條件為 X^1、X^2 及 X^3 中不超過兩者為 N；

A 係選自由以下組成之群：

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，及

選擇地經取代之苯基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基

取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、

羥基及氰基組成之群，

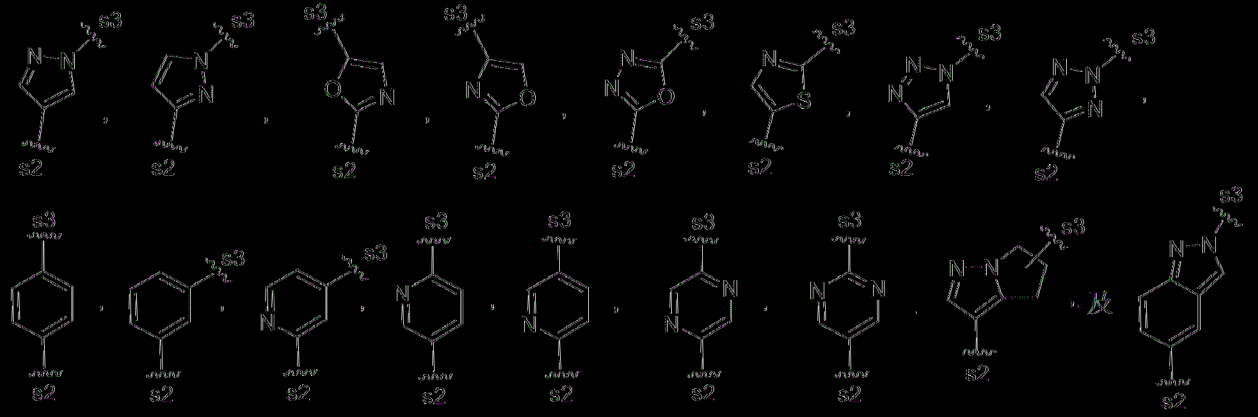
其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不為 H，或者

R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起時形成選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群。

〔0093〕 在一典具體例中，X^1 為 CH。在其他具體例中，X^1 為 CF 或者 N。在一典具體例中，X^3 為 CH。在其他具體例中，X^3 為 CF 或者 N。在一典具體例中，X^2 為 CH。在其他具體例中，X^2 為 CF、C-Cl 或者 N。在一典具體例中，X^1、X^2 及 X^3 為 CH。

〔0094〕 在一典具體例中，R^1 為烷基，例如甲基或者乙基。在一典具體例中，R^1 為甲基。在一典具體例中，R^1 為乙基。

〔0095〕 在一典具體例中，A 係選自由以下組成之群：

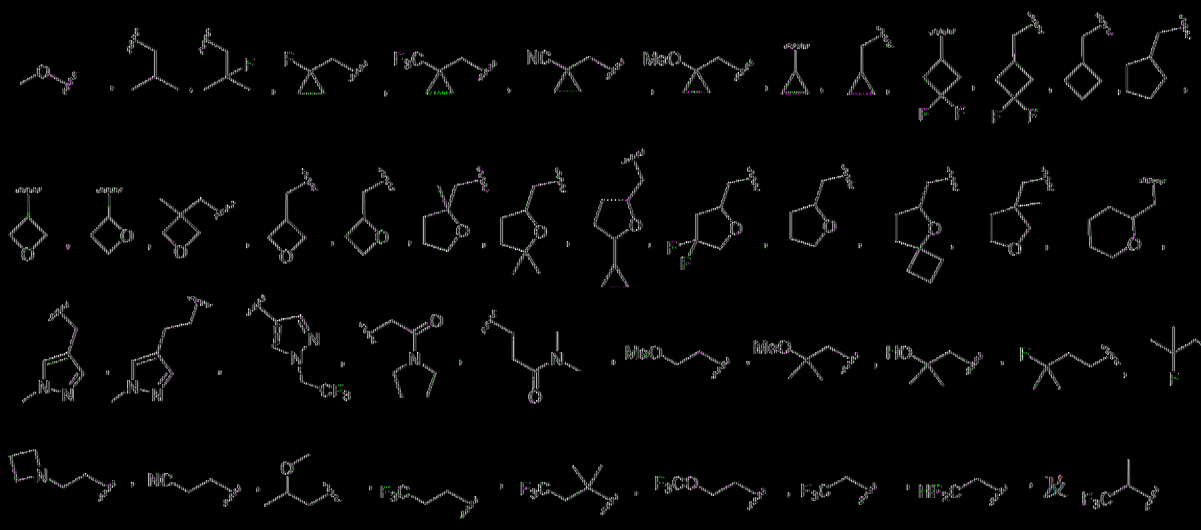


其中之各者選擇地經烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代，其中 s2 為共價連接至 NH 之位點，且 s3 為共價連接至 E 之位點。

〔0096〕 在一典具體例中，A 為選擇地經鹵素或者烷基取代之苯基。

【0097】 在另一具體例中，A 為選擇地經鹵素或者烷基取代之 5 員至 6 員雜芳基。在一些具體例中，A 為選擇地經鹵素或者烷基取代之吡唑。

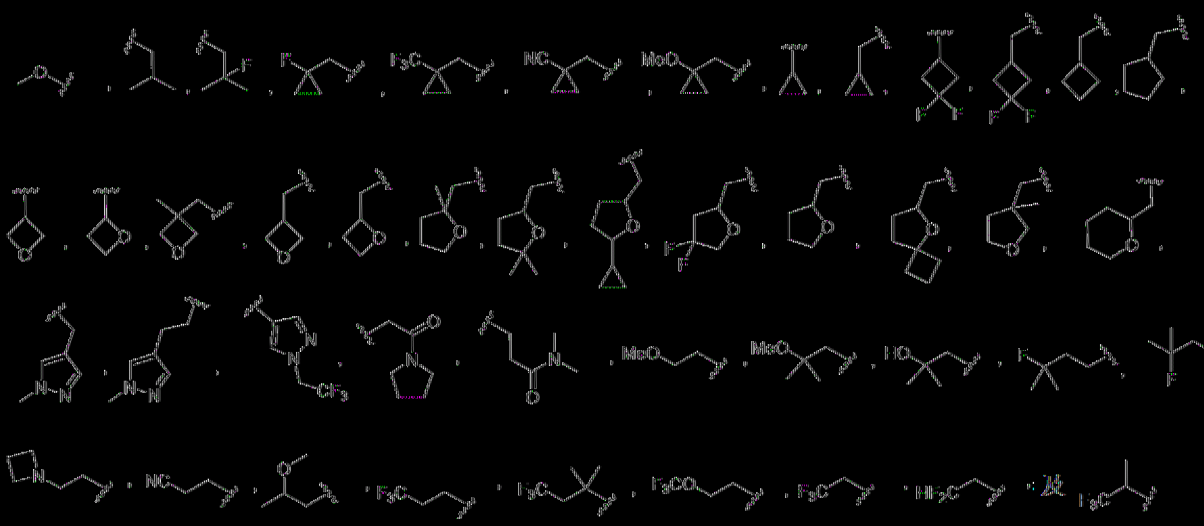
【0098】 在一些具體例中，R^2 為 H。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為烷氧基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為鹵烷基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一些具體例中，其中 R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為雜環基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、



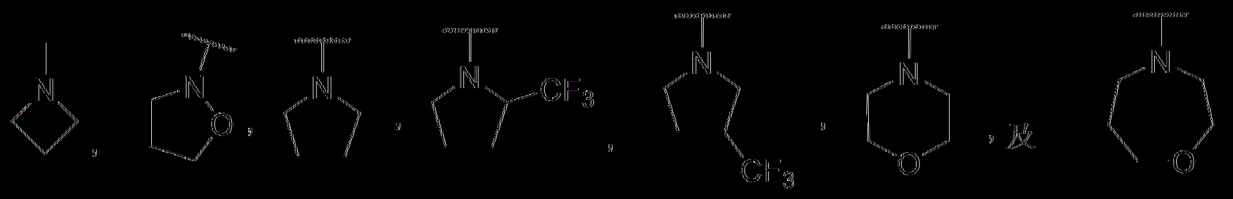
。

[0099] 在一些具體例中，R^2為烷基，例如甲基。在一些具體例中，R^2為環烷基，例如環丙基。

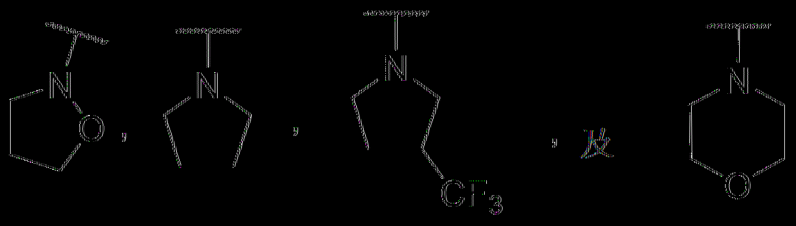
[0100] 在一些具體例中，R^3為烷氧基。在其他具體例中，R^3為鹵烷基。在一些具體例中，R^3為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。在一些具體例中，R^3為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。在一些具體例中，R^3為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在其他具體例中，R^3為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^3為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^3為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。在一些具體例中，R^3為雜環基。在一些具體例中，R^3係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、



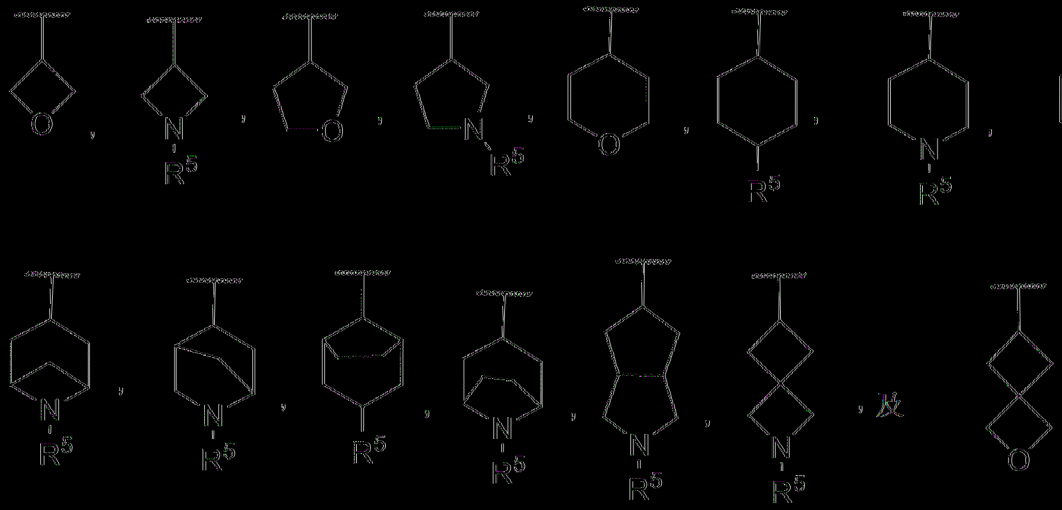
[0101] 在一典具體例中，R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：



[0102] 在一典具體例中，R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：

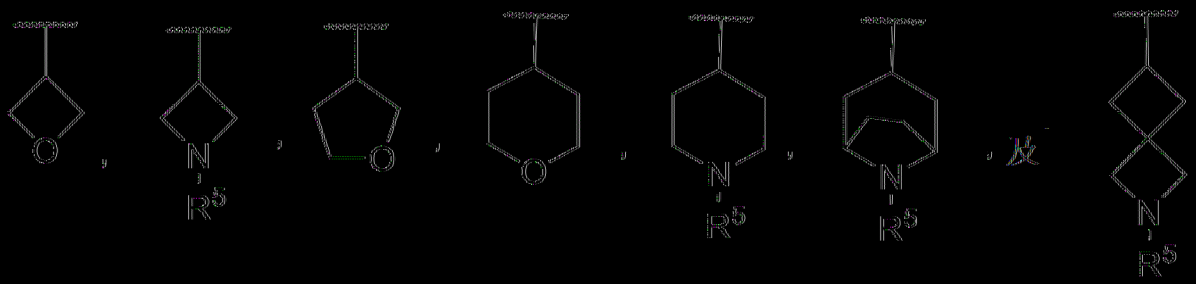


[0103] 在一典具體例中，E 係選自由以下組成之群：



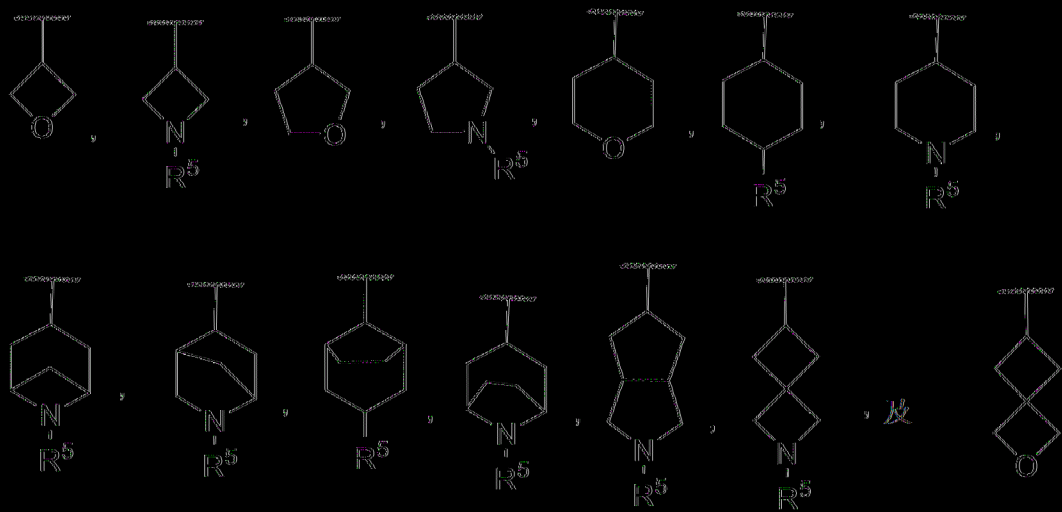
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0104] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



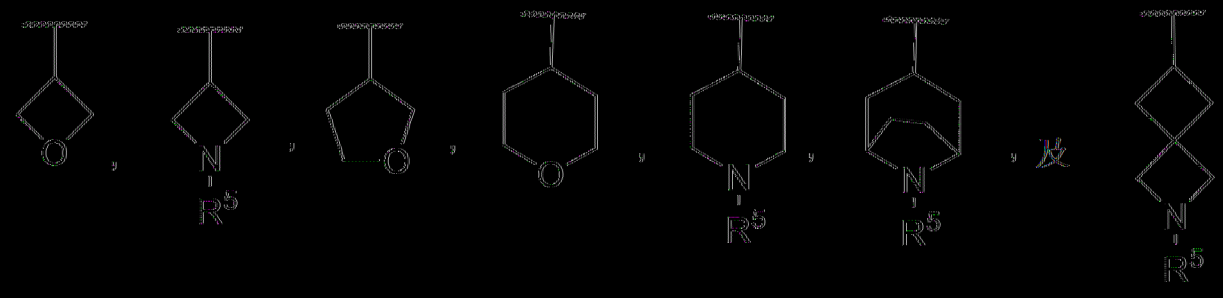
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0105] 在一些具體例中，當 A 為吡唑時，E 係選自由以下組成之群：



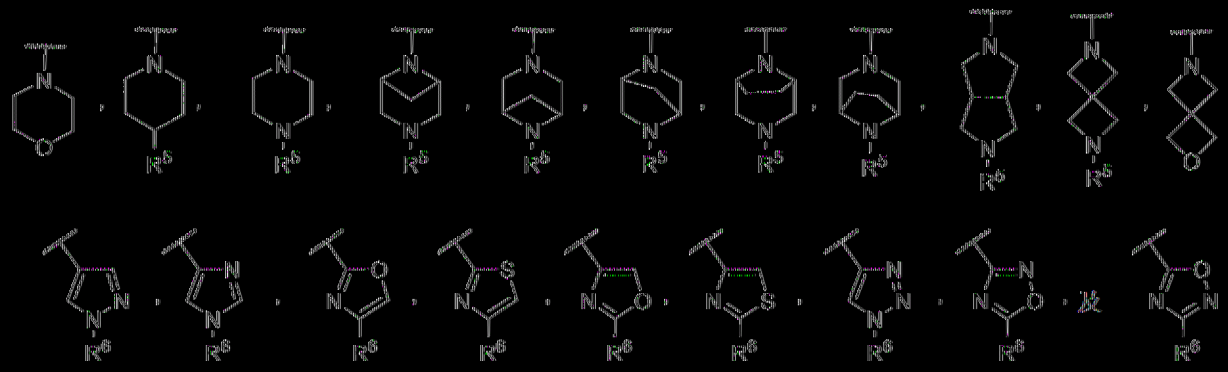
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0106] 在一些具體例中，當 A 為吡唑時，E 係選自由以下組成之群：



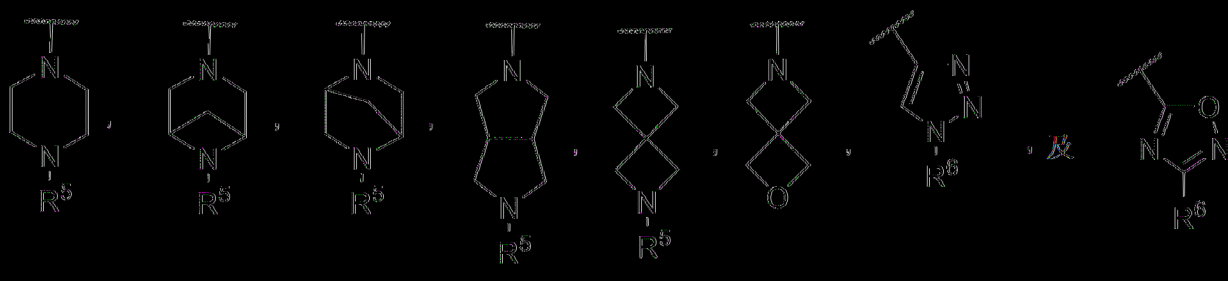
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0107] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

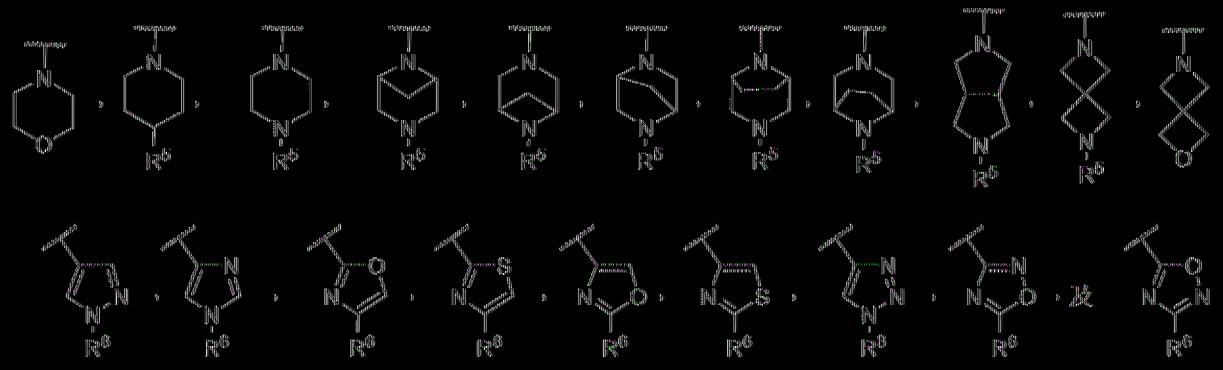
[0108] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

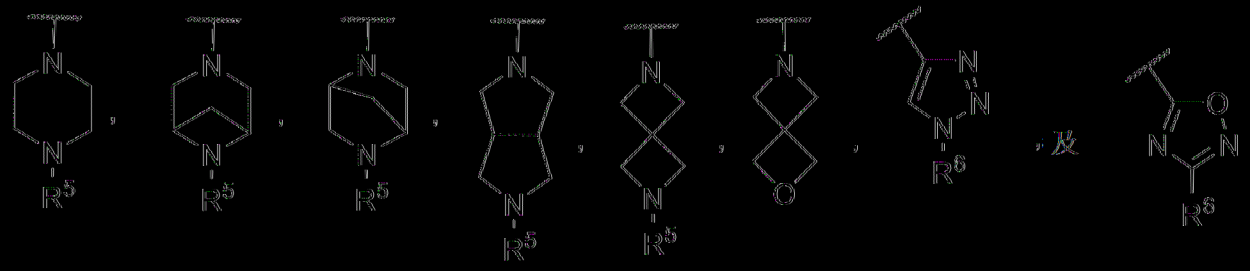
[0109] 在一些具體例中，當 A 為苯基或者 6 員雜芳基時，E 係選

自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

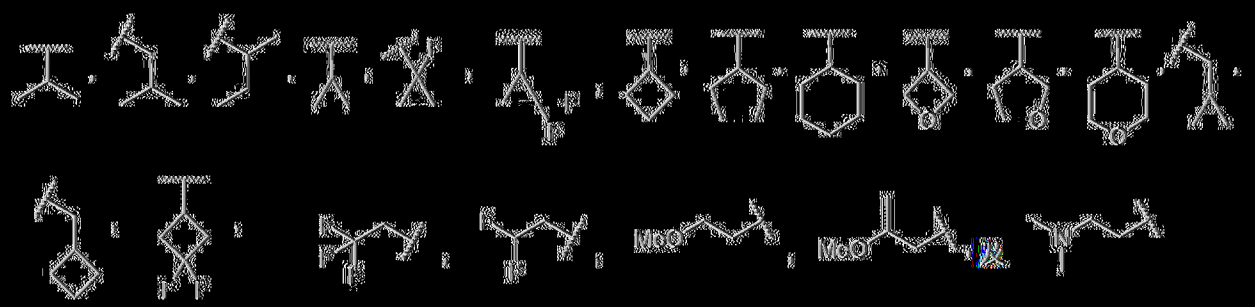
[0110] 在一些具體例中，當 A 為苯基或者 6 員雜芳基時，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

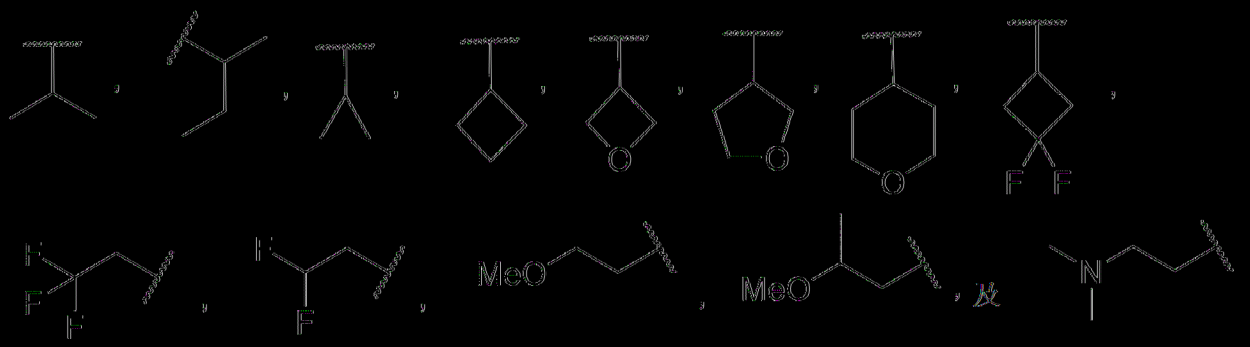
[0111] 在一些具體例中，E 為 H。在其他具體例中，E 為選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基。在一些具體例中，E 為烷基。在一些具體例中，E 為鹵烷基。在一些具體例中，E 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一些具體例中，E 為 4 員至 6 員雜環基。在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H；選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基；鹵烷基；選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基；及雜環基。

[0112] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、



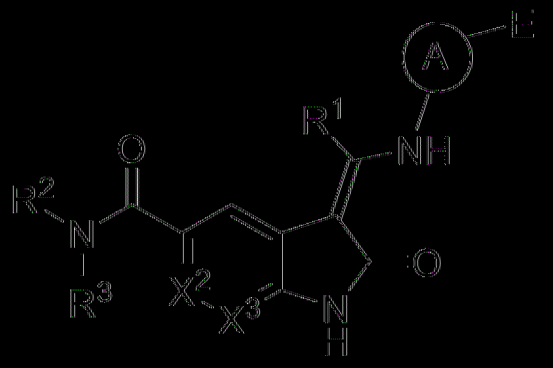
。

〔0113〕在一典具體例中，E係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、



。

〔0114〕在一個具體例中，本文描述一種由式III表示之化合物：



式III

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^3係選自由以下組成之群：N、CH及CF；

X^2係選自由以下組成之群：N、CH、CF及C-Cl；

A係選自由以下組成之群：

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出

現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，及

選擇地經取代之苯基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現

時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

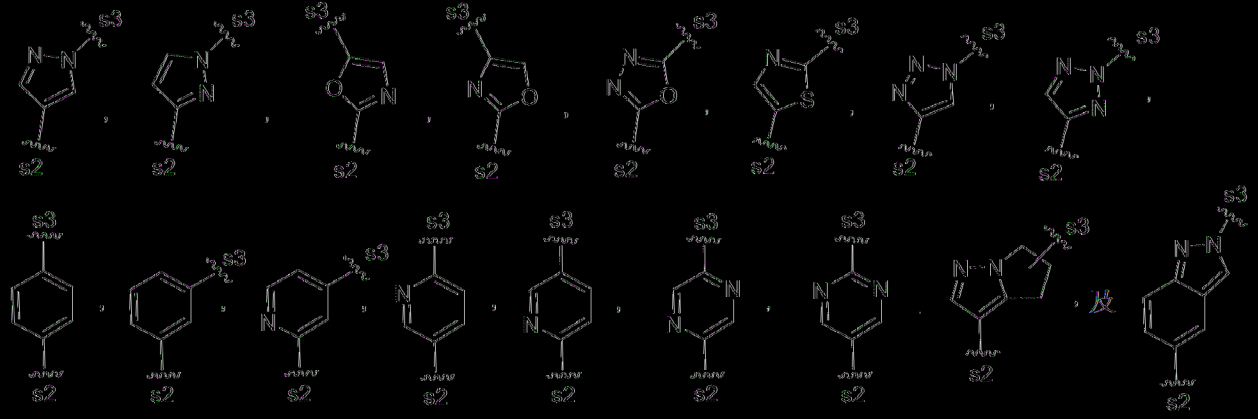
其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不為 H，或者

R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起時形成選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群。

【0115】 在一些具體例中，X^3 為 CH。在其他具體例中，X^3 為 CF 或者 N。在一些具體例中，X^2 為 CH。在其他具體例中，X^2 為 CF、C-Cl 或者 N。

【0116】 在一些具體例中，R^1 為烷基，例如甲基或者乙基。在一些具體例中，R^1 為甲基。在一些具體例中，R^1 為乙基。

【0117】 在一些具體例中，A 係選自由以下組成之群：



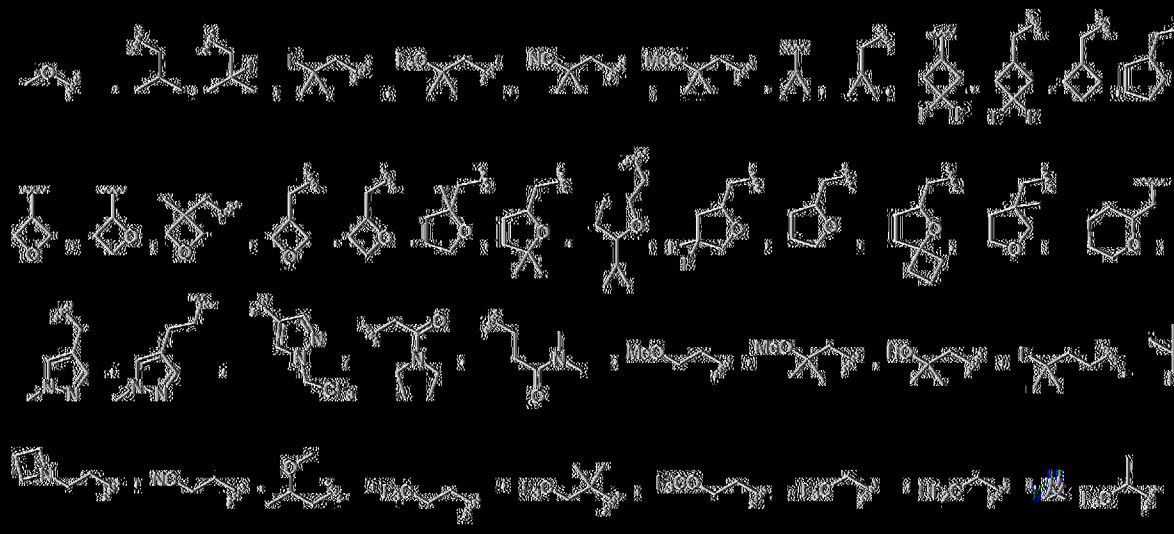
其中之各者選擇地經烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代，其中 s2 為共價連接至 NH 之位點，且 s3 為共價連接至 E 之位點。

[0118] 在一典型實例中，A 為選擇地經鹵素或者烷基取代之苯基。

[0119] 在另一典型實例中，A 為選擇地經鹵素或者烷基取代之 5 員至 6 員雜芳基。在一典型實例中，A 為選擇地經鹵素或者烷基取代之吡唑。

[0120] 在一典型實例中，R^2 為 H。在一典型實例中，R^2 為 H 且 R^3 為烷氧基。在其他實例中，R^2 為 H 且 R^3 為鹵烷基。在一典型實例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。在一典型實例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。在其他實例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一典型實例中，其中 R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基

取代之雜芳基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為雜環基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、

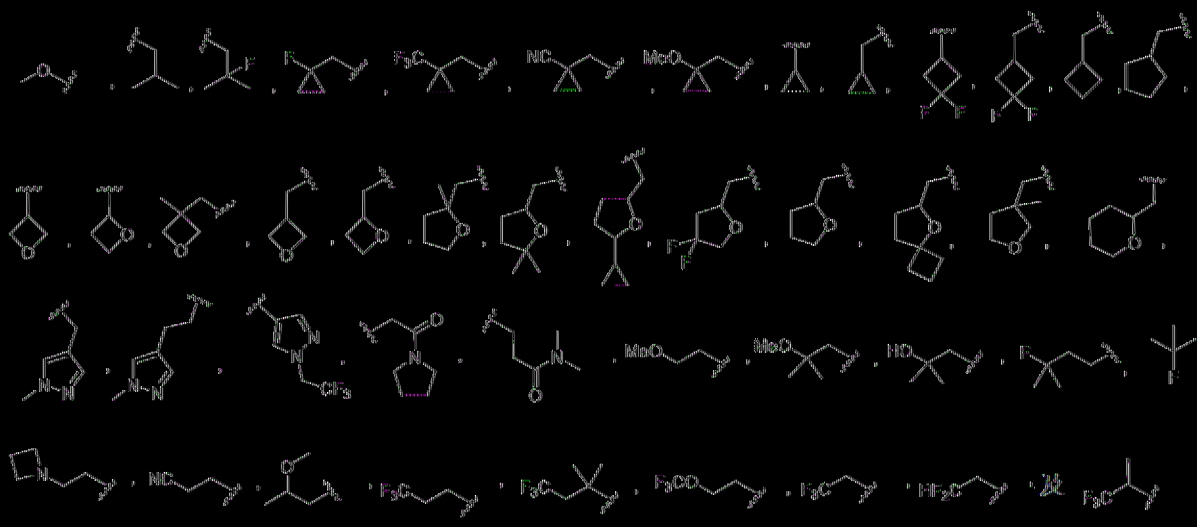


。

〔0121〕 在一些具體例中，R^2 為烷基，例如甲基。在一些具體例中，R^2 為環烷基，例如環丙基。

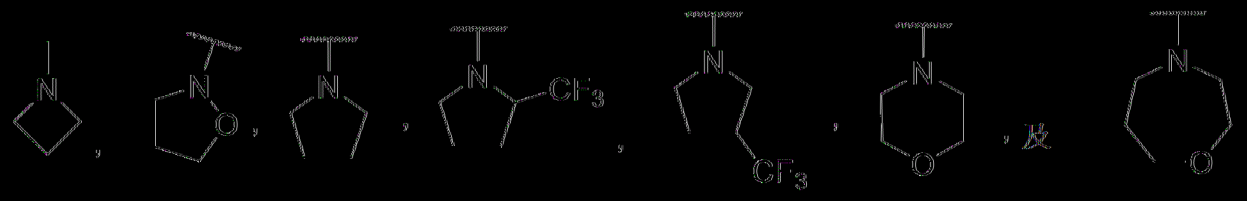
〔0122〕 在一些具體例中，R^3 為烷氧基。在其他具體例中，R^3 為鹵烷基。在一些具體例中，R^3 為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。在一些具體例中，R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。在一些具體例中，R^3 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在其他具體例中，R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^3 為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^3 為選擇地經一

或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。在一典型實例中，R^3為雜環基。在一典型實例中，R^3係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、



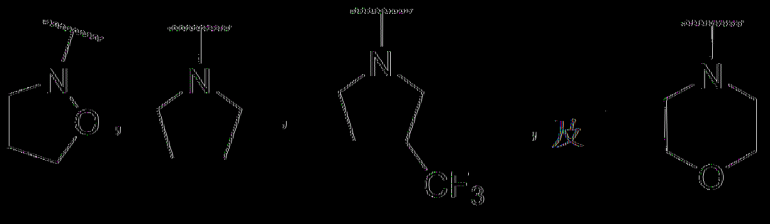
。

〔0123〕在一典型實例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：



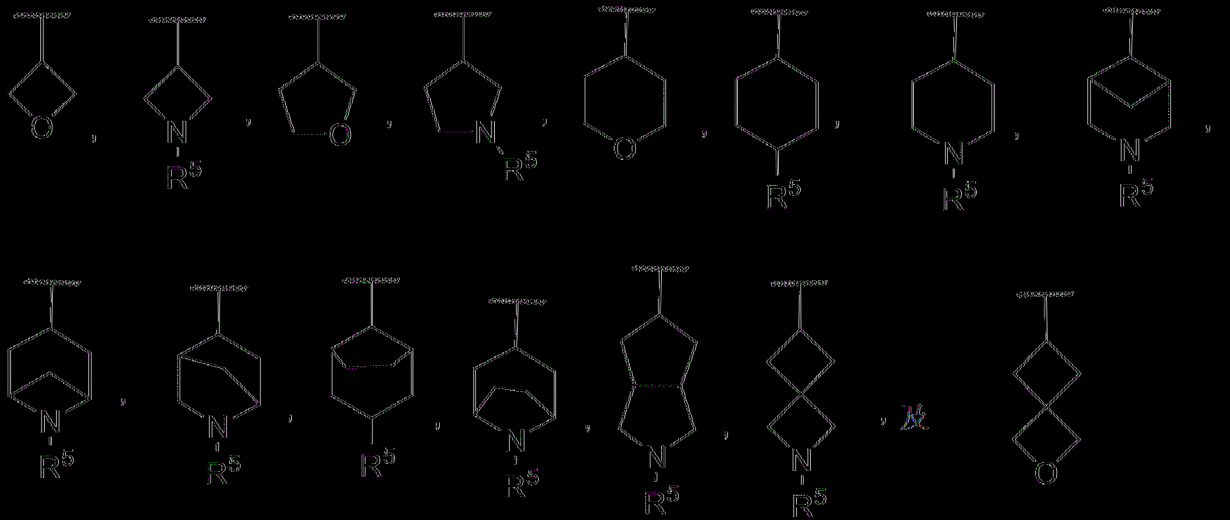
。

〔0124〕在一典型實例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：



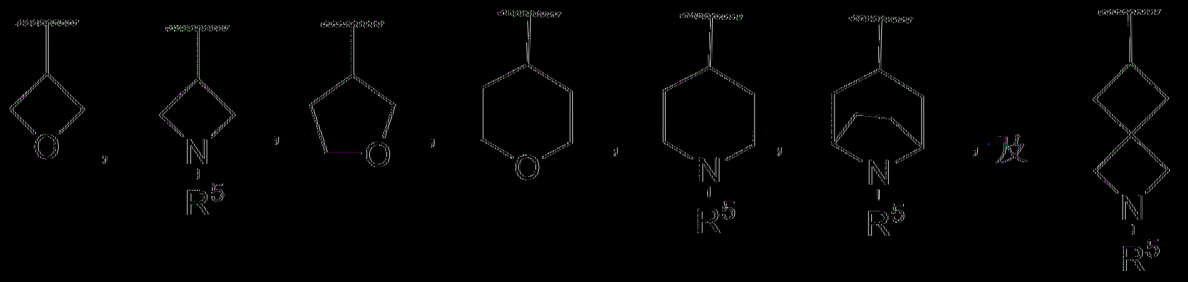
。

〔0125〕在一典型實例中，E係選自由以下組成之群：



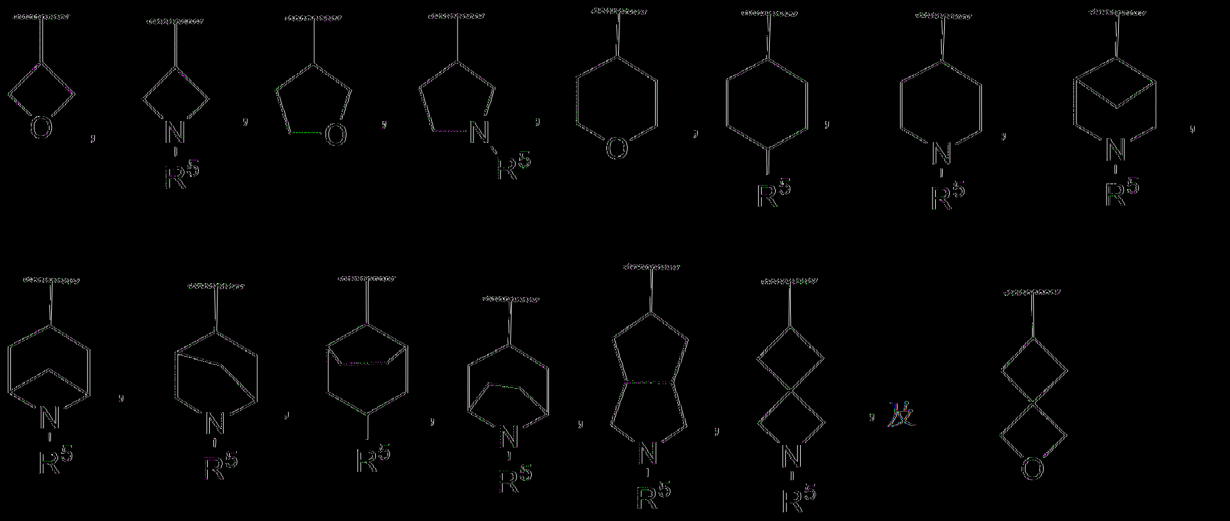
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0126] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



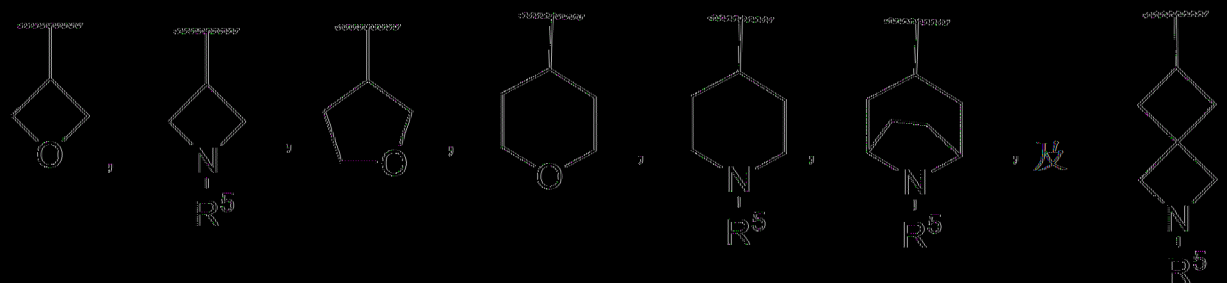
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0127] 在一些具體例中，當 A 為吡唑時，E 係選自由以下組成之群：



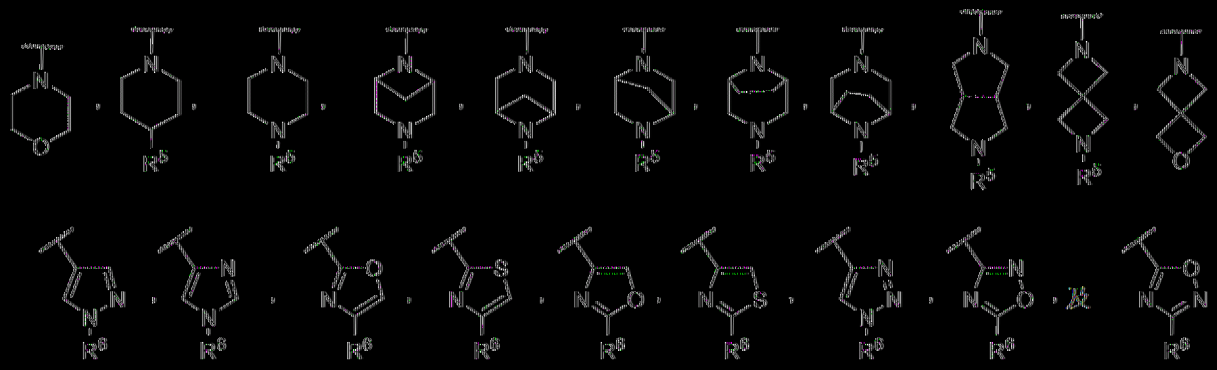
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0128] 在一些具體例中，當 A 為吡唑時，E 係選自由以下組成之群：



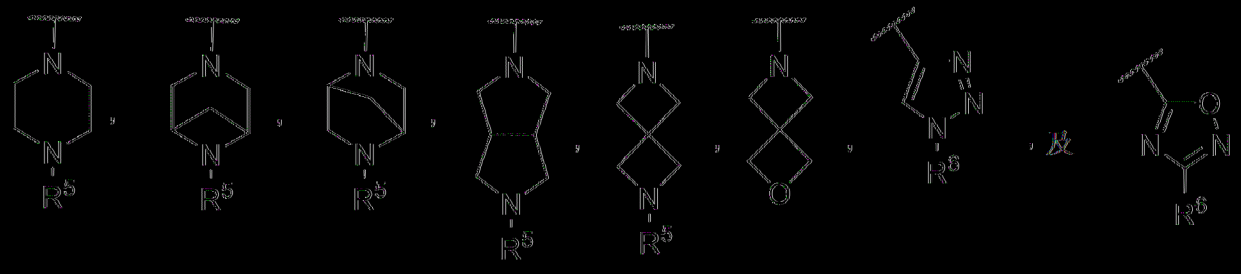
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0129] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



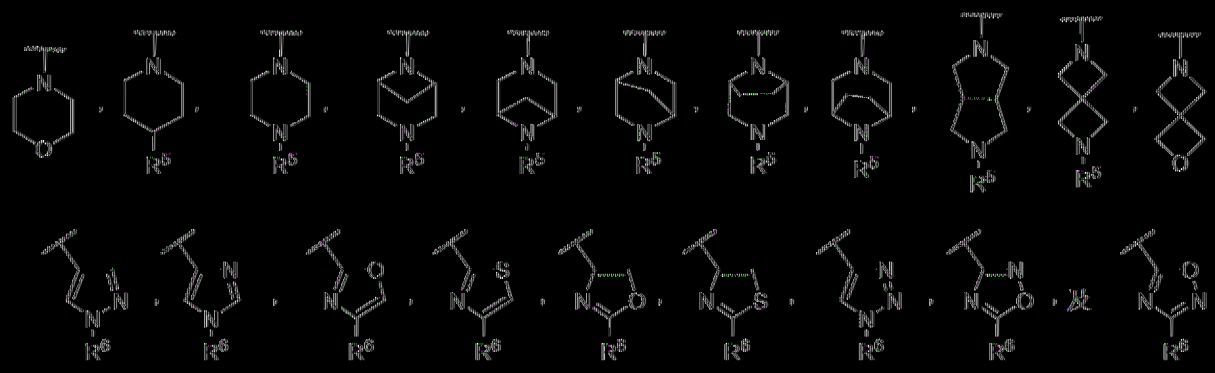
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

[0130] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



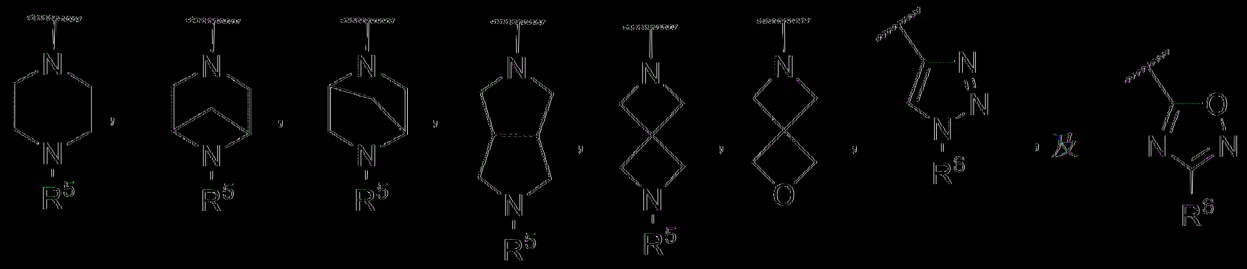
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

[0131] 在一些具體例中，當 A 為苯基或者 6 員雜芳基時，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

[0132] 在一些具體例中，當 A 為苯基或者 6 員雜芳基時，E 係選自由以下組成之群：

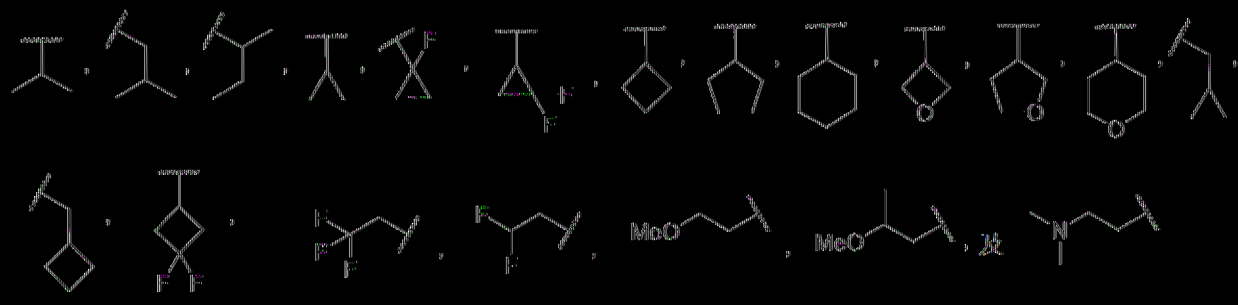


其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

[0133] 在一些具體例中，E 為 H。在其他具體例中，E 為選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基。在一些具體例中，E 為烷基。在一些具體例中，E 為鹵烷基。在一些具體例中，E 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一些具體例中，E 為 4 員至 6 員雜環基。在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H；選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基；鹵烷基；選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基；及雜環基。

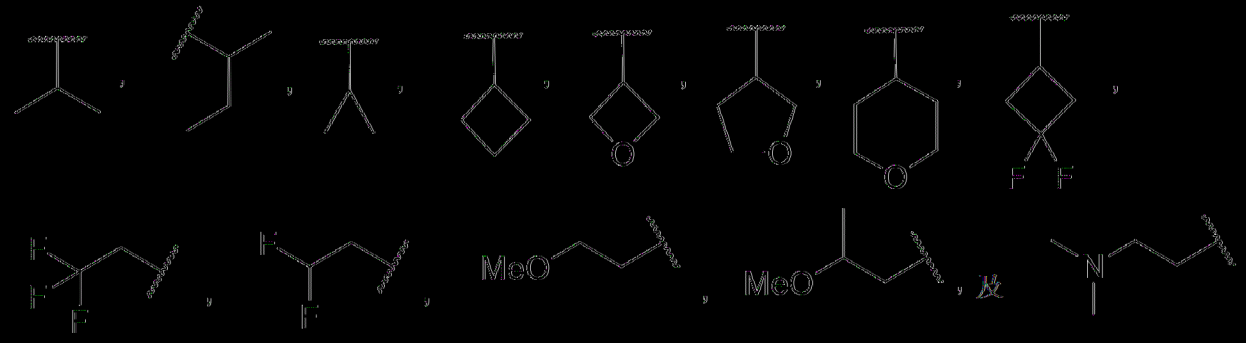
[0134] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H、甲基、

乙基、三氟甲基、二氟甲基、



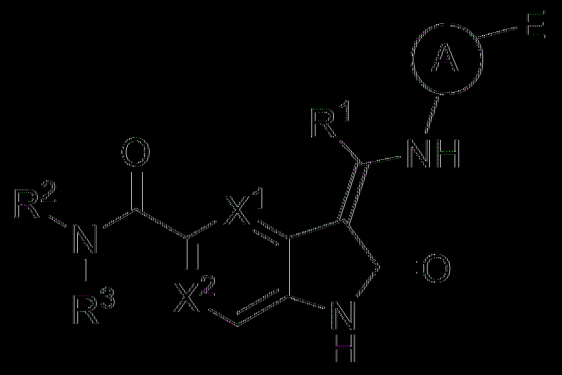
。

[0135] 在一典具體例中，E 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、



。

[0136] 在一個具體例中，本文描述一種由式 IV 表示之化合物：



式 IV

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^1 係選自由以下組成之群：N、CH 及 CF；

X^2 係選自由以下組成之群：N、CH、CF 及 C-Cl；

A 係選自由以下組成之群：

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，及

選擇地經取代之苯基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不為 H，或者

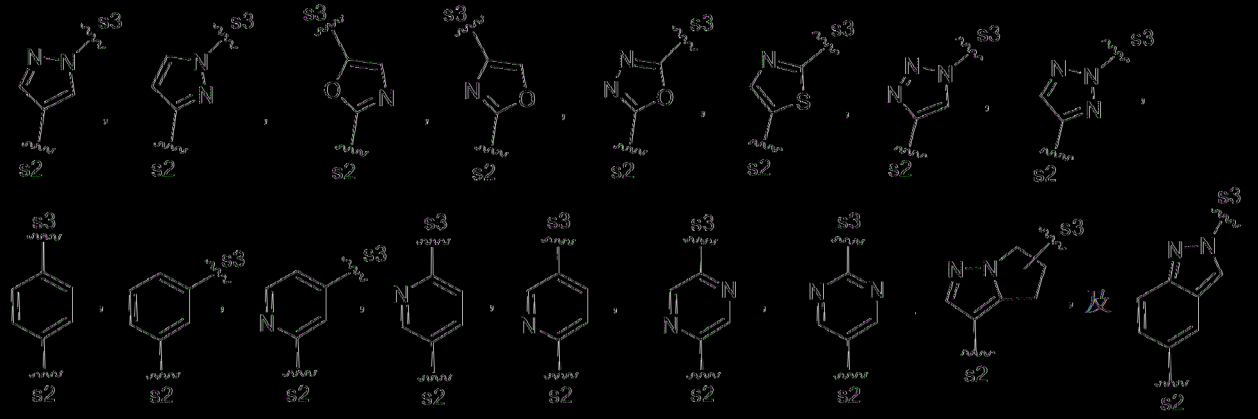
R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起時形成選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群。

【0137】 在一些具體例中，X^1 為 CH。在其他具體例中，X^1 為 CF 或者 N。在一些具體例中，X^2 為 CH。在其他具體例中，X^2 為 CF、C-Cl 或者 N。

【0138】 在一些具體例中，R^1 為烷基，例如甲基或者乙基。在一些

具體例中，R^1為甲基。在一典具體例中，R^1為乙基。

〔0139〕在一典具體例中，A係選自由以下組成之群：



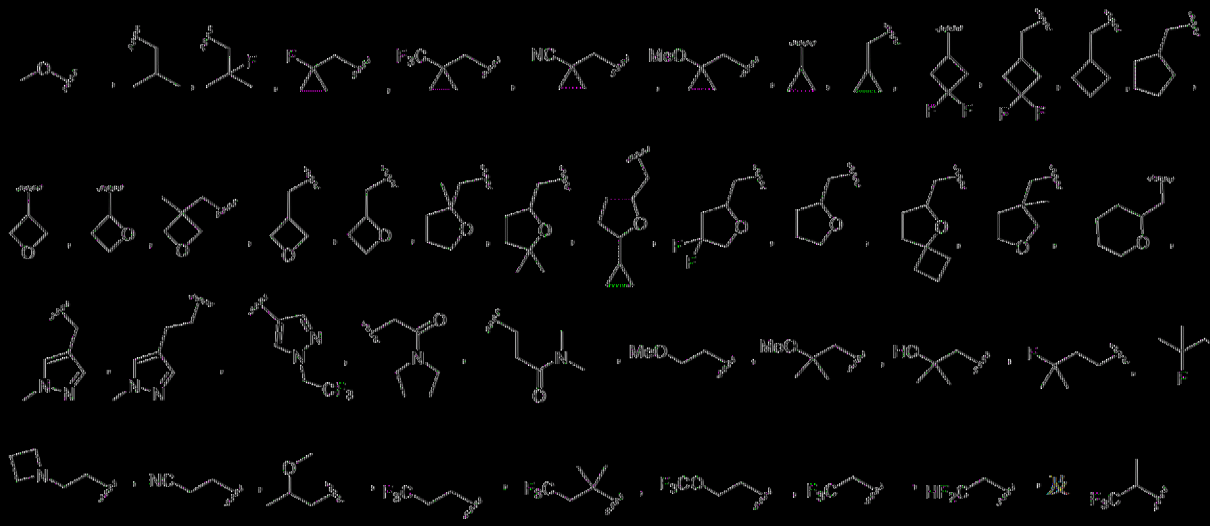
其中之各者選擇地經烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代，其中s2為共價連接至NH之位點，且s3為共價連接至E之位點。

〔0140〕在一典具體例中，A為選擇地經鹵素或者烷基取代之苯基。

〔0141〕在另一具體例中，A為選擇地經鹵素或者烷基取代之5員至6員雜芳基。在一典具體例中，A為選擇地經鹵素或者烷基取代之吡唑。

〔0142〕在一典具體例中，R^2為H。在一典具體例中，R^2為H且R^3為烷氧基。在其他具體例中，R^2為H且R^3為鹵烷基。在一典具體例中，R^2為H且R^3為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。在一典具體例中，R^2為H且R^3為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。在其他具體例中，R^2為H且R^3為選擇地經一或多個鹵

素取代之環烷基。在一典具體例中，其中 R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜芳基。在一典具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。在一典具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為雜環基。在一典具體例中，R^2 為 H 且 R^3 係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、

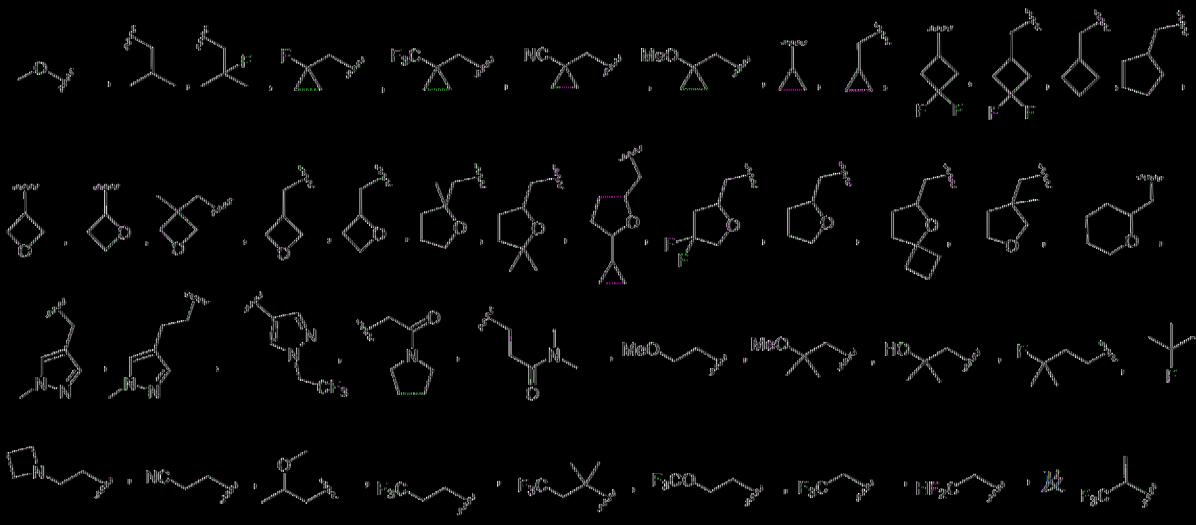


。

[0143] 在一典具體例中，R^2 為烷基，例如甲基。在一典具體例中，R^2 為環烷基，例如環丙基。

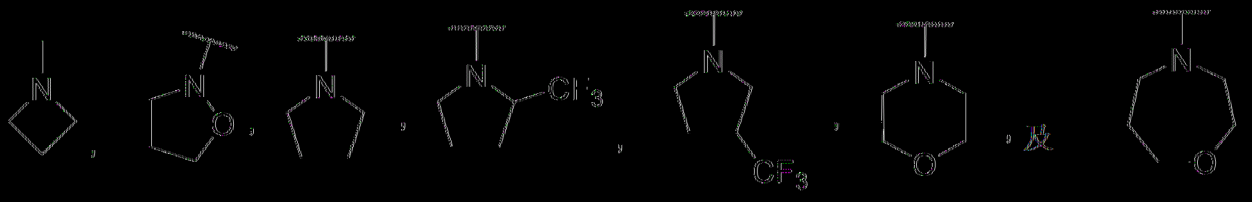
[0144] 在一典具體例中，R^3 為烷氧基。在其他具體例中，R^3 為鹵烷基。在一典具體例中，R^3 為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。在一典具體例中，R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。在一典具體例中，R^3 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在其他具體例中，R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、

鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^3為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^3為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。在一些具體例中，R^3為雜環基。在一些具體例中，R^3係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、



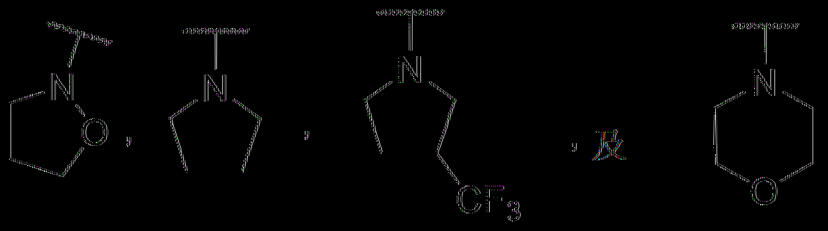
。

[0145] 在一些具體例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：



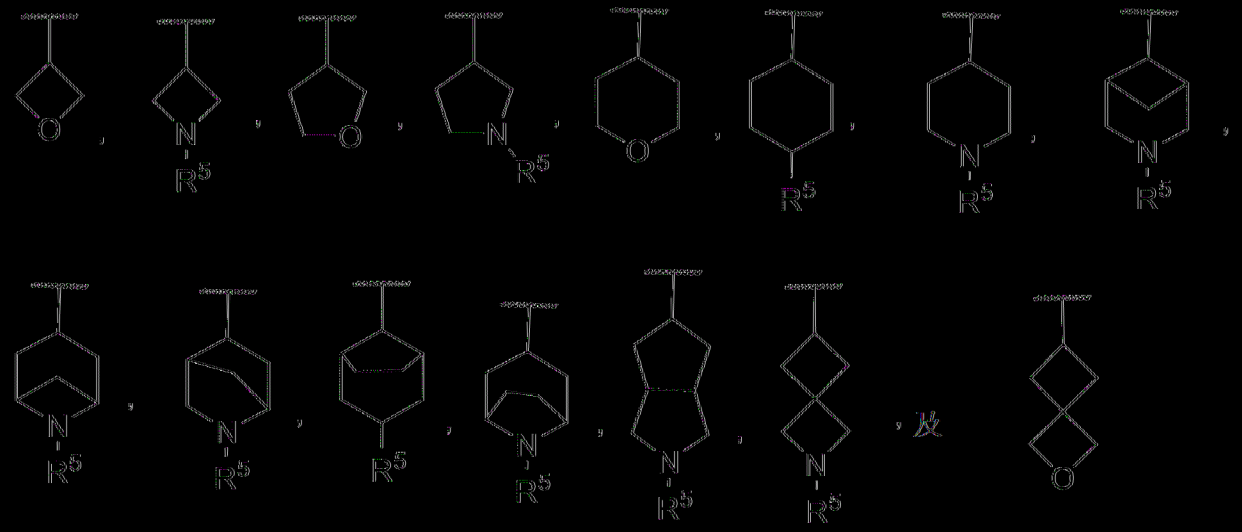
。

[0146] 在一些具體例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：



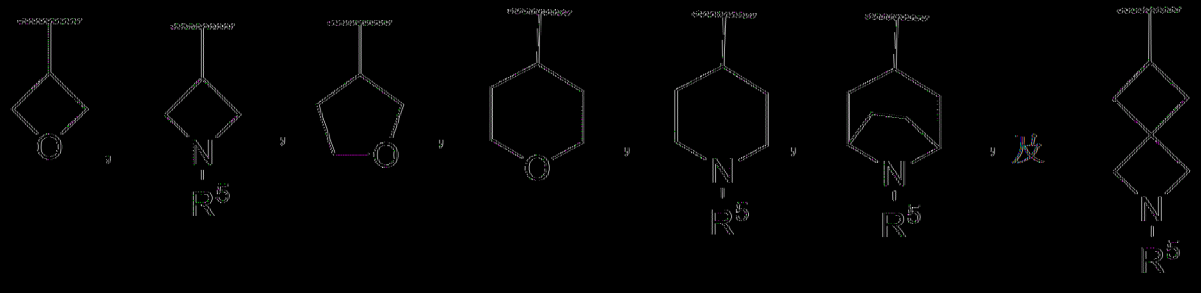
。

[0147] 在一些具體例中，E係選自由以下組成之群：



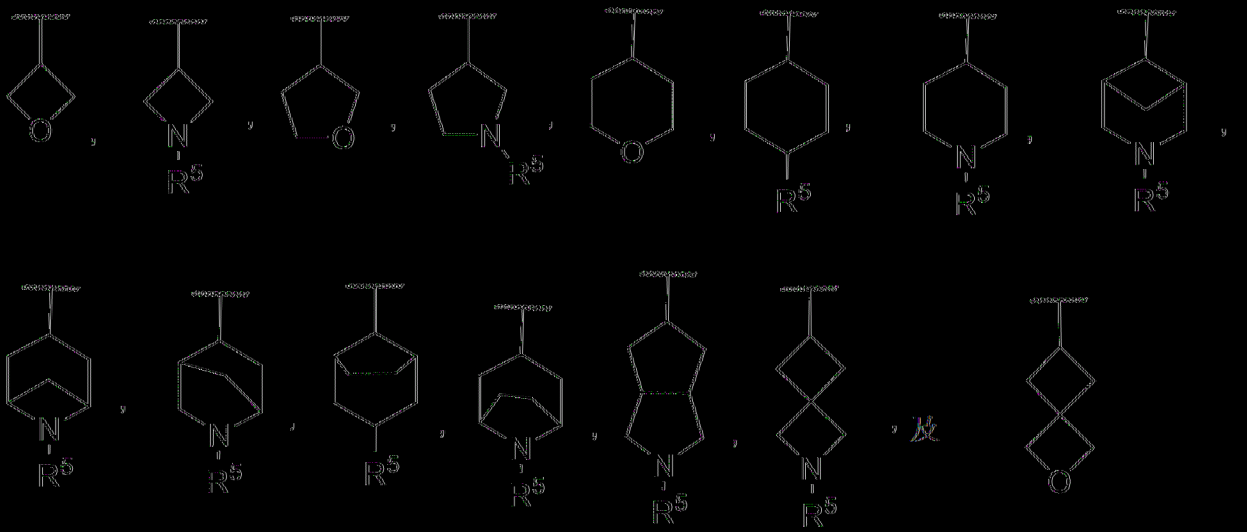
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

〔0148〕在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



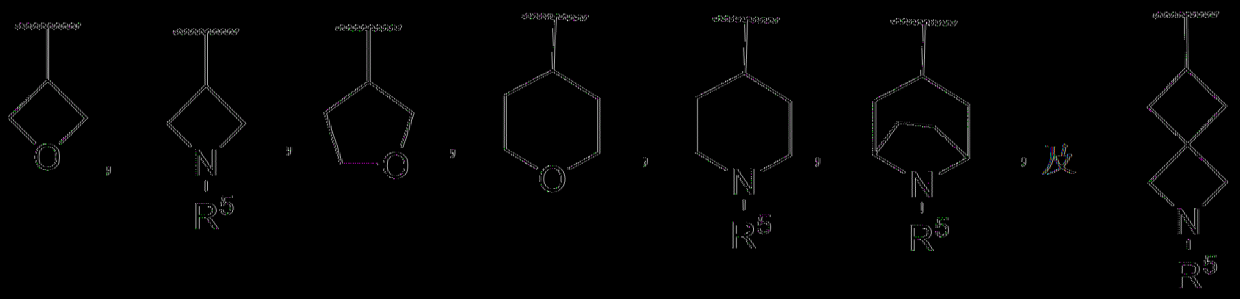
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

〔0149〕在一些具體例中，當 A 為吡唑時，E 係選自由以下組成之群：



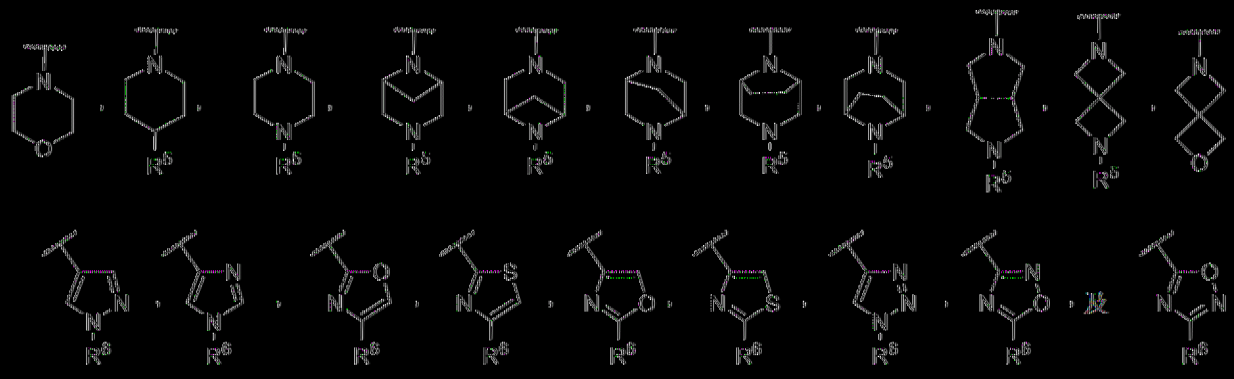
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0150] 在一典型實例中，當 A 為吡唑時，E 係選自由以下組成之群：



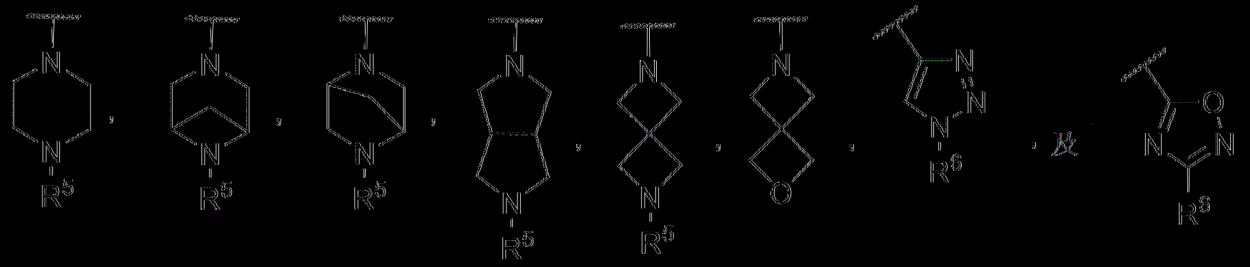
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0151] 在一典型實例中，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

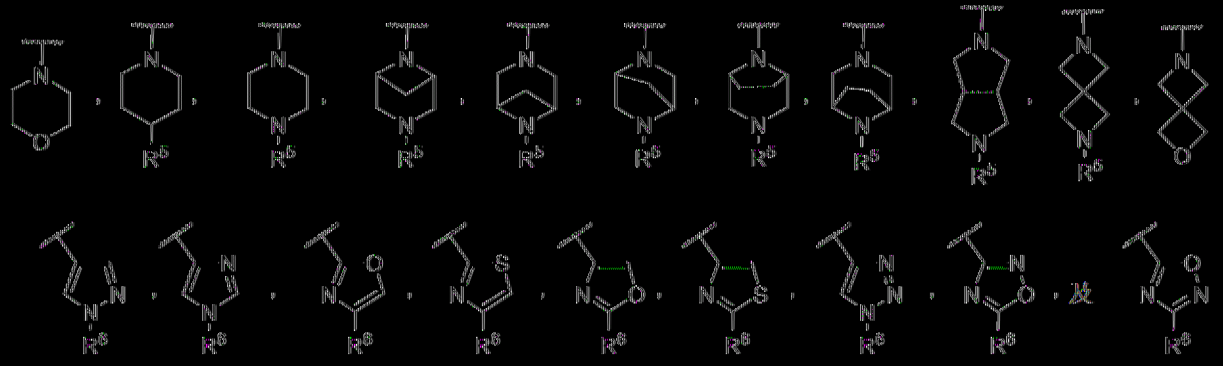
[0152] 在一典型實例中，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

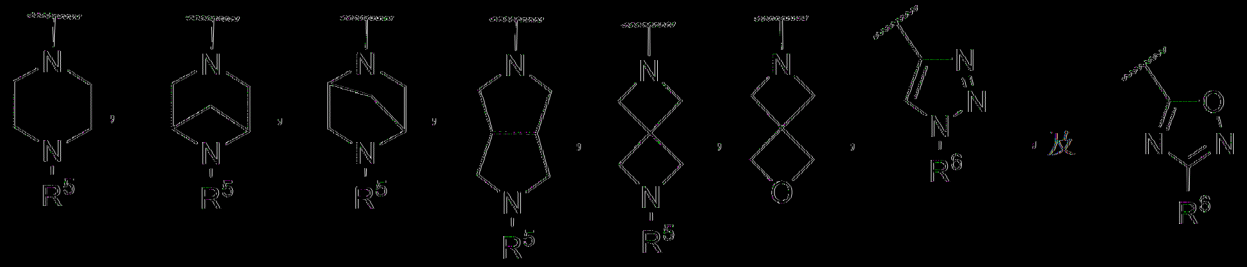
[0153] 在一典型實例中，當 A 為苯基或者 6 員雜芳基時，E 係選

自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

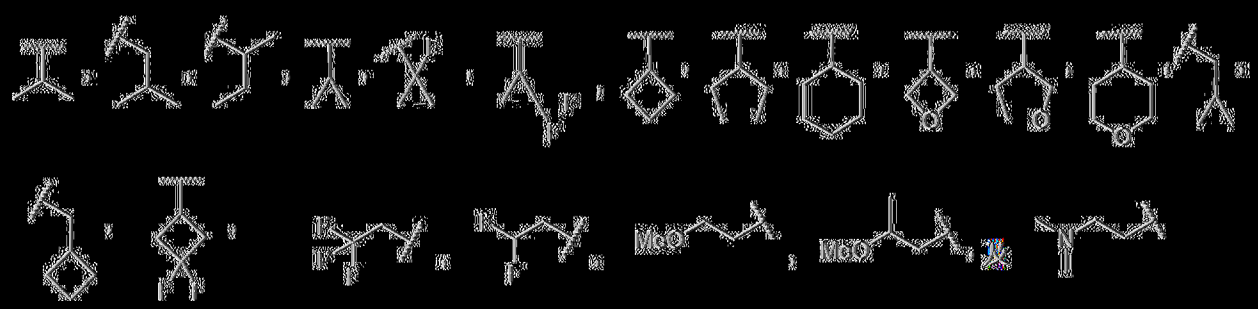
[0154] 在一些具體例中，當 A 為苯基或者 6 員雜芳基時，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

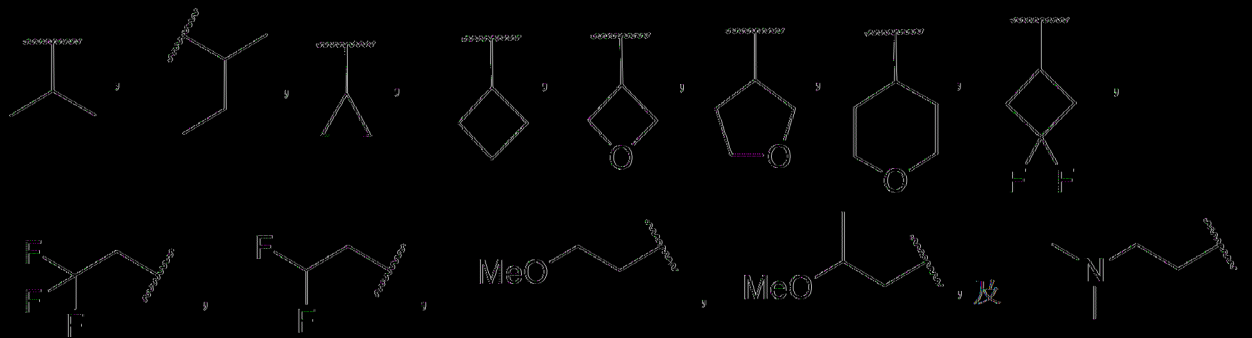
[0155] 在一些具體例中，E 為 H。在其他具體例中，E 為選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基。在一些具體例中，E 為烷基。在一些具體例中，E 為鹵烷基。在一些具體例中，E 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一些具體例中，E 為 4 員至 6 員雜環基。在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H；選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基；鹵烷基；選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基；及雜環基。

[0156] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、



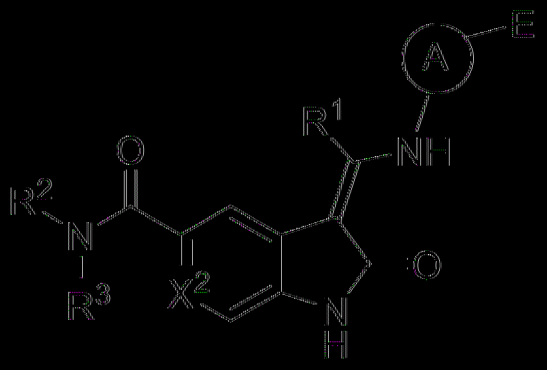
。

〔0157〕在一典具體例中，E係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、



。

〔0158〕在一個具體例中，本文描述一種由式V表示之化合物：



式V

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^2係選自由以下組成之群：N、CH、CF及C-Cl；

A係選自由以下組成之群：

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基

組成之群，及

選擇地經取代之苯基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰

基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

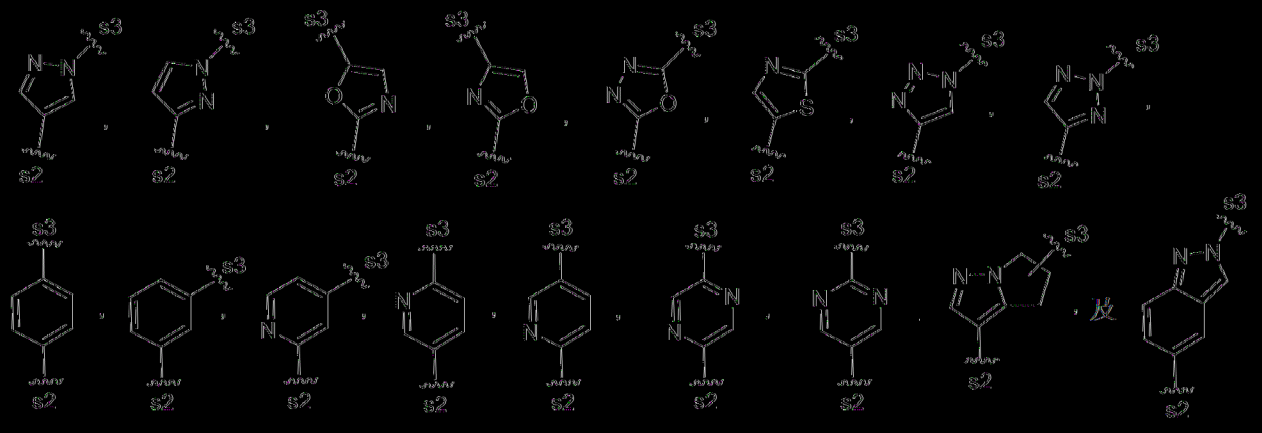
其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不為 H，或者

R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起時形成選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群。

【0159】 在一些具體例中，X^2 為 CH。在其他具體例中，X^2 為 CF、C-Cl 或者 N。

【0160】 在一些具體例中，R^1 為烷基，例如甲基或者乙基。在一些具體例中，R^1 為甲基。在一些具體例中，R^1 為乙基。

【0161】 在一些具體例中，A 係選自由以下組成之群：



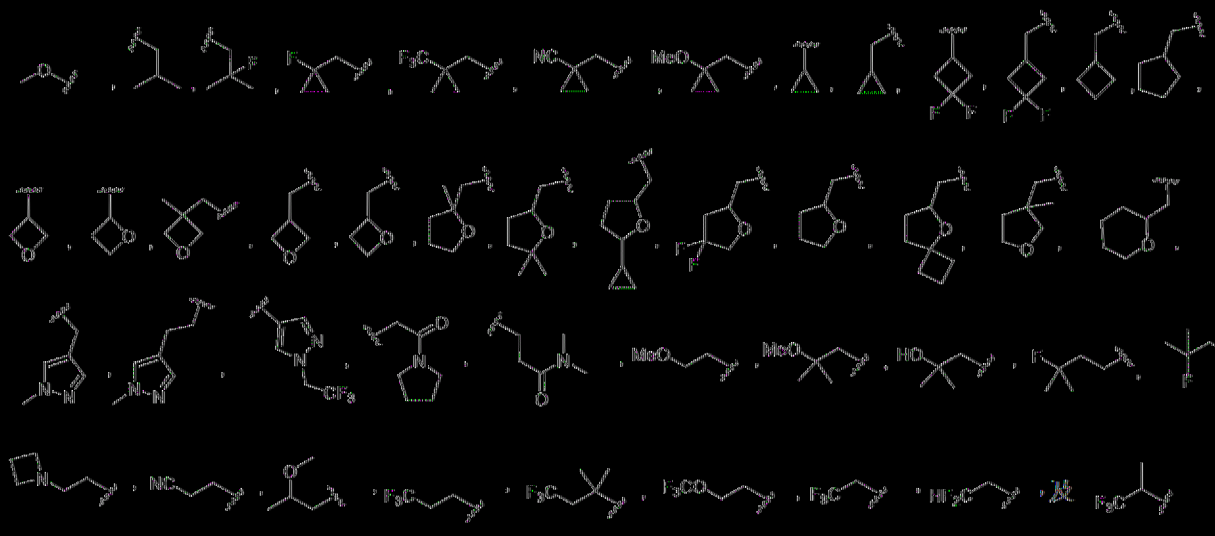
其中之各者選擇地經烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代，其中 s2 為共價連接至 NH 之位點，且 s3 為共價連接至 E 之位點。

[0162] 在一典型實例中，A 為選擇地經鹵素或者烷基取代之苯基。

[0163] 在另一實例中，A 為選擇地經鹵素或者烷基取代之 5 員至 6 員雜芳基。在一典型實例中，A 為選擇地經鹵素或者烷基取代之吡唑。

[0164] 在一典型實例中，R^2 為 H。在一典型實例中，R^2 為 H 且 R^3 為烷氧基。在其他實例中，R^2 為 H 且 R^3 為鹵烷基。在一典型實例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。在一典型實例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。在其他實例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一典型實例中，其中 R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基

取代之雜芳基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為雜環基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、

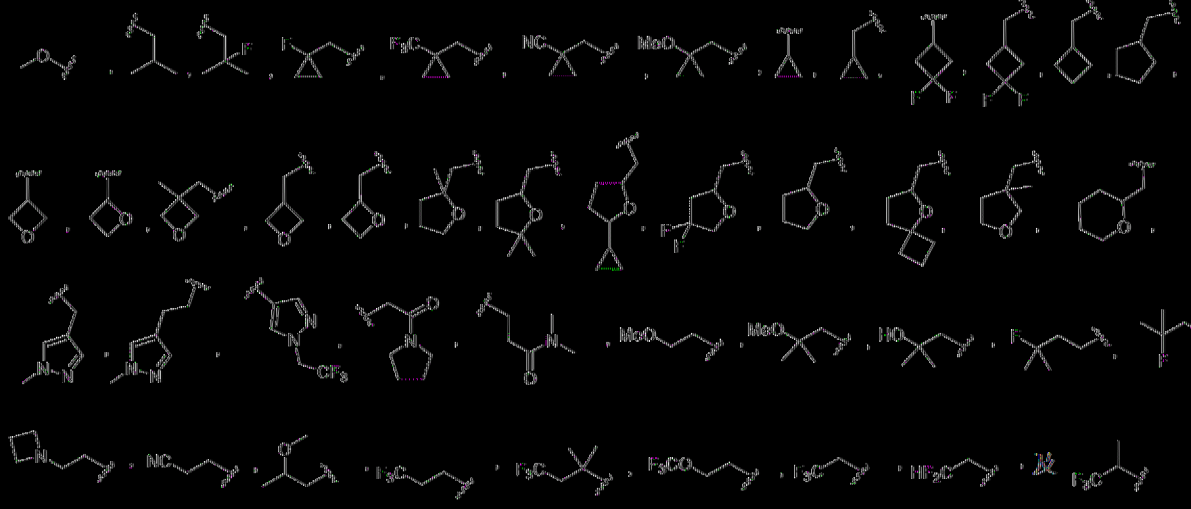


。

[0165] 在一些具體例中，R^2 為烷基，例如甲基。在一些具體例中，R^2 為環烷基，例如環丙基。

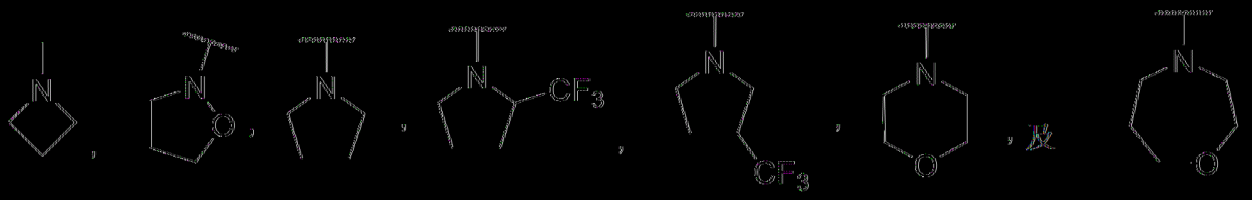
[0166] 在一些具體例中，R^3 為烷氧基。在其他具體例中，R^3 為鹵烷基。在一些具體例中，R^3 為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。在一些具體例中，R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。在一些具體例中，R^3 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在其他具體例中，R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^3 為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^3 為選擇地經一

或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。在一典型實例中，R^3為雜環基。在一典型實例中，R^3係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、



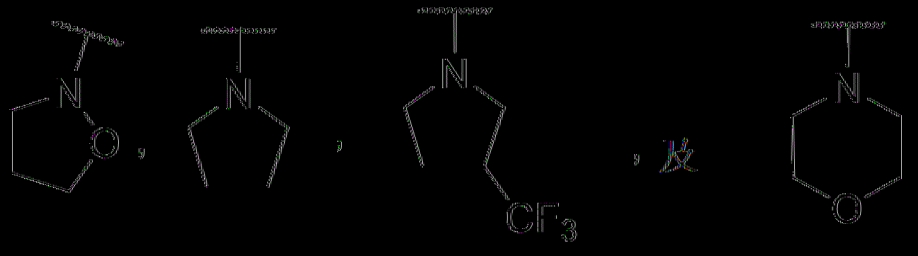
。

〔0167〕在一典型實例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：



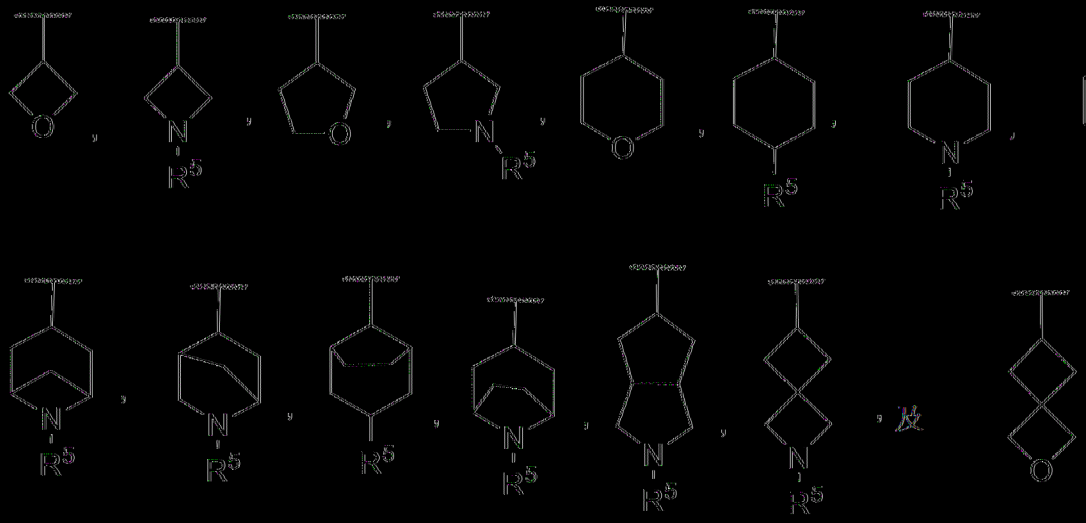
。

〔0168〕在一典型實例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：



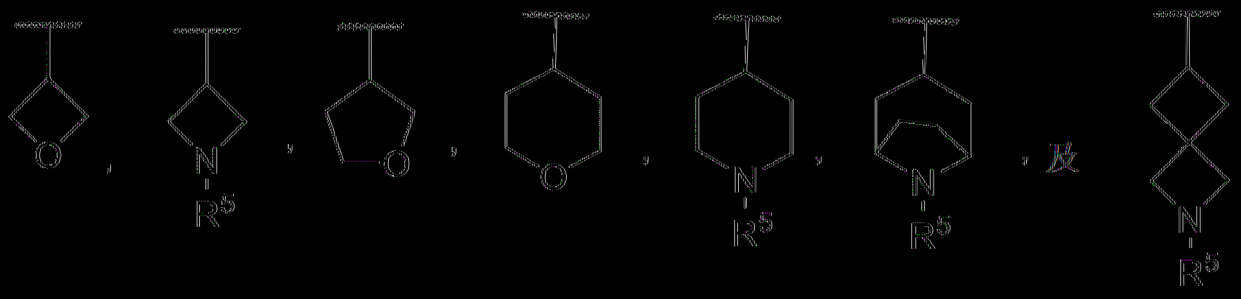
。

〔0169〕在一典型實例中，E係選自由以下組成之群：



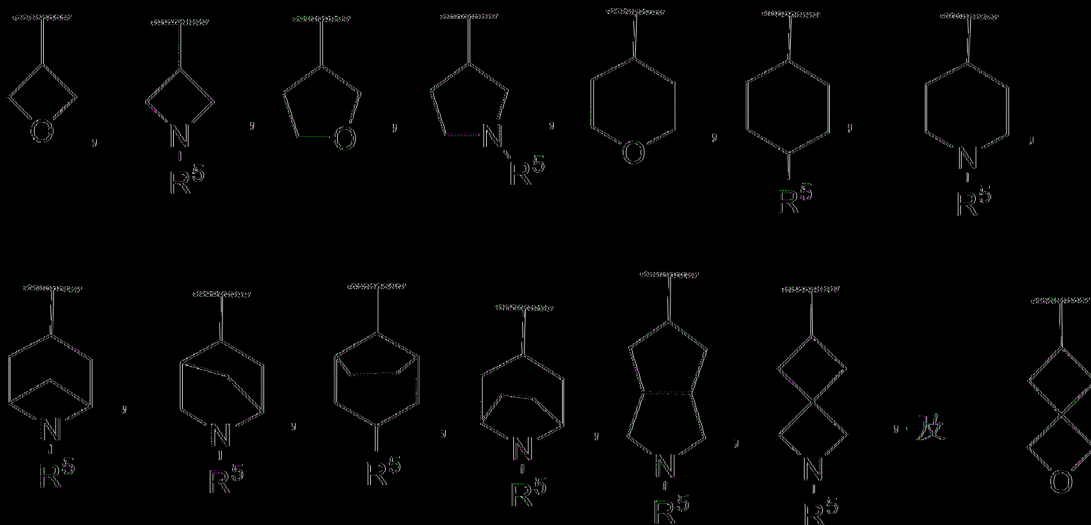
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0170] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



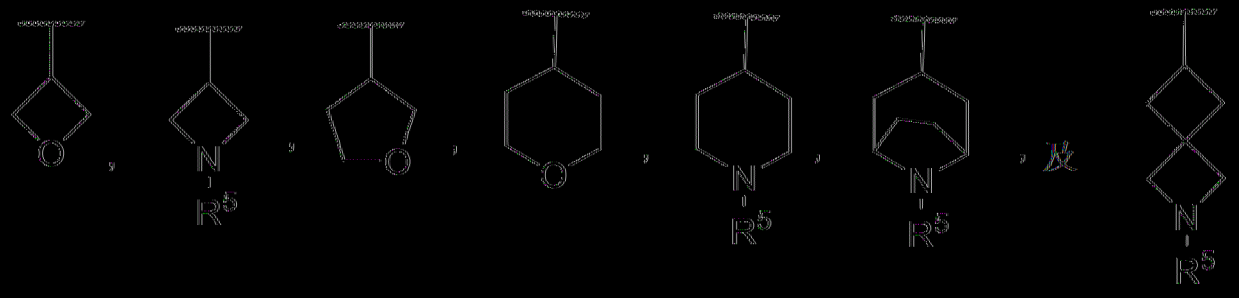
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0171] 在一些具體例中，當 A 為吡唑時，E 係選自由以下組成之群：



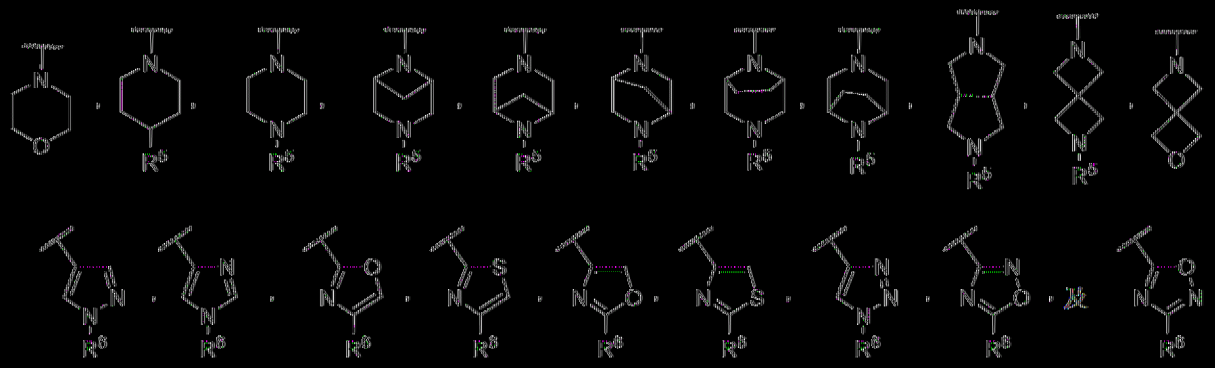
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0172] 在一些具體例中，當 A 為吡唑時，E 係選自由以下組成之群：



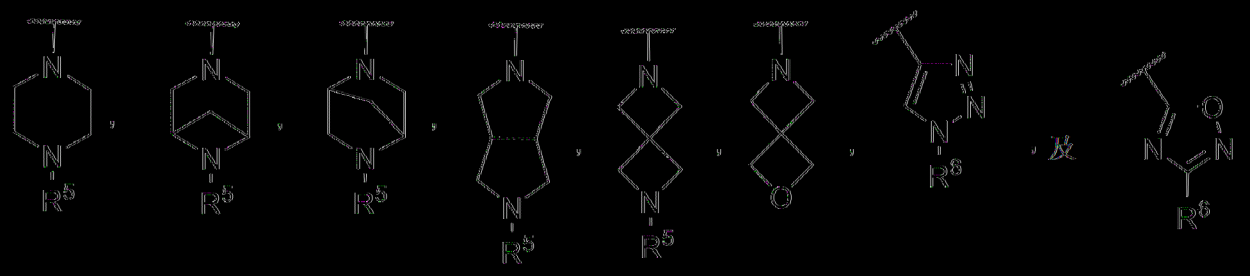
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0173] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

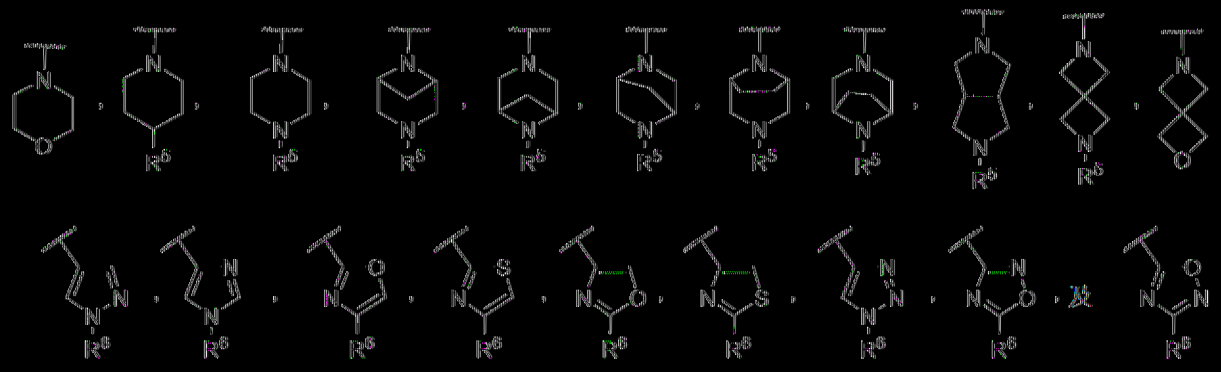
[0174] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

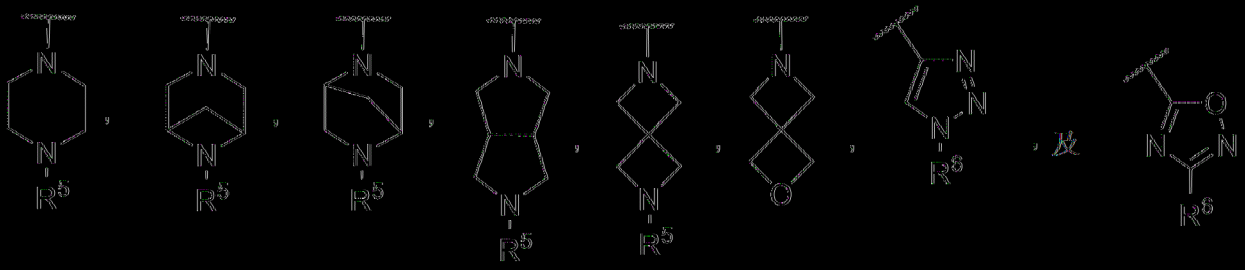
[0175] 在一些具體例中，當 A 為苯基或者 6 員雜芳基時，E 係選

自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

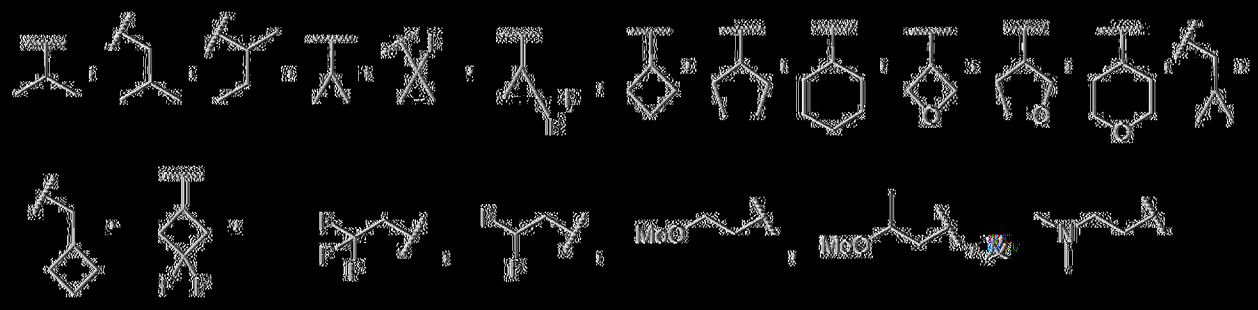
[0176] 在一些具體例中，當 A 為苯基或者 6 員雜芳基時，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

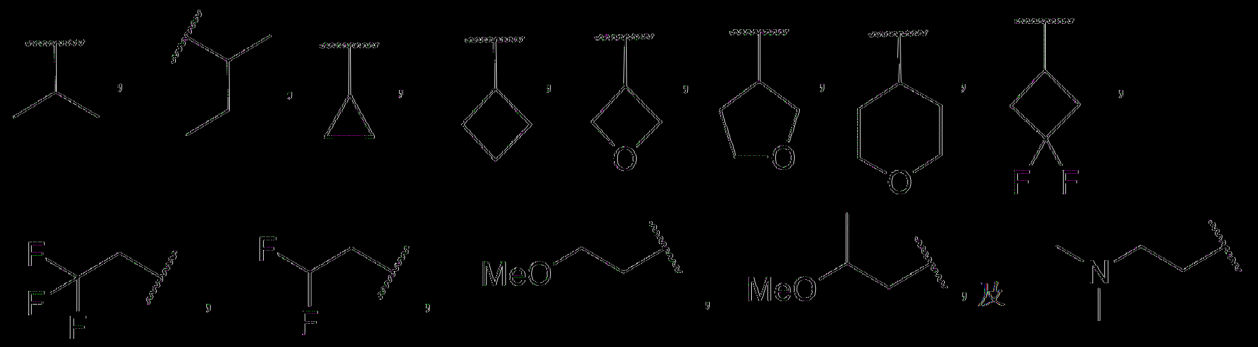
[0177] 在一些具體例中，E 為 H。在其他具體例中，E 為選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基。在一些具體例中，E 為烷基。在一些具體例中，E 為鹵烷基。在一些具體例中，E 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一些具體例中，E 為 4 員至 6 員雜環基。在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H；選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基；鹵烷基；選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基；及雜環基。

[0178] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、



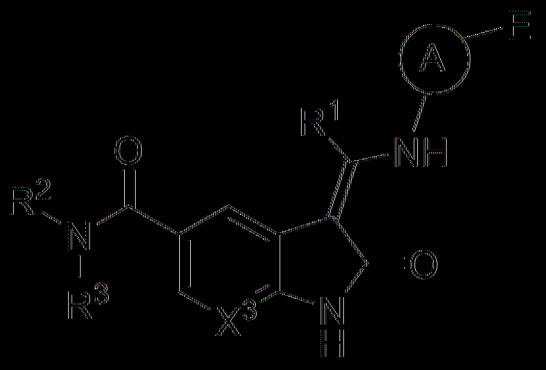
。

〔0179〕在一典具體例中，E係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、



。

〔0180〕在另一具體例中，本文描述一種由式 VI 表示之化合物：



式 VI

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^3 係選自由以下組成之群：N、CH 及 CF；

A 係選自由以下組成之群：

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基

組成之群，及

選擇地經取代之苯基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰

基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

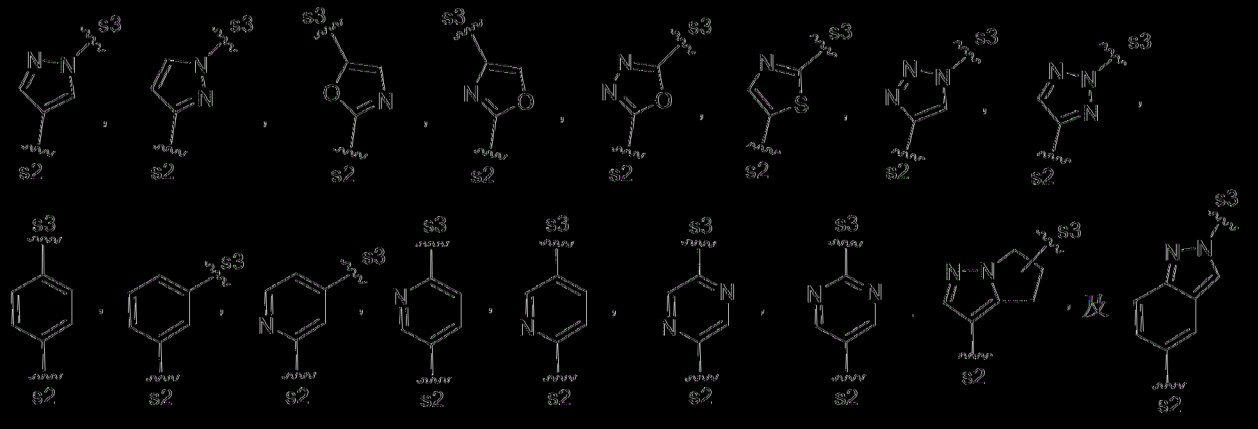
其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不為 H，或者

R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起時形成選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群。

【0181】 在一些具體例中，X^3 為 CH。在其他具體例中，X^3 為 CF 或者 N。

【0182】 在一些具體例中，R^1 為烷基，例如甲基或者乙基。在一些具體例中，R^1 為甲基。在一些具體例中，R^1 為乙基。

【0183】 在一些具體例中，A 係選自由以下組成之群：



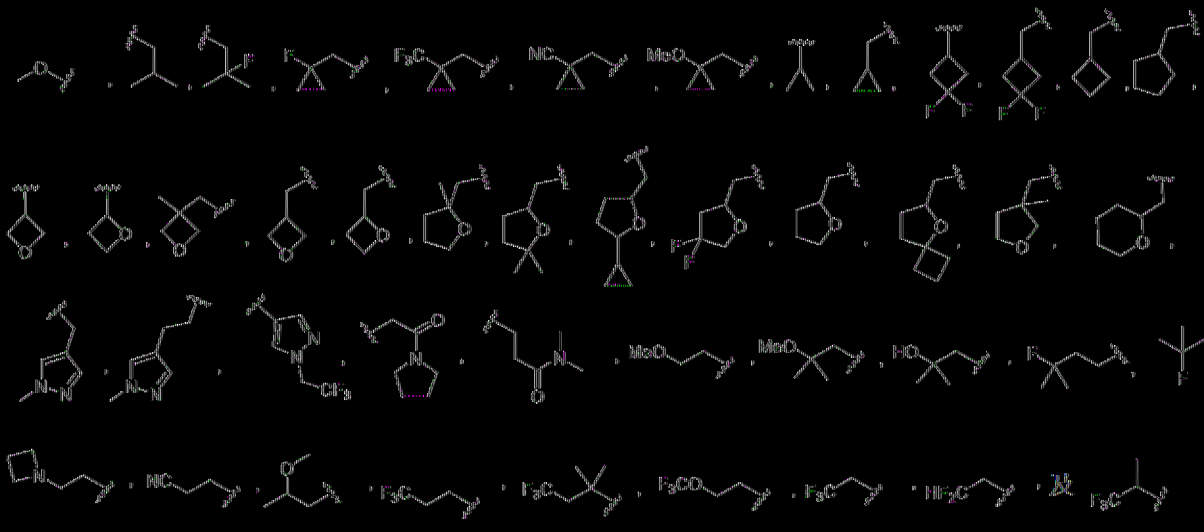
其中之各者選擇地經烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代，其中 s2 為共價連接至 NH 之位點，且 s3 為共價連接至 E 之位點。

[0184] 在一典型實例中，A 為選擇地經鹵素或者烷基取代之苯基。

[0185] 在另一典型實例中，A 為選擇地經鹵素或者烷基取代之 5 員至 6 員雜芳基。在一典型實例中，A 為選擇地經鹵素或者烷基取代之吡唑。

[0186] 在一典型實例中，R^2 為 H。在一典型實例中，R^2 為 H 且 R^3 為烷氧基。在其他實例中，R^2 為 H 且 R^3 為鹵烷基。在一典型實例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。在一典型實例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。在其他實例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一典型實例中，其中 R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基

取代之雜芳基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為雜環基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、

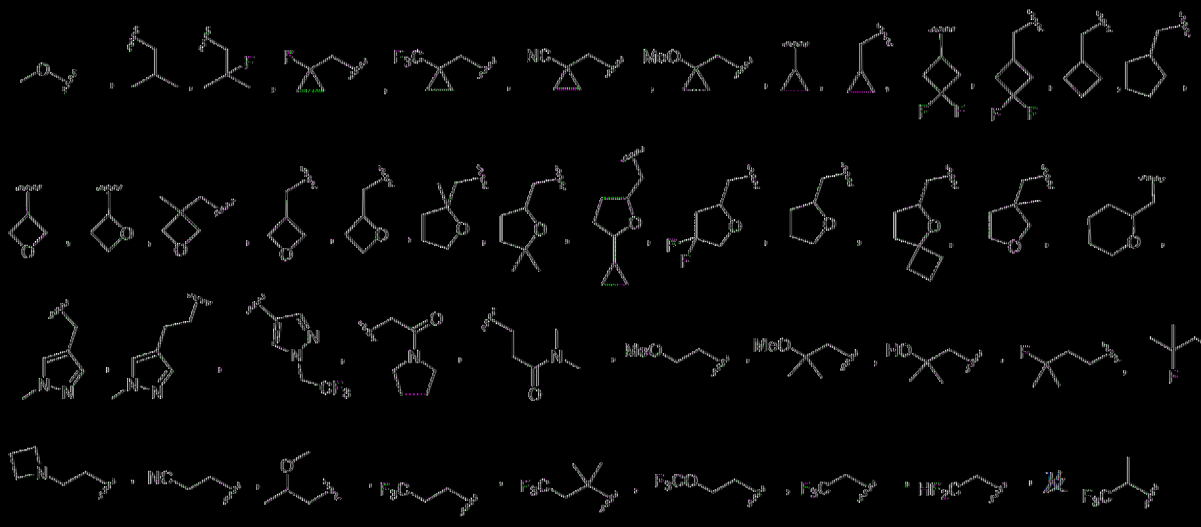


。

[0187] 在一些具體例中，R^2 為烷基，例如甲基。在一些具體例中，R^2 為環烷基，例如環丙基。

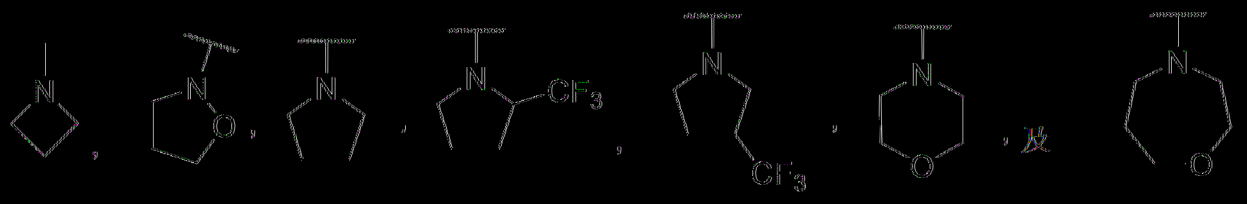
[0188] 在一些具體例中，R^3 為烷氧基。在其他具體例中，R^3 為鹵烷基。在一些具體例中，R^3 為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。在一些具體例中，R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。在一些具體例中，R^3 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在其他具體例中，R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^3 為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^3 為選擇地經一

或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。在一些具體例中，R^3 為雜環基。在一些具體例中，R^3 係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、



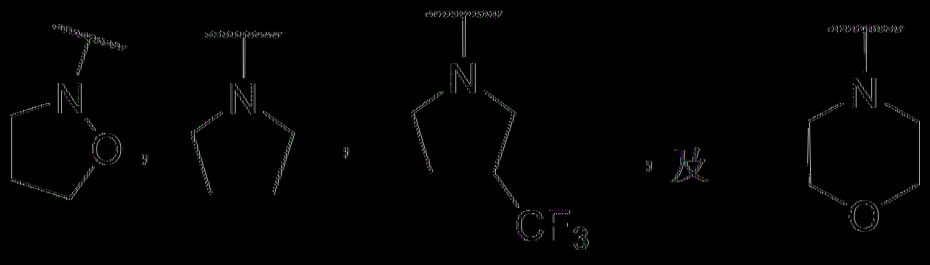
。

〔0189〕在一些具體例中，R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：



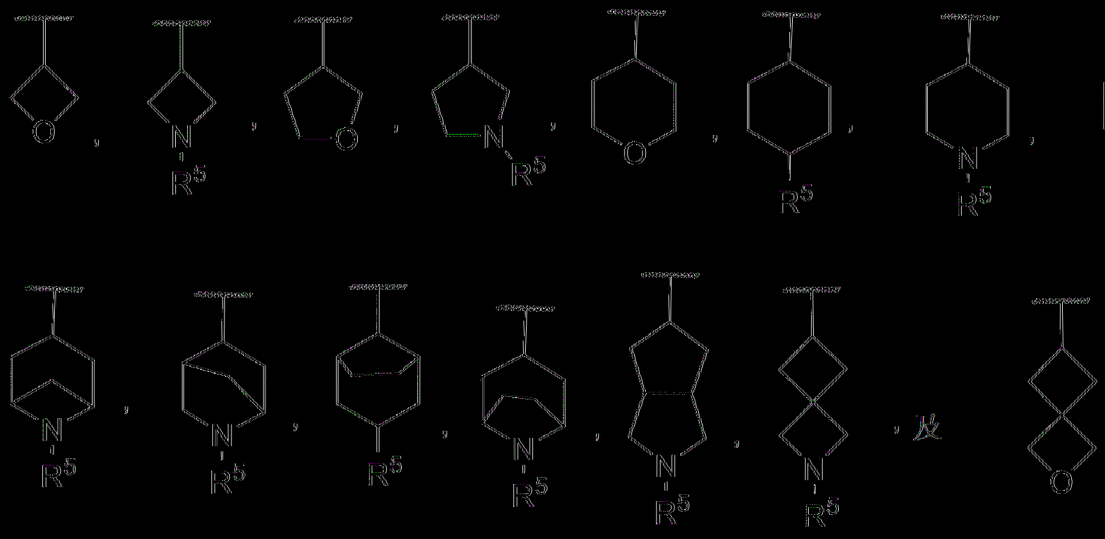
。

〔0190〕在一些具體例中，R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：



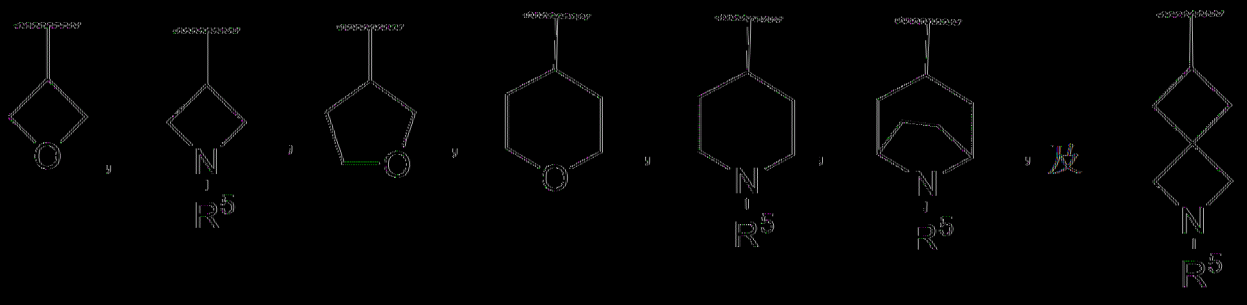
。

〔0191〕在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



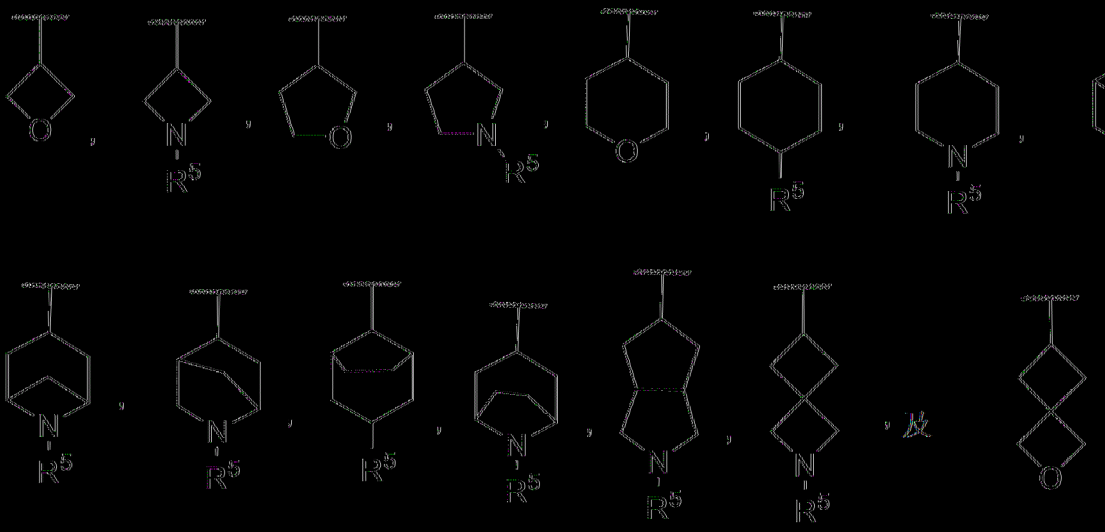
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0192] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



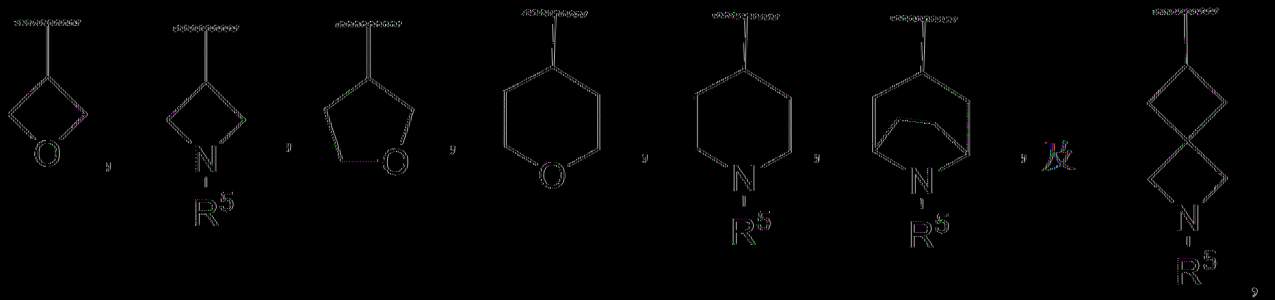
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0193] 在一些具體例中，當 A 為吡唑時，E 係選自由以下組成之群：



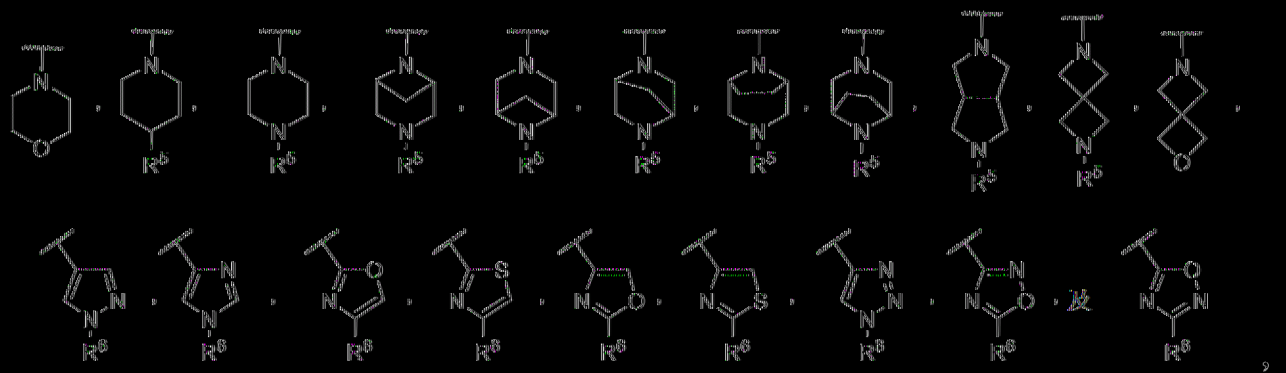
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0194] 在一些具體例中，當 A 為吡唑時，E 係選自由以下組成之群：



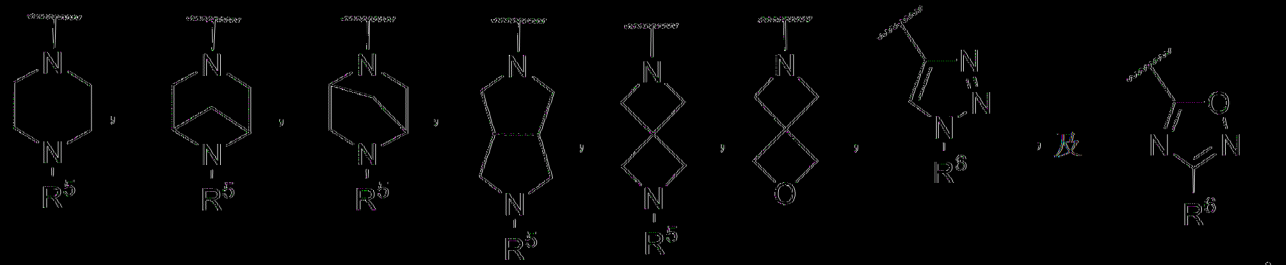
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0195] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

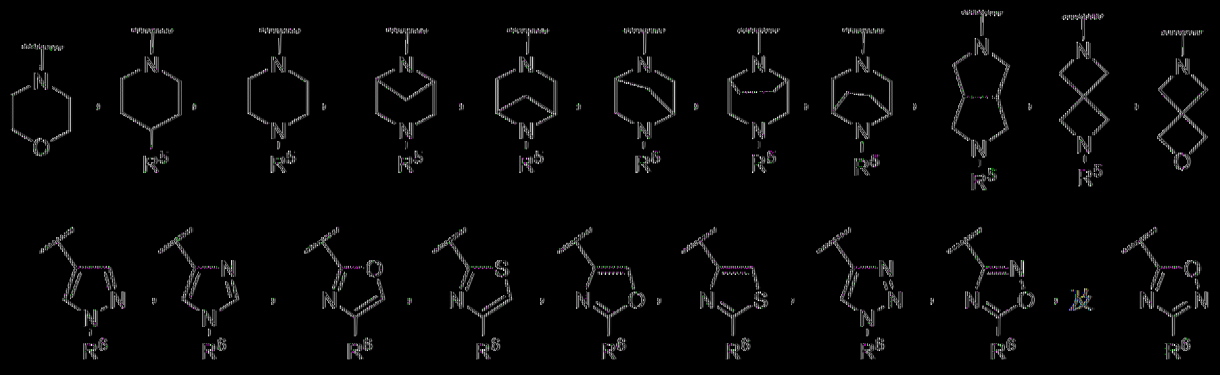
[0196] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

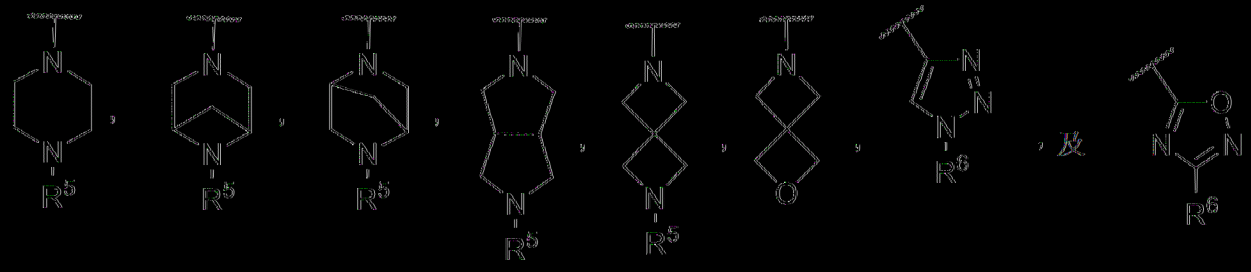
[0197] 在一些具體例中，當 A 為苯基或者 6 員雜芳基時，E 係選

自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

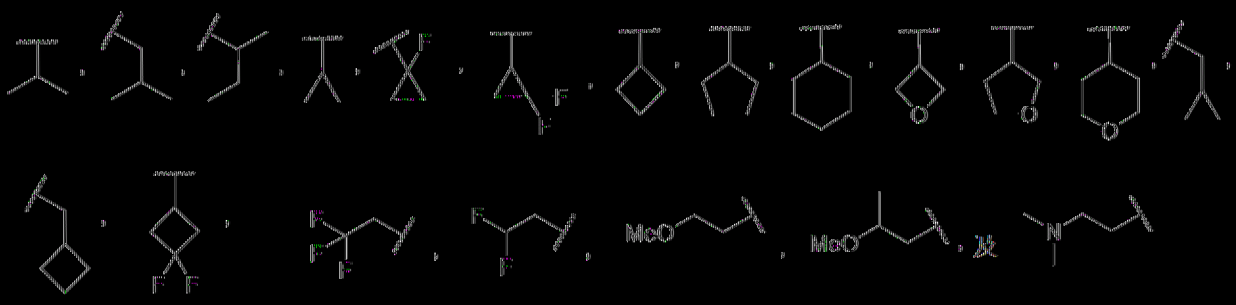
[0198] 在一典具體例中，當 A 為苯基或者 6 員雜芳基時，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

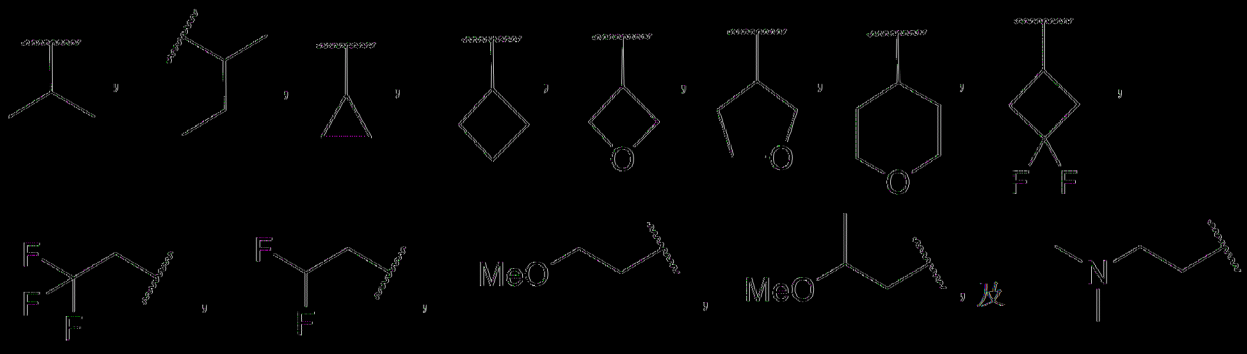
[0199] 在一典具體例中，E 為 H。在其他具體例中，E 為選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基。在一典具體例中，E 為烷基。在一典具體例中，E 為鹵烷基。在一典具體例中，E 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一典具體例中，E 為 4 員至 6 員雜環基。在一典具體例中，E 係選自由以下組成之群：H；選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基；鹵烷基；選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基；及雜環基。

[0200] 在一典具體例中，E 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、



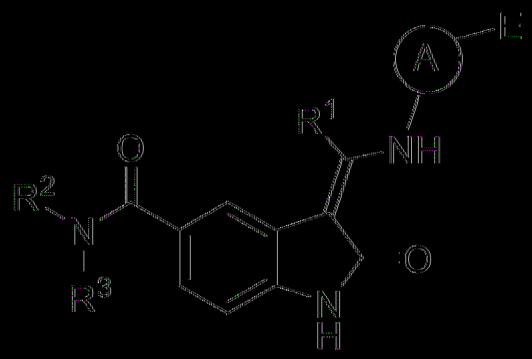
。

〔0201〕在一些具體例中，E係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、



。

〔0202〕在一個具體例中，本文描述一種由式VII表示之化合物：



式VII

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

A係選自由以下組成之群：

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基

組成之群，及

選擇地經取代之苯基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳

基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

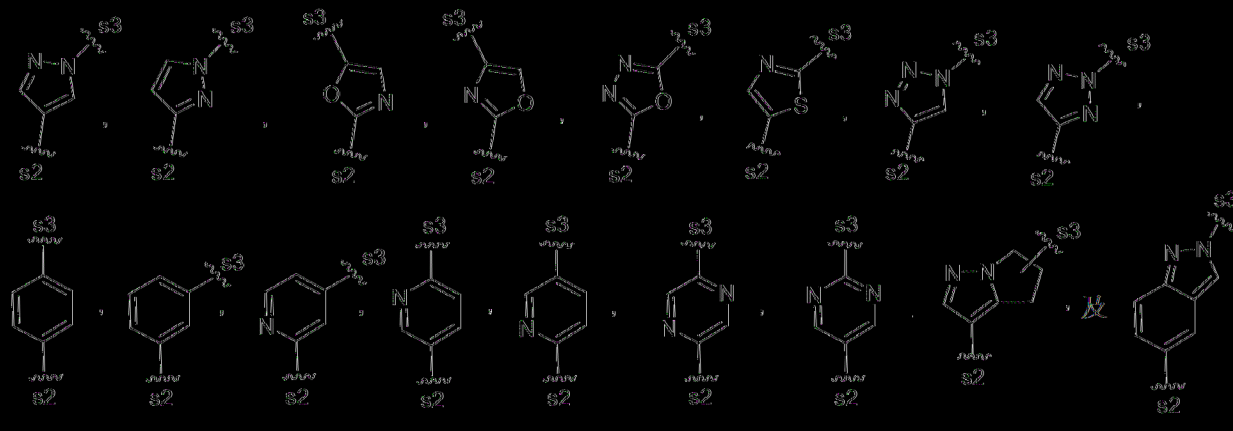
選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不為 H，或者

R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起時形成選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群。

【0203】 在一些具體例中，R^1 為烷基，例如甲基或者乙基。在一些具體例中，R^1 為甲基。在一些具體例中，R^1 為乙基。

【0204】 在一些具體例中，A 係選自由以下組成之群：



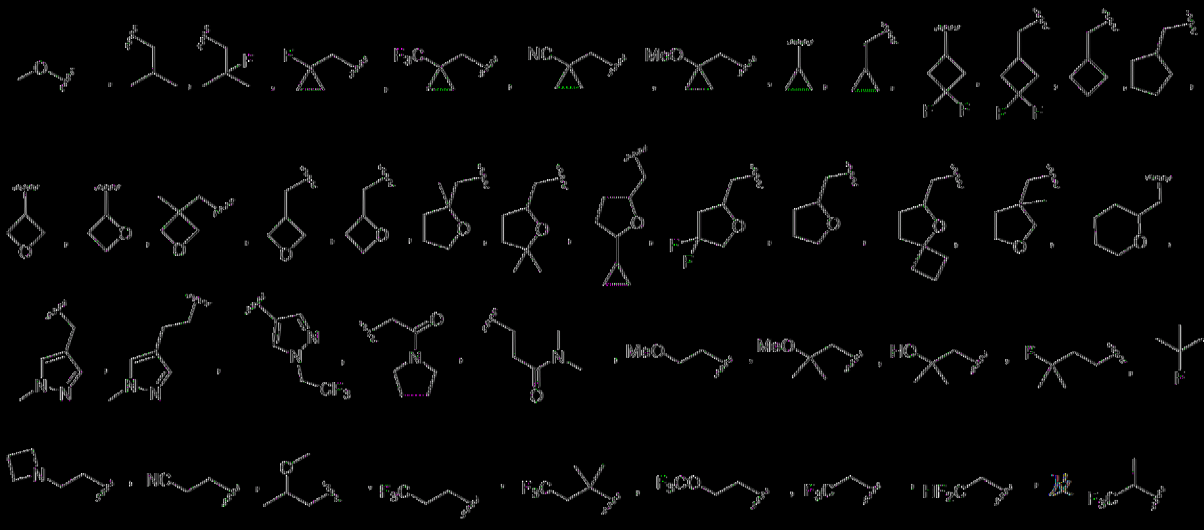
其中之各者選擇地經烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代，其中 s2 為共價連接至 NH 之位點，且 s3 為共價連接至 E 之位點。

[0205] 在一典型實例中，A 為選擇地經鹵素或者烷基取代之苯基。

[0206] 在另一典型實例中，A 為選擇地經鹵素或者烷基取代之 5 員至 6 員雜芳基。在一典型實例中，A 為選擇地經鹵素或者烷基取代之吡唑。

[0207] 在一典型實例中，R^2 為 H。在一典型實例中，R^2 為 H 且 R^3 為烷氧基。在其他實例中，R^2 為 H 且 R^3 為鹵烷基。在一典型實例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。在一典型實例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。在其他實例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一典型實例中，其中 R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基

取代之雜芳基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為雜環基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、

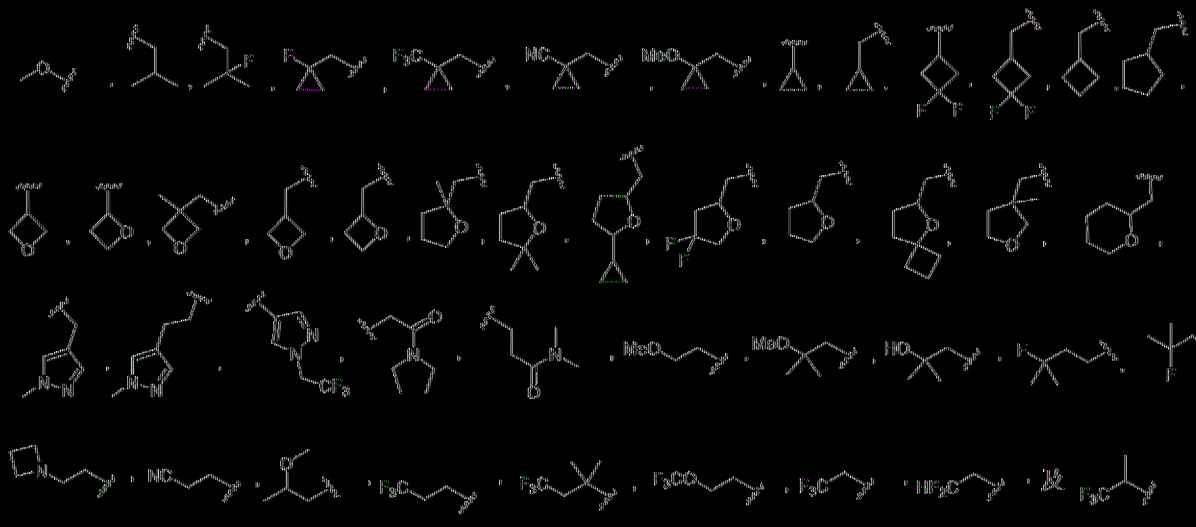


。

[0208] 在一些具體例中，R^2 為烷基，例如甲基。在一些具體例中，R^2 為環烷基，例如環丙基。

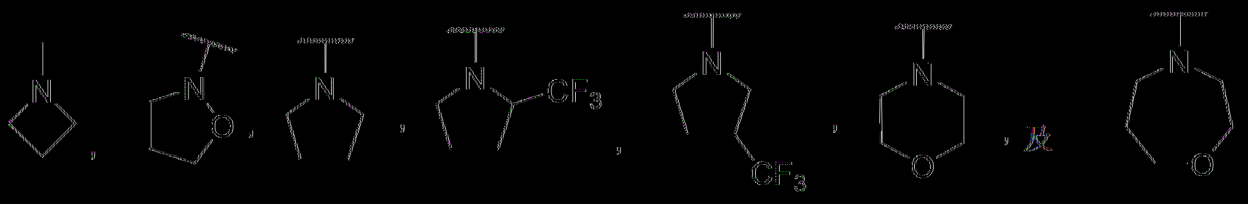
[0209] 在一些具體例中，R^3 為烷氧基。在其他具體例中，R^3 為鹵烷基。在一些具體例中，R^3 為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。在一些具體例中，R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。在一些具體例中，R^3 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在其他具體例中，R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^3 為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^3 為選擇地經一

或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。在一典型實例中，R^3為雜環基。在一典型實例中，R^3係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、



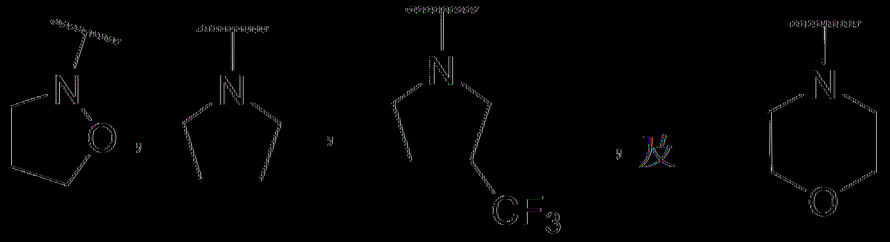
。

〔0210〕在一典型實例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：



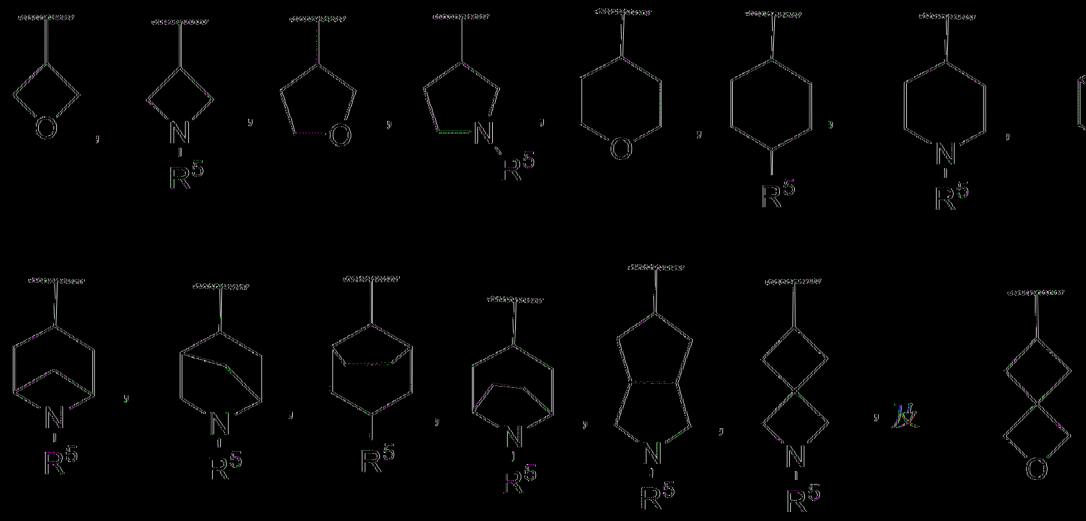
。

〔0211〕在一典型實例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：



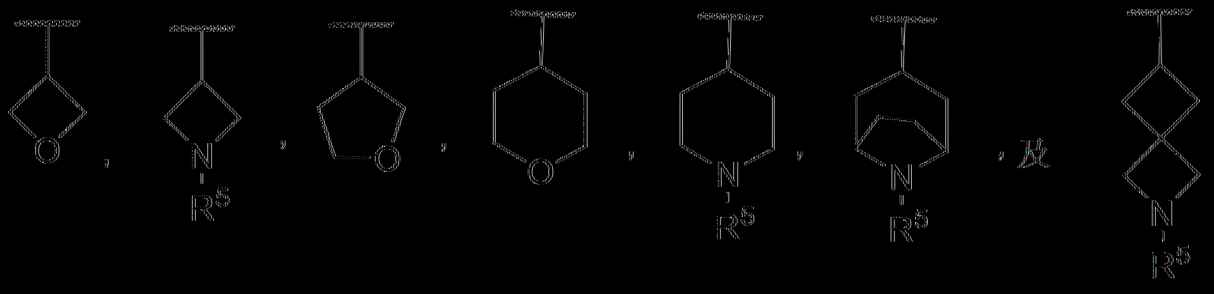
。

〔0212〕在一典型實例中，E係選自由以下組成之群：



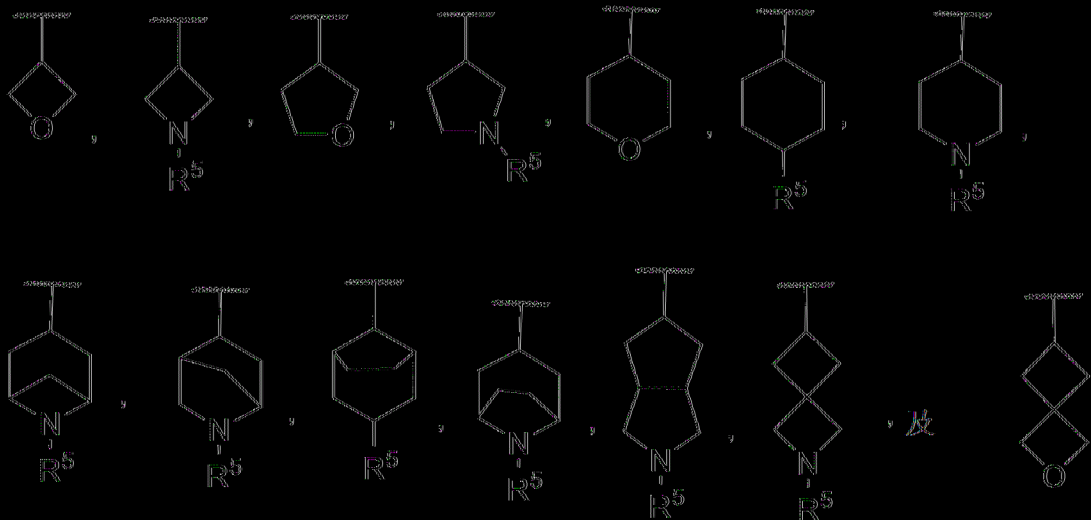
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0213] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



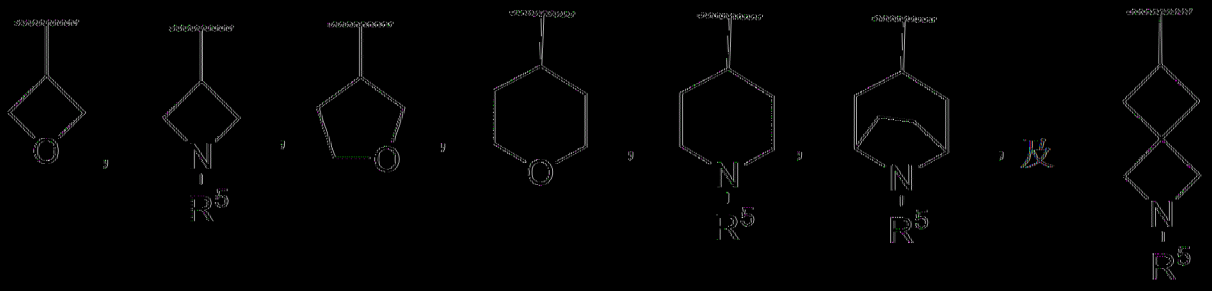
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0214] 在一些具體例中，當 A 為吡唑時，E 係選自由以下組成之群：



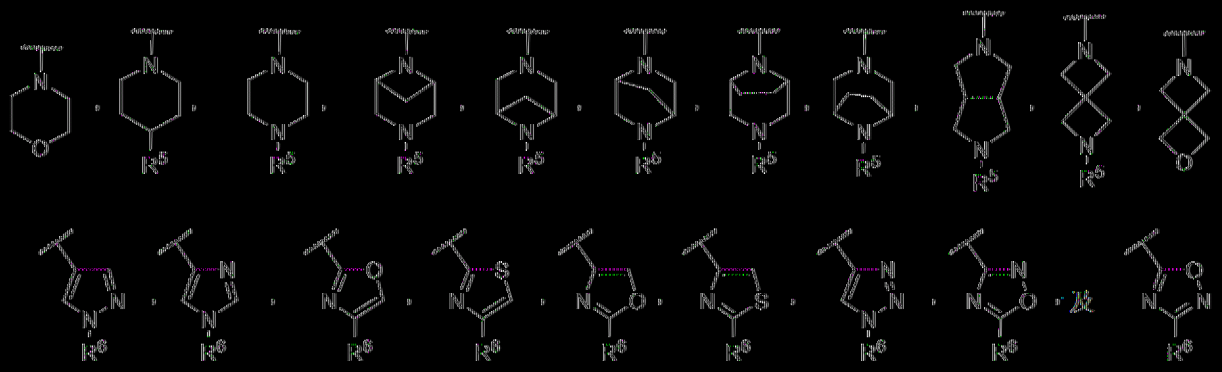
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0215] 在一些具體例中，當 A 為吡唑時，E 係選自由以下組成之群：



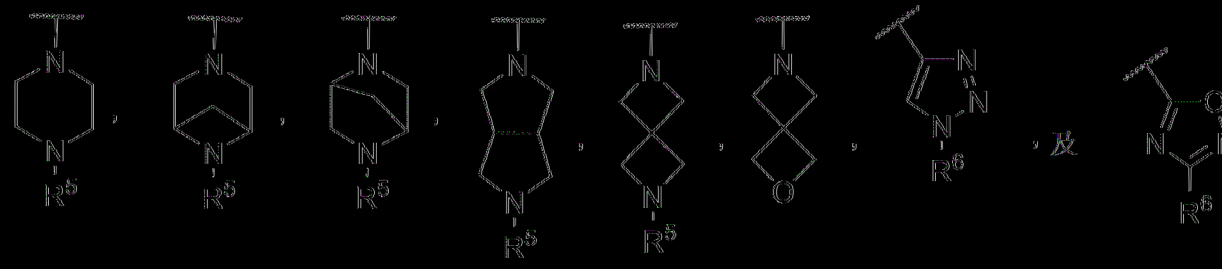
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0216] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

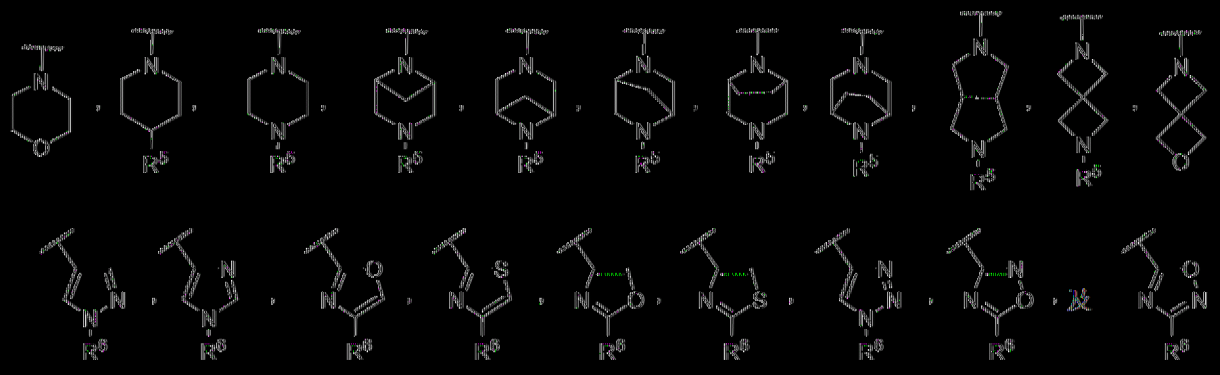
[0217] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

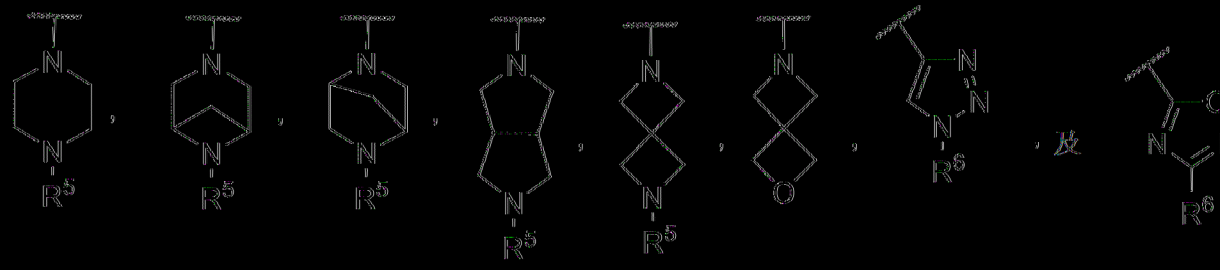
[0218] 在一些具體例中，當 A 為苯基或者 6 員雜芳基時，E 係選

自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

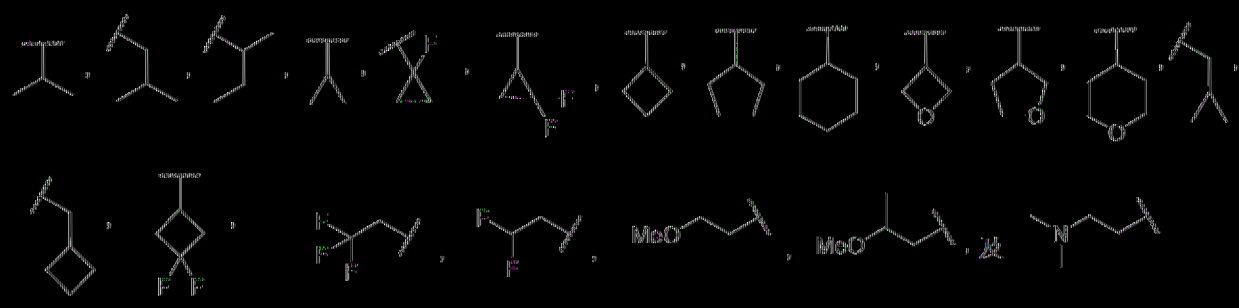
[0219] 在一些具體例中，當 A 為苯基或者 6 員雜芳基時，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

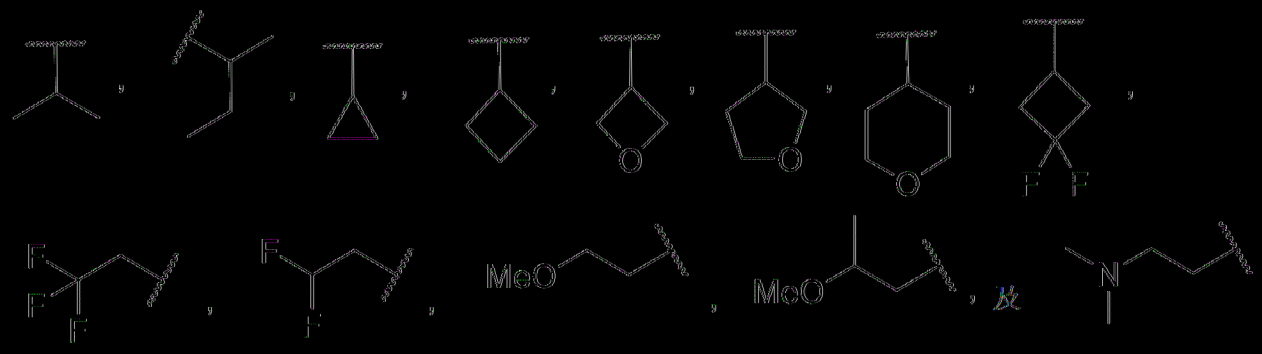
[0220] 在一些具體例中，E 為 H。在其他具體例中，E 為選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基。在一些具體例中，E 為烷基。在一些具體例中，E 為鹵烷基。在一些具體例中，E 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一些具體例中，E 為 4 員至 6 員雜環基。在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H；選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基；鹵烷基；選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基；及雜環基。

[0221] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、



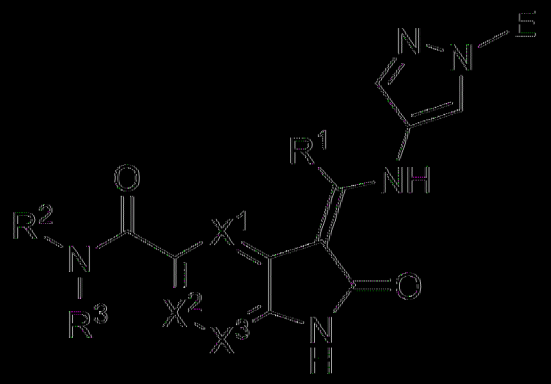
。

[0222] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、



。

[0223] 在另一具體例中，本文描述一種由式 VIII 表示之化合物：



式 VIII

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^1 及 X^3 各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH 及 CF；

X^2 係選自由以下組成之群：N、CH、CF 及 C-Cl；

其限制條件為 X^1、X^2 及 X^3 中不超過兩者為 N；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、

羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不為 H，或者

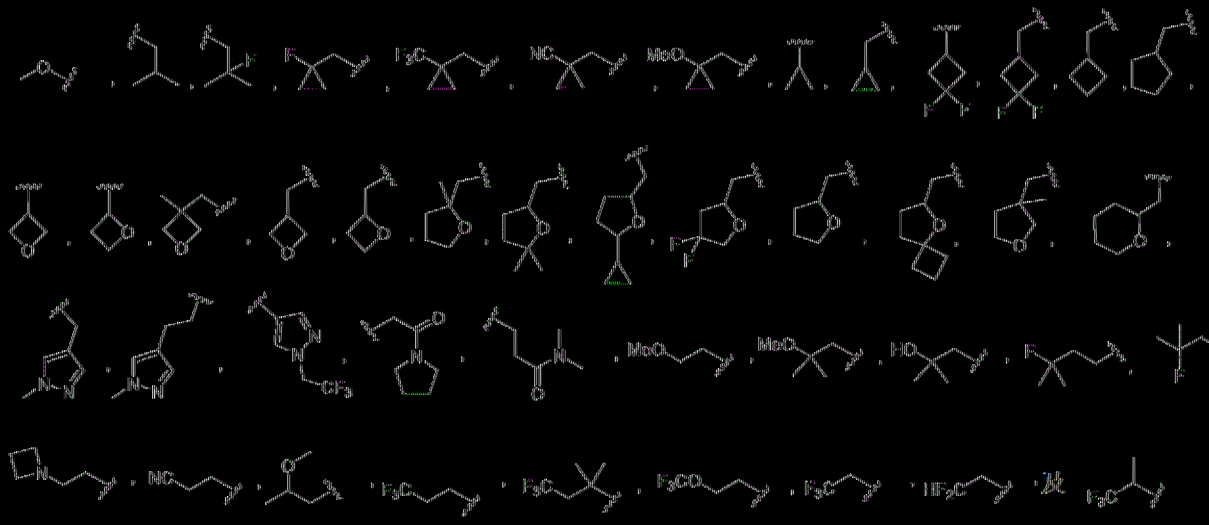
R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起時形成選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群。

【0224】 在一些具體例中，X^1 為 CH。在其他具體例中，X^1 為 CF 或者 N。在一些具體例中，X^3 為 CH。在其他具體例中，X^3 為 CF 或者 N。在一些具體例中，X^2 為 CH。在其他具體例中，X^2 為 CF、C-Cl 或者 N。在一些具體例中，X^1、X^2 及 X^3 為 CH。

【0225】 在一些具體例中，R^1 為烷基，例如甲基或者乙基。在一些具體例中，R^1 為甲基。在一些具體例中，R^1 為乙基。

【0226】 在一些具體例中，R^2 為 H。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為烷氧基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為鹵烷基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或

多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一典具體例中，其中 R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜芳基。在一典具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。在一典具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為雜環基。在一典具體例中，R^2 為 H 且 R^3 係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、

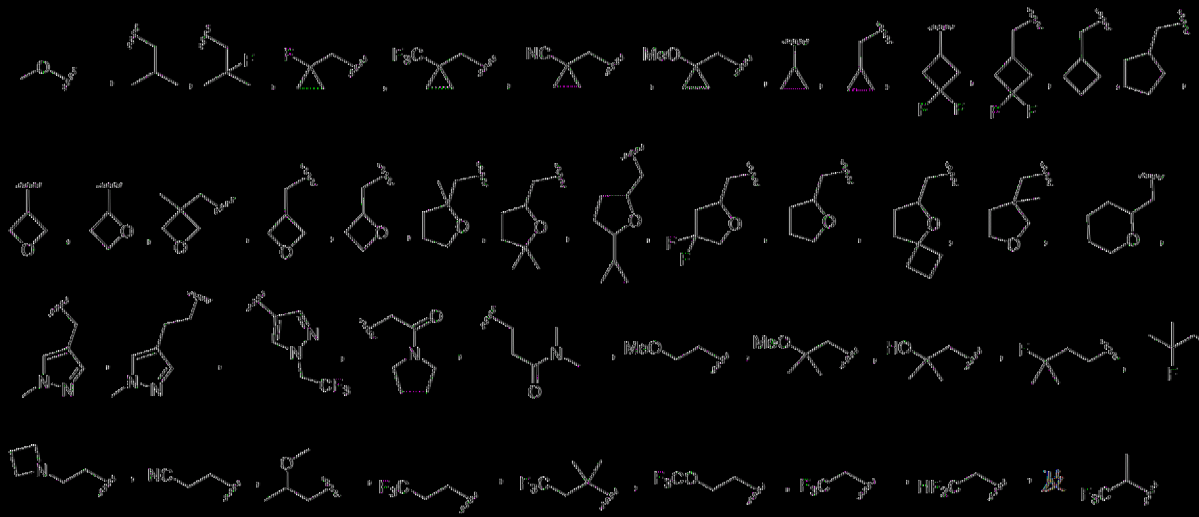


。

[0227] 在一典具體例中，R^2 為烷基，例如甲基。在一典具體例中，R^2 為環烷基，例如環丙基。

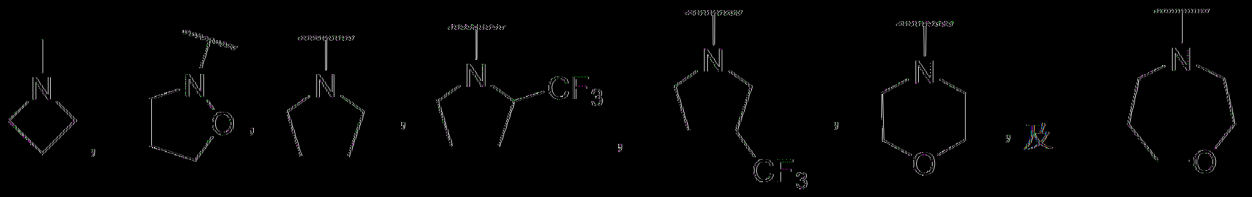
[0228] 在一典具體例中，R^3 為烷氧基。在其他具體例中，R^3 為鹵烷基。在一典具體例中，R^3 為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。在一典具體例中，R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取

代之環烷基。在一些具體例中，R^3 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在其他具體例中，R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^3 為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。在一些具體例中，R^3 為雜環基。在一些具體例中，R^3 係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、



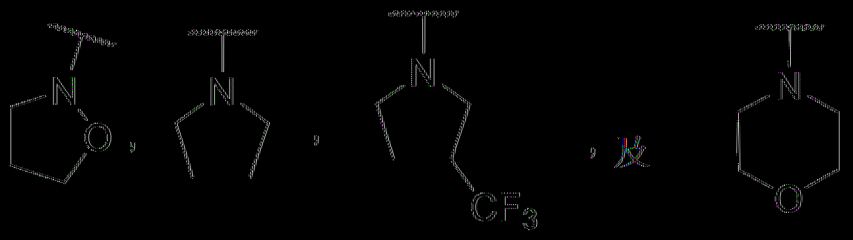
。

[0229] 在一些具體例中，R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：



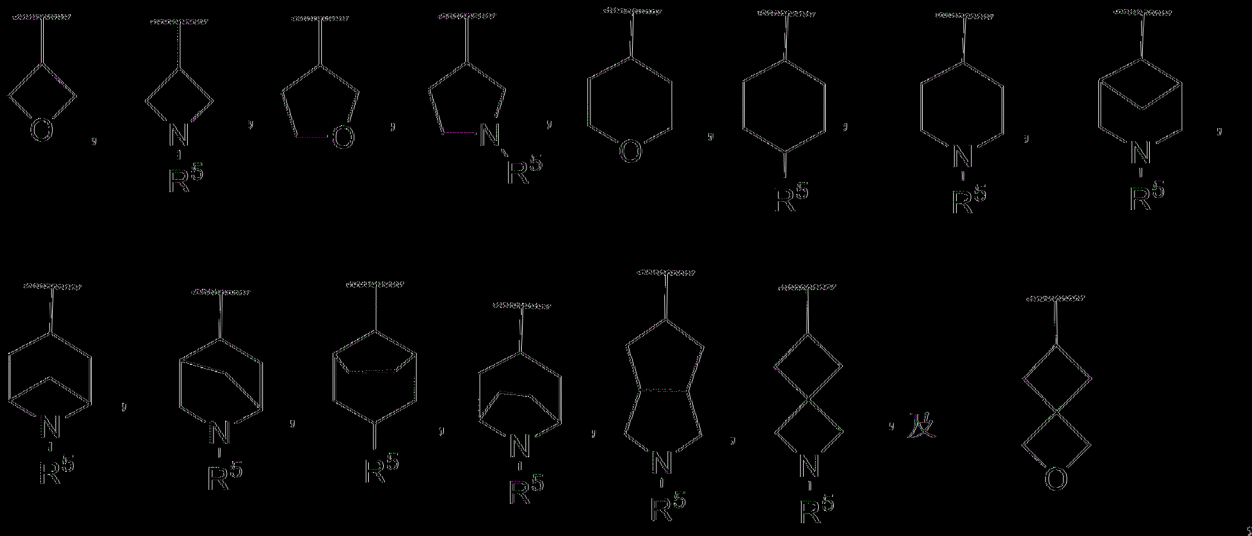
。

[0230] 在一些具體例中，R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：



。

[0231] 在一典具體例中，E係選自由以下組成之群：



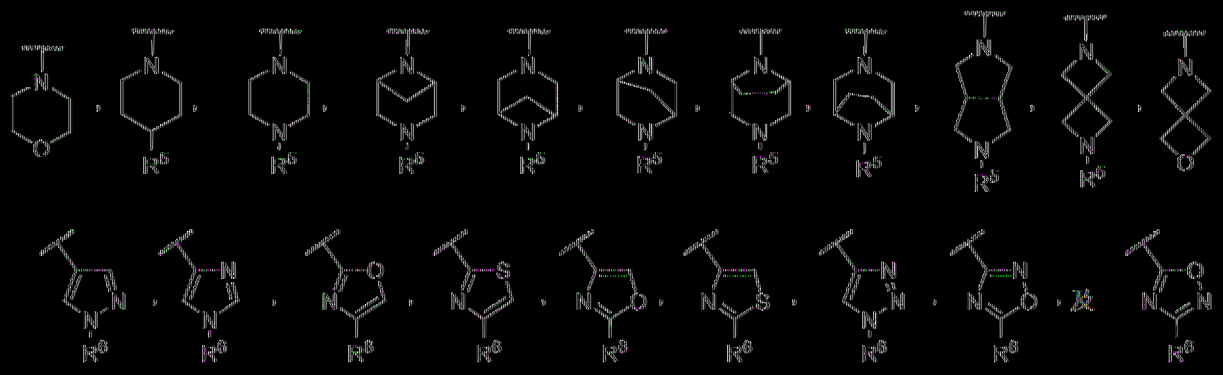
其中R^5獨立地為H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0232] 在一典具體例中，E係選自由以下組成之群：



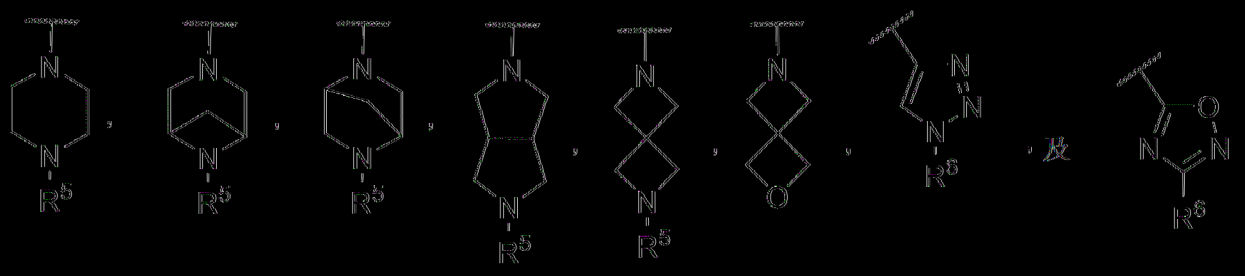
其中R^5獨立地為H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0233] 在一典具體例中，E係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

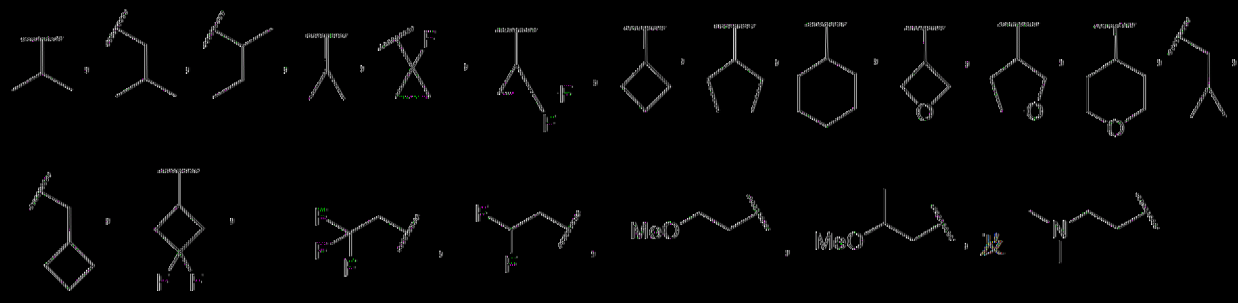
[0234] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

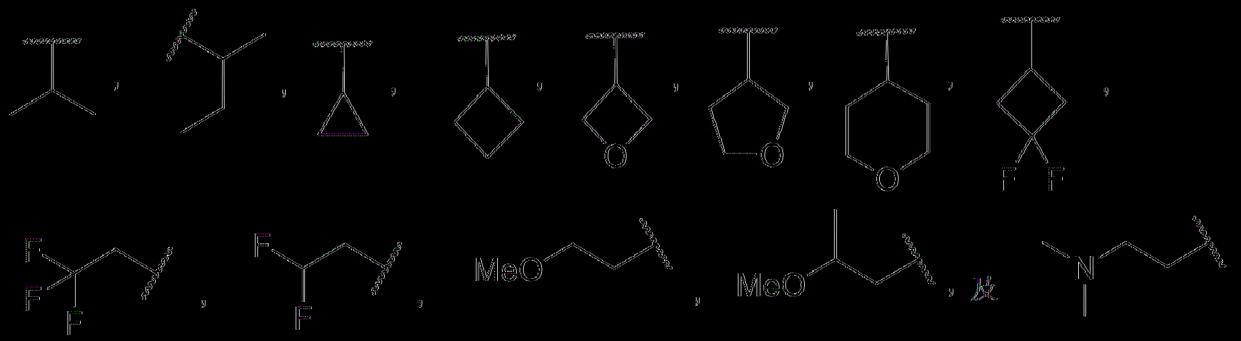
[0235] 在一些具體例中，E 為 H。在其他具體例中，E 為選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基。在一些具體例中，E 為烷基。在一些具體例中，E 為鹵烷基。在一些具體例中，E 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一些具體例中，E 為 4 員至 6 員雜環基。在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H；選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基；鹵烷基；選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基；及雜環基。

[0236] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、



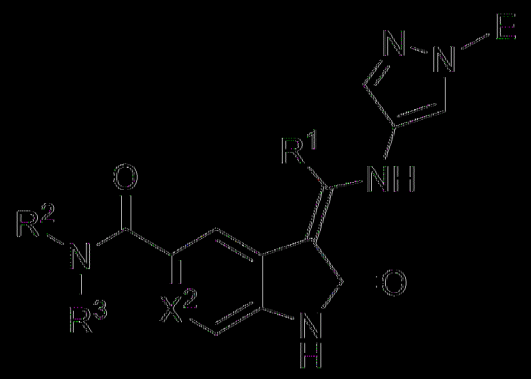
。

〔0237〕在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、



。

〔0238〕在一個具體例中，本文描述一種由式 IX 表示之化合物：



式 IX

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^2 係選自由以下組成之群：N、CH、CF 及 C-Cl；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現

時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不為 H，或者

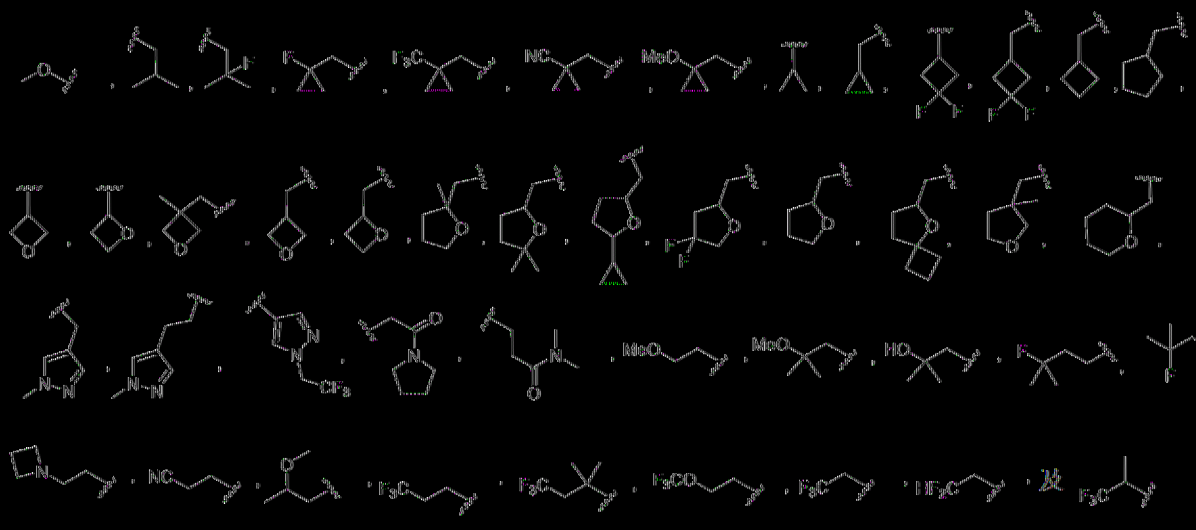
R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起時形成選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群。

【0239】 在一些具體例中，X^2 為 CH。在其他具體例中，X^2 為 CF、C-Cl 或者 N。

【0240】 在一些具體例中，R^1 為烷基，例如甲基或者乙基。在一些具體例中，R^1 為甲基。在一些具體例中，R^1 為乙基。

【0241】 在一些具體例中，R^2 為 H。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為烷氧基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為鹵烷基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一些具體例中，其中 R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或

多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為雜環基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、

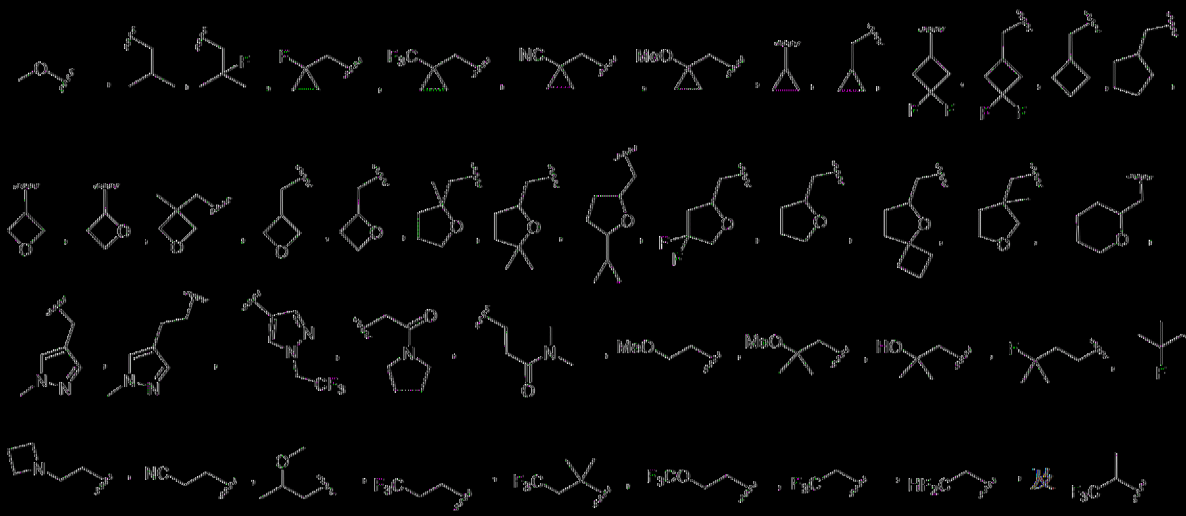


。

[0242] 在一些具體例中，R^2 為烷基，例如甲基。在一些具體例中，R^2 為環烷基，例如環丙基。

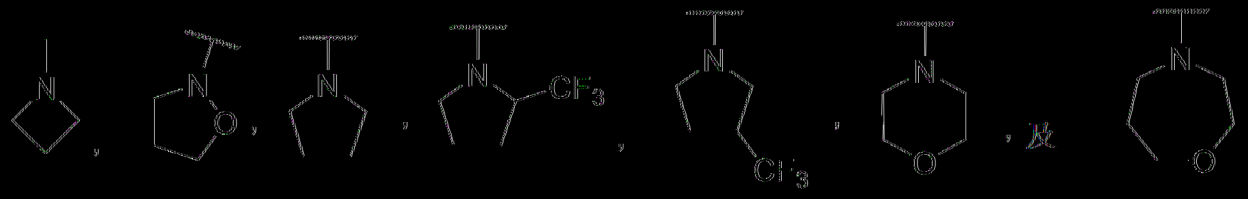
[0243] 在一些具體例中，R^3 為烷氧基。在其他具體例中，R^3 為鹵烷基。在一些具體例中，R^3 為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。在一些具體例中，R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。在一些具體例中，R^3 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在其他具體例中，R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜芳基。在一些具體例中，

R^3為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。在一典具體例中，R^3為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。在一典具體例中，R^3為雜環基。在一典具體例中，R^3係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、



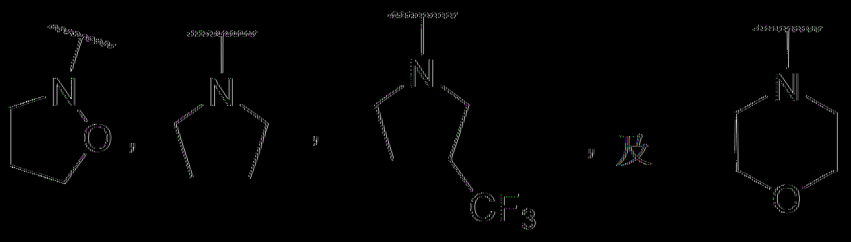
。

[0244] 在一典具體例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：



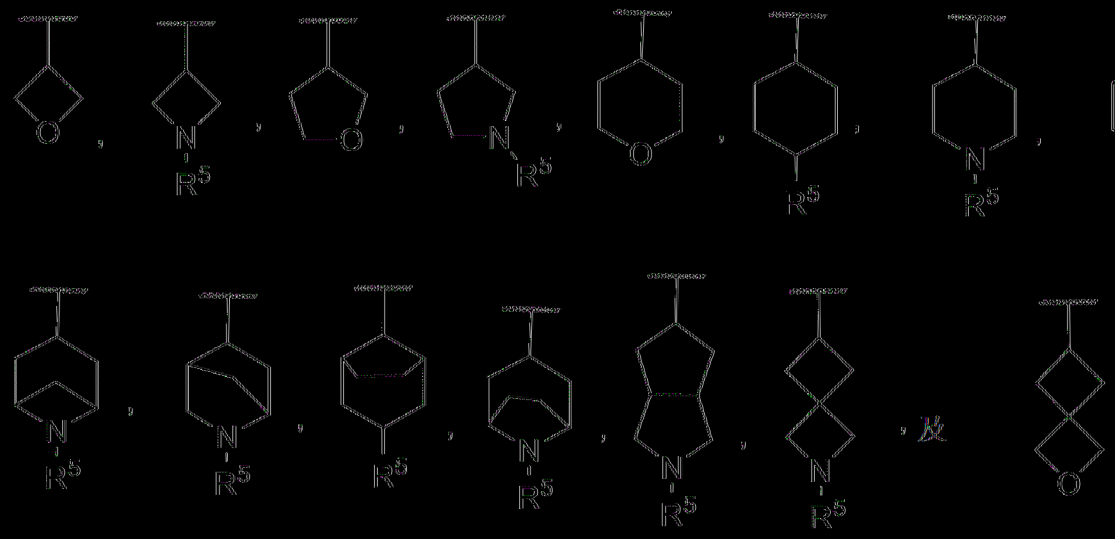
。

[0245] 在一典具體例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：



。

[0246] 在一典具體例中，E係選自由以下組成之群：



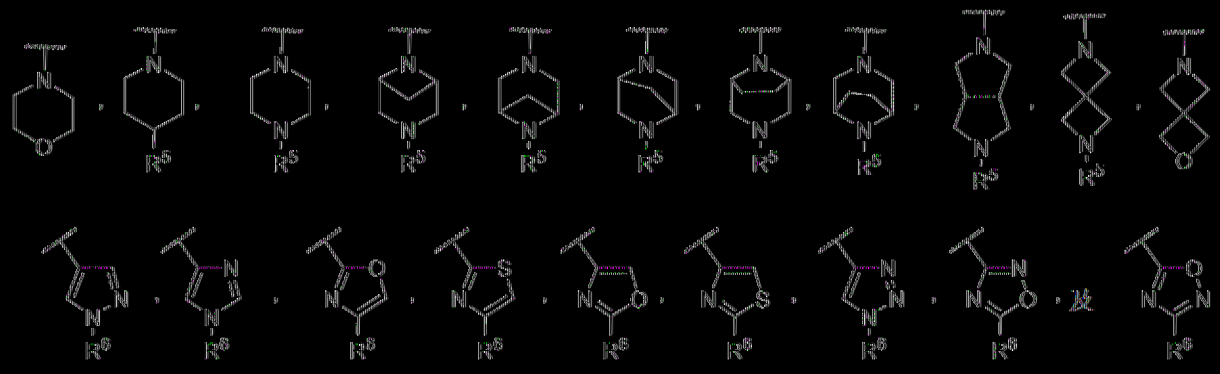
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0247] 在一典型實例中，E 係選自由以下組成之群：



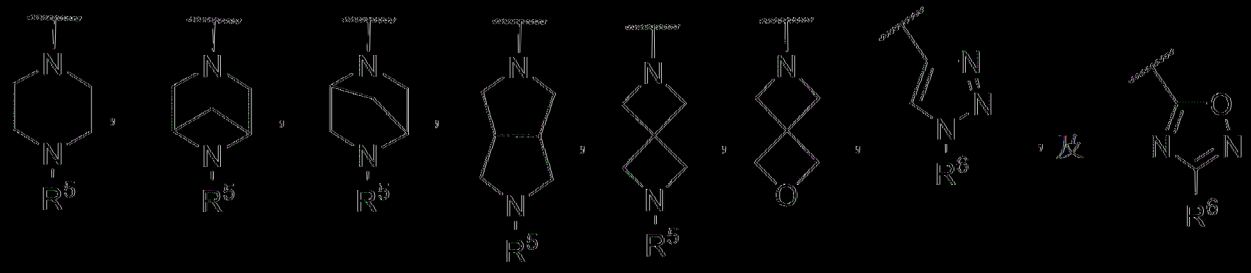
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0248] 在一典型實例中，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

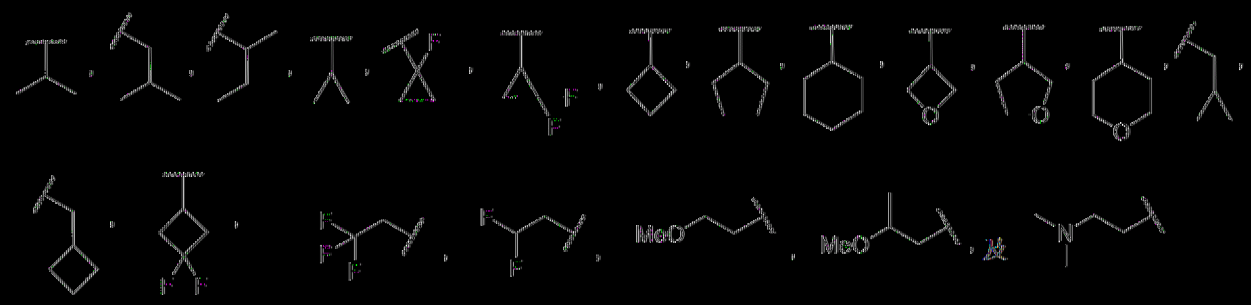
[0249] 在一典型實例中，E 係選自由以下組成之群：



，其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

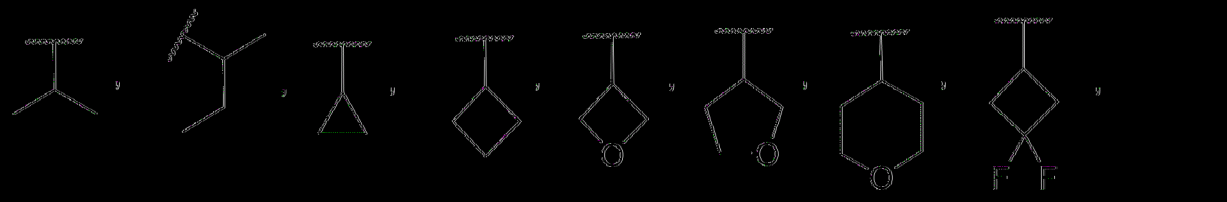
[0250] 在一些具體例中，E 為 H。在其他具體例中，E 為選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基。在一些具體例中，E 為烷基。在一些具體例中，E 為鹵烷基。在一些具體例中，E 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一些具體例中，E 為 4 員至 6 員雜環基。在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H；選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基；鹵烷基；選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基；及雜環基。

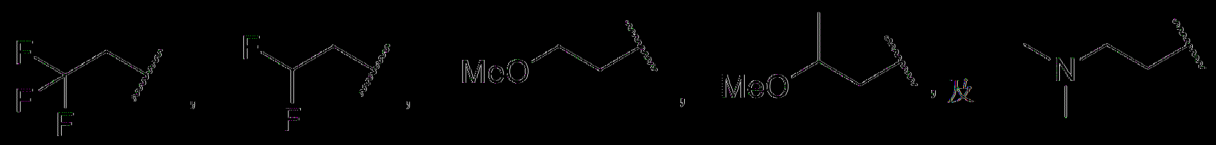
[0251] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、



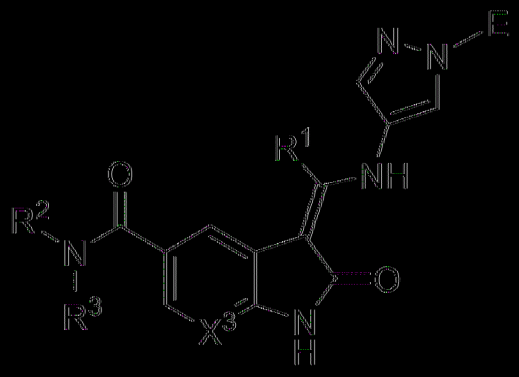
。

[0252] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、





[0253] 在另一具體例中，本文描述一種由式 X 表示之化合物：



式 X

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^3 係選自由以下組成之群：N、CH 及 CF；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出

現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不

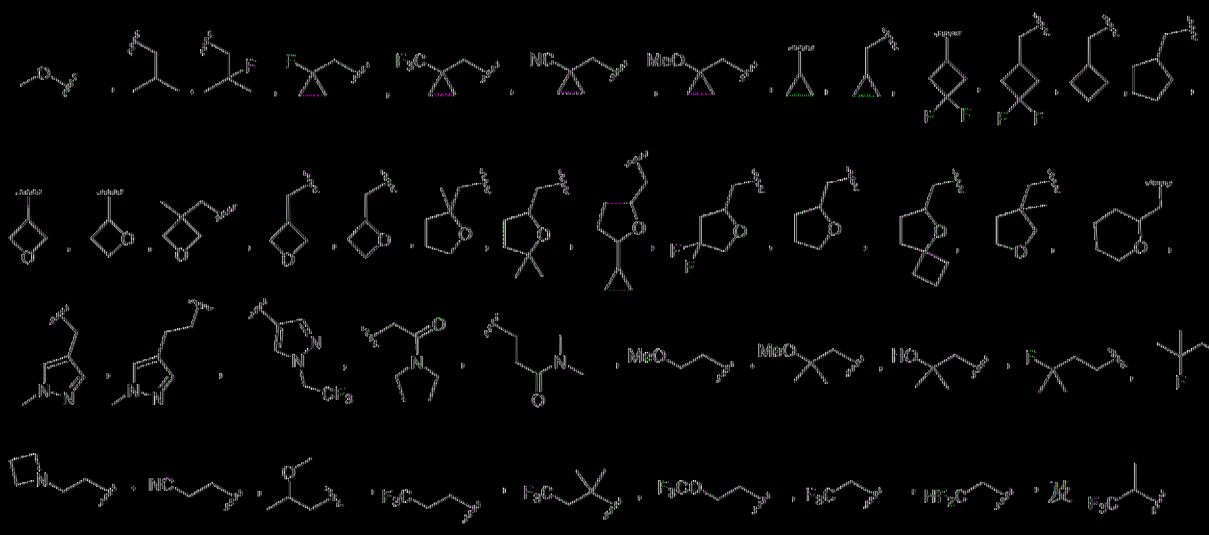
為 H，或者

R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起時形成選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群。

【0254】 在一些具體例中，X^3 為 CH。在其他具體例中，X^3 為 CF 或者 N。

【0255】 在一些具體例中，R^1 為烷基，例如甲基或者乙基。在一些具體例中，R^1 為甲基。在一些具體例中，R^1 為乙基。

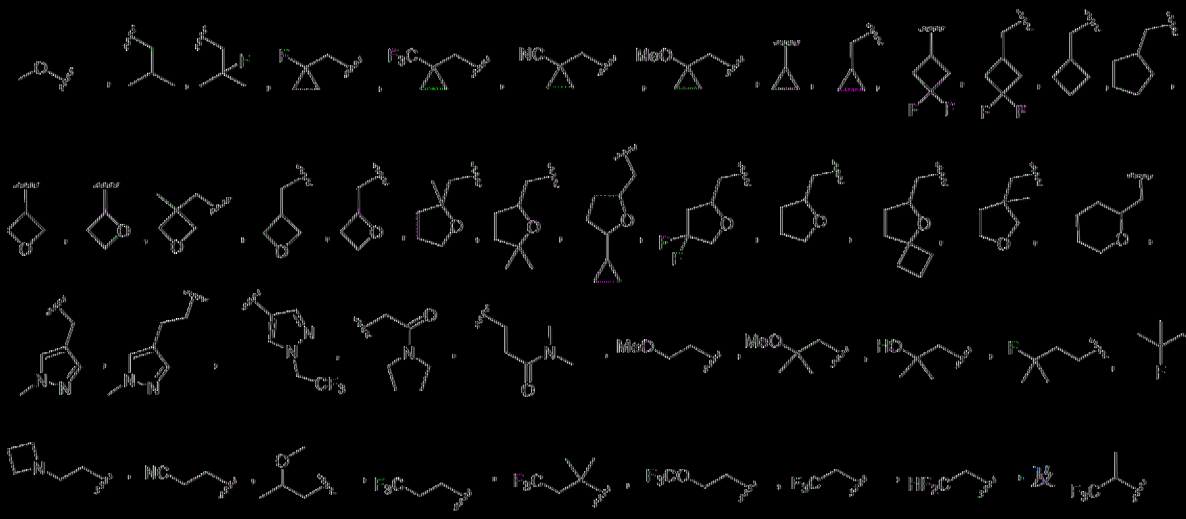
【0256】 在一些具體例中，R^2 為 H。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為烷氧基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為鹵烷基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一些具體例中，其中 R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為雜環基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、



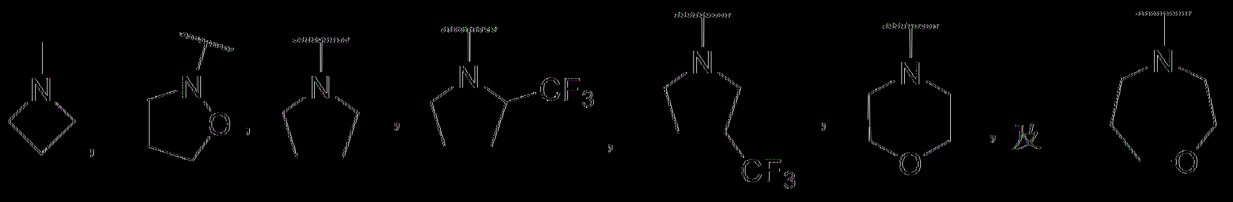
。

[0257] 在一些具體例中，R^2為烷基，例如甲基。在一些具體例中，R^2為環烷基，例如環丙基。

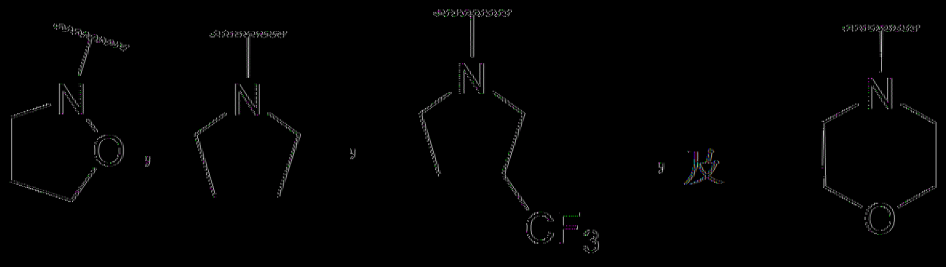
[0258] 在一些具體例中，R^3為烷氧基。在其他具體例中，R^3為鹵烷基。在一些具體例中，R^3為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。在一些具體例中，R^3為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。在一些具體例中，R^3為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在其他具體例中，R^3為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^3為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^3為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。在一些具體例中，R^3為雜環基。在一些具體例中，R^3係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、



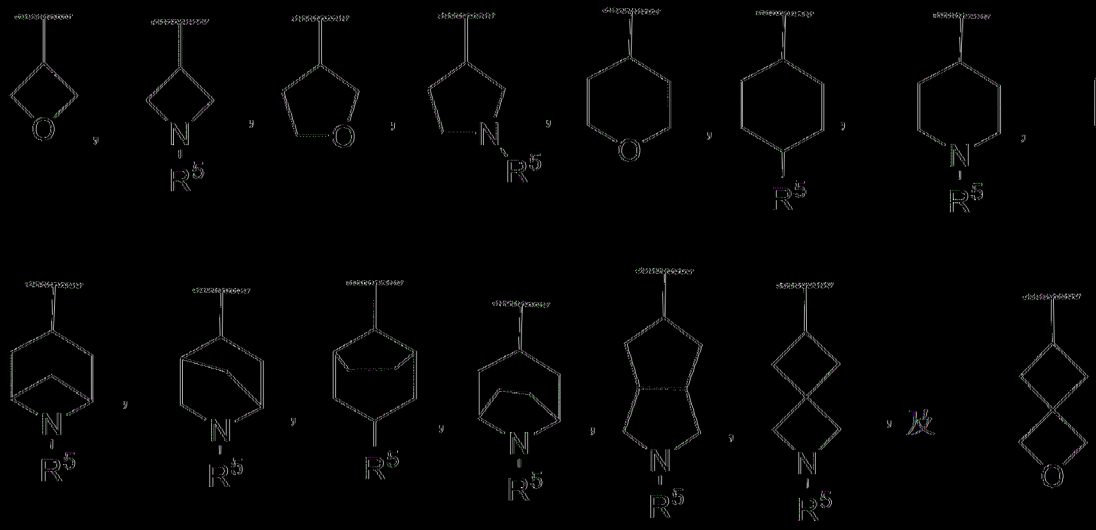
[0259] 在一典具體例中，R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：



[0260] 在一典具體例中，R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：



[0261] 在一典具體例中，E 係選自由以下組成之群：



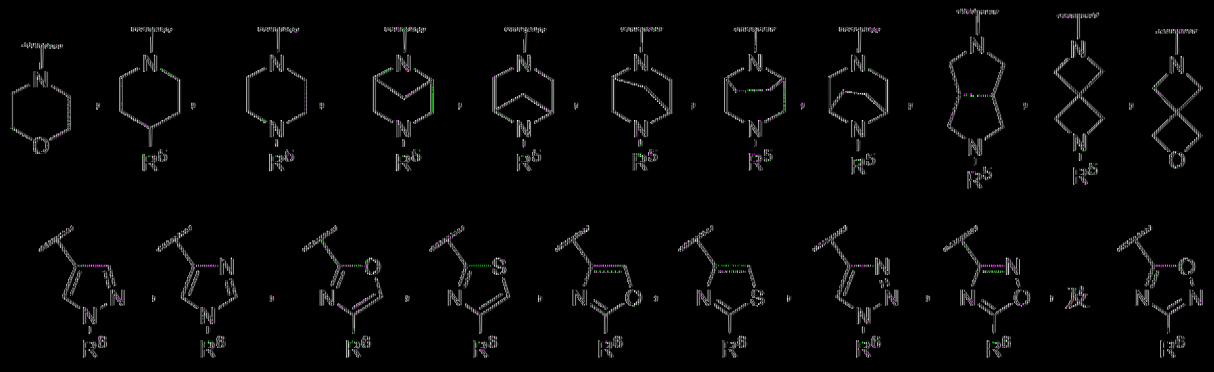
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0262] 在一典型實例中，E 係選自由以下組成之群：



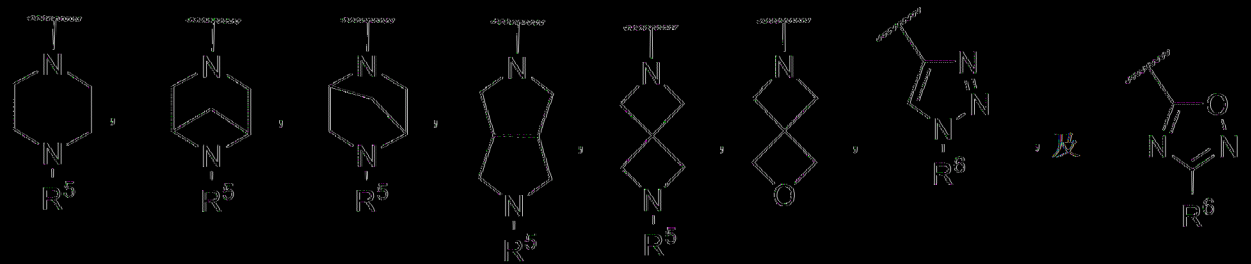
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0263] 在一典型實例中，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

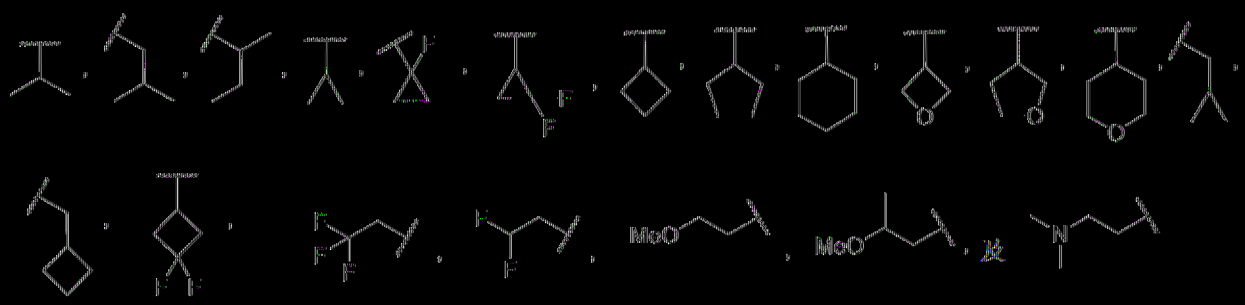
[0264] 在一典型實例中，E 係選自由以下組成之群：



，其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

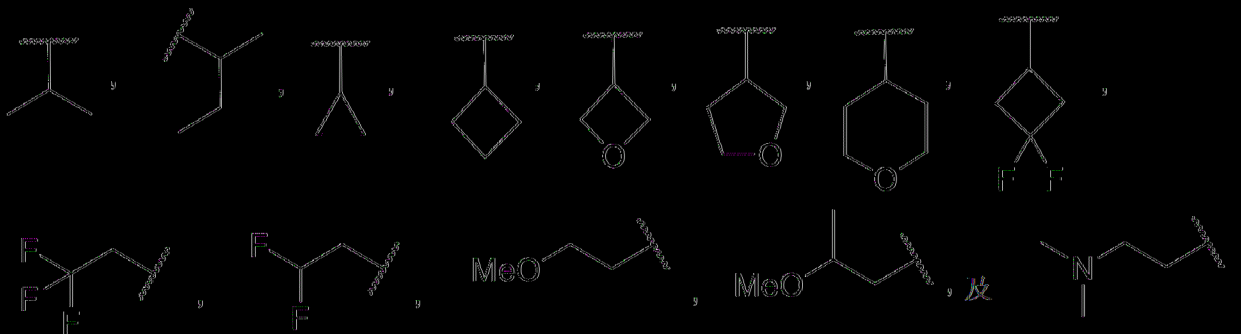
[0265] 在一些具體例中，E 為 H。在其他具體例中，E 為選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基。在一些具體例中，E 為烷基。在一些具體例中，E 為鹵烷基。在一些具體例中，E 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一些具體例中，E 為 4 員至 6 員雜環基。在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H；選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基；鹵烷基；選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基；及雜環基。

[0266] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、

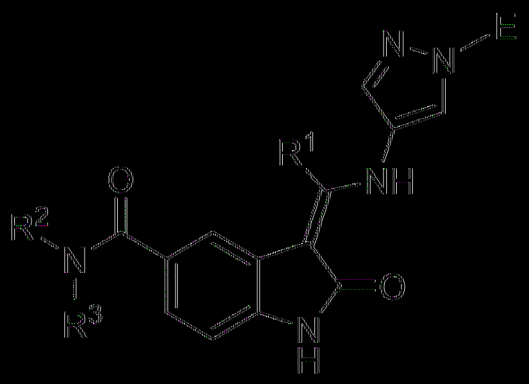


。

[0267] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、



[0268] 在另一具體例中，本文描述一種由式 XI 表示之化合物：



式 XI

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及

氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

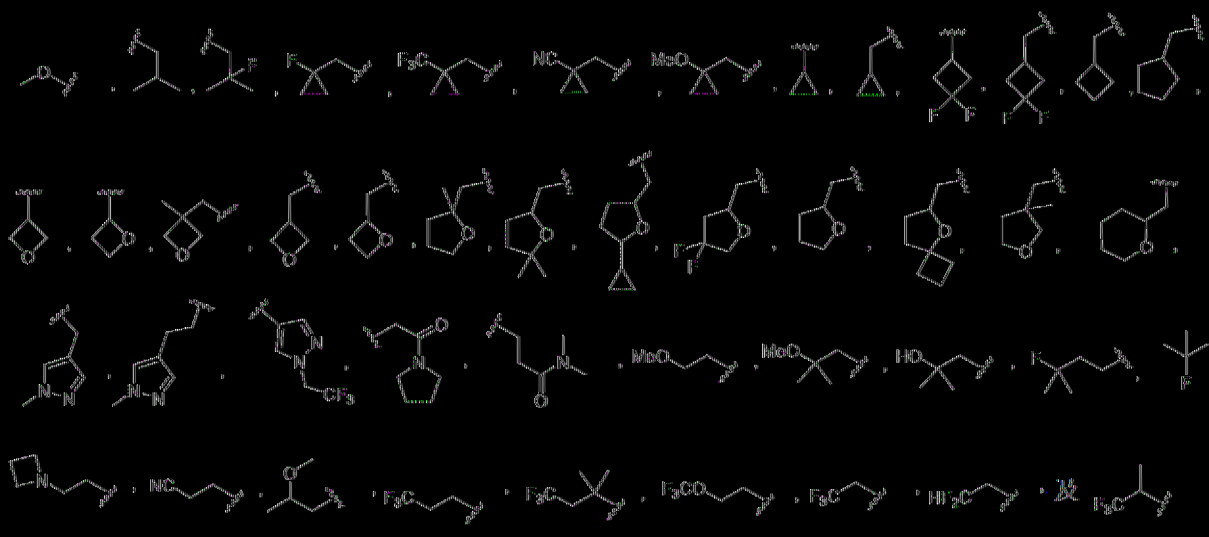
選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不為 H，或者

R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起時形成選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群。

【0269】 在一些具體例中，R^1 為烷基，例如甲基或者乙基。在一些具體例中，R^1 為甲基。在一些具體例中，R^1 為乙基。

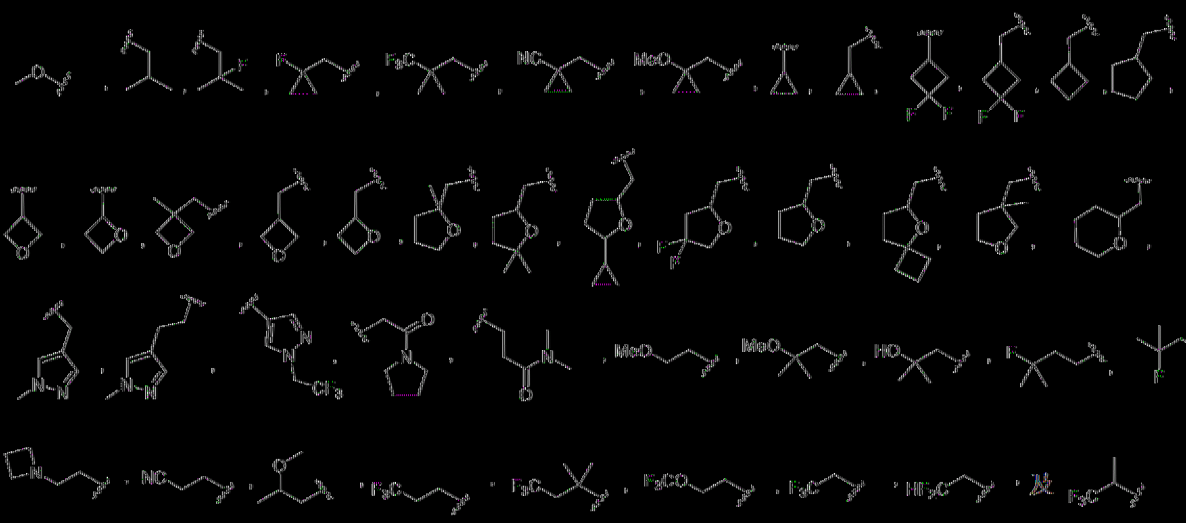
【0270】 在一些具體例中，R^2 為 H。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為烷氧基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為鹵烷基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一些具體例中，其中 R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為雜環基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、



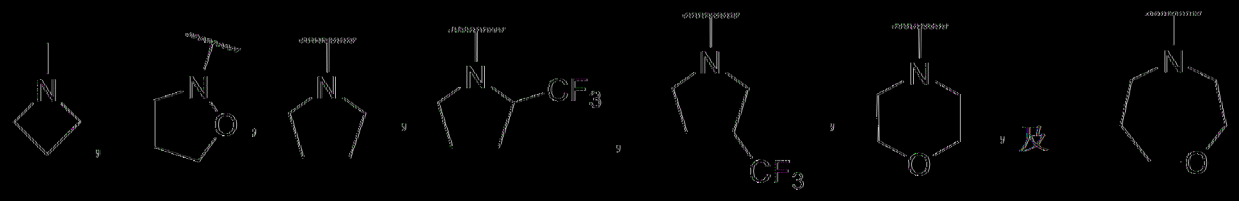
。

[0271] 在一些具體例中，R^2為烷基，例如甲基。在一些具體例中，R^2為環烷基，例如環丙基。

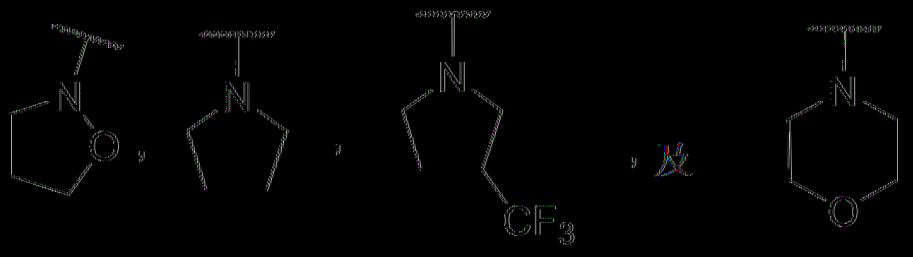
[0272] 在一些具體例中，R^3為烷氧基。在其他具體例中，R^3為鹵烷基。在一些具體例中，R^3為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。在一些具體例中，R^3為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。在一些具體例中，R^3為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在其他具體例中，R^3為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^3為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^3為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。在一些具體例中，R^3為雜環基。在一些具體例中，R^3係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、



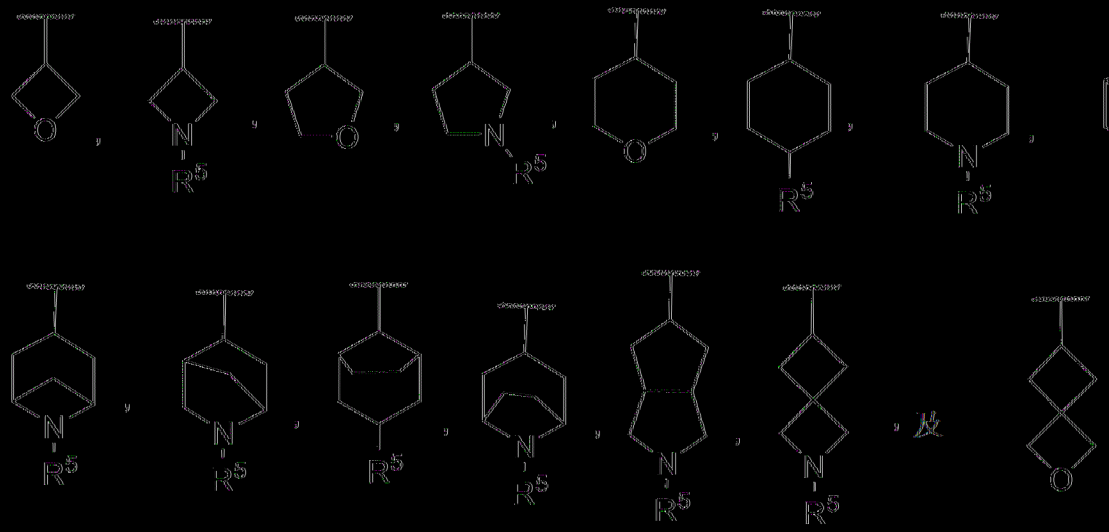
[0273] 在一典具體例中，R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：



[0274] 在一典具體例中，R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：

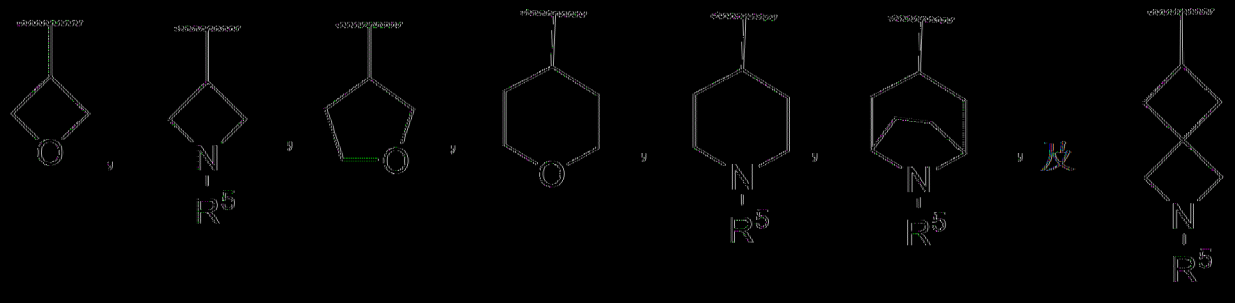


[0275] 在一典具體例中，E 係選自由以下組成之群：



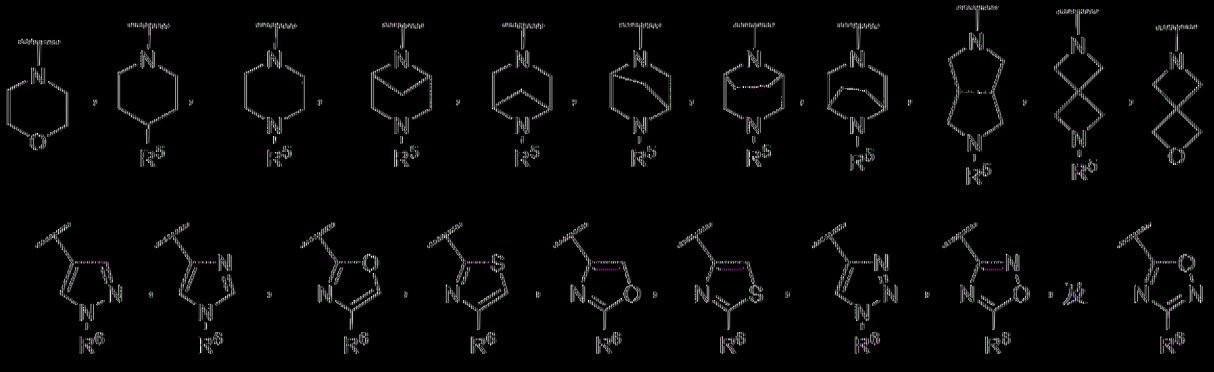
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0276] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



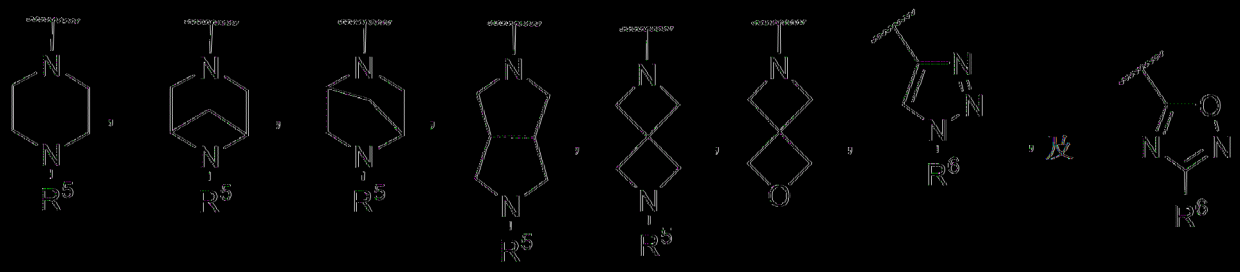
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0277] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

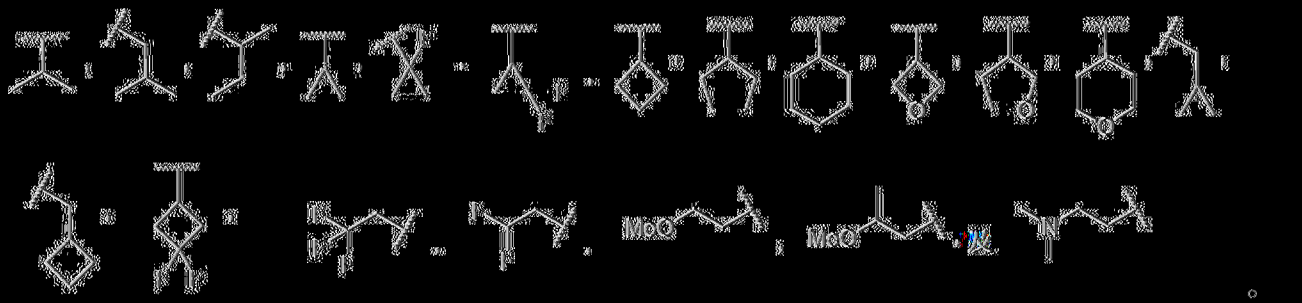
[0278] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



，其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

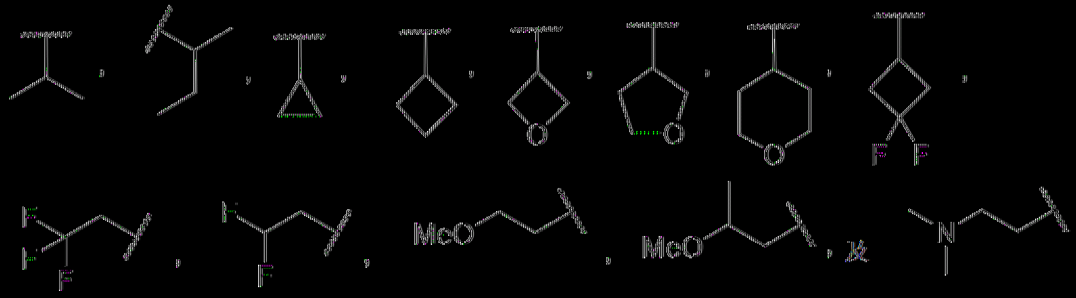
[0279] 在一些具體例中，E 為 H。在其他具體例中，E 為選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基。在一些具體例中，E 為烷基。在一些具體例中，E 為鹵烷基。在一些具體例中，E 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一些具體例中，E 為 4 員至 6 員雜環基。在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H；選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基；鹵烷基；選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基；及雜環基。

[0280] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、



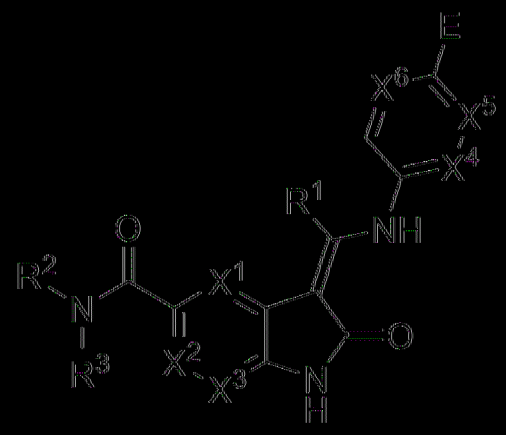
。

[0281] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、



。

[0282] 在另一其體例中，本文描述一種由式 XII 表示之化合物：



式 XII

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^1 及 X^3 各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH 及 CF；

X^2 係選自由以下組成之群：N、CH、CF 及 C-Cl；

其限制條件為 X^1、X^2 及 X^3 中不超過兩者為 N；

X^4、X^5 及 X^6 各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH 及 CF；

其限制條件為 X^4、X^5 及 X^6 中不超過兩者為 N；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出

現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不

為 H，或者

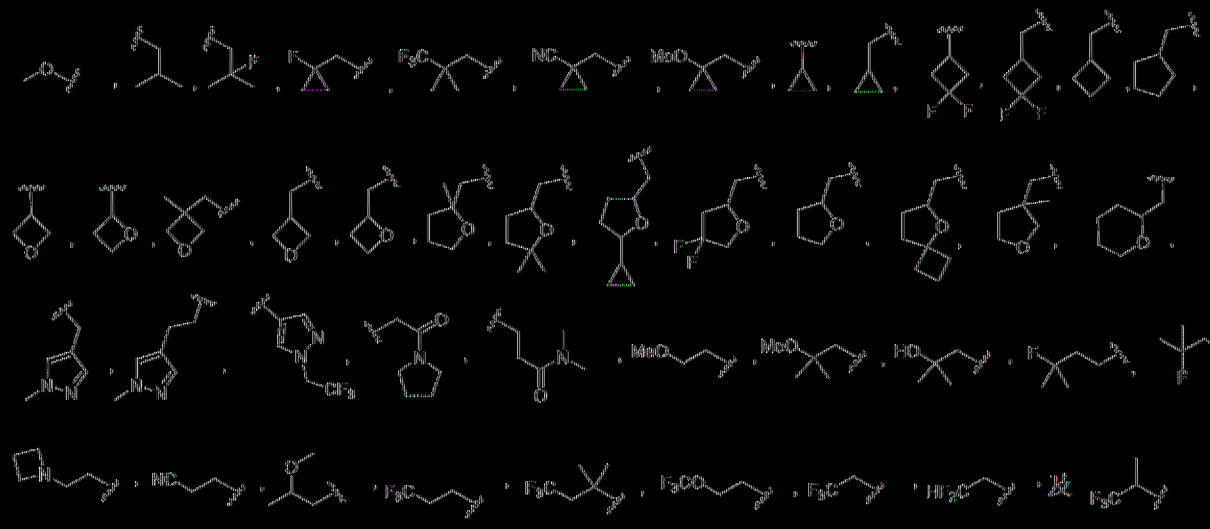
R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起時形成選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

【0283】 在一些具體例中，X^1 為 CH。在其他具體例中，X^1 為 CF 或者 N。在一些具體例中，X^3 為 CH。在其他具體例中，X^3 為 CF 或者 N。在一些具體例中，X^2 為 CH。在其他具體例中，X^2 為 CF、C-Cl 或者 N。在一些具體例中，X^1、X^2 及 X^3 為 CH。

【0284】 在一些具體例中，R^1 為烷基，例如甲基或者乙基。在一些具體例中，R^1 為甲基。在具體例中，R^1 為乙基。

【0285】 在一些具體例中，R^2 為 H。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為烷氧基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為鹵烷基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一些具體例中，其中 R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為雜環基。在一些具體例中，R^2 為 H 且

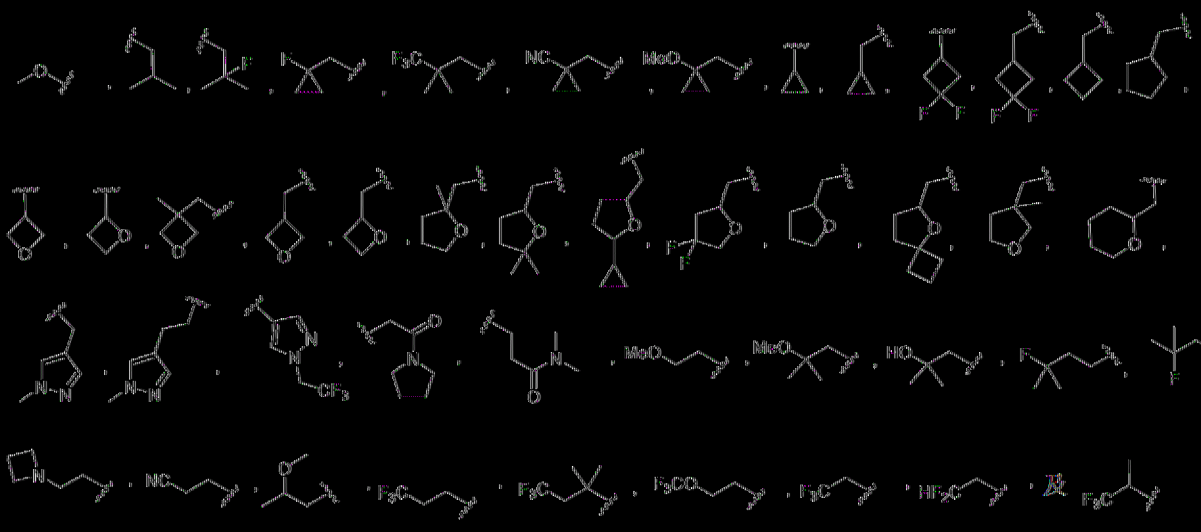
R^3係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、



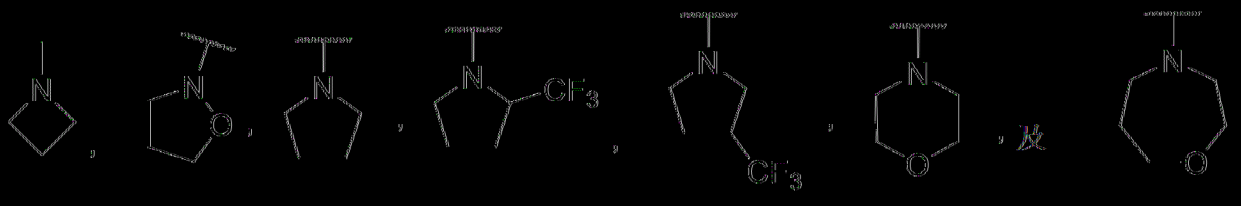
。

[0286] 在一些具體例中，R^2為烷基，例如甲基。在一些具體例中，R^2為環烷基，例如環丙基。

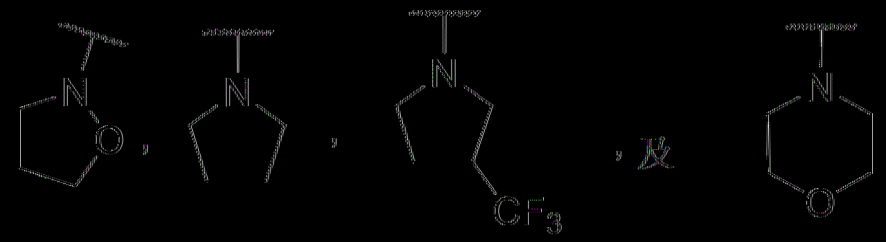
[0287] 在一些具體例中，R^3為烷氧基。在其他具體例中，R^3為鹵烷基。在一些具體例中，R^3為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。在一些具體例中，R^3為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。在一些具體例中，R^3為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在其他具體例中，R^3為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^3為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^3為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。在一些具體例中，R^3為雜環基。在一些具體例中，R^3係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、



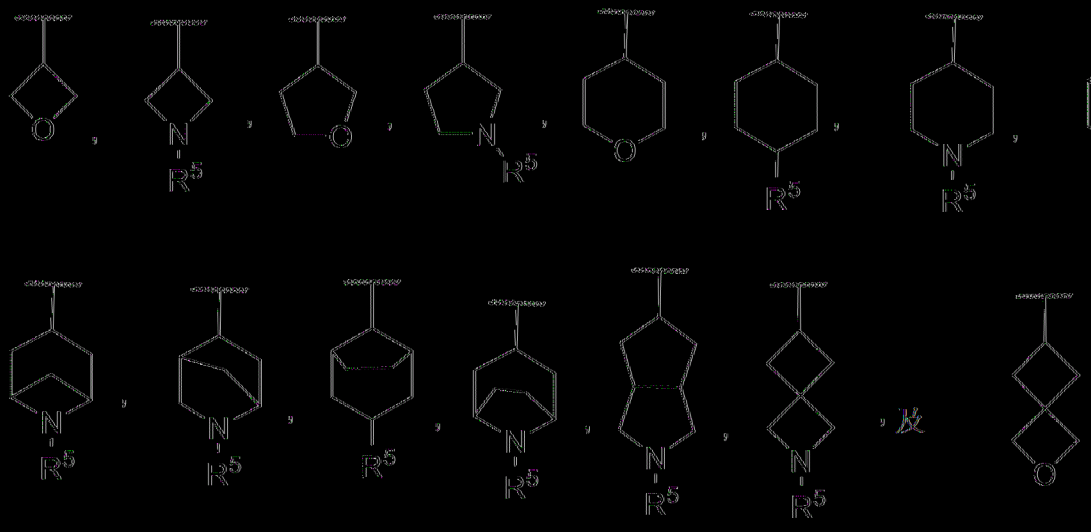
〔0288〕在一典具體例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：



〔0289〕在一典具體例中，R^2及R^3與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：

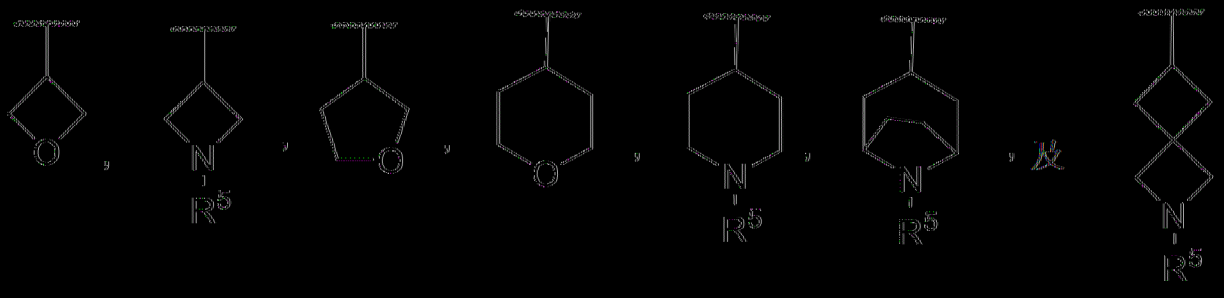


〔0290〕在一典具體例中，E係選自由以下組成之群：



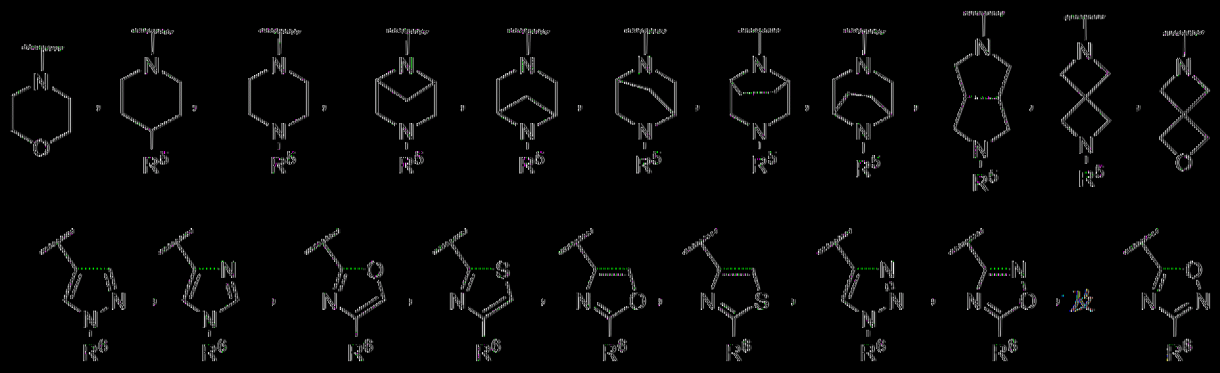
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0291] 在一典型實例中，E 係選自由以下組成之群：



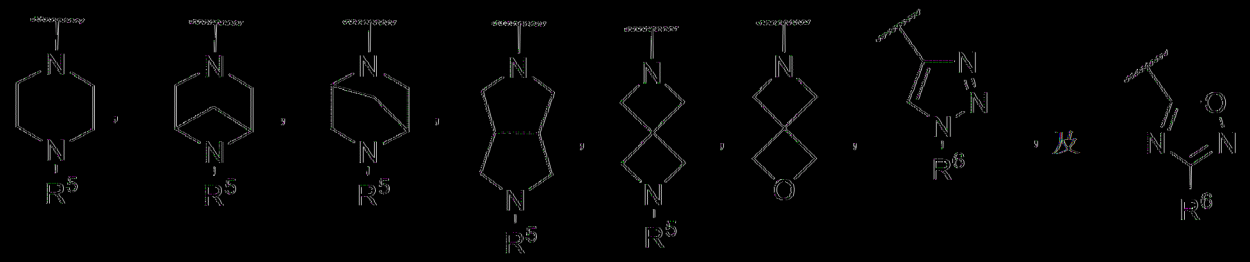
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0292] 在一典型實例中，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

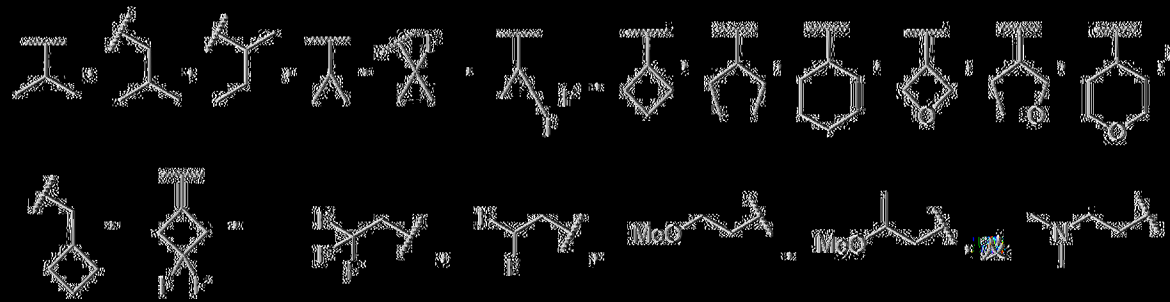
[0293] 在一典型實例中，E 係選自由以下組成之群：



，其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

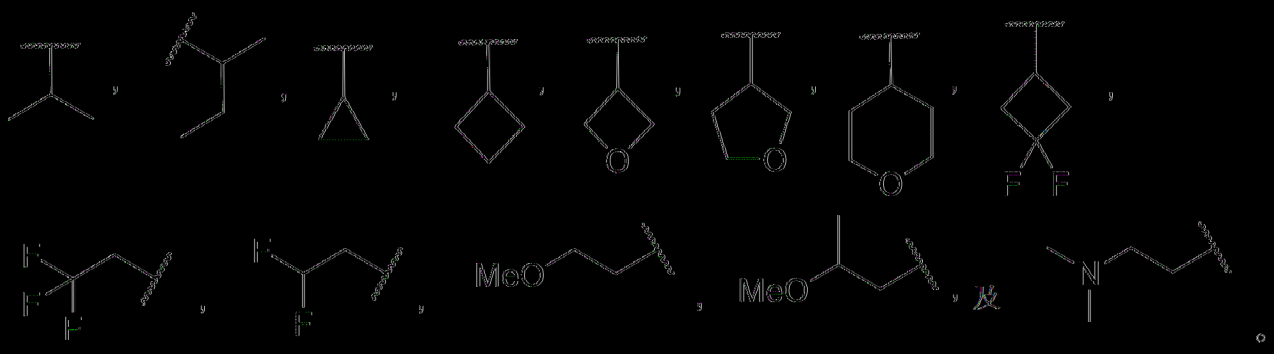
[0294] 在一些具體例中，E 為 H。在其他具體例中，E 為選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基。在一些具體例中，E 為烷基。在一些具體例中，E 為鹵烷基。在一些具體例中，E 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一些具體例中，E 為 4 員至 6 員雜環基。在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H；選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基；鹵烷基；選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基；及雜環基。

[0295] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、

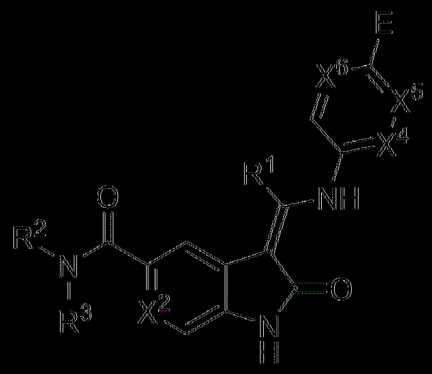


。

[0296] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、



[0297] 在一個具體例中，本文描述一種由式 XIII 表示之化合物：



式 XIII

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^2 係選自由以下組成之群：N、CH、CF 及 C-Cl；

X^4、X^5 及 X^6 各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH 及 CF；

其限制條件為 X^4、X^5 及 X^6 中不超過兩者為 N；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基

取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、

羥基及氰基組成之群，

其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不為 H，或者

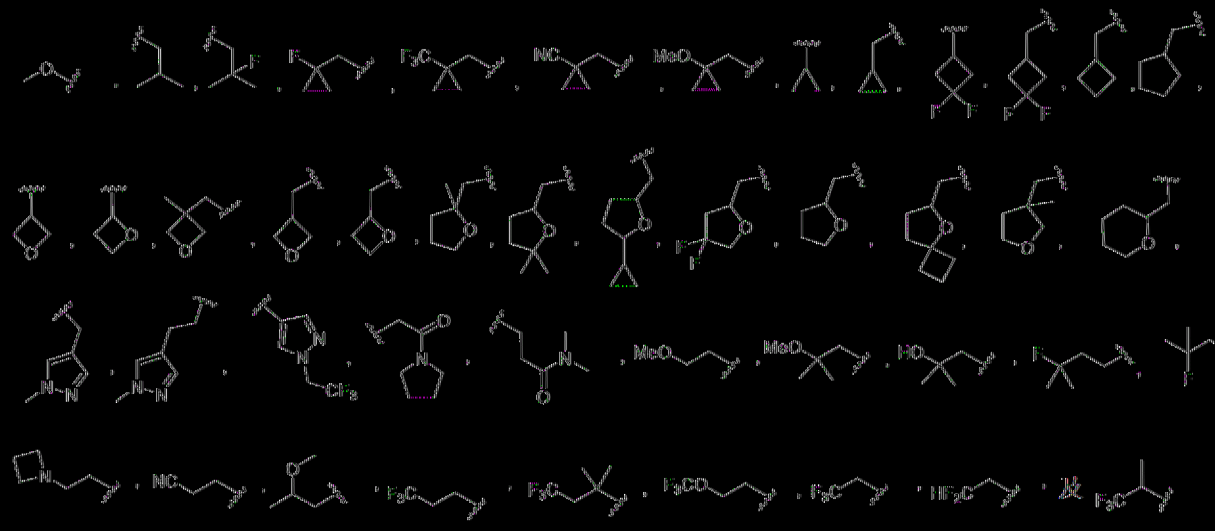
R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起時形成選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群。

【0298】 在一些具體例中，X^2 為 CH。在其他具體例中，X^2 為 CF、C-Cl 或者 N。

【0299】 在一些具體例中，R^1 為烷基，例如甲基或者乙基。在一些具體例中，R^1 為甲基。在具體例中，R^1 為乙基。

【0300】 在一些具體例中，R^2 為 H。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為烷氧基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為鹵烷基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一些具體例中，其中 R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為雜環基。在一些具體例中，R^2 為 H 且

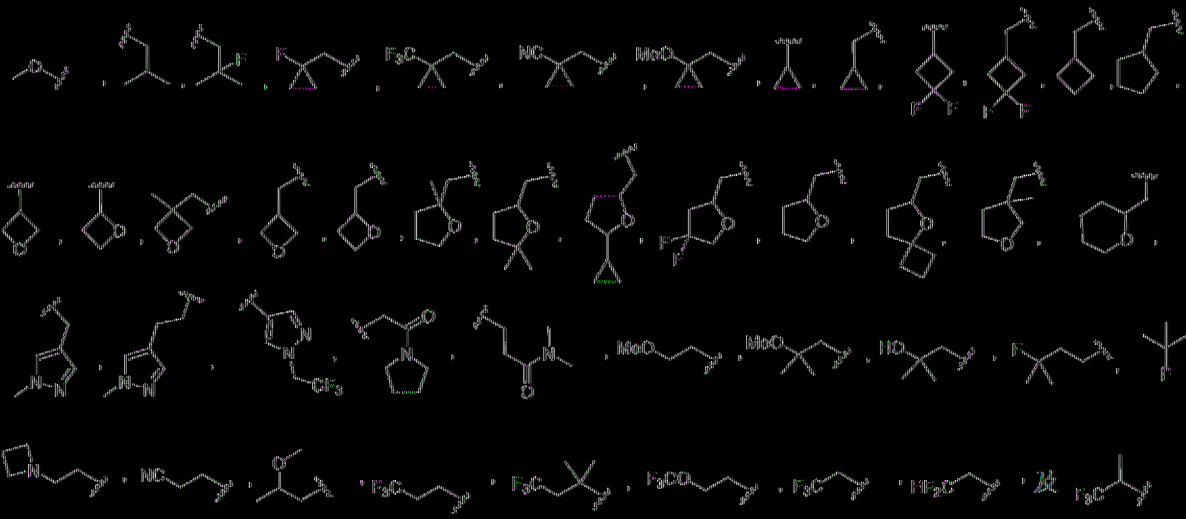
R^3係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、



。

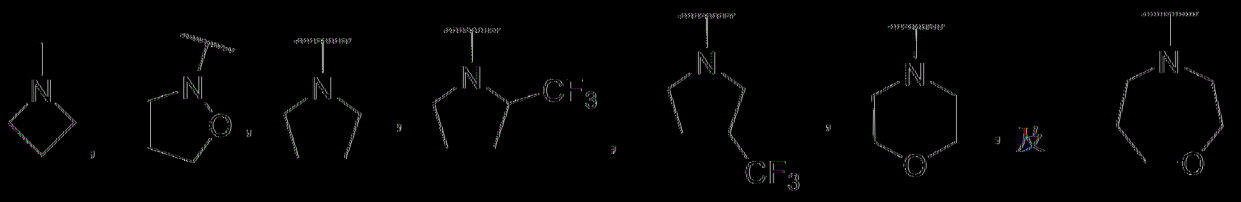
[0301] 在一些具體例中，R^2為烷基，例如甲基。在一些具體例中，R^2為環烷基，例如環丙基。

[0302] 在一些具體例中，R^3為烷氧基。在其他具體例中，R^3為鹵烷基。在一些具體例中，R^3為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。在一些具體例中，R^3為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。在一些具體例中，R^3為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在其他具體例中，R^3為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^3為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^3為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。在一些具體例中，R^3為雜環基。在一些具體例中，R^3係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、



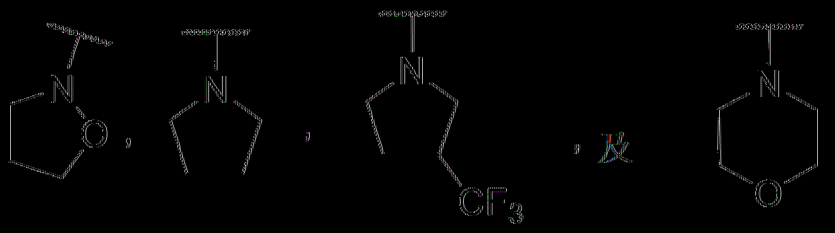
。

〔0303〕 在一典具體例中，R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：



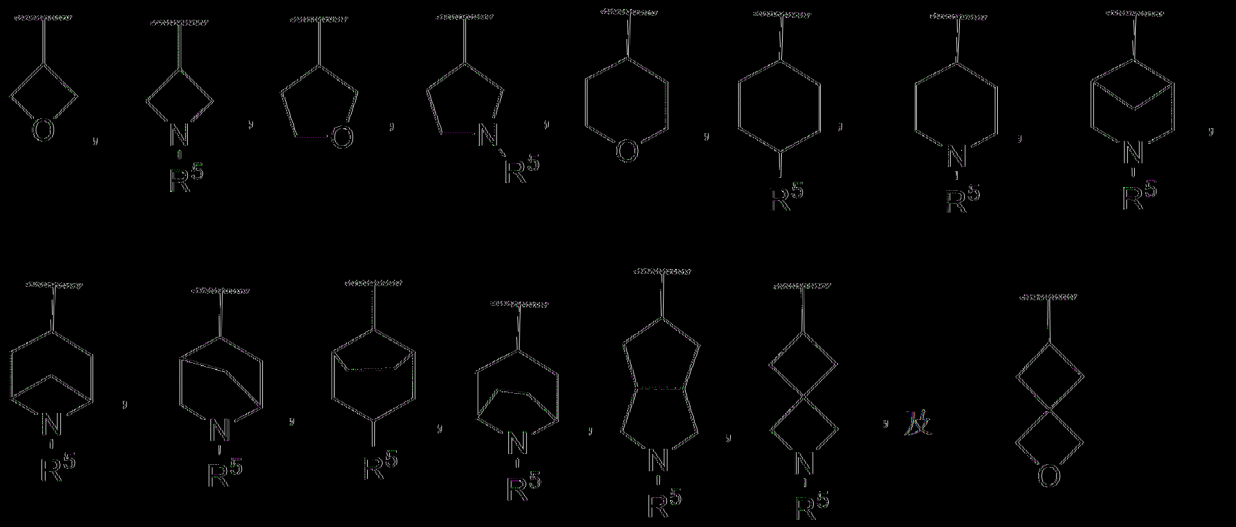
。

〔0304〕 在一典具體例中，R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：



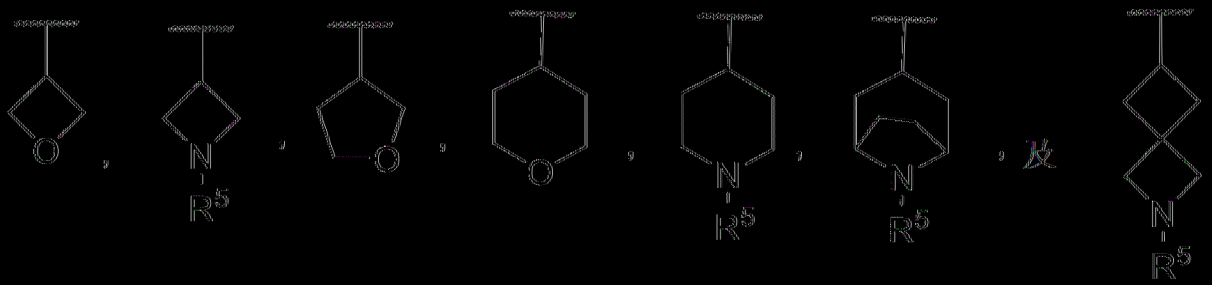
。

〔0305〕 在一典具體例中，E 係選自由以下組成之群：



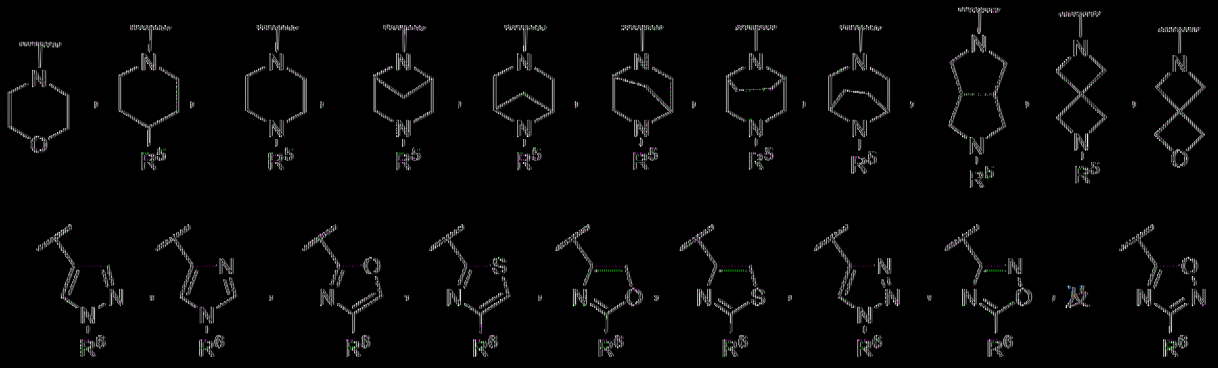
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0306] 在一典型實例中，E 係選自由以下組成之群：



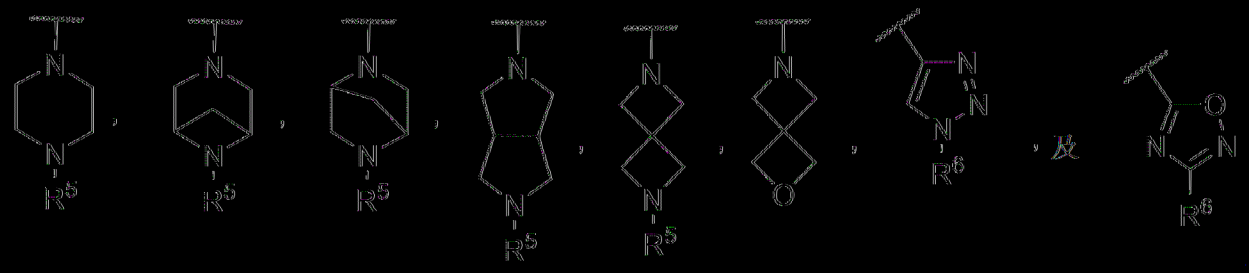
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0307] 在一典型實例中，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

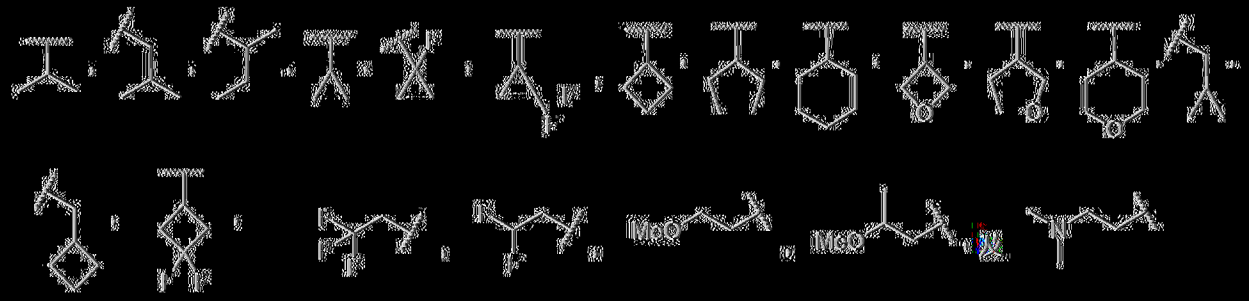
[0308] 在一典型實例中，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

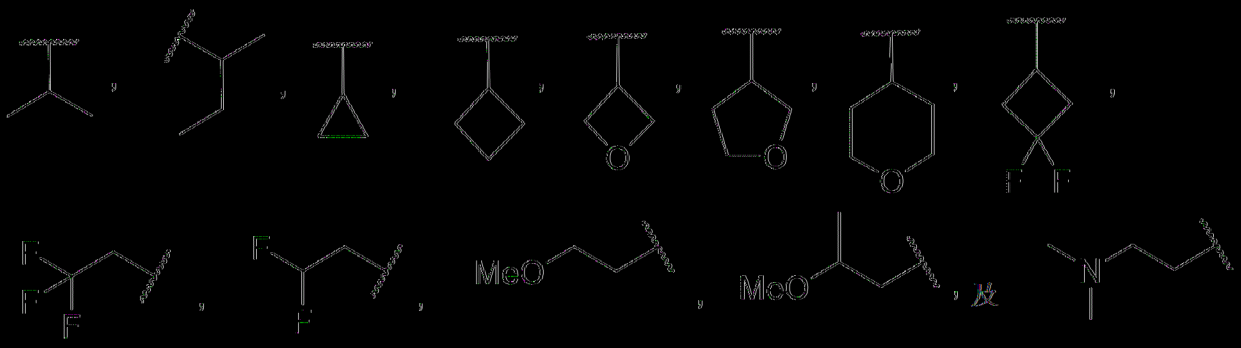
[0309] 在一些具體例中，E 為 H。在其他具體例中，E 為選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基。在一些具體例中，E 為烷基。在一些具體例中，E 為鹵烷基。在一些具體例中，E 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一些具體例中，E 為 4 員至 6 員雜環基。在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H；選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基；鹵烷基；選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基；及雜環基。

[0310] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、

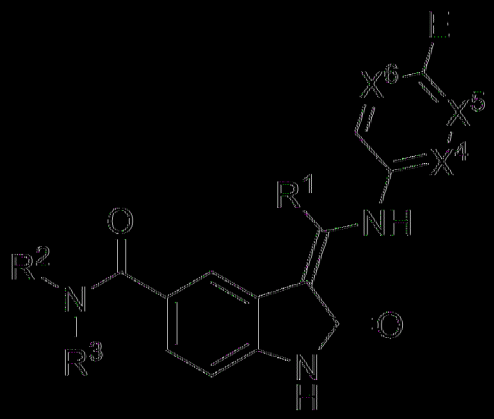


。

[0311] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、



[0312] 在一個具體例中，本文描述一種由式 XIV 表示之化合物：



式 XIV

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^4、X^5 及 X^6 各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH 及 CF；

其限制條件為 X^4、X^5 及 X^6 中不超過兩者為 N；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

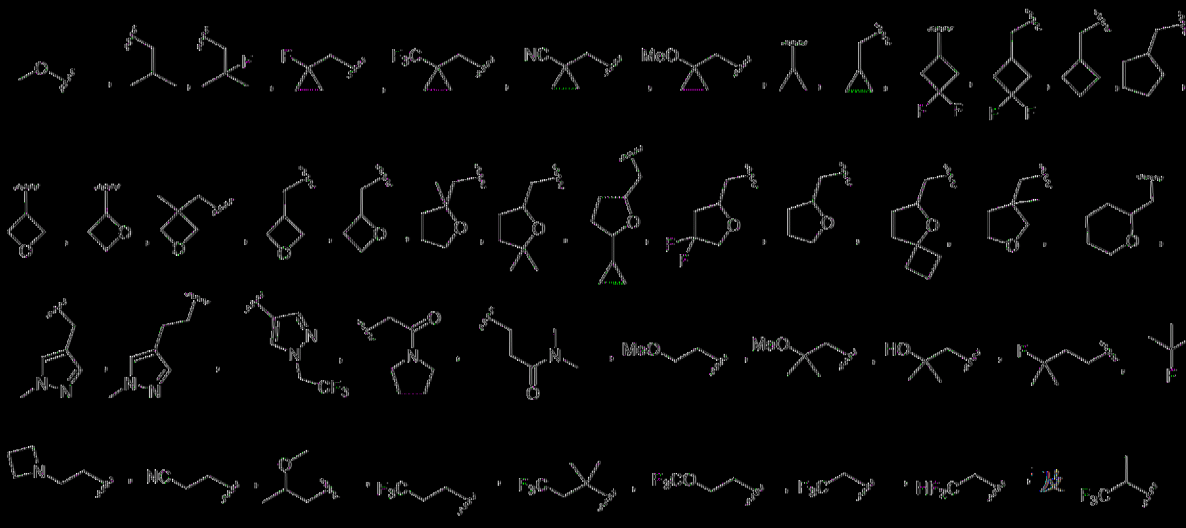
選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不為 H，或者

R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起時形成選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群。

【0313】 在一些具體例中，R^1 為烷基，例如甲基或者乙基。在一些具體例中，R^1 為甲基。在具體例中，R^1 為乙基。

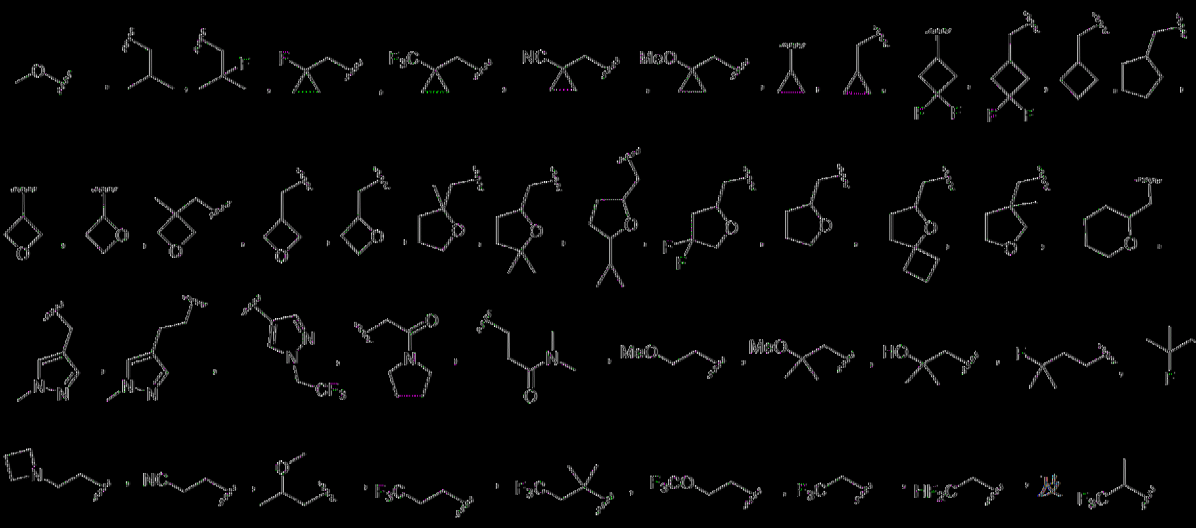
【0314】 在一些具體例中，R^2 為 H。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為烷氧基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為鹵烷基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一些具體例中，其中 R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。在其他具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 為雜環基。在一些具體例中，R^2 為 H 且 R^3 係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、



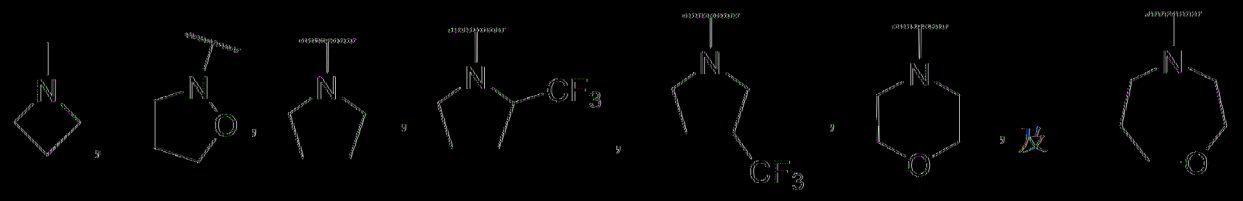
。

[0315] 在一些具體例中，R^2為烷基，例如甲基。在一些具體例中，R^2為環烷基，例如環丙基。

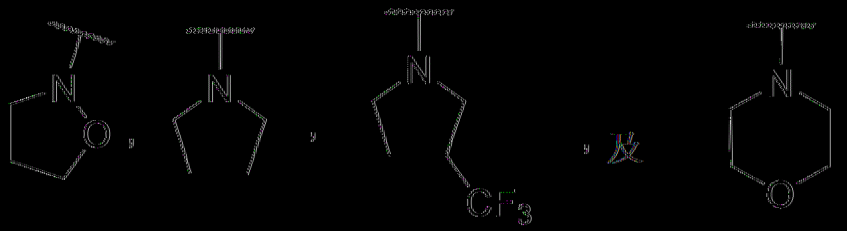
[0316] 在一些具體例中，R^3為烷氧基。在其他具體例中，R^3為鹵烷基。在一些具體例中，R^3為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。在一些具體例中，R^3為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。在一些具體例中，R^3為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在其他具體例中，R^3為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^3為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。在一些具體例中，R^3為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。在一些具體例中，R^3為雜環基。在一些具體例中，R^3係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、



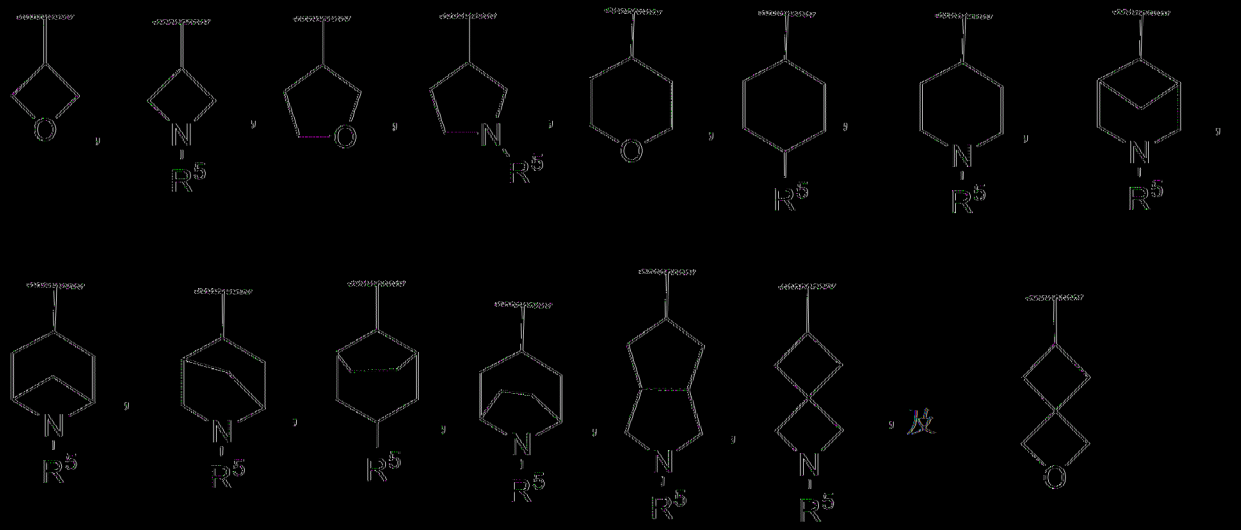
[0317] 在一典具體例中，R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：



[0318] 在一典具體例中，R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：

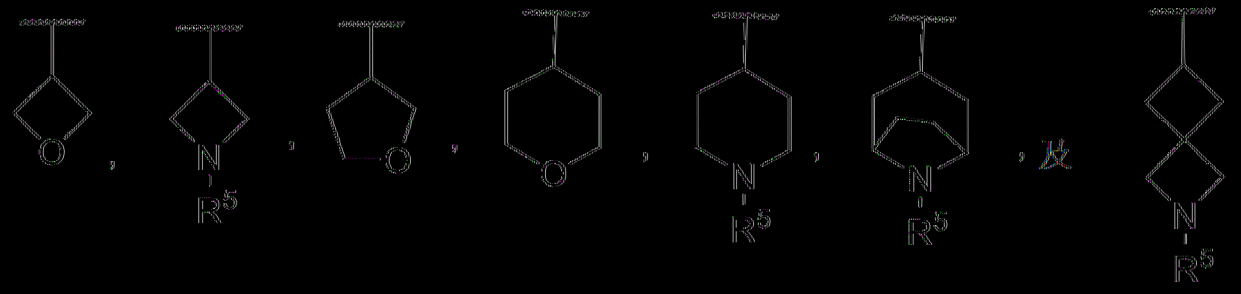


[0319] 在一典具體例中，E 係選自由以下組成之群：



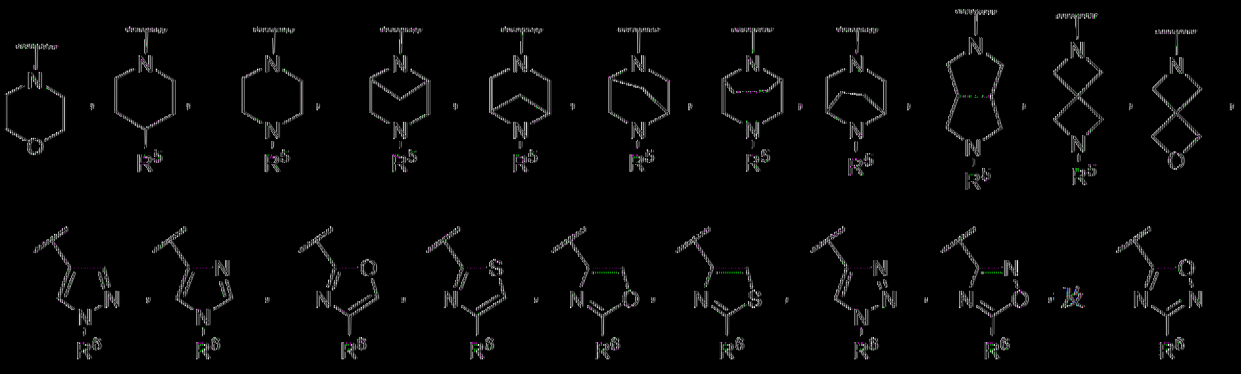
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0320] 在一典型實例中，E 係選自由以下組成之群：



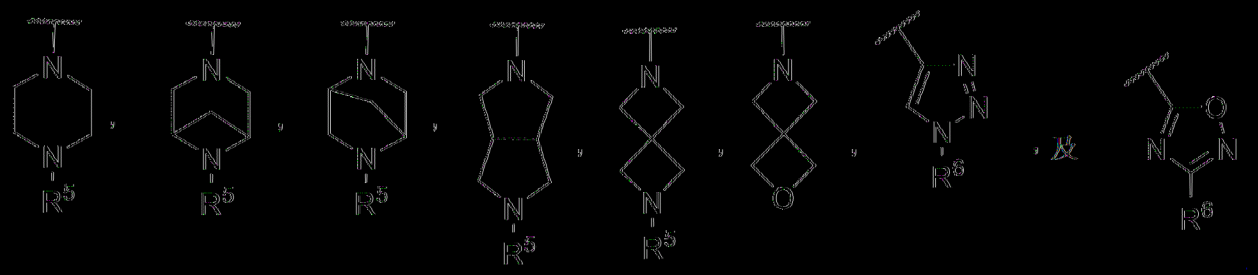
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0321] 在一典型實例中，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

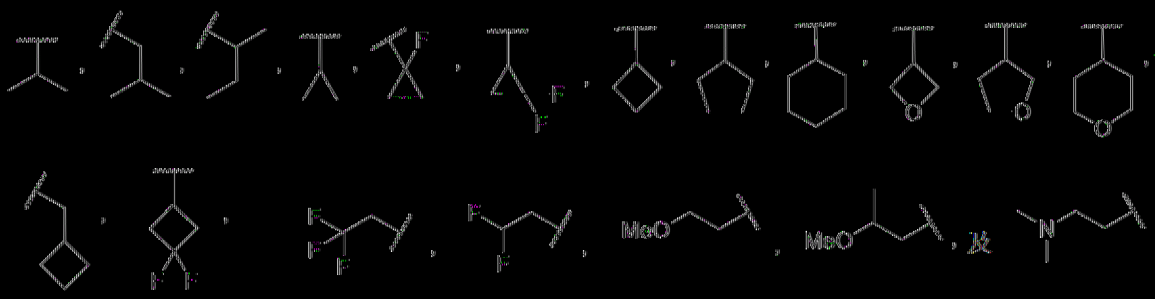
[0322] 在一典型實例中，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

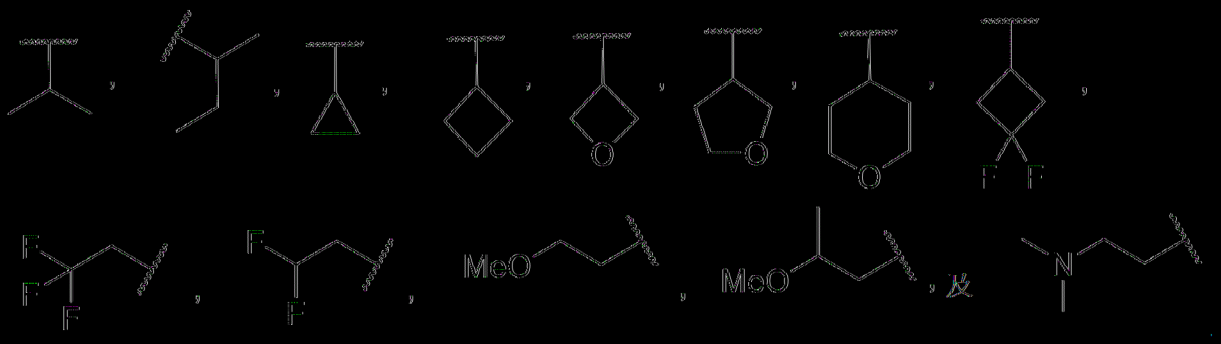
[0323] 在一些具體例中，E 為 H。在其他具體例中，E 為選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基。在一些具體例中，E 為烷基。在一些具體例中，E 為鹵烷基。在一些具體例中，E 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一些具體例中，E 為 4 員至 6 員雜環基。在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H；選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基；鹵烷基；選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基；及雜環基。

[0324] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、

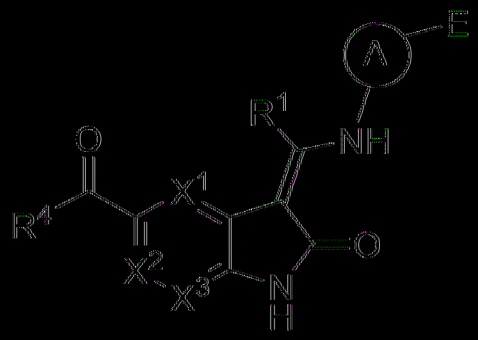


。

[0325] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、



[0326] 在另一具體例中，本文描述一種由式 XV 表示之化合物：



式 XV

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^1 及 X^3 各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH 及 CF；

X^2 係選自由以下組成之群：N、CH、CF 及 C-Cl；

其限制條件為 X^1、X^2 及 X^3 中不超過兩者為 N；

A 係選自由以下組成之群：

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，及

選擇地經取代之苯基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^4 係選自由以下組成之群：

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出

現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；

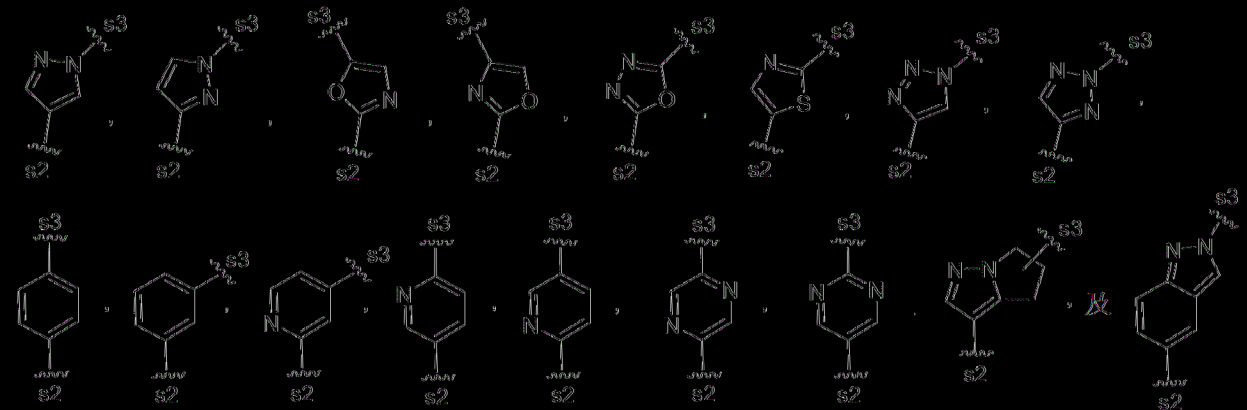
其限制條件為

當 X^1、X^2 及 X^3 為 CH，R^4 為選擇地經一或多個氟原子取代之 C_{1-5} 烷基，且 A 為選擇地經取代之苯基時，E 不為經胺取代之烷基。

[0327] 在一典具體例中，X^1 為 CH。在其他具體例中，X^1 為 CF 或者 N。在一典具體例中，X^3 為 CH。在其他具體例中，X^3 為 CF 或者 N。在一典具體例中，X^2 為 CH。在其他具體例中，X^2 為 CF、C-Cl 或者 N。在一典具體例中，X^1、X^2 及 X^3 為 CH。

[0328] 在一典具體例中，R^1 為烷基，例如甲基或者乙基。在一典具體例中，R^1 為甲基。在具體例中，R^1 為乙基。

[0329] 在一典具體例中，A 係選自由以下組成之群：



其中之各者選擇地經烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氘基取代，其中 s2 為共價連接至 NH 之位點，且 s3 為共價連接至 E 之位點。

[0330] 在一些具體例中，A 為選擇地經鹵素或者烷基取代之苯基。

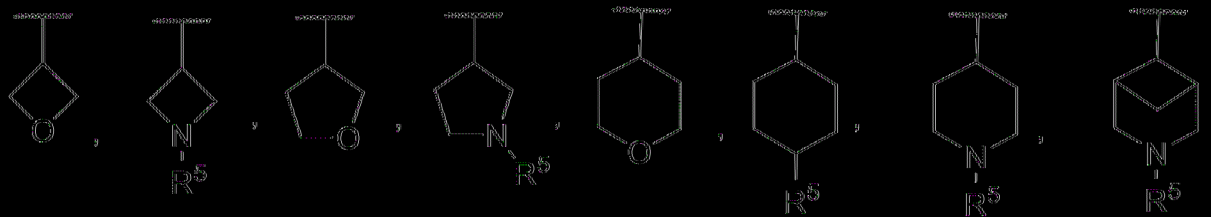
[0331] 在另一些具體例中，A 為選擇地經鹵素或者烷基取代之 5 員至 6 員雜芳基。在一些具體例中，A 為選擇地經鹵素或者烷基取代之吡唑。

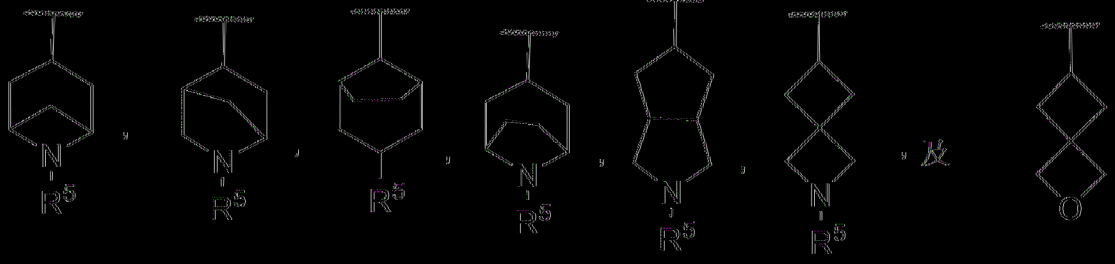
[0332] 在一些具體例中，R^4 係選自由以下組成之群：選擇地經取代之烷基及環烷基。在一些具體例中，R^4 係選自由以下組成之群：甲基、



。

[0333] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：

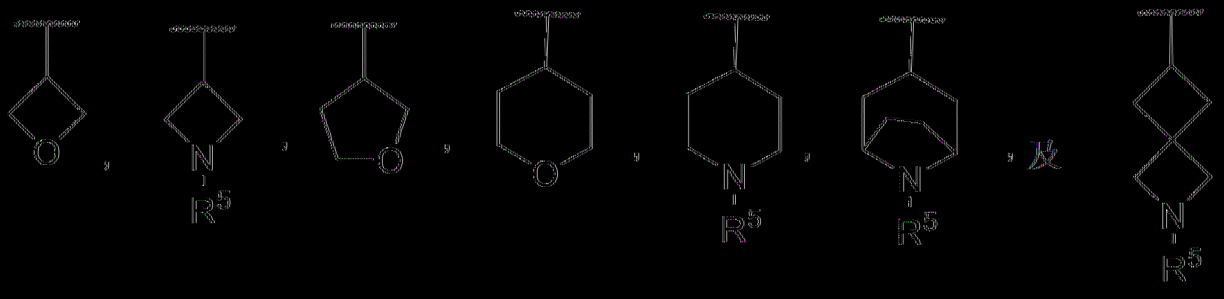




，

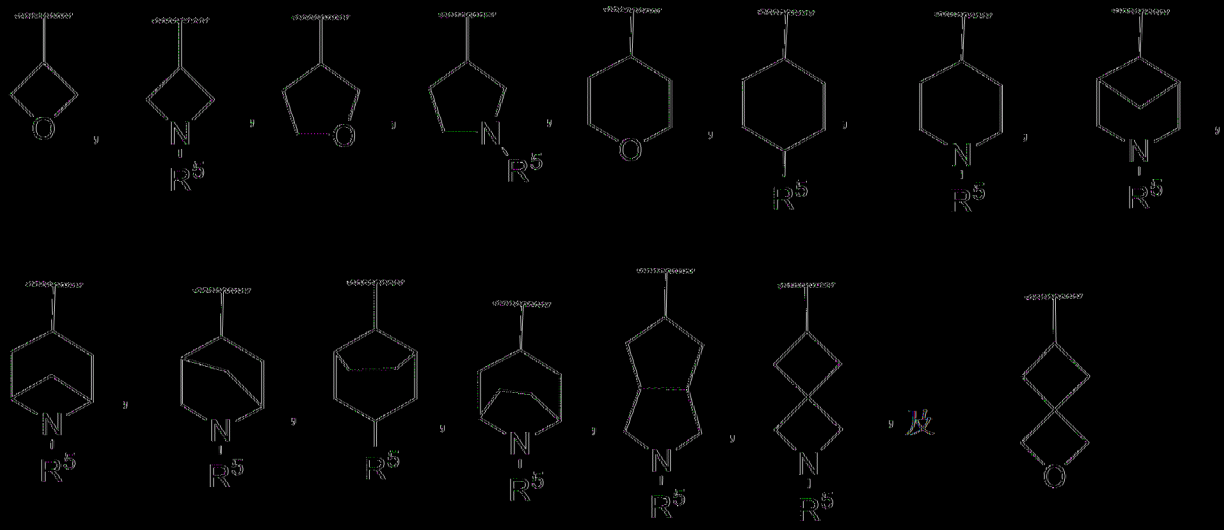
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0334] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



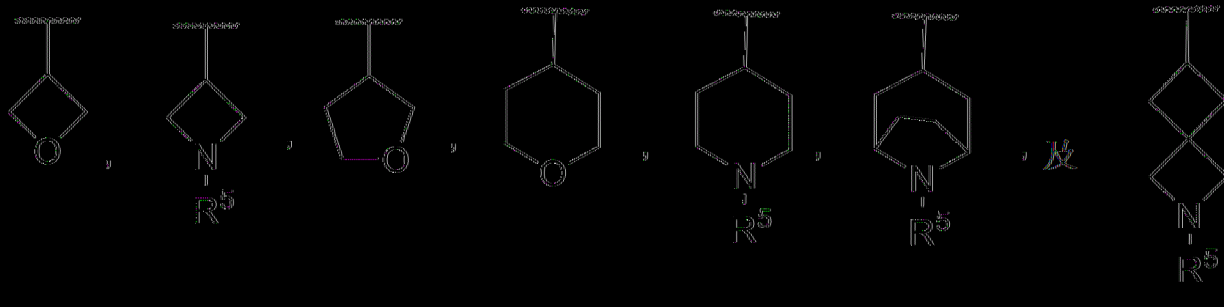
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0335] 在一些具體例中，當 A 為吡唑時，E 係選自由以下組成之群：



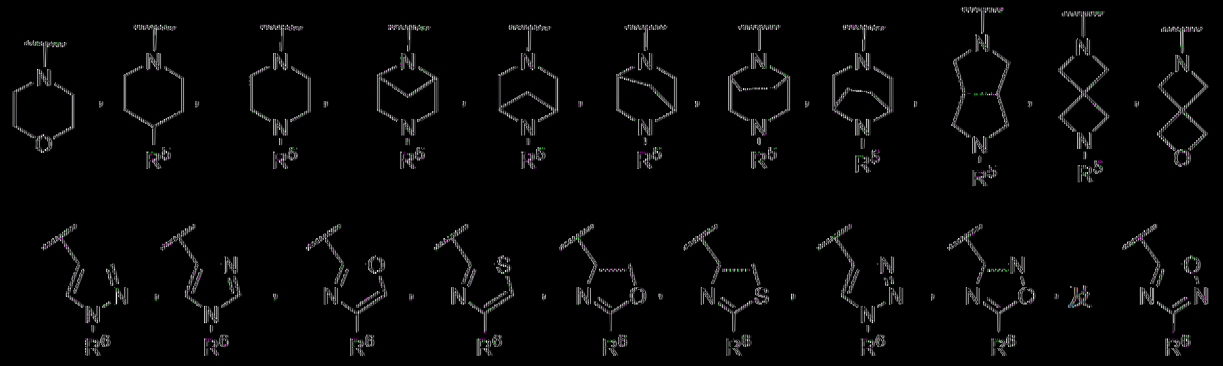
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0336] 在一些具體例中，當 A 為吡唑時，E 係選自由以下組成之群：



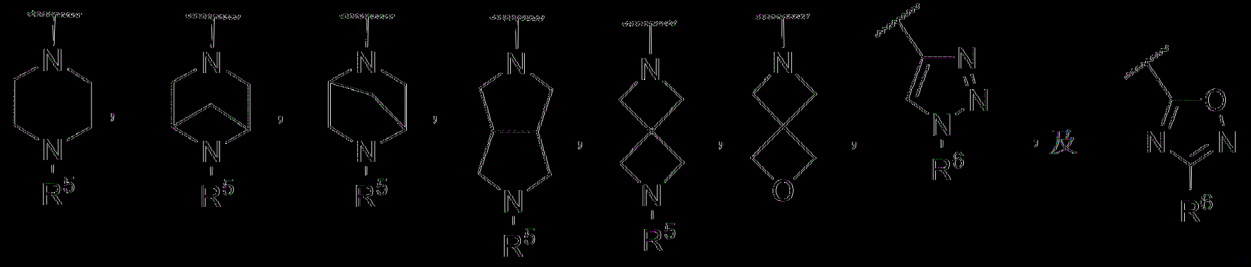
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0337] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



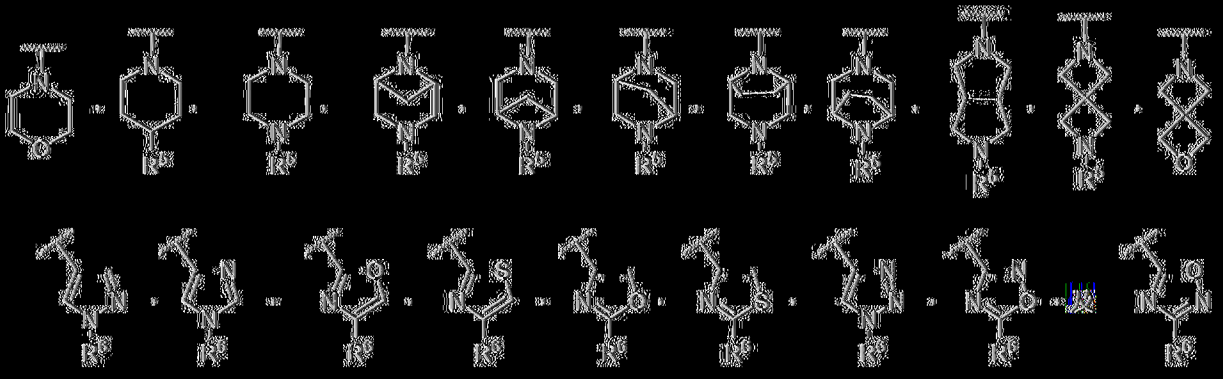
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

[0338] 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

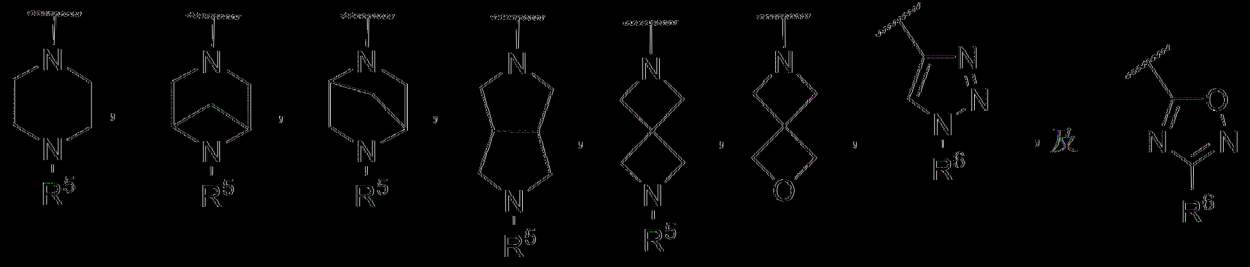
[0339] 在一些具體例中，當 A 為苯基或者 6 員雜芳基時，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

[0340] 在一些具體例中，當 A 為苯基或者 6 員雜芳基時，E 係選

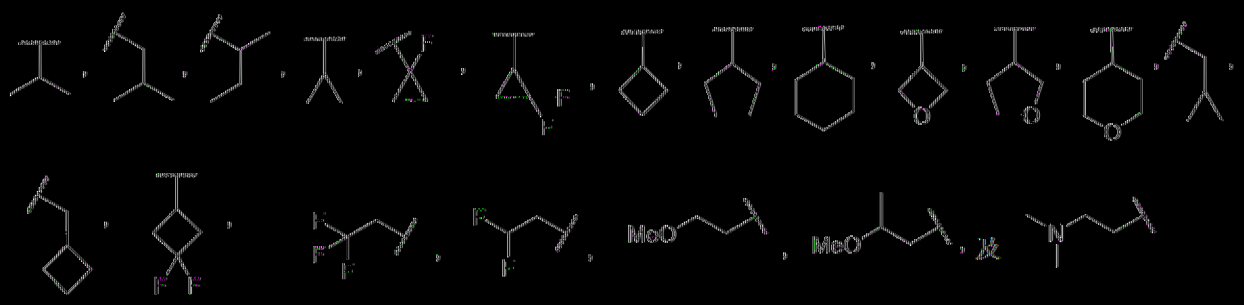
自由以下組成之群：



，其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

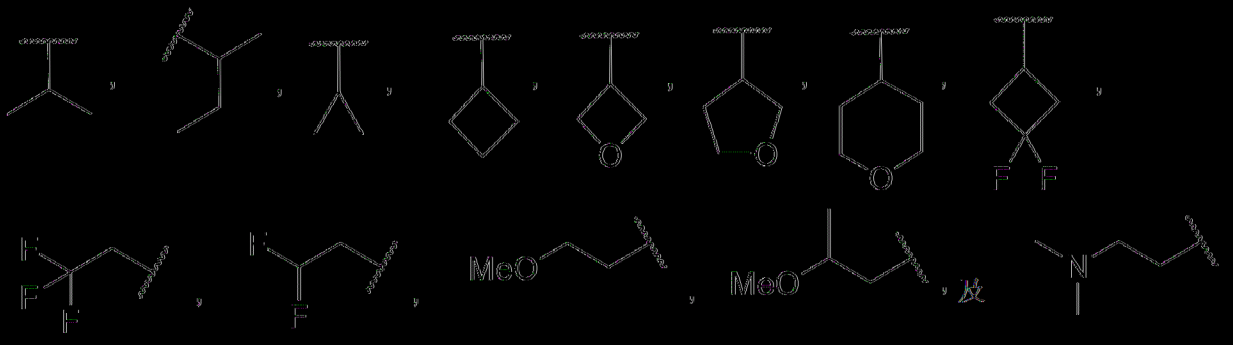
[0341] 在一典型體例中，E 為 H。在其他典型體例中，E 為選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基。在一典型體例中，E 為烷基。在一典型體例中，E 為鹵烷基。在一典型體例中，E 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一典型體例中，E 為 4 員至 6 員雜環基。在一典型體例中，E 係選自由以下組成之群：H；選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基；鹵烷基；選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基；及雜環基。

[0342] 在一典型體例中，E 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、

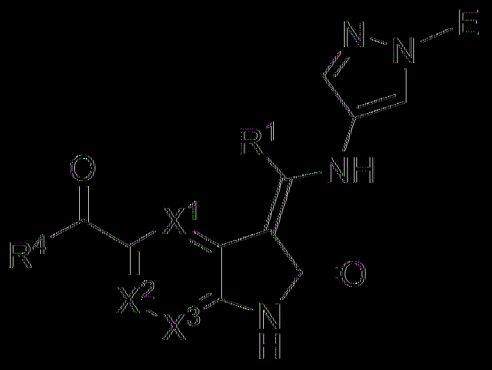


。

[0343] 在一典型體例中，E 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、



[0344] 在一個具體例中，本文描述一種由式 XVI 表示之化合物：



式 XVI

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^1 及 X^3 各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH 及 CF；

X^2 係選自由以下組成之群：N、CH、CF 及 C-Cl；

其限制條件為 X^1、X^2 及 X^3 中不超過兩者為 N；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基

取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^4 係選自由以下組成之群：

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

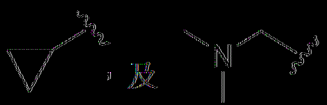
選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、

羥基及氰基組成之群。

〔0345〕 在一些具體例中，X^1 為 CH。在其他具體例中，X^1 為 CF 或者 N。在一些具體例中，X^3 為 CH。在其他具體例中，X^3 為 CF 或者 N。在一些具體例中，X^2 為 CH。在其他具體例中，X^2 為 CF、C-Cl 或者 N。在一些具體例中，X^1、X^2 及 X^3 為 CH。

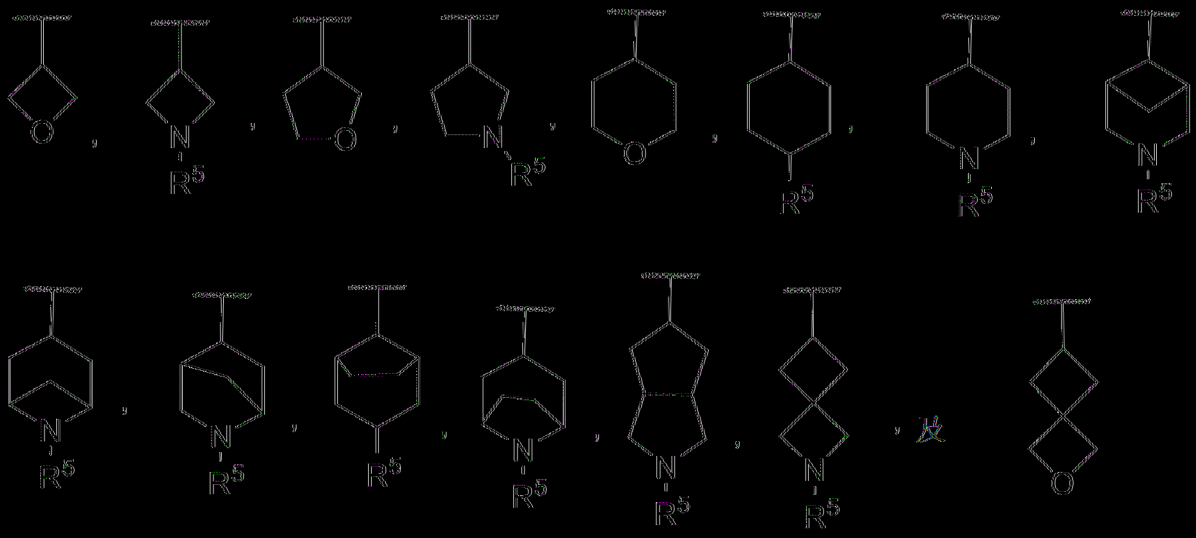
〔0346〕 在一些具體例中，R^1 為烷基，例如甲基或者乙基。在一些具體例中，R^1 為甲基。在具體例中，R^1 為乙基。

〔0347〕 在一些具體例中，R^4 係選自由以下組成之群：選擇地經取代之烷基及環烷基。在一些具體例中，R^4 係選自由以下組成之群：甲基、



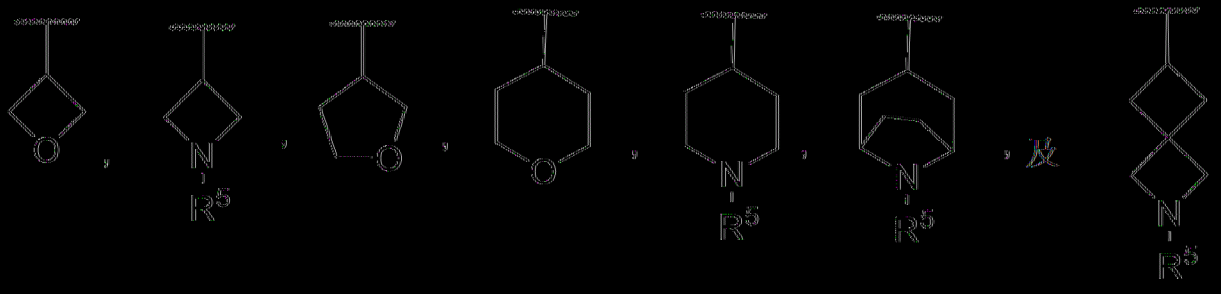
。

〔0348〕 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



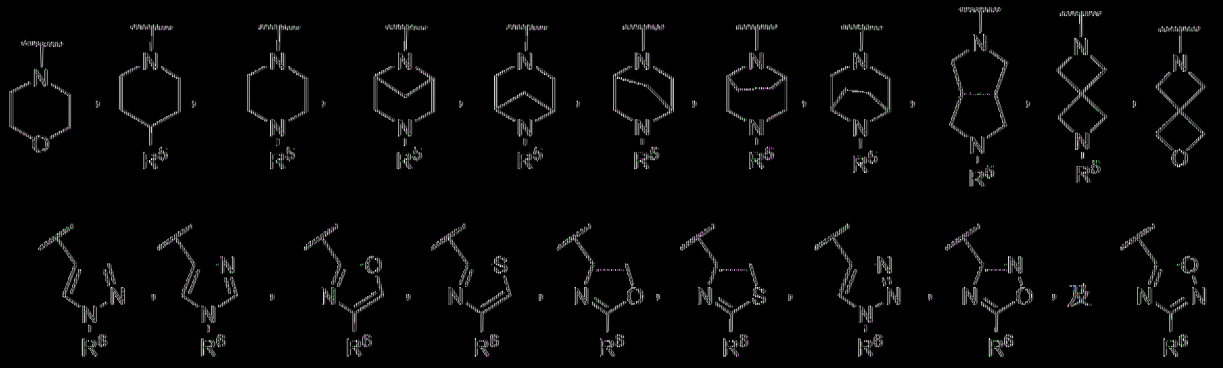
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

〔0349〕 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



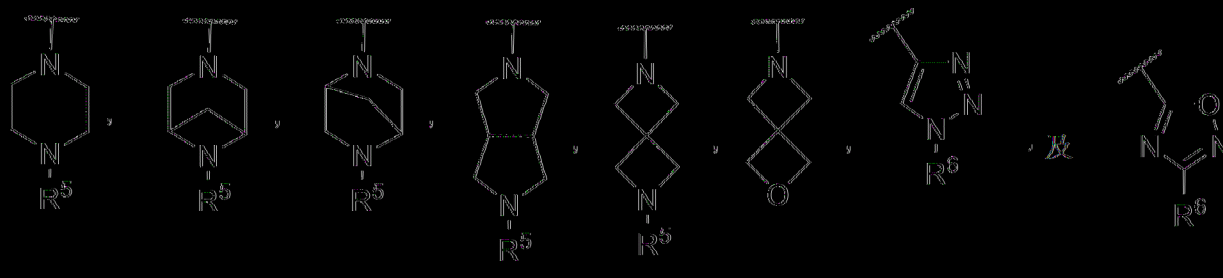
其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

〔0350〕 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

〔0351〕 在一些具體例中，E 係選自由以下組成之群：

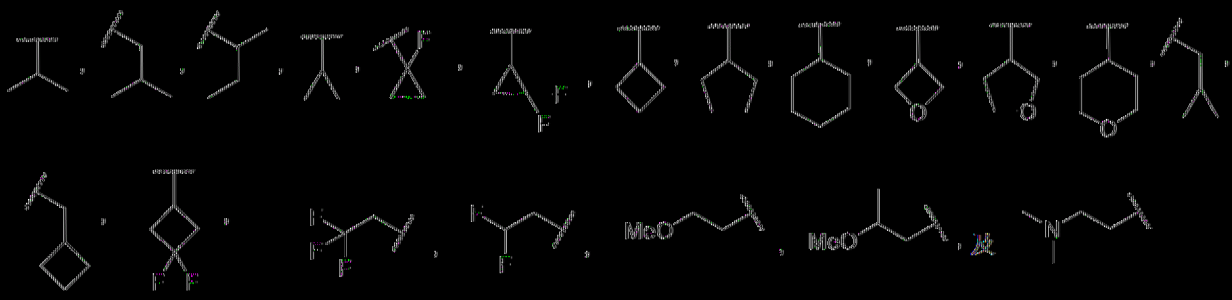


其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

〔0352〕 在一些具體例中，E 為 H。在其他具體例中，E 為選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基。在一些具體例中，E 為烷基。在一些具體例中，E 為鹵烷基。在一些具體例中，E 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一些具體例中，E 為 4 員至 6 員雜環基。在一些具體例

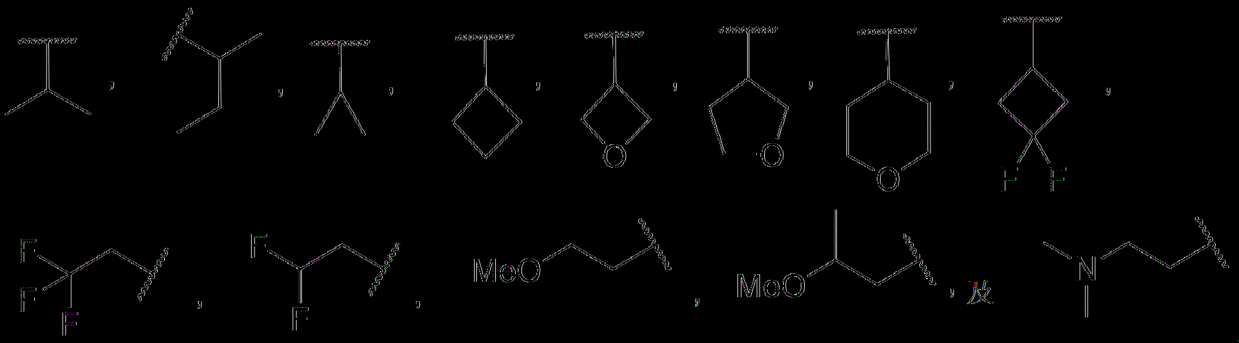
中，E 係選自由以下組成之群：H；選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基；鹵烷基；選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基；及雜環基。

[0353] 在一典具體例中，E 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、



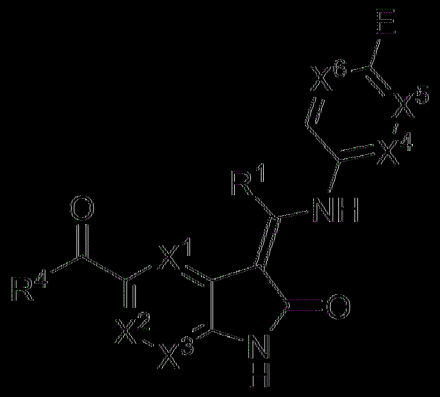
。

[0354] 在一典具體例中，E 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、



。

[0355] 在另一具體例中，本文描述一種由式 XVII 表示之化合物：



式 XVII

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^1 及 X^3 各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH 及 CF；

X^2 係選自由以下組成之群：N、CH、CF 及 C-Cl；

其限制條件為 X^1、X^2 及 X^3 中不超過兩者為 N；

X^4、X^5 及 X^6 各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH 及 CF；

其限制條件為 X^4、X^5 及 X^6 中不超過兩者為 N；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^4 係選自由以下組成之群：

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現

時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

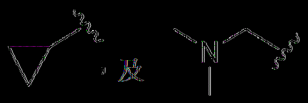
選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；

其限制條件為當 X^1、X^2、X^3、X^4、X^5 及 X^6 為 CH，且 R^4 為選擇地經一或多個氟原子取代之 C_{1-5} 烷基時，E 不為經胺取代之烷基。

【0356】 在一些具體例中，X^1 為 CH。在其他具體例中，X^1 為 CF 或者 N。在一些具體例中，X^3 為 CH。在其他具體例中，X^3 為 CF 或者 N。在一些具體例中，X^2 為 CH。在其他具體例中，X^2 為 CF、C-Cl 或者 N。在一些具體例中，X^1、X^2 及 X^3 為 CH。

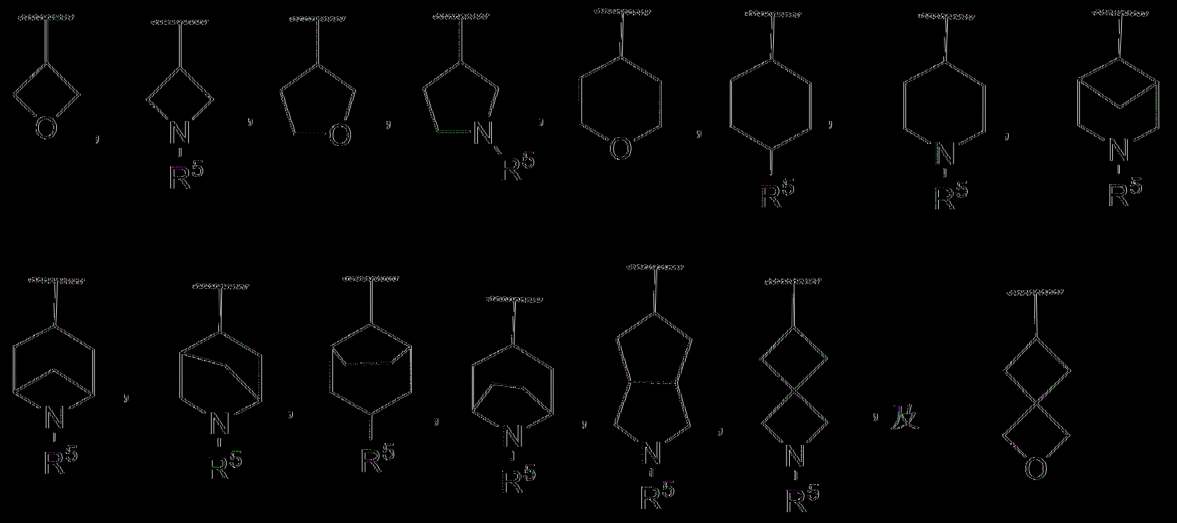
【0357】 在一些具體例中，R^1 為烷基，例如甲基或者乙基。在一些具體例中，R^1 為甲基。在具體例中，R^1 為乙基。

【0358】 在一些具體例中，R^4 係選自由以下組成之群：選擇地經取代之烷基及環烷基。在一些具體例中，R^4 係選自由以下組成之群：甲基、



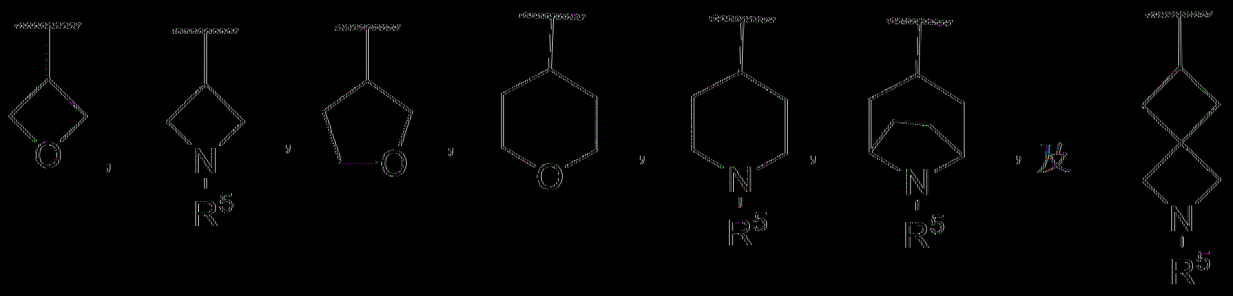
。

[0359] 在一典具體例中，E係選自由以下組成之群：



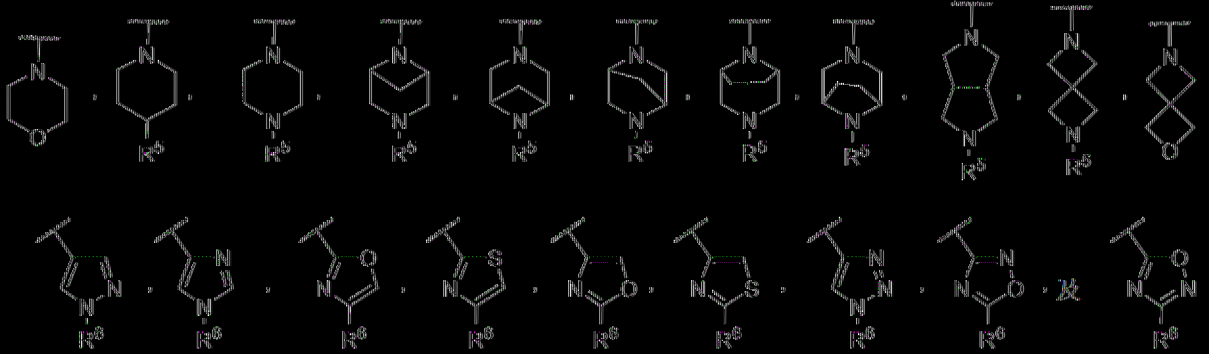
其中R^5獨立地為H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

[0360] 在一典具體例中，E係選自由以下組成之群：



其中R^5獨立地為H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

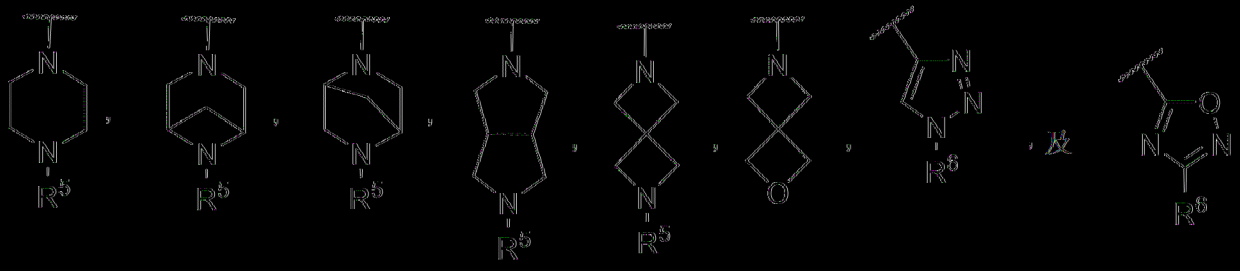
[0361] 在一典具體例中，E係選自由以下組成之群：



其中R^5獨立地為H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且R^6獨立地為

H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

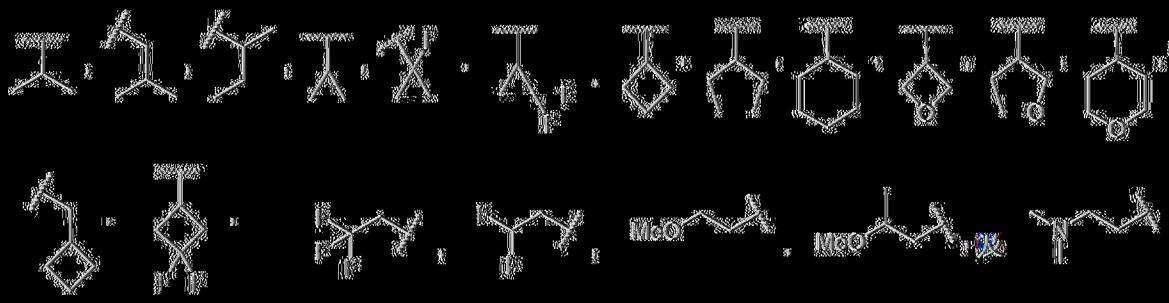
[0362] 在一些具體例中，E係選自由以下組成之群：



，其中R^5獨立地為H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且R^6獨立地為H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

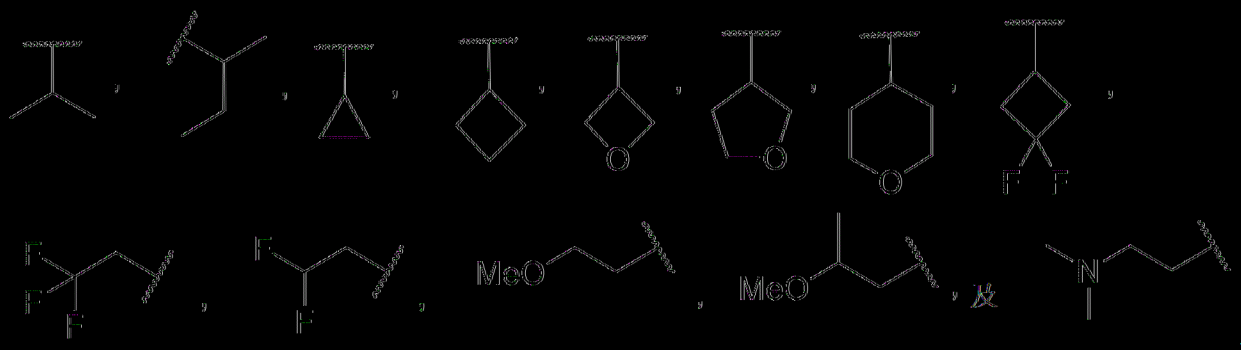
[0363] 在一些具體例中，E為H。在其他具體例中，E為選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基。在一些具體例中，E為烷基。在一些具體例中，E為鹵烷基。在一些具體例中，E為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。在一些具體例中，E為4員至6員雜環基。在一些具體例中，E係選自由以下組成之群：H；選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基；鹵烷基；選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基；及雜環基。

[0364] 在一些具體例中，E係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、

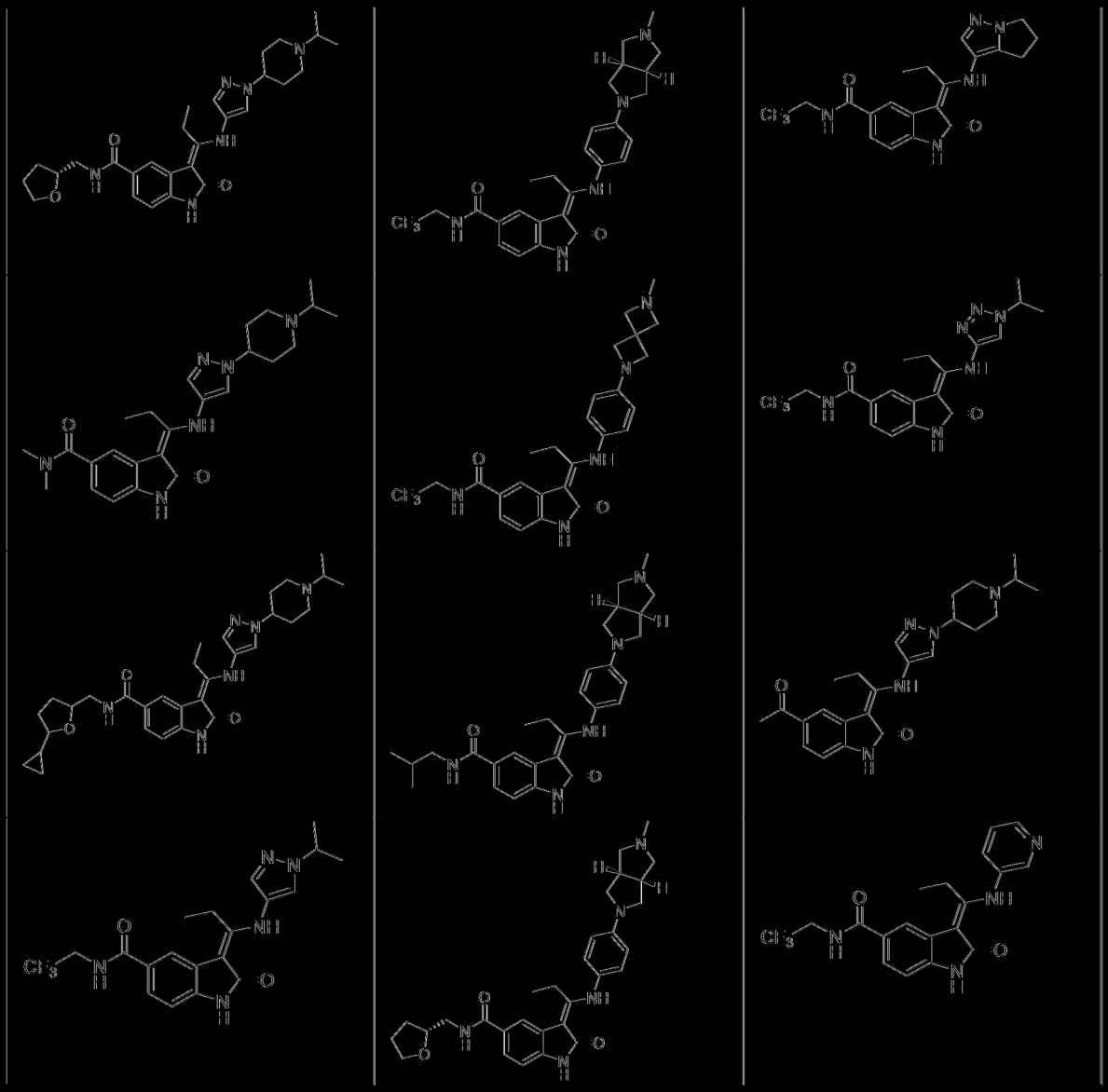


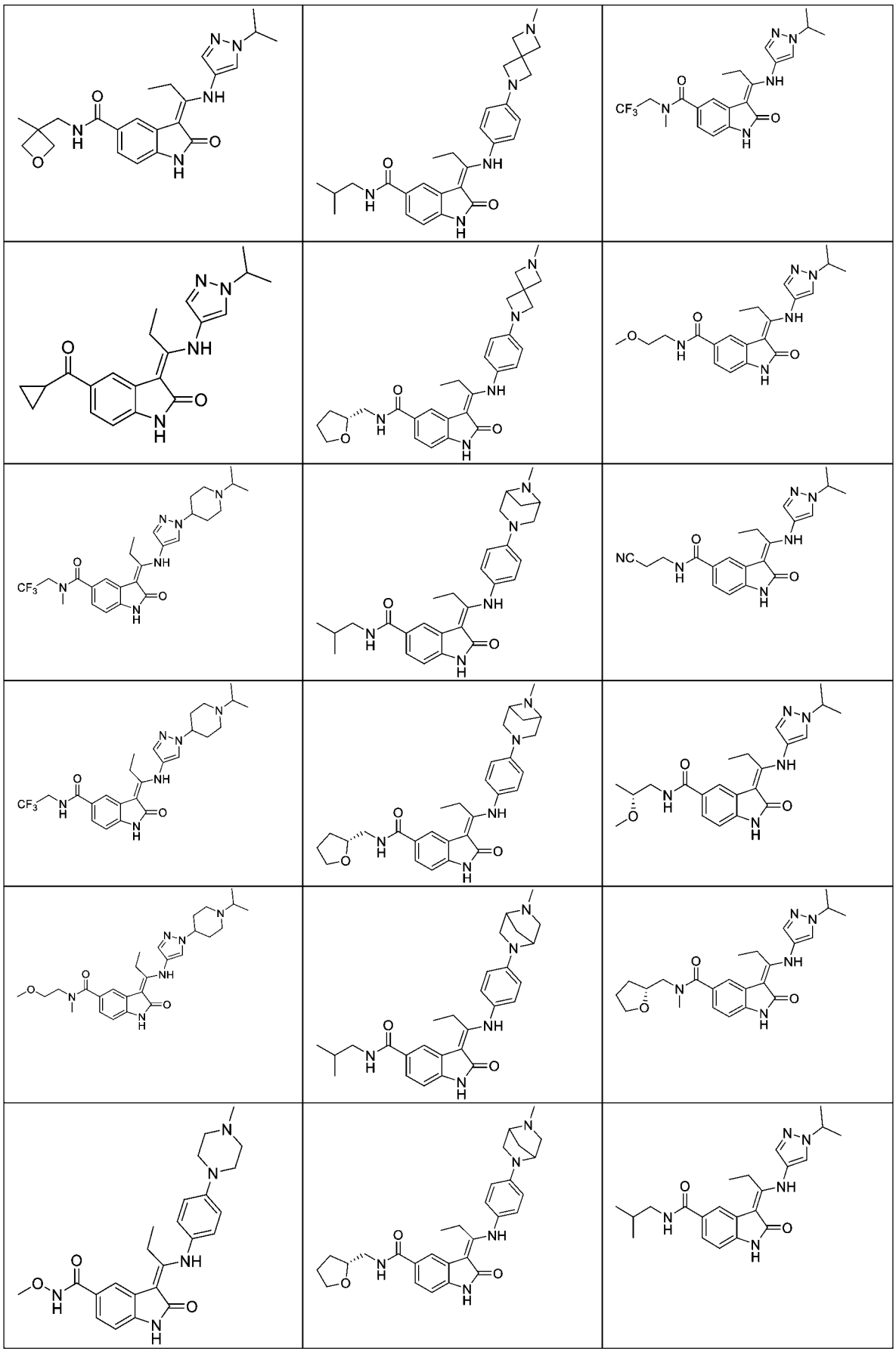
。

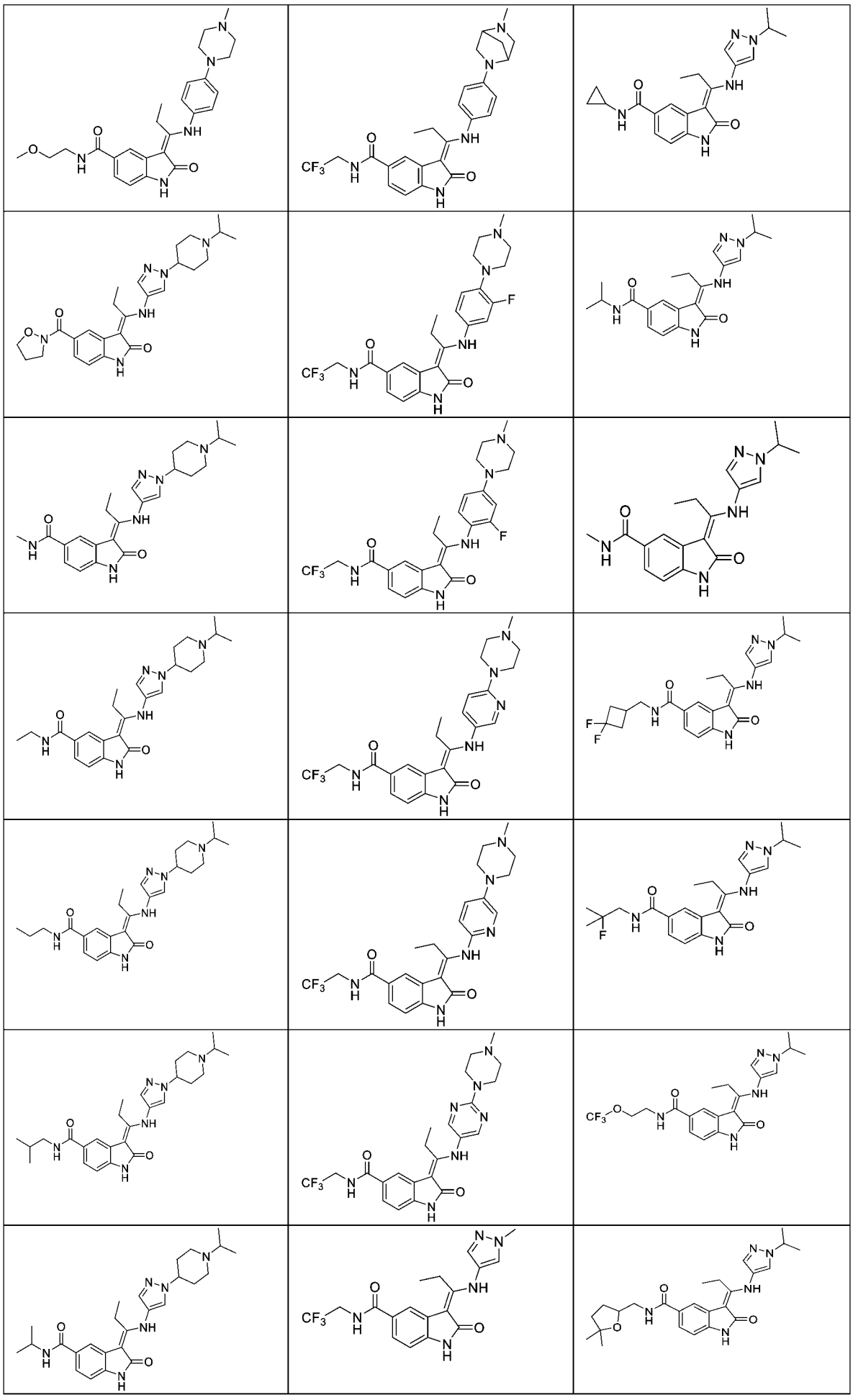
[0365] 在一些具體例中，E係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、

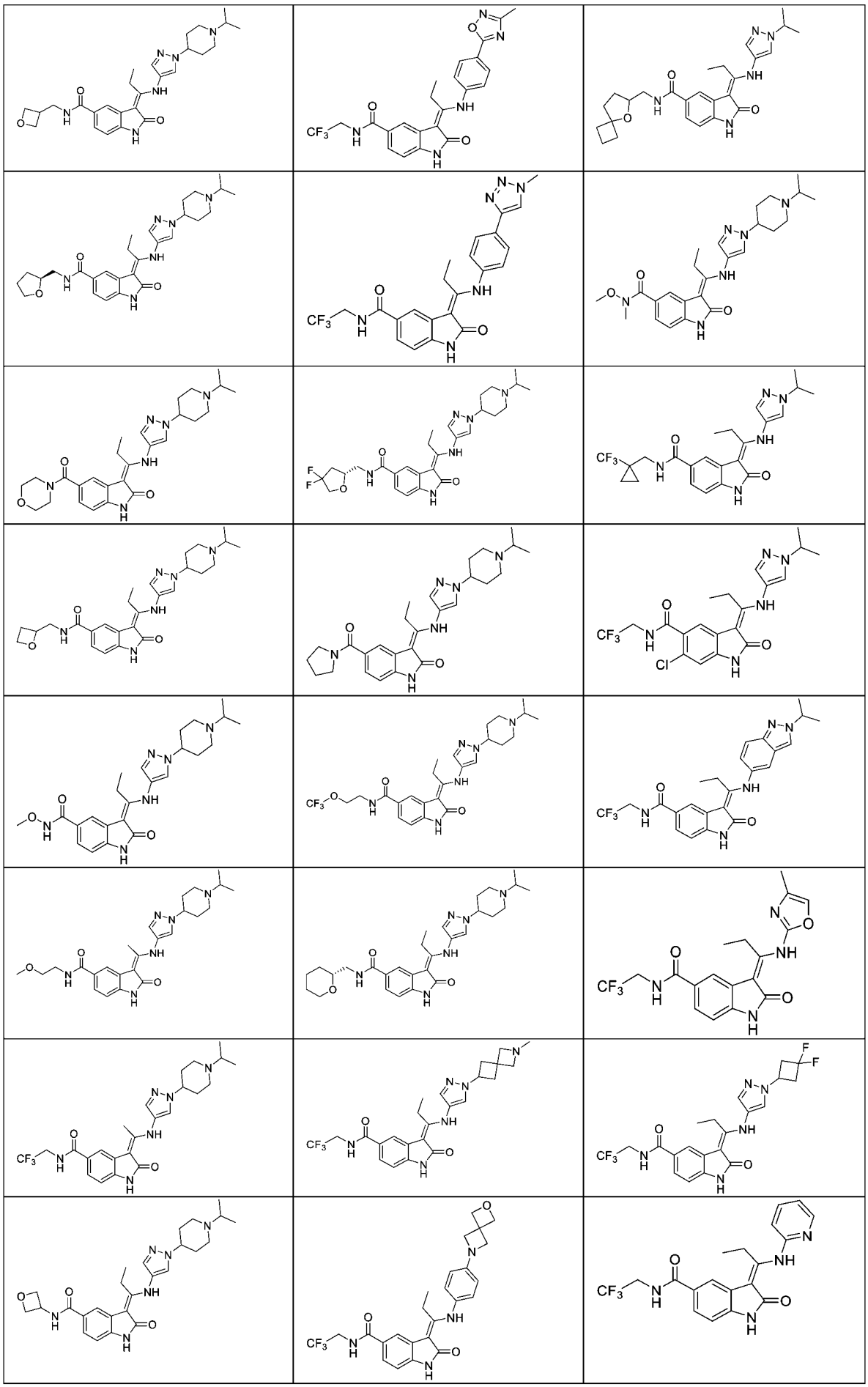


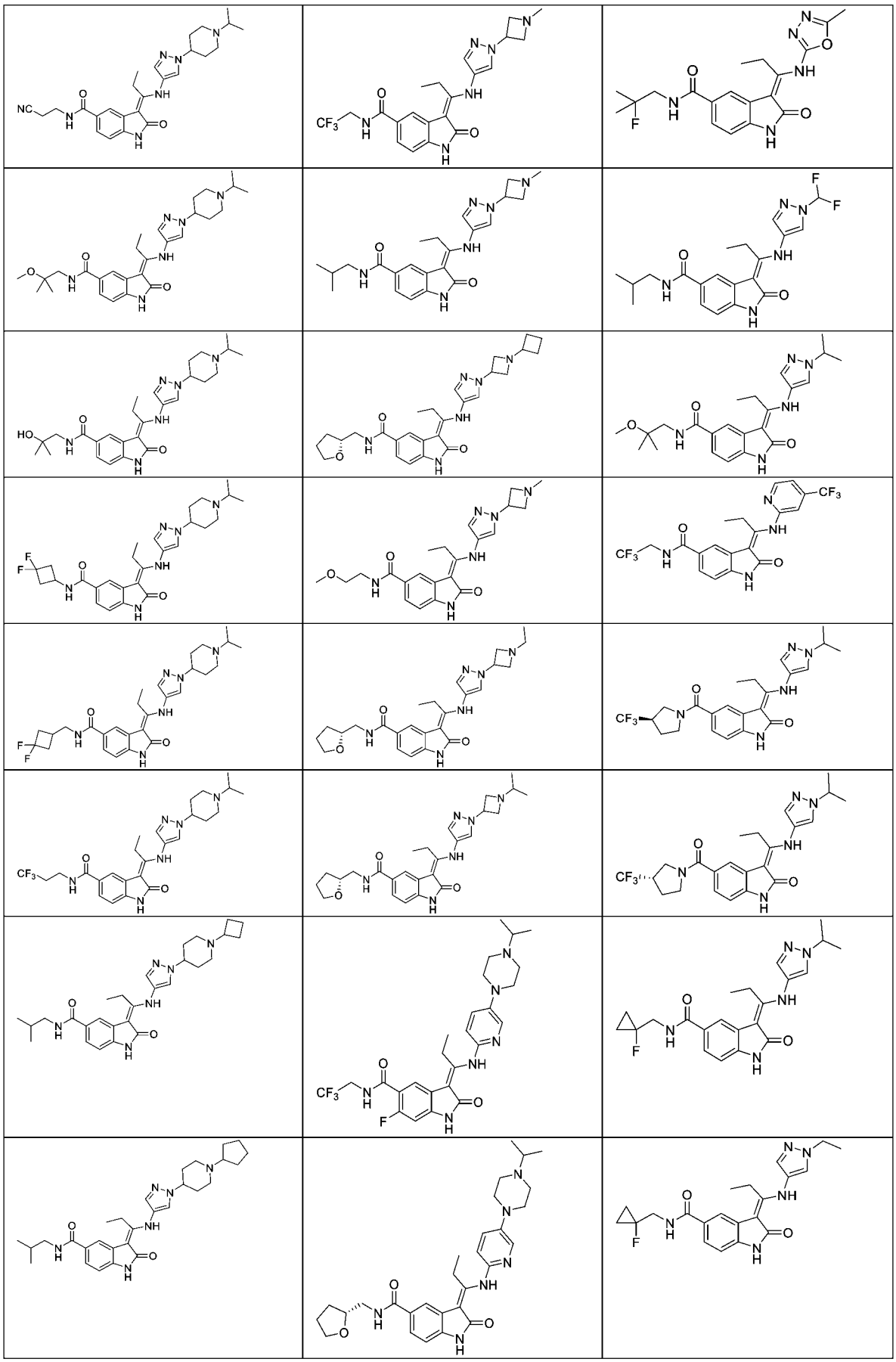
[0366] 在一具體例中，本文描述一種化合物，其選自由以下組成之群：

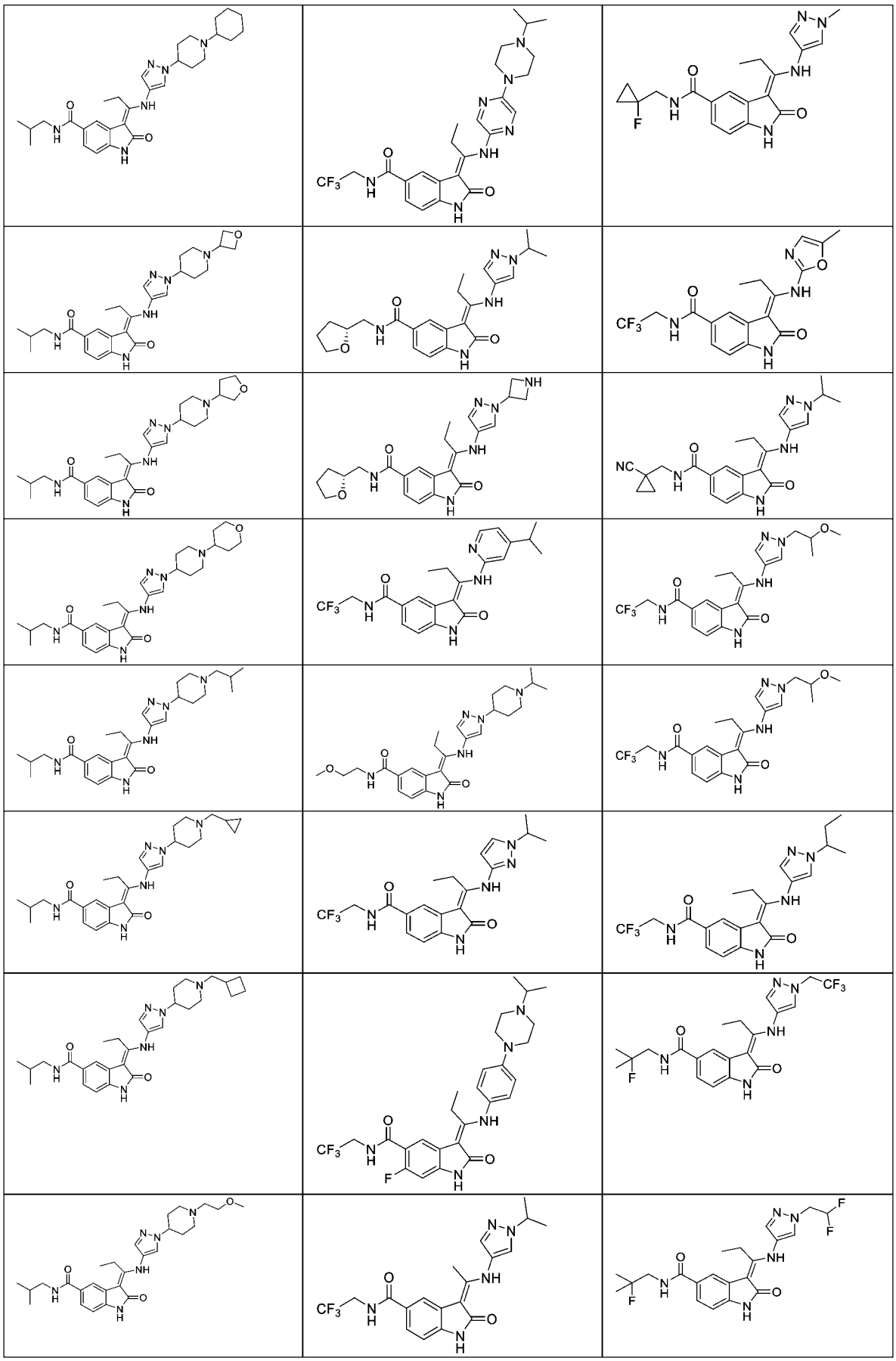


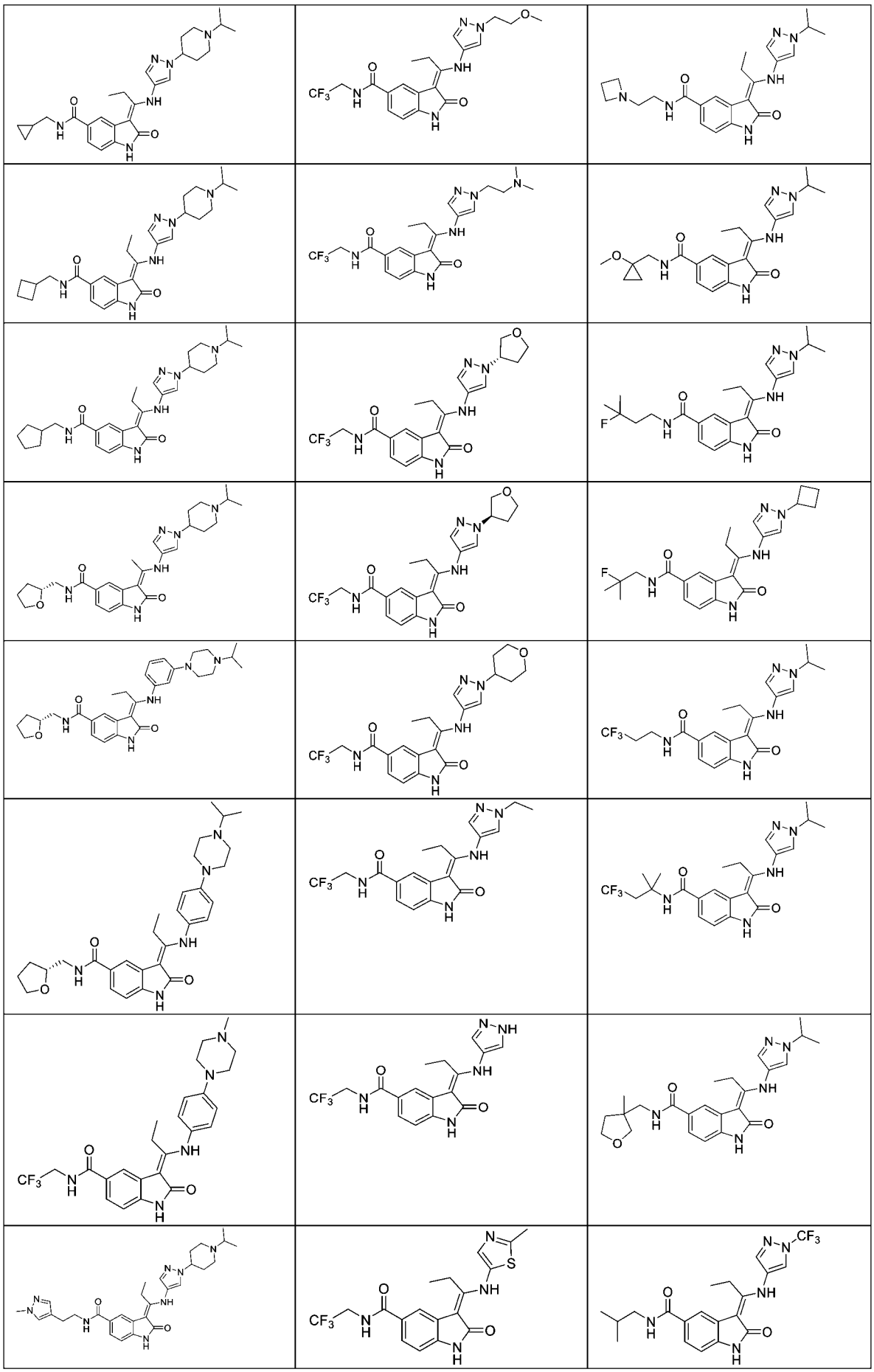


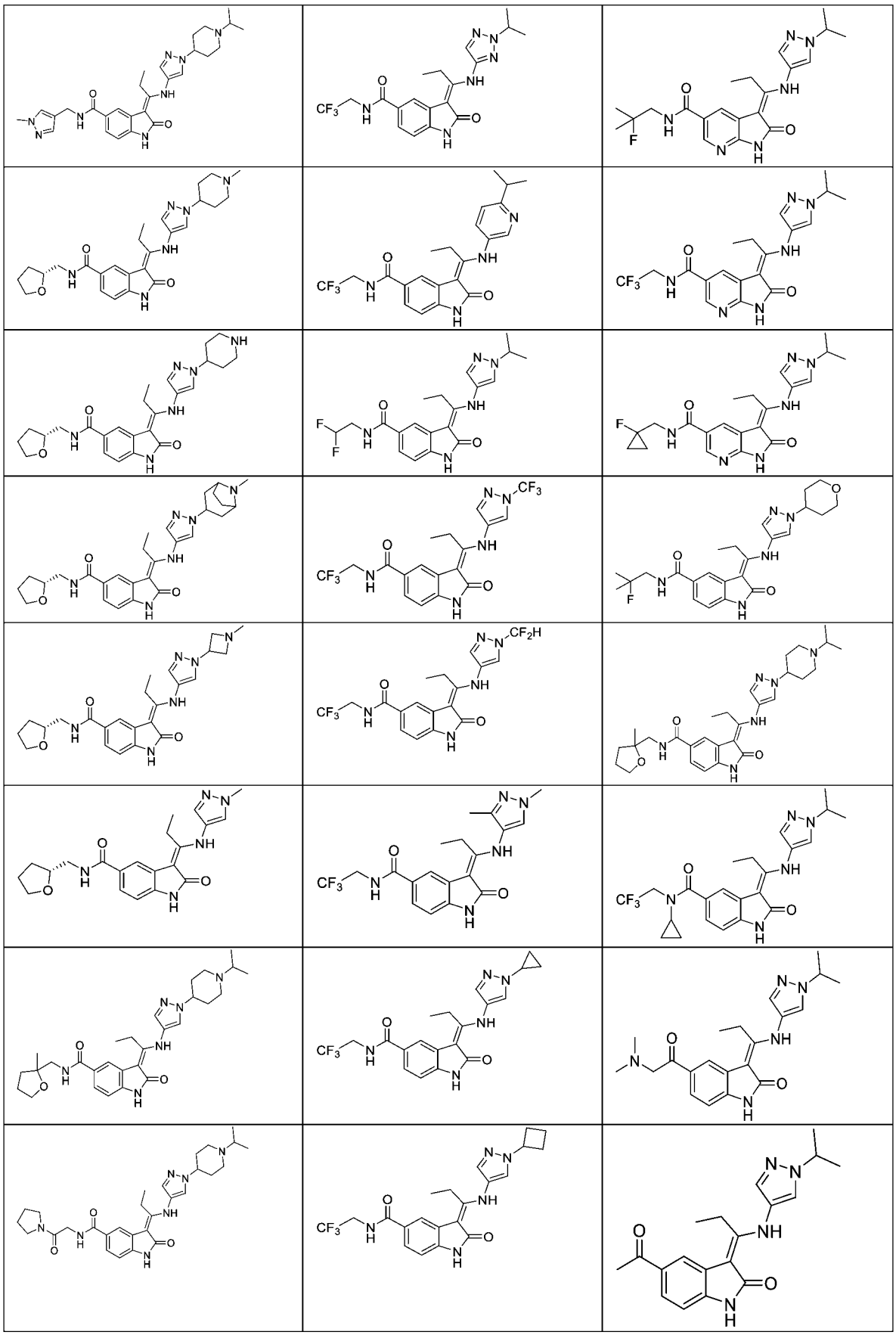


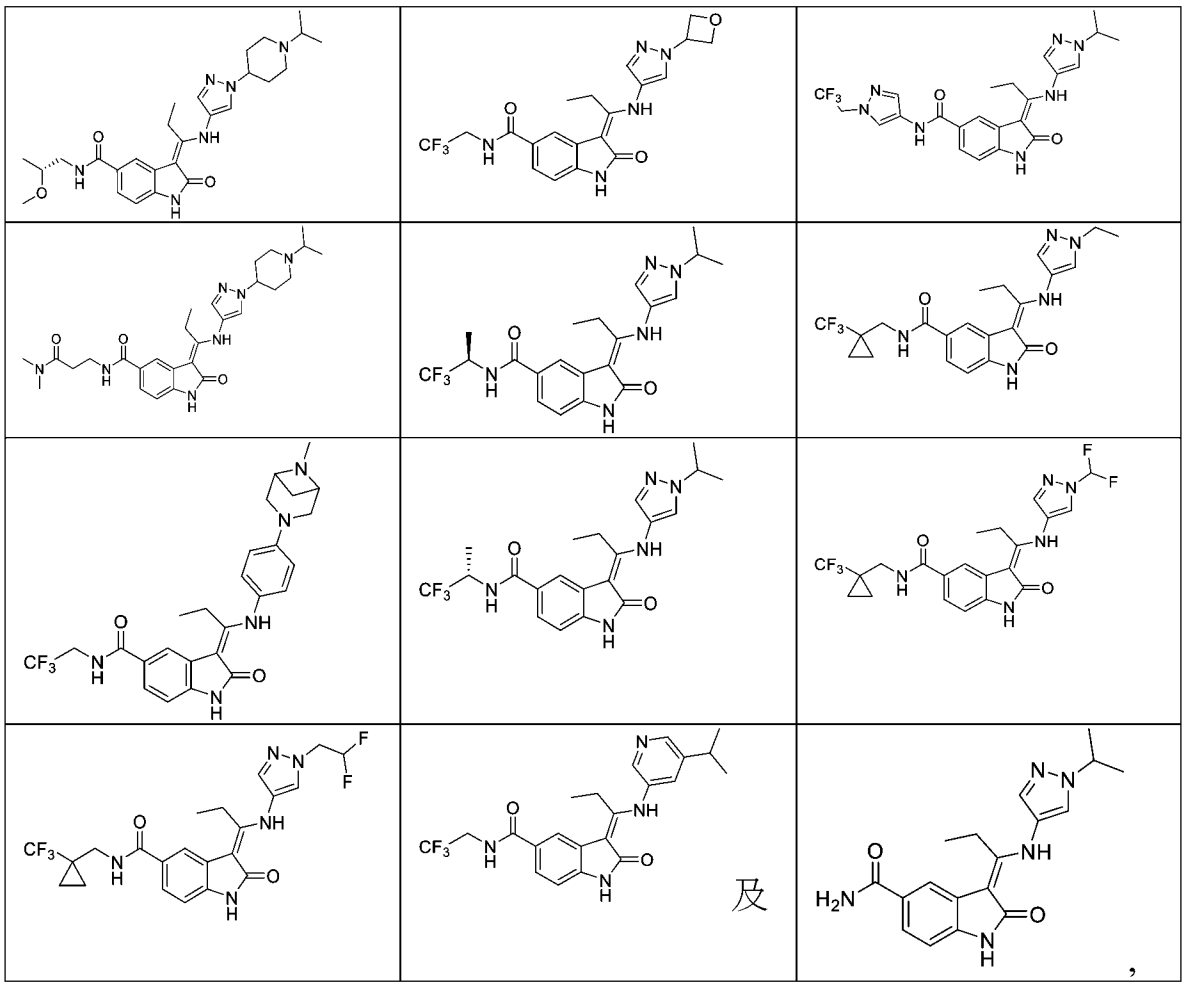












以及其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物。

治療方法

【0367】本文所描述之化合物(例如式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、式 VI、式 VII、式 VIII、式 IX、式 X、式 XI、式 XII、式 XIII、式 XIV、式 XV、式 XVI 及式 XVII 之化合物，或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物)可充當適用於治療有需要之患者之病症的自噬抑制劑。該病症例如可為腫瘤，例如實體腫瘤。該病症亦可為癌症。

【0368】例示性病症亦包括胃腸道基質腫瘤、食道癌、胃癌、黑色素瘤、神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、卵巢癌、膀胱癌、胰臟癌、前列腺癌、肺癌、乳癌、腎癌、肝癌、骨肉瘤、多發性骨髓瘤、白血病、子宮

頸癌、骨轉移癌、乳頭狀甲狀腺癌、非小細胞肺癌及結腸直腸癌。藉由本文所描述之方法治療之癌症可為轉移癌。

【0369】 在一些具體例中，本文所描述之化合物適用於治療由 RAS 突變造成之癌症。在一些具體例中，癌症係由 KRAS 突變造成。在一些具體例中，癌症具有腫瘤抑制蛋白中之額外突變，包括 TP53、PTEN、CDN2A/INK4A、p16 或者 STAG2 突變。在一些具體例中，此等額外突變出現於 TP53、PTEN、CDN2A/INK4A、p16 或者 STAG2 中之一或多個中。在一些具體例中，癌症為胰管腺癌。在一些具體例中，癌症為肺癌。在一些具體例中，癌症為結腸直腸癌。

【0370】 在一些具體例中，藉由本文所描述之化合物進行之自噬細胞抑制之測定係藉由監測自噬流(autophagic flux)，例如藉由監測自噬介導之 mCherry/GFP-LC3 融合蛋白清除之抑制來測定。在一些具體例中，藉由本文所描述之化合物進行之自噬細胞抑制之測定係藉由監測諸如 p62 或者 LC-3 之自噬蛋白之積聚來測定。在一些具體例中，藉由本文所描述之化合物進行之自噬細胞抑制之測定係藉由加螢光素酶標籤之 LC3 蛋白之經減少之清除來測定。在一些具體例中，藉由本文所描述之化合物進行之自噬細胞抑制之測定係藉由監測細胞自噬小體之減少，例如藉由量測具有自噬小體標記 Cyto-ID 之螢光斑點來測定。

【0371】 在一些具體例中，藉由本文所描述之化合物進行之 ULK 激酶細胞抑制係藉由腫瘤細胞或者非腫瘤宿主組織中包括 ATG13、ATG14、Beclin 1 或者 STING 之細胞 ULK 受質之磷酸化抑制來測定。在一些具體例中，藉由本文所描述之化合物進行之 ULK 激酶細胞抑制係在包括免疫細胞之宿主組織中加以測定。

【0372】 在一些具體例中，藉由本文所描述之化合物進行之自噬活

體內抑制係藉由腫瘤細胞或者非腫瘤宿主組織中包括 ATG13、ATG14、Beclin 1 或者 STING 之細胞 ULK 受質之磷酸化抑制來測定。在一些具體例中，藉由本文所描述之化合物進行之 ULK 激酶活體內抑制係在包括免疫細胞之宿主組織中加以測定。在一些具體例中，藉由本文所描述之化合物進行之自噬流活體內抑制可用作用於監測該 ULK 抑制之動力學及程度之藥力學模型。在一些具體例中，藉由本文所描述之化合物進行之 ULK 激酶活體內抑制係在攜有胰臟癌之動物中加以測定。在一些具體例中，藉由本文所描述之化合物進行之 ULK 激酶活體內抑制係在攜有肺癌之動物中加以測定。在一些具體例中，ULK 激酶活體內抑制係在攜有結腸直腸癌之動物中加以測定。在一些具體例中，藉由本文所描述之化合物進行之自噬活體內抑制係藉由利用監測自噬小體形成之抑制進行之腫瘤細胞或者非腫瘤宿主組織中的自噬流抑制或者藉由諸如 p62 或者 LC-III 之自噬蛋白的積聚來測定。在一些具體例中，自噬活體內抑制係在包括免疫細胞之宿主組織中加以測定。在一些具體例中，自噬流活體內抑制可用作用於監測該 ULK 抑制之動力學及程度之藥力學模型。

【0373】 在一些具體例中，藉由本文所描述之化合物進行之自噬抑制及抗腫瘤活性係在異種移植研究中在例如 SCID 或者裸小鼠之免疫功能不全小鼠中利用人類 RAS 突變細胞株加以評估。在一些具體例中，藉由本文所描述之化合物進行之自噬抑制及抗腫瘤活性係在異種移植研究中在例如 SCID 或者裸小鼠之免疫功能不全小鼠中利用人類 RAS 突變體患者來源之腫瘤異種移植物(PDX)加以評估。在一些具體例中，異種移植研究包括胰臟癌模型中本文所描述之化合物之評估。在一些具體例中，藉由本文所描述之化合物進行之自噬抑制及抗腫瘤活性係在突變 RAS 癌症之同基因型鼠經基因工程改造模型(GEM)中加以評估。在一些具體例中，

藉由本文所描述之化合物進行之自噬抑制及抗腫瘤活性係在稱為以下之鼠 GEM 同基因型正位胰臟癌模型中加以評估：KPC 模型(LSL-$Kras^{G12D/+}$；LSL-$Trp53^{R172H/+}$；Pdx-1-Cre)或者 KPC 模型變化形式。

【0374】 在一些具體例中，本文所描述之化合物係在異種移植或者 GEM 癌症模型中結合 MEK 抑制劑加以評估。在一些具體例中，本文所描述之化合物係在異種移植或者 GEM 癌症模型中結合 RAF 抑制劑加以評估。在一些具體例中，本文所描述之化合物係在異種移植或者 GEM 癌症模型中結合 ERK 抑制劑加以評估。在一些具體例中，本文所描述之化合物係在異種移植或者 GEM 癌症模型中結合 RAS G12C 直接抑制劑加以評估。

【0375】 在一些具體例中，藉由本文所描述之化合物進行之自噬抑制及抗腫瘤活性係在用於評估針對 ULK 抑制劑作用機制之免疫調節成分之免疫活性鼠癌症模型中加以評估。在一些具體例中，免疫活性鼠模型為稱為以下之鼠 GEM 同基因型正位胰臟癌模型：KPC 模型(LSL-$Kras^{G12D/+}$；LSL-$Trp53^{R172H/+}$；Pdx-1-Cre)或者 KPC 模型變化形式。在一些具體例中，本文所描述之化合物之免疫調節特性係結合 MEK 抑制劑加以評估。在一些具體例中，本文所描述之化合物之免疫調節特性係結合 RAF 抑制劑加以評估。在一些具體例中，本文所描述之化合物之免疫調節特性係結合 ERK 抑制劑加以評估。在一些具體例中，本文所描述之化合物之免疫調節特性係結合 RAS G12C 直接抑制劑加以評估。

【0376】 在一些具體例中，ULK 抑制之免疫調節成分為經增強先天性免疫反應。在一些具體例中，ULK 抑制之免疫調節成分為經增強應變性免疫反應。在一些具體例中，ULK 抑制之免疫調節成分為抗原呈現細胞之經增強活性。在一些具體例中，ULK 抑制之免疫調節成分為包括

巨噬細胞之骨髓細胞之經增強抗腫瘤活性。在一些具體例中，ULK 抑制之免疫調節成分為自然殺手細胞之經增強抗腫瘤活性。在一些具體例中，ULK 抑制之免疫調節成分為包括細胞毒性 T 細胞之效應 T 細胞之經增強活性。

【0377】 在一具體例中，本文提供一種治療本文所描述之病症的方法，其包括：在有需要之患者中投與治療有效量的本文所描述之化合物，且在投與過程期間或者之後(例如在離散時間點，諸如在初始投與所考慮之化合物之後一週、兩週或者一個月)偵測化合物與 ULK 激酶之接合，其中偵測包含使自患者獲得之樣品(包括但不限於腫瘤、血液、唾液或者組織)與磷酸化 ATG13 抗體 ELISA 分析接觸以例如基於樣品中之磷酸化 ATG13 之含量來偵測 ULK 激酶活性抑制。在一些具體例中，所考慮之方法包含選擇地在投與化合物之前使自患者獲得之樣品(包括但不限於腫瘤、血液、唾液或者組織)與磷酸化 ATG13 抗體 ELISA 分析接觸，且比較在投與前獲得之樣品中之磷酸化 ATG13 含量與在投與過程期間或者之後獲得之樣品中之磷酸化 ATG13 含量。在一些具體例中，磷酸化 ATG13 為 p-S318ATG13。

【0378】 在一具體例中，本文提供一種治療本文所描述之病症的方法，其包括：在有需要之患者中投與治療有效量的本文所描述之化合物，且在投與過程期間或者之後(例如在離散時間點，諸如在初始投與所考慮之化合物之後一週、兩週或者一個月)偵測化合物與 ULK 激酶之接合，其中偵測包含使自患者獲得之樣品(包括但不限於腫瘤、血液、唾液或者組織)與磷酸化 ATG14 抗體 ELISA 分析接觸以例如基於樣品中之磷酸化 ATG14 之含量來偵測 ULK 激酶活性抑制。在一些具體例中，所考慮之方法包含選擇地在投與化合物之前使自患者獲得之樣品(包括但不限於

腫瘤、血液、唾液或者組織)與磷酸化 ATG14 抗體 ELISA 分析接觸，且比較在投與前獲得之樣品中之磷酸化 ATG14 含量與在投與過程期間或者之後獲得之樣品中之磷酸化 ATG14 含量。在一些具體例中，磷酸化 ATG14 為 p-ATG14 Ser29。

【0379】 在一具體例中，本文提供一種治療本文所描述之病症的方法，其包括：在有需要之患者中投與治療有效量的本文所描述之化合物，且在投與過程期間或者之後(例如在離散時間點，諸如在初始投與所考慮之化合物之後一週、兩週或者一個月)偵測化合物與 ULK 激酶之接合，其中偵測包含使自患者獲得之樣品(包括但不限於腫瘤、血液、唾液或者組織)與 p62 抗體 ELISA 分析接觸以例如基於樣品中之 p62 之含量來偵測 ULK 激酶活性抑制。在一些具體例中，所考慮之方法包含選擇地在投與化合物之前使自患者獲得之樣品(包括但不限於腫瘤、血液、唾液或者組織)與 p62 抗體 ELISA 分析接觸，且比較在投與前獲得之樣品中之 p62 含量與在投與過程期間或者之後獲得之樣品中之 p62 含量。

【0380】 在一具體例中，本文提供一種治療本文所描述之病症的方法，其包括：在有需要之患者中投與治療有效量的本文所描述之化合物，且在投與過程期間或者之後(例如在離散時間點，諸如在初始投與所考慮之化合物之後一週、兩週或者一個月)偵測化合物與 ULK 激酶之接合，其中偵測包含使自患者獲得之樣品(包括但不限於腫瘤、血液、唾液或者組織)與 pBeclin 抗體 ELISA 分析接觸以例如基於樣品中之 pBeclin 之含量來偵測 ULK 激酶活性抑制。在一些具體例中，所考慮之方法包含選擇地在投與化合物之前使自患者獲得之樣品(包括但不限於腫瘤、血液、唾液或者組織)與 pBeclin 抗體 ELISA 分析接觸，且比較在投與前獲得之樣品中之 pBeclin 含量與在投與過程期間或者之後獲得之樣品中之

pBeclin 含量。

【0381】 本文所提供之化合物可以提供最佳醫藥功效之劑量投與至需要該治療之患者(動物及人類)。應瞭解，任何特定應用中需要使用之劑量將隨患者不同而變化，不僅隨所選擇之特定化合物或者組成物而變化，且亦隨投與途徑、所治療病狀之性質、患者之年齡及病狀、同時進行之藥物治療或者患者隨後所遵循之特殊膳食以及熟悉本技藝者將認識到之其他因素而變化，其中適當劑量最終由主治醫師決定。對於治療上文所提及之臨床病狀及疾病，本文所提供之化合物可以含有習知無毒醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑之劑量單位調配物之形式經口、皮下、局部、非經腸、藉由吸入噴霧或者經直腸投與。非經腸投與可包括皮下注射、靜脈內或者肌內注射或者輸注技術。

【0382】 治療可按需要持續長時段或者短時段。組成物可依例如每天一至四次或者更多次之方案來投與。合適治療期可為例如至少約一週、至少約兩週、至少約一個月、至少約六個月、至少約 1 年或者無限期時間。治療期可在達成所需結果時終止。

組合療法

【0383】 本文所描述之化合物(例如，如本文所定義之式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、式 VI、式 VII、式 VIII、式 IX、式 X、式 XI、式 XII、式 XIII、式 XIV、式 XV、式 XVI 或者式 XVII 之化合物，或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物)可與一或多種額外治療劑組合投與以治療本文所描述之病症，諸如本文所描述之癌症。舉例而言，本發明中提供一種醫藥組成物，其包含本文所描述之化合物(例如，如本文所定義之式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、式 VI、

式 VII、式 VIII、式 IX、式 X、式 XI、式 XII、式 XIII、式 XIV、式 XV、式 XVI 或者式 XVII 之化合物，或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物)、一或多種額外治療劑及醫藥學上可接受之賦形劑。在一些具體例中，投與如本文所定義之式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、式 VI、式 VII、式 VIII、式 IX、式 X、式 XI、式 XII、式 XIII、式 XIV、式 XV、式 XVI 或者式 XVII 之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物及一種額外治療劑。在一些具體例中，投與如本文所定義之式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、式 VI、式 VII、式 VIII、式 IX、式 X、式 XI、式 XII、式 XIII、式 XIV、式 XV、式 XVI 或者式 XVII 之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物及兩種額外治療劑。在一些具體例中，投與如本文所定義之式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、式 VI、式 VII、式 VIII、式 IX、式 X、式 XI、式 XII、式 XIII、式 XIV、式 XV、式 XVI 或者式 XVII 之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物及三種額外治療劑。組合療法可藉由投與兩種或更多種治療劑來達成，該兩種或更多種治療劑中之各者係分開調配及投與。舉例而言，如本文所定義之式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、式 VI、式 VII、式 VIII、式 IX、式 X、式 XI、式 XII、式 XIII、式 XIV、式 XV、式 XVI 或者式 XVII 之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物及額外治療劑可分開調配及投與。組合療法亦可藉由以單一調配物形式投與兩種或更多種治療劑來達成，該單一調配物例如包含作為一種治療劑之式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、式 VI、式 VII、式 VIII、式 IX、式 X、式 XI、式 XII、式 XIII、式 XIV、式 XV、式 XVI 或者式 XVII 之化合物或者其醫藥學

上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物以及一或多種額外治療劑(諸如化學治療劑)的醫藥組成物。舉例而言，如本文所定義之式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、式 VI、式 VII、式 VIII、式 IX、式 X、式 XI、式 XII、式 XIII、式 XIV、式 XV、式 XVI 或者式 XVII 之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物及額外治療劑可以單一調配物形式投與。組合療法亦涵蓋其他組合。儘管組合療法中之兩種或者更多種藥劑可同時投與，但其不必定如此。舉例而言，第一藥劑(或者藥劑組合)之投與可比第二藥劑(或者藥劑組合)之投與提前數分鐘、數小時、數天或者數週。因此，兩種或者更多種藥劑之投與可彼此在數分鐘內，或者彼此在 1、2、3、6、9、12、15、18 或者 24 小時內，或者彼此在 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14 天內，或者彼此在 2、3、4、5、6、7、8、9 週或者數週內。在一些情況下，甚至更長時間間隔亦為有可能的。雖然在許多情況下，組合療法中所用的兩種或更多種藥劑需要同時存在於患者體內，但不必定如此。

【0384】 組合療法亦可包括使用成分藥劑之不同定序進行之組合使用之藥劑中之一或多者的兩次或更多次投與。舉例而言，若藥劑 X 及藥劑 Y 組合使用，則吾人可將其以任何組合形式依序，例如按 X-Y-X、X-X-Y、Y-X-Y、Y-Y-X、X-X-Y-Y 等之次序投與一或多次。

【0385】 組合療法亦可包括使用不同投藥途徑進行的組合使用之藥劑中之一或多者的兩次或更多次投與。一或多種藥劑中之每一者可獨立地以含有習知無毒醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑的劑量單位調配物經口、皮下、局部、非經腸、藉由吸入噴霧或經直腸投與。非經腸投與可包括皮下注射、靜脈內或者肌內注射或者輸注技術。

【0386】 在一些具體例中，可與本文所描述之化合物(例如式 II、式

III、式 IV、式 V、式 VI、式 VII、式 VIII、式 IX、式 X、式 XI、式 XII、式 XIII、式 XIV、式 XV、式 XVI 或者式 XVII，或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物)組合投與的一或多種額外治療劑可為 RTK 路徑抑制劑、MAPKAP 路徑抑制劑、PI3K 抑制劑、mTOR 抑制劑、免疫調節劑或者化學治療劑或者其任何組合。

【0387】 在一些具體例中，額外治療劑為 RTK 路徑抑制劑。此類 RTK 路徑抑制劑包括例如 KIT 抑制劑、EGFR 抑制劑、PDGFRα 抑制劑、VEGFR 抑制劑、抗 VEGF 治療劑、BCR-Abl 抑制劑及 ALK 抑制劑。

【0388】 例示性 KIT 抑制劑包括但不限於瑞普替尼、阿伐普利尼、舒尼替尼、AZD3229、THE-630 及伊馬替尼，及其醫藥學上可接受之鹽。例示性 EGFR 抑制劑包括但不限於西妥昔單抗、奧希替尼及阿法替尼，及其醫藥學上可接受之鹽。

【0389】 例示性 PDGFRα 抑制劑包括但不限於瑞普替尼、JNJ10198409 或者其醫藥學上可接受之鹽。例示性 VEGFR 抑制劑包括但不限於瑞戈非尼、阿西替尼及帕唑帕尼，及其醫藥學上可接受之鹽。例示性抗 VEGF 治療劑包括貝伐單抗。例示性 BCR-Abl 抑制劑包括但不限於伊馬替尼、尼羅替尼、達沙替尼或者其醫藥學上可接受之鹽。例示性 ALK 抑制劑包括但不限於勞拉替尼及阿來替尼，及其醫藥學上可接受之鹽。

【0390】 在一些具體例中，額外治療劑為 MAPKAP 路徑抑制劑。此類 MAPKAP 路徑抑制劑包括例如 MEK 抑制劑、ERK 抑制劑、RAF 抑制劑及 Ras 抑制劑。

【0391】 例示性 MEK 抑制劑包括但不限於曲美替尼、司美替尼、

可美替尼、貝美替尼、莫達美替尼及 VS-6766，及其醫藥學上可接受之鹽。

〔0392〕 例示性 ERK 抑制劑包括但不限於優立替尼、SCH772984、LY3214996、拉伏替尼、VX-11e、ERAS-007 及 ASTX-029，及其醫藥學上可接受之鹽。

〔0393〕 例示性 RAF 抑制劑包括但不限於 LY3009120、LXH254、RAF709、達拉非尼、維羅非尼、貝伐拉非尼、KIN-2787 及 VS-6766，及其醫藥學上可接受之鹽。

〔0394〕 例示性 Ras 抑制劑包括但不限於 AMG-510、MRTX849、GDC-6036、MRTX-1133、RMC-9805、RMC-6291 及 RMC-6236，及其醫藥學上可接受之鹽。

〔0395〕 在一些具體例中，額外治療劑為 PI3K 抑制劑或者 mTOR 抑制劑。

〔0396〕 例示性 PI3K 抑制劑包括但不限於阿吡利塞(alpelisib)、LY294002 及奧米利塞(omipalisib)，及其醫藥學上可接受之鹽。

〔0397〕 例示性 mTOR 抑制劑包括但不限於雷帕黴素、依維莫司(everolimus)、PF04691502 及 PP242，及其醫藥學上可接受之鹽。

〔0398〕 本文所描述之化合物可與已知用於治療癌症之其他治療劑組合投與。此類其他治療劑包括放射線療法、抗微管蛋白劑、DNA 烷基化劑、DNA 合成抑制劑、DNA 嵌入劑、抗雌激素劑、抗雄激素藥、類固醇、抗 EGER 劑、激酶抑制劑、mTOR 抑制劑、PI3 激酶抑制劑、週期蛋白依賴型激酶抑制劑、CD4/CD6 激酶抑制劑、拓樸異構酶抑制劑、組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑、DNA 甲基化抑制劑、抗 HER2 劑、抗血管生成劑、蛋白酶體抑制劑、PARP 抑制劑、細胞週期調控激酶抑制劑、

沙立度胺(thalidomide)、來那度胺(lenalidomide)、抗體-藥物結合物(ADC)、免疫治療劑(包括免疫調節劑)、靶向治療劑、癌症疫苗及 CAR-T 細胞療法。

【0399】 在一具體例中，額外治療劑可為化學治療劑，包括但不限於抗微管蛋白劑(例如紫杉醇(paclitaxel)、用於可注射懸浮液之紫杉醇蛋白質結合顆粒(包括白蛋白結合型紫杉醇(nab-paclitaxel))、艾瑞布林(eribulin)、多西他賽(docetaxel)、伊沙匹隆(ixabepilone)、長春新鹼(vincristine)、奧瑞他汀(auristatins)或者類美登素(maytansinoids))、長春瑞濱(vinorelbine)、DNA 烷基化劑(包括順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、替莫唑胺(temozolomide))、DNA 嵌入劑或者 DNA 拓樸異構酶抑制劑(包括蒽環黴素(anthracycline)，諸如多柔比星(doxorubicin)、聚乙二醇化脂質多柔比星、道諾黴素(daunorubicin)、艾達黴素(idarubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)或者表柔比星(epirubicin)；喜樹鹼，諸如拓朴替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)或者依沙替康(exatecan))、5-氟尿嘧啶、卡培他濱(capecitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、地西他濱(decitabine)、5-氮雜胞苷(5-aza cytadine)、吉西他濱(gemcitabine)及甲胺喋呤(methotrexate)。

【0400】 在一些具體例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：抗微管蛋白劑、長春瑞濱、DNA 烷基化劑、DNA 嵌入劑、5-氟尿嘧啶、卡培他濱、阿糖胞苷、地西他濱、5-氮雜胞苷、吉西他濱、伊立替康及甲胺喋呤。

【0401】 在一些具體例中，額外治療劑可為激酶抑制劑，包括但不限於厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、來那替尼(neratinib)、

阿法替尼、奧希替尼、拉帕替尼(lapatanib)、克唑替尼(crizotinib)、布加替尼(brigatinib)、色瑞替尼(ceritinib)、阿來替尼、勞拉替尼、依維莫司、替西羅莫司(temsirolimus)、阿貝西利(abemaciclib)、LEE011、帕柏西利(palbociclib)、卡博替尼(cabozantinib)、舒尼替尼、帕唑帕尼、索拉非尼(sorafenib)、瑞戈非尼、舒尼替尼、阿西替尼、達沙替尼、伊馬替尼、瑞普替尼、阿伐替尼(avapritinib)、JNJ10198409、尼羅替尼、伊德利塞(idelalisib)、依魯替尼(ibrutinib)、BLU-285、BLU-667、Loxo 292、拉羅替尼(larotrectinib)及奎紮替尼(quizartinib)；抗雌激素劑，包括但不限於他莫昔芬(tamoxifen)、氟維司群(fulvestrant)、阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)及依西美坦(exemestane)；抗雄激素劑，包括但不限於乙酸阿比特龍(abiraterone acetate)、恩雜魯胺(enzalutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、乙酸環丙孕酮(cyproterone acetate)；類固醇藥劑，包括但不限於普賴松(prednisone)及地塞米松(dexamethasone)；PARP 抑制劑，包括但不限於訥拉帕尼(neraparib)、奧拉帕尼(olaparib)、拉唑帕尼(talazoparib)及盧卡帕尼(rucaparib)；拓樸異構酶 I 抑制劑，包括但不限於伊立替康、喜樹鹼、依沙替康及拓朴替康；拓樸異構酶 II 抑制劑，包括但不限於蒽環黴素、依託泊苷(etoposide)、磷酸依託泊苷及米托蒽醌；組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑，包括但不限於伏林司他(vorinostat)、羅米地辛(romidepsin)、帕比司他(panobinostat)、丙戊酸(valproic acid)及貝利司他(belinostat)；DNA 甲基化抑制劑，包括但不限於 DZNep 及 5-氮雜-2'-去氧胞苷；蛋白酶體抑制劑，包括但不限於硼替佐米(bortezomib)及卡非佐米(carfilzomib)；沙立度胺；來那度胺；泊馬度胺(pomalidomide)；生物藥劑，包括但不限於曲妥珠單抗(trastuzumab)、

阿多曲妥珠單抗(ado-trastuzumab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、西妥昔單抗、帕尼單抗(panitumumab)、伊匹單抗(ipilimumab)、曲美木單抗(tremelimumab)；抗 PD-1 藥劑，包括帕博利珠單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、匹地利珠單抗(pidilizumab)及西米普利單抗(Cemiplimab)；抗 PD-L1 藥劑，包括阿特利珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、度伐魯單抗(durvalumab)及 BMS-936559；抗血管生成劑，包括貝伐單抗及阿柏西普(aflibercept)；以及抗體-藥物結合物(ADC)，包括 DM1、DM4、MMAE、MMAF 或者喜樹鹼有效負載物；本妥昔單抗維多汀(brentuximab vedotin)及曲妥珠單抗美坦新(trastuzumab emtansine)；放射線療法；治療性疫苗，包括但不限於西普魯塞-T (sipuleucel-T)。

【0402】 在一些具體例中，額外治療劑可為免疫調節劑，包括但不限於抗 PD-1 或者抗 PDL-1 治療劑，包括帕博利珠單抗、納武單抗、阿特利珠單抗、度伐魯單抗、BMS-936559、阿維魯單抗或者多塔利單抗(dostarlimab)；抗 TIM3 (抗 HAVcr2)治療劑，包括但不限於 TSR-022 或者 MBG453；抗 LAG3 治療劑，包括但不限於瑞拉利單抗(relatlimab)、LAG525 或者 TSR-033；抗 4-1BB (抗 CD37、抗 TNFRSF9)；CD40 促效劑治療劑，包括但不限於 SGN-40、CP-870,893 或者 RO7009789；抗 CD47 治療劑，包括但不限於 Hu5F9-G4；抗 CD20 治療劑；抗 CD38 治療劑；STING 促效劑，包括但不限於 ADU-S100、MK-1454、ASA404 或者醯胺基苯并咪唑；蒽環黴素，包括但不限於多柔比星或者米托蒽醌；低甲基化劑，包括但不限於氮雜胞苷或者地西他濱；其他免疫調節治療劑，包括但不限於表皮生長因子抑制劑、斯他汀(statins)、二甲雙胍(metformin)、血管收縮素受體阻斷劑、沙立度胺、來那度胺、泊馬度胺、

普賴松或者地塞米松。

【0403】 在一些具體例中，額外治療劑為免疫調節劑。在一些具體例中，免疫調節劑係選自由以下組成之群：帕博利珠單抗、納武單抗、阿特利珠單抗、度伐魯單抗、BMS-936559、阿維魯單抗、西妥昔單抗、TSR-022、MBG453、瑞拉利單抗、LAG525、TSR-033、SGN-40、CP-870,893、RO7009789、Hu5F9-G4、ADU-S100、MK-1454、ASA404、多柔比星、米托蒽醌、氮雜胞苷、地西他濱、斯他汀、二甲雙胍、沙立度胺、來那度胺、泊馬度胺、普賴松、地塞米松及多塔利單抗，及其醫藥學上可接受之鹽。

【0404】 在一些具體例中，額外治療劑係選自促黃體素釋放激素(LHRH)類似物，包括戈舍瑞林(goserelin)及亮丙瑞林(leuprolide)。

【0405】 在一些具體例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：依維莫司、曲貝替定(trabectedin)、凱素(abraxane)、TLK 286、AV-299、DN-101、帕唑帕尼、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244 (ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、恩紮妥林(enzastaurin)、凡德他尼(vandetanib)、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、培美曲塞(pemetrexed)、厄洛替尼、達沙替尼、尼羅替尼、德卡替尼(decatanib)、帕尼單抗、胺柔比星(amrubicin)、奧戈伏單抗(oregovomab)、Lep-etu、諾拉曲特(nolatrexed)、azd2171、巴他布林(batabulin)、奧法木單抗(ofatumtunab)、紮木單抗(zanolimumab)、艾特咔林(edotecarin)、漢防己鹼(tetrandrine)、盧比替康(rubitecan)、替米利芬(tesmilifene)、奧利默森(oblimersen)、曲美木單抗(ticilimumab)、伊匹單抗、棉子酚(gossypol)、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、

西侖吉肽(cilengitide)、吉馬替康(gimatecan)、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR$_1$ KRX-0402、胺甲硫蒽酮(lucanthone)、LY 317615、紐拉迪布(neuradiab)、維特斯潘(vitespan)、Rta 744、Sdx 102、他侖帕奈(talampanel)、阿曲生坦(atrasentan)、Xr 311、羅米地辛、ADS-100380、舒尼替尼、5-氟尿嘧啶、伏林司他、依託泊苷、吉西他濱、多柔比星、伊立替康、脂質多柔比星、5'-去氧-5-氟尿苷、長春新鹼、替莫唑胺、ZK-304709、塞利西利(seliciclib)；PD0325901、AZD-6244、卡培他濱、N-[4-[2-(2-胺基-4,7-二氫-4-側氧基-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-乙基]苯甲醯基]-L-麩胺酸二鈉鹽七水合物、喜樹鹼、PEG 標記之伊立替康、他莫昔芬、檸檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)、阿那曲唑(anastrazole)、依西美坦、來曲唑、DES (已烯雌酚(diethylstilbestrol))、雌二醇、雌激素、結合雌激素、貝伐單抗、IMC-1C11、CHIR-258)；3-[5-(甲基磺醯基哌啶甲基)-吲哚基]-喹啉酮、瓦他拉尼(vatalanib)、AG-013736、AVE-0005、[D-Ser(Bu t)6, Azgly 10]之乙酸鹽(pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu t)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH_2 乙酸鹽 [$C_{59}H_{84}N_{18}Oi_4$-$(C_2H_4O_2)_x$，其中 x=1 至 2.4] (SEQ ID NO: 4)、乙酸戈舍瑞林、乙酸亮丙瑞林、雙羥萘酸曲普瑞林(triptorelin pamoate)、乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate)、己酸羥基孕酮(hydroxyprogesterone caproate)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、雷洛昔芬(raloxifene)、比卡魯胺、氟他胺、尼魯米特、乙酸甲地孕酮、CP-724714；TAK-165、HKI-272、厄洛替尼、拉帕替尼、卡奈替尼(canertinib)、ABX-EGF 抗體、艾必妥(erbitux)、EKB-569、PKI-166、GW-572016、氯那法尼(Ionafarnib)、BMS-214662、替吡法尼(tipifarnib)；阿米福汀(amifostine)、NVP-LAQ824、辛二醯基苯胺異羥肟酸、丙戊酸、曲古黴

素 A (trichostatin A)、FK-228、SU11248、索拉非尼、KRN951、胺魯米特 (aminoglutethimide)、安薩克林 (arnsacrine)、阿那格雷 (anagrelide)、L-天冬醯胺酶、卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin，BCG)疫苗、博萊黴素(bleomycin)、布舍瑞林(buserelin)、白消安(busulfan)、卡鉑、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑、克拉屈濱(cladribine)、氯屈膦酸鹽(clodronate)、環丙孕酮、阿糖胞苷、達卡巴嗪(dacarbazine)、放線菌素 D (dactinomycin)、道諾黴素、己烯雌酚、表柔比星、氟達拉濱(fludarabine)、氟氫可的松(fludrocortisone)、氟羥甲基睾酮(fluoxymesterone)、氟他胺、吉西他濱、格列衛(gleevac)、羥脲(hydroxyurea)、艾達黴素、異環磷醯胺、伊馬替尼、亮丙瑞林、左旋咪唑 (levamisole)、洛莫司汀 (lomustine)、二氯甲二乙胺 (mechlorethamine)、美法侖(melphalan)、6-巯基嘌呤、美司鈉(mesna)、甲胺喋呤、絲裂黴素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌、尼魯米特、奧曲肽(octreotide)、奧沙利鉑、帕米膦酸鹽(pamidronate)、噴司他汀(pentostatin)、普卡黴素(plicamycin)、卟吩姆(porfimer)、丙卡巴肼(procarbazine)、雷替曲塞(raltitrexed)、利妥昔單抗(rituximab)、鏈脲菌素(streptozocin)、替尼泊苷(teniposide)、睾固酮(testosterone)、沙立度胺、硫鳥嘌呤(thioguanine)、噻替派(thiotepa)、維甲酸(tretinoin)、長春地辛(vindesine)、13-順式-視黃酸、苯丙胺酸氮芥(phenylalanine mustard)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、雌氮芥(estramustine)、六甲蜜胺(altretamine)、氟尿苷(floxuridine)、5-去氧尿苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)、6-巯基嘌呤、去氧助間型黴素(deoxycoformycin)、促鈣三醇(calcitriol)、伐柔比星(valrubicin)、光神黴素(mithramycin)、長春鹼(vinblastine)、長春瑞濱、拓朴替康、拉佐

欣(razoxin)、馬立馬司他(marimastat)、COL-3、鯊癌靈(neovastat)、BMS-275291、角鯊胺(squalamine)、內皮抑制素(endostatin)、SU5416、SU6668、EMD121974、介白素-12、IM862、血管抑制素、維他欣(vitaxin)、曲洛昔芬(droloxifene)、碘西芬(idoxyfene)、螺內酯(spironolactone)、非那雄安(finasteride)、西米替丁(cimitidine)、曲妥珠單抗、地尼白介素(denileukin diftitox)、吉非替尼、硼替佐米、伊立替康、拓朴替康、多柔比星、多西他賽、長春瑞濱、貝伐單抗(單株抗體)及艾必妥、不含十六醇聚氧乙烯醚之紫杉醇(cremophor-free paclitaxel)、埃博黴素 B (epithilone B)、BMS-247550、BMS-310705、曲洛昔芬、4-羥基他莫昔芬、哌噴昔芬(pipendoxifene)、ERA-923、阿佐昔芬(arzoxifene)、氟維司群、阿考比芬(acolbifene)、拉索昔芬(lasofoxifene)、艾多昔芬(idoxifene)、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、雷帕黴素、40-O-(2-羥乙基)-雷帕黴素、替西羅莫司、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青黴素(wortmannin)、ZM336372、L-779,450、PEG-非格司亭(PEG-filgrastim)、達貝泊汀(darbepoetin)、紅血球生成素、顆粒球群落刺激因子、左侖膦酸鹽(zolendronate)、普賴松、西妥昔單抗、顆粒球巨噬細胞群落刺激因子、組胺瑞林(histrelin)、聚乙二醇化干擾素 α-2a、干擾素 α-2a、聚乙二醇化干擾素 α-2b、干擾素 α-2b、氮胞苷(azacitidine)、PEG-L-天冬醯胺酶、來那度胺、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、氫化可的松(hydrocortisone)、介白素-11、右雷佐生(dexrazoxane)、阿侖單抗(alemtuzumab)、全反式維甲酸、酮康唑(ketoconazole)、介白素-2、甲地孕酮、免疫球蛋白、氮芥(nitrogen mustard)、甲基潑尼松龍

(methylprednisolone)、替伊莫單抗(ibritgumomab tiuxetan)、雄激素、地西他濱、六甲三聚氰胺(hexamethylmelamine)、貝沙羅汀(bexarotene)、托西莫單抗(tositumomab)、三氧化二砷、可的松(cortisone)、阿侖膦酸鹽(editronate)、米托坦、環孢靈(cyclosporine)、脂質道諾黴素、愛迪溫納-天冬醯胺酶(Edwina-asparaginase)、鋇 89、卡索匹坦(casopitant)、奈妥匹坦(netupitant)、NK-1 受體拮抗劑、帕洛諾司瓊(palonosetron)、阿瑞匹坦(aprepitant)、苯海拉明(diphenhydramine)、羥嗪(hydroxyzine)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、勞拉西泮(lorazepam)、阿普唑侖(alprazolam)、氟哌啶醇(haloperidol)、氟哌啶(droperidol)、屈大麻酚(dronabinol)、地塞米松(dexamethasone)、甲基潑尼松龍、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、格拉司瓊(granisetron)、昂丹司瓊(ondansetron)、多拉司瓊(dolasetron)、特比司瓊(tropisetron)、硫培非格司亭(sspegfilgrastim)、紅血球生成素、阿法依泊汀(epoetin alfa)及阿法達貝泊汀(darbepoetin alfa)、易普單抗(ipilumumab)、維羅非尼、MRTX849、MRTX1133、AMG510、GDC-6036、RMC-9805、RMC-6291、RMC-6236、貝伐拉非尼、KIN-2787、ERAS-007、ASTX-029 及其混合物。

醫藥組成物及套組

【0406】本發明之另一態樣提供包含與醫藥學上可接受之載劑一起調配之如本文所揭示之化合物的醫藥組成物。詳言之，本發明提供包含與一或多種醫藥學上可接受之載劑一起調配之如本文所揭示之化合物的醫藥組成物。此等調配物包括適用於經口、經直腸、局部、經頰、非經腸(例如皮下、肌內、皮內或靜脈內)、經直腸、經陰道或霧劑投與之調配物，

但在任何給定情況下，最合適之投與形式將視所治療病狀之程度及嚴重程度而定且視所使用特定化合物之性質而定。舉例而言，所揭示之組成物可以單位劑量形式調配，且/或可經調配用於經口或皮下投與。

【0407】 例示性醫藥組成物可以醫藥製劑形式，例如以固體、半固體或液體形式使用，該形式含有作為活性組分之本文所描述之化合物中之一或多者與適用於外部、經腸或非經腸施用之有機或無機載劑或賦形劑的混合物。活性組分可例如與用於錠劑、丸劑、膠囊、栓劑、溶液、乳液、懸浮液及任何其他合適使用形式之常用無毒、醫藥學上可接受之載劑混配。活性目標化合物以足以對疾病之過程或病狀產生所需作用之量包括於醫藥組成物中。

【0408】 對於製備諸如錠劑之固體組成物，可將主要活性組分與例如習知製錠組分(諸如玉米澱粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸二鈣或膠)之醫藥載劑及例如水之其他醫藥稀釋劑混合，以形成含有本文所提供之化合物或其無毒、醫藥學上可接受之鹽之均質混合物的固體預調配組成物。當提及此等預調配組成物為均質的時，意謂活性成分均勻分散在整個組成物中，以使得組成物可易於再分為同等有效的單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。

【0409】 在用於經口投與之固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒劑及其類似物)中，本發明組成物與諸如檸檬酸鈉或者磷酸二鈣之一或多種醫藥學上可接受之載劑及/或隨附物質中之任一者混合：(1)填充劑或者增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或者樹薯澱粉、海藻酸、特定矽酸鹽及碳酸鈉；(5)溶液

阻滯劑，諸如石蠟；(6)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；(7)濕潤劑，諸如乙醯醇及甘油單硬脂酸酯；(8)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；及(10)著色劑。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，組成物亦可包含緩衝劑。亦可使用諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑將類似類型之固體組成物用作軟填充及硬填充明膠膠囊中之填充劑。

【0410】 錠劑可藉由選擇地與一或多種附屬組分一起壓縮或模製來製造。壓縮錠劑可使用黏合劑(例如明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、界面活性劑或分散劑來製備。模製錠劑可藉由在合適機器中模製經惰性液體稀釋劑濕潤之本發明組成物之混合物來製造。錠劑及諸如糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑之其他固體劑型可選擇地進行刻痕或者製備有諸如醫藥調配技藝中熟知之腸溶包衣及其他包衣之包衣及外殼。

【0411】 用於吸入或吹入之組成物包括於醫藥學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，以及散劑。用於經口投與之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除本發明組成物以外，液體劑型可含有此項技藝中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(詳言之，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃甲醇、聚乙二醇及去水山梨糖醇之脂肪酸酯、環糊精及其混合物。

【0412】 除本發明組成物以外，懸浮液亦可含有例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧化乙烯山梨糖醇及去水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化

鋁、膨潤土、瓊脂-瓊脂及黃蓍膠以及其混合物之懸浮劑。

【0413】 用於經直腸或經陰道投與之調配物可以栓劑形式呈現，該栓劑可藉由將本發明組成物與包含例如可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或柳酸鹽之一或多種合適非刺激性賦形劑或載劑混合來製備且其在室溫下為固體，但在體溫下為液體且因此將在體腔中融化且釋放活性劑。

【0414】 用於經皮投與本發明組成物之劑型包括散劑、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。活性成分可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑且與可能需要之任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

【0415】 除本發明組成物以外，軟膏、糊劑、乳膏及凝膠亦可含有諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃蓍膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅或其混合物之賦形劑。

【0416】 除本發明組成物以外，散劑及噴霧劑亦可含有諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末或此等物質之混合物之賦形劑。噴霧劑可另外含有諸如氯氟烴及揮發性未經取代烴(諸如丁烷及丙烷)之慣用推進劑。

【0417】 本發明之組成物及化合物可替代地藉由霧劑投與。此係藉由製備含有該化合物之水性霧劑、脂質體製劑或固體粒子來實現。可使用非水性(例如碳氟化合物推進劑)懸浮液。可使用音波噴霧器，此係因為其使藥劑向剪切力之暴露達至最少，該剪切力可能會導致含於本發明組成物中之化合物降解。通常，水性霧劑係藉由將本發明組成物之水性溶液或懸浮液與習知醫藥學上可接受之載劑及穩定劑一起調配來製造。載劑及穩定劑隨特定本發明組成物之需求而變化，但通常包括非離子界面活性劑(Tween 類、Pluronic 類或聚乙二醇)；無害蛋白質，如血清白蛋白；去

水山梨糖醇酯；油酸；卵磷脂；胺基酸，諸如甘胺酸；緩衝劑；鹽；糖；或糖醇。霧劑一般由等張溶液製備。

【0418】 適用於非經腸投與之本發明醫藥組成物包含本發明組成物以及一或多種醫藥學上可接受之無菌等張水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液或可在即將使用之前復原成無菌可注射溶液或分散液之無菌散劑，該等無菌散劑可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、使調配物與預期接受者之血液等張之溶質或懸浮劑或增稠劑。

【0419】 可用於本文所描述之醫藥組成物中之合適水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)及其合適混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)以及環糊精。適當流動性可例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣材料、藉由在分散液之情況下維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持。

【0420】 在另一具體例中，提供經腸醫藥調配物，其包括所揭示化合物及腸溶材料，以及其醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。腸溶材料係指實質上在胃酸性環境中不溶且在特定 pH 下主要可溶於腸道流體中之聚合物。小腸為胃與大腸之間之胃腸道(腸)之一部分，且包括十二指腸、空腸及迴腸。十二指腸之 pH 為約 5.5，空腸之 pH 為約 6.5 且末端迴腸之 pH 為約 7.5。

【0421】 因此，腸溶材料為不可溶的，例如直至 pH 為約 5.0、約 5.2、約 5.4、約 5.6、約 5.8、約 6.0、約 6.2、約 6.4、約 6.6、約 6.8、約 7.0、約 7.2、約 7.4、約 7.6、約 7.8、約 8.0、約 8.2、約 8.4、約 8.6、約 8.8、約 9.0、約 9.2、約 9.4、約 9.6、約 9.8 或者約 10.0 為止。例示性腸溶材料包括鄰苯二甲酸乙酸纖維素(CAP)；鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素(HPMCP)；聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯(PVAP)；丁二酸乙酸羥丙

基甲基纖維素(HPMCAS)；苯偏三酸乙酸纖維素；丁二酸羥丙基甲基纖維素；丁二酸乙酸纖維素；六氫鄰苯二甲酸乙酸纖維素；鄰苯二甲酸丙酸纖維素；順丁烯二酸乙酸纖維素；乙酸丁酸纖維素；乙酸丙酸纖維素；甲基甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯之共聚物；丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯與甲基丙烯酸之共聚物；甲基乙烯醚與順丁烯二酸酐之共聚物(Gantrez ES 系列)；甲基丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-氯三甲基銨丙烯酸乙酯共聚物；天然樹脂，諸如玉米蛋白、蟲膠及柯巴脂松香(copal colophorium)；及若干市售腸溶分散系統(例如 Eudragit L30D55、Eudragit FS30D、Eudragit L100、Eudragit S100、Kollicoat EMM30D、Estacryl 30D、Coateric 及 Aquateric)。上文材料中之各者之溶解度為已知的或者可易於活體外測定。前述材料為可能性材料清單，但受益於本發明之熟悉本技藝者將認識到，其為不全面的且存在滿足本文所描述之目標之其他腸溶材料。

【0422】 有利地，本文描述供例如需要治療癌症之消費者使用之套組。該等套組包括諸如上文所描述之劑型之合適劑型；及描述使用該劑型以介導、減少或者預防發炎之方法之說明書。說明書將引導消費者或者醫學人員根據熟悉本技藝者已知之投與模式投與劑型。該等套組可有利地以單或者多套組單元形式封裝且出售。此類套組之實例為所謂之泡殼封裝。泡殼封裝在封裝行業中為人所熟知，且廣泛地用於封裝醫藥單位劑型(錠劑、膠囊及其類似物)。泡殼封裝一般由用較佳透明塑膠材料箔覆蓋之相對剛性材料片材組成。在封裝過程期間，在塑膠箔中形成凹槽。凹槽具有待封裝之錠劑或者膠囊之尺寸及形狀。接下來，將錠劑或者膠囊置放於凹槽中，且在與形成凹槽之方向相反之箔面處抵靠著塑膠箔密封相對剛性材料片材。結果，將錠劑或者膠囊密封於塑膠箔與片材之間之凹槽中。

較佳地，片材強度使得可藉由在凹槽上手動施加壓力，藉此在凹槽位置處在片材中形成開口來自泡殼封裝移除錠劑或膠囊。隨後，錠劑或膠囊可經由該開口來移除。

【0423】 可能需要在套組上提供記憶輔助，例如以緊鄰錠劑或膠囊之編號形式，藉此編號對應於方案中應攝取如此規定之錠劑或膠囊之天數。此類記憶輔助之另一實例為印刷於卡片上之行事曆，如下例如「第一週，星期一、星期二、... 等；第二週，星期一、星期二、... 等」。記憶輔助之其他變化形式為顯而易見的。「日劑量」可為待於指定日期服用之單一錠劑或膠囊或若干丸劑或膠囊。此外，日劑量之第一化合物可由一個錠劑或膠囊組成，而日劑量之第二化合物可由若干錠劑或膠囊組成，且反之亦然。記憶輔助應反映此情況。

實施例

【0424】 本文所述之化合物可基於本文所含之教示及此項技藝中已知之合成程序、以多種方式製備。在下述合成方法之描述中，應理解除非另外說明，否則所提出之所有反應條件(包括溶劑選擇、反應氛圍、反應溫度、實驗持續時間及處理程序)均可選擇為該反應之標準條件。熟悉有機合成技藝者應瞭解分子之各個部分上存在的官能基應與所提出之試劑及反應相容。與反應條件不相容之取代基對於熟悉此項技藝者顯而易見，且因此指明替代方法。實施例中的起始物質可市購或容易藉由標準方法自已知材料製備。

【0425】 隨附縮寫用於本發明中且具有隨附定義：「ADP」為二磷酸腺苷，「aq」為水性的，「ATP」為三磷酸腺苷，「Ar」為氬氣，「Boc」為碳酸三級丁酯，「BSA」為牛血清白蛋白，「conc」為濃縮的，「DBU」

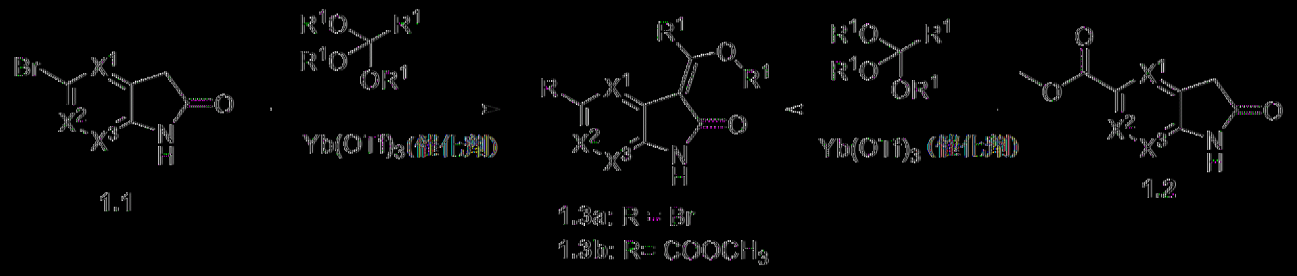
為 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯，「DCM」為二氯甲烷，「DDQ」為 2,3-二氯-5,6-二氰基對苯醌，「DCE」為 1,2-二氯乙烷，「DIEA」為 *N*,*N*-二異丙基乙胺，「DMF」為 *N*,*N*-二甲基甲醯胺，「DMSO-d_6」為二甲亞碸-氘，「EDC」為 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺，「ESI」為電噴霧電離，「EtOAc」為乙酸乙酯，「EtOH」為乙醇，「GST」為麩胱甘肽 S-轉移酶、「h」為小時，「H_2O」為水，「HFIP」為六氟異丙醇，「IC_{50}」為半最大抑制濃度，「HOBt」為羥基苯并三唑，「KF」為氟化鉀，「LDA」為二異丙基醯胺鋰，「LiOH」為氫氧化鋰，「M」為莫耳濃度，「MeCN」為乙腈，「MeOH」為甲醇，「$MgSO_4$」為硫酸鎂，「MHz」為百萬赫，「min」為分鐘，「MS」為質譜分析，「MTBE」為甲基三級丁基醚，「m/z」為質量/電荷數，「Na_2CO_3」為碳酸鈉，「NADH」為菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸，「$NaHCO_3$」為碳酸氫鈉，「Na_2SO_4」為硫酸鈉，「NMR」為核磁共振，「PBS」為磷酸鹽緩衝鹽水，「Pd」為鈀，「$Pd(OAc)_2$」為乙酸鈀(II)，「PMB」為對甲氧基苯甲基，「rt」為室溫，亦稱為「環境溫度」，其應理解為由介於 15°C至 25°C範圍內之一系列正常實驗室溫度組成，「sat'd.」為飽和的，「SM」為起始物質，「S_N」為親核取代，「T_3P」為 1-丙烷膦酸酐，「TBAI」為碘化四丁銨，「TEA」為三乙胺，「TFE」為三氟乙醇，「THF」為四氫呋喃，「Xantphos」為 4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃，且「Yb(OTf)$_3$」為參((三氟甲基)磺醯基)氧基)鐿。

通用化學反應

[0426] 本文所描述之例示性化合物可藉由下文流程、中間物製備及隨附實施例中所說明之通用合成方法獲得。

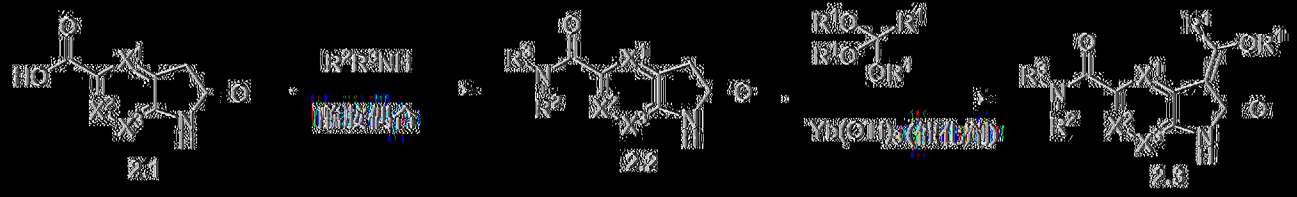
合成流程

流程 1



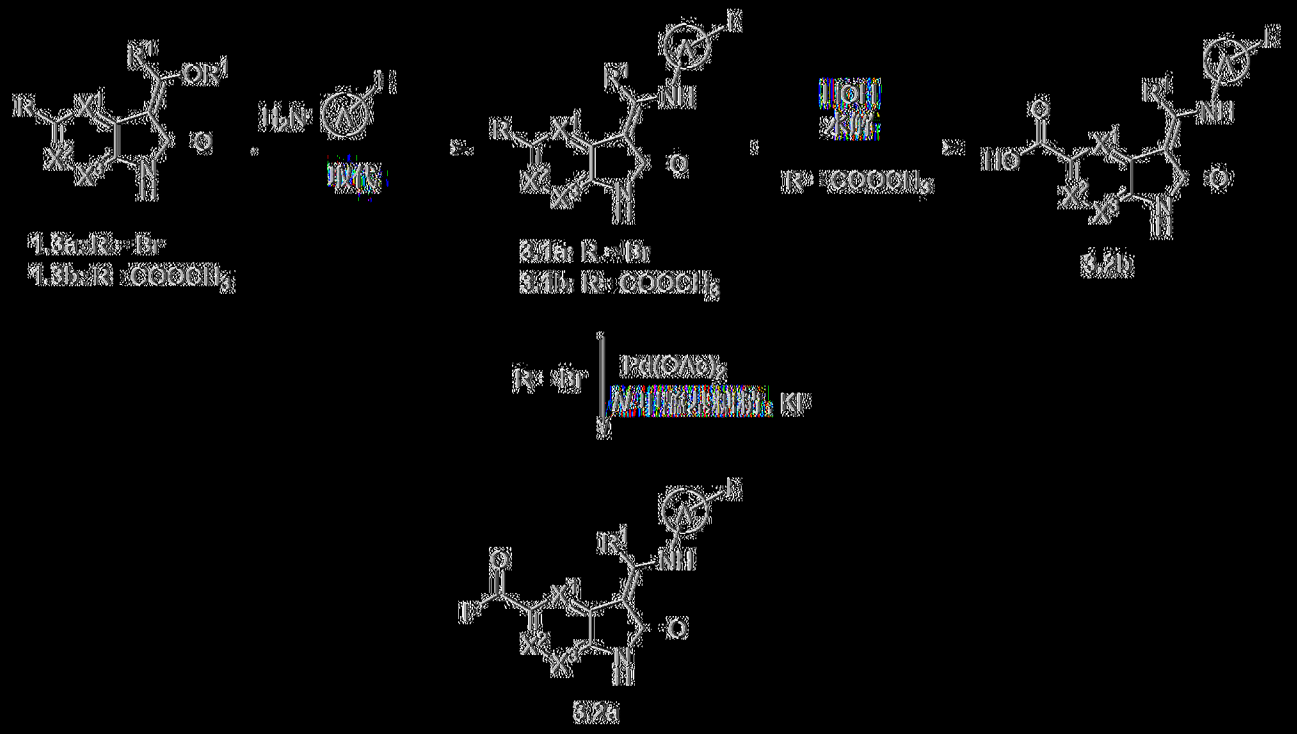
〔0427〕 流程 1 示出中間物 1.3a 及 1.3b 之例示性製備。溴化物 1.1 及酯 1.2 兩者在高溫下在非質子性溶劑中在路易斯酸(Lewis acid)條件(諸如參(((三氟甲基)磺醯基)氧基)鐿)下與 $R^1C(OR^1)_3$ 反應，分別獲得烷氧基亞烷基 1.3a 及 1.3b。

流程 2



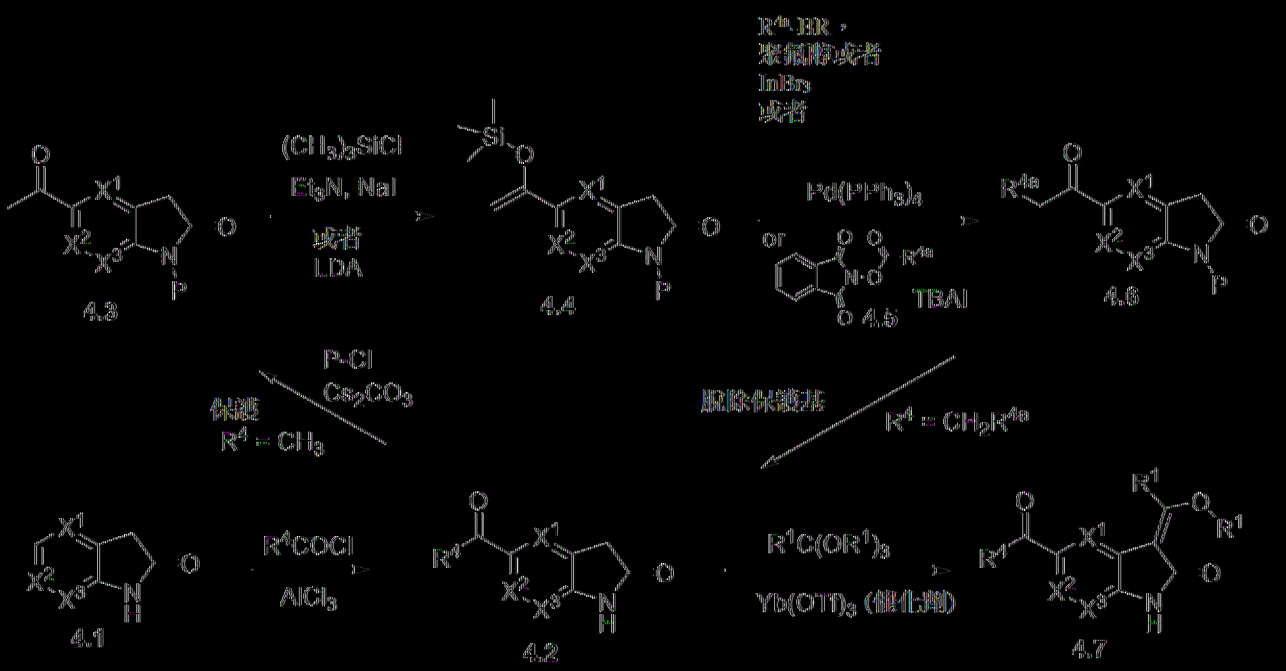
〔0428〕 流程 2 示出中間物 2.3 之例示性製備。2.1 在典型醯胺偶合條件下與胺 R^2R^3NH 進行醯胺偶合反應，得到醯胺 2.2。醯胺 2.2 在高溫下在非質子性溶劑中在路易斯酸條件(諸如參(((三氟甲基)磺醯基)氧基)鐿)下與 $R^1C(OR^1)_3$ 反應，獲得烷氧基亞烷基 2.3。

流程 3



[0429] 流程 3 示出關鍵中間物 3.2a 及 3.2b 之例示性製備。溴化物 1.3a 及酯 1.3b 兩者在高溫下在質子性溶劑(諸如 MeOH 及 EtOH)中藉由取代反應與胺 E-A-NH_2 反應，分別獲得 3.1a 及 3.1b。在高溫下在 DMF 中在 Pd 催化劑(諸如 $Pd(OAc)_2$)下使用 *N*-甲醯基糖精及 KF 對芳基溴化物 3.1a (R = Br)進行氨羰基化，得到醯基氨 3.2a (*Org. Lett.*, 2013, *15*, 5360-5373)。在高溫下在極性溶劑(諸如 MeOH、水及 1,4-二㗁烷)中在鹼性條件(諸如 LiOH)下對 3.1b (R = $COOCH_3$)進行水解，獲得羧酸 3.2b。

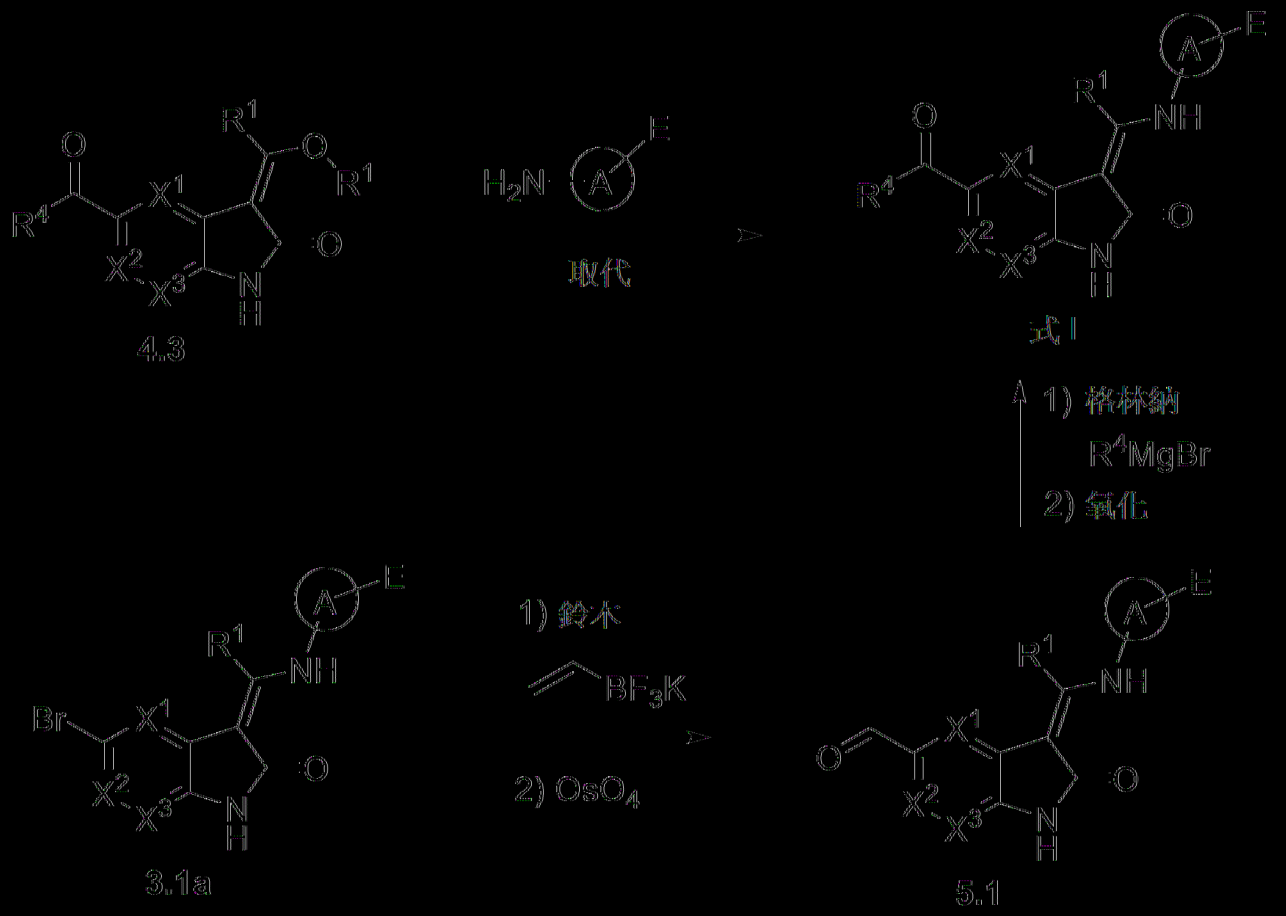
流程 4



〔0430〕 流程 4 示出中間物 4.7 之例示性製備。在路易斯酸催化劑(諸如 $AlCl_3$ 及 $FeCl_3$)存在下用典型醯化劑 R^4COCl 對 4.1 進行傅克(Friedel-craft)醯化，得到酮 4.2。酮 4.2 在 DMF 中在鹼(諸如 Cs_2CO_3)存在下與 P-Cl 反應，得到 P 保護(P 可為苯甲基或者 PMB 基團)之化合物 4.3。在非質子性溶劑(諸如乙腈及 DCM)中在碘化鈉三級胺或者 LDA 條件下用三甲基氯矽烷對化合物 4.3 進行矽烯醇化，得到烯醇化物 4.4。化合物 4.6 可藉由以下方式製備：(1)在聚氟醇(TFE 及 HFIP)作為溶劑且無催化劑的情況下，用 $R^{4a}Br$ (α-酮溴化物)對矽烯醇醚 4.4 進行烷基化(CN104844401)；(2)烯醇醚 4.4 與烷基化試劑烷基氯 $R^{4a}Cl$ 或者烷基醚 R^{4a}-O-R^{4a} 之間的銦催化之偶合反應(*Tetrahedron*, 2009, 65, 5462-5471)；(3)用烷基化試劑 $R^{4a}Br$ 對矽烯醇醚 4.4 進行 Pd 催化之雙配位激致能烷基化(*ACS catalyst*, 2020, *10*, 1334-1343)；及(4)使用 TBAI 用試劑 4.5 對矽烯醇醚 4.4 進行光催化去羧烷基化(*Org. Chem. Frontiers*, 2021, 8, 4166-4170)。化合物 4.6 可在強酸性條件(TFA 與二氯甲烷混

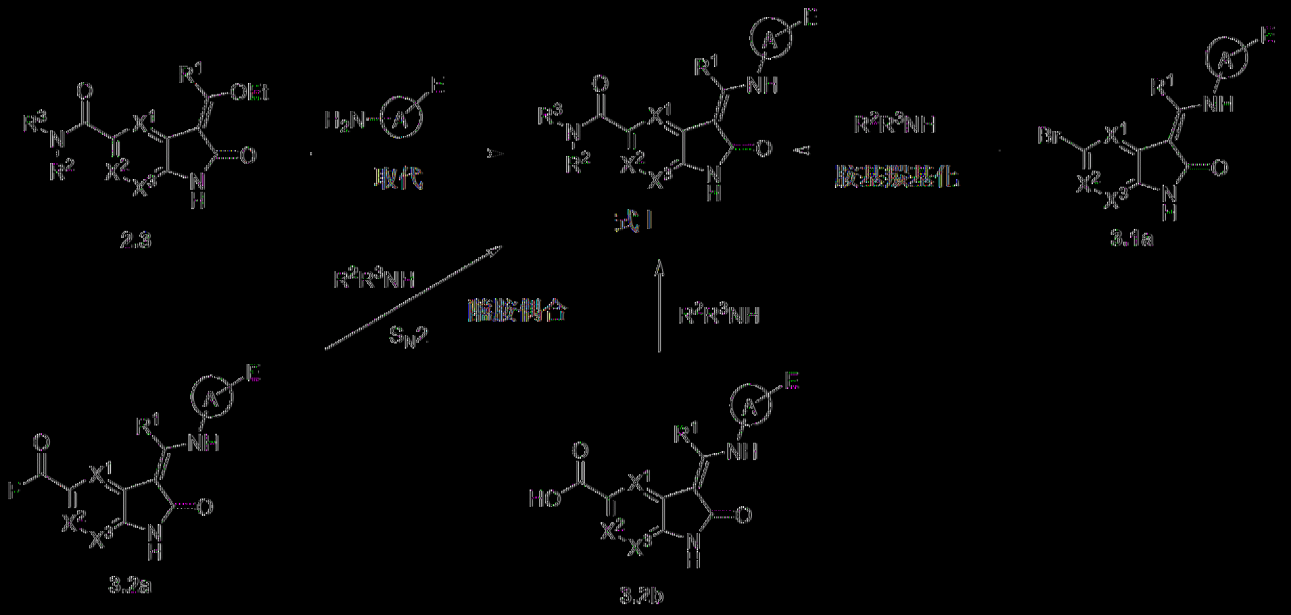
酸)或者輕度氧化條件下使用 DDQ 脫除保護基，產生化合物 4.2 ($R^4 = CH_2R^{4a}$)。最後，酮 4.2 在高溫下在非質子性溶劑中在路易斯酸條件(諸如參(((三氟甲基)磺醯基)氧基)鎂)下與 $R^1C(OR^1)_3$ 反應，獲得烷氧基烯烴基 4.7。

流程 5



[0431] 流程 5 示出式 I 化合物之例示性製備。關鍵中間物醛 5.1 可由溴化物 3.1a 在鈀催化劑存在下與乙烯基三氟硼酸鉀反應(鈴木反應(Suzuki reaction))，接著用 OsO_4 及過碘酸鈉氧化來製備。醛 5.1 與格林納試劑(Grignard reagent) R^4MgBr 反應，得到二級醇，且隨後醇可在非質子性溶劑中使用戴斯-馬丁(Dess-Martin)高碘烷氧化，得到式 I 化合物。替代地，式 I 化合物可藉由 4.3 與胺 $E\text{-}A\text{-}NH_2$ 之取代反應來製備。

流程 6



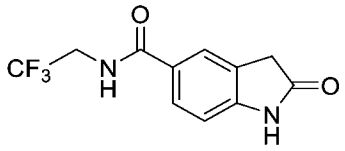
〔0432〕 流程 6 示出式 I 化合物之例示性製備。式 I 化合物可藉由 2.3 與胺 $E\text{-}A\text{-}NH_2$ 之取代反應來製備。使用 $Mo(CO)_6$ 或者 $Co_2(CO)_8$ 作為 CO 源，用胺(R^2R^3NH)對 3.1a 進行 Pd 催化之胺基羰基化，得到式 I 化合物(*Tetrahedron Lett.*, 2013, *54*, 6912-6915 及 *J. Org. Chem.*, 2021, *86*, 5530-5537)。替代地，式 I 化合物可由醯基氟 3.2a 與胺(R^2R^3NH)在取代反應下製備。在另一具體例中，酸 3.2b 在非質子性溶劑(諸如 DCM)中在醯胺偶合試劑(諸如 EDC、T3P 及 HATU)存在下與胺(R^2R^3NH)反應，得到式 I 化合物。

中間物製備。

〔0433〕 使用本文所描述之合成程序及方法及熟悉本技藝者已知之方法製造隨附化合物：

通用方法 A：醯胺形成

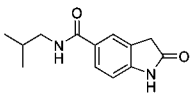
實施例 **A1**：2-側氧基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)吲哚啉-5-甲醯胺



【0434】 將 2-側氧基吲哚啉-5-甲酸(5.0 g，28 mmol)於 DCM (150 mL)中之懸浮液用 HOBt (4.5 g，30 mmol)及 EDC (5.7 g，30 mmol)進行處理。將反應物在室溫下攪拌 15 分鐘，隨後添加 2,2,2-三氟乙-1-胺(3.4 g，34 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。添加 DIEA (4.9 mL，28 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 2 小時。反應物用 EtOAc 稀釋，且有機層用 1.0 M HCl 水溶液(50 mL)洗滌，隨後用飽和 $NaHCO_3$ 溶液(3×)洗滌。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮，獲得 2-側氧基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)吲哚啉-5-甲醯胺(4.5 g，62%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)：δ 10.67 (s, 1H), 8.90 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.01-4.10 (m, 2H), 3.54 (s, 2H)；MS (ESI) *m/z*：259.0 ($M+H^+$)。

通用方法 B：羰基化

實施例 **A2**：*N*-異丁基-2-側氧基吲哚啉-5-甲醯胺

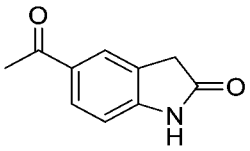


【0435】 將 5-溴吲哚啉-2-酮(1.5 g，7.1 mmol)於 1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液在室溫下用 Na_2CO_3 (2.2 g，21 mmol)進行處理，且隨後溶液用氮氣吹掃 5 分鐘。添加 $Mo(CO)_6$ (0.93 g，3.5 mmol)及 Herrmann-Beller 催化劑(0.33 g，0.35 mmol)，且再繼續氮氣吹掃 5 分鐘。添加 2-甲基丙-1-胺(1.6 g，21 mmol)，且將反應混合物在 145℃下加熱 16 小

時。反應物用 DCM 稀釋且經由矽藻土墊過濾。濾液用飽和 $NaHCO_3$ 洗滌，且減壓濃縮有機層。粗物質經由矽膠管柱層析(MeOH/DCM)純化，獲得呈灰白色固體狀之 *N*-異丁基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醯胺(0.48 g，29%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)：δ 10.52 (s,1H), 8.20 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.05 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.82 (m,1H), 0.86 (d, J = 6.4 Hz, 6H)；MS (ESI) *m/z*：233.2 ($M+H^+$)。

通用方法 C：傅克醯化

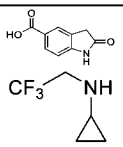
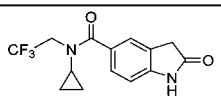
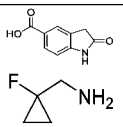
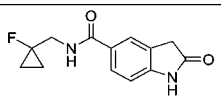
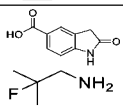
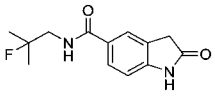
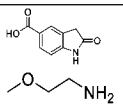
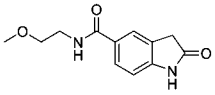
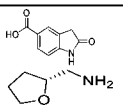
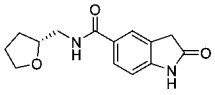
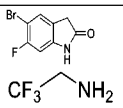
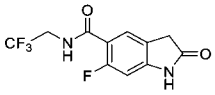
實施例 **A3**：5-乙醯基吲哚啉-2-酮

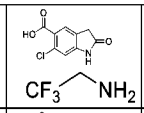
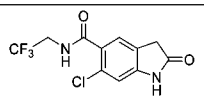
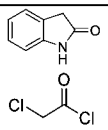
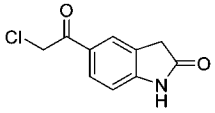
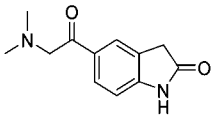
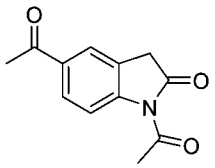


【0436】 向 RBF 中裝入 $AlCl_3$ (2.5 g，19 mmol)及 DCE (8 mL)，且隨後在冰水浴下將溶液冷卻至 0℃。添加羥吲哚(1.0 g，7.7 mmol)，且經 5 分鐘逐滴添加乙醯氯(1.1 mL，15 mmol)。使反應物逐漸升溫至室溫，且隨後在室溫下攪拌過夜。將反應混合物謹慎添加至冰(300 mL)中且攪拌漿液直至冰融化。濾出固體，用水洗滌，且在真空烘箱中乾燥 2 小時，獲得呈茶色固體狀之 5-乙醯基吲哚啉-2-酮(1.15 g，86%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)：δ 10.74 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.49 (s, 3H)。

【0437】 使用上文通用方法 A、B 及 C，製備表 A 之以下中間物。

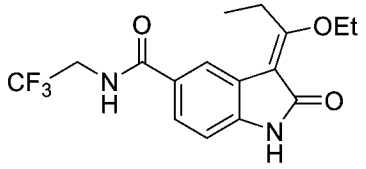
表 A

實施例編號	SM	產物	方法	產率(%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6)：δ	MS (*m/z*：M+H$^+$)
A4			A	25	10.61 (s, 1H), 7.41 (d ,J = 6.4 Hz , 2H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz , 1H), 4.31 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.94 (m, 1H), 0.62 (m, 2H), 0.48 (m, 2H)。	298.9
A5			A	44	無資料	249.2
A6			A	粗產物	10.64 (s, 1H), 8.42 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H), 6.85 (d, J =6.5 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.45 (dd, J = 19.5, 6.0 Hz, 2H), 1.30 (d, J = 21.5 Hz, 6H)。	251.2
A7			A	49	無資料	257.0 (M+Na)$^+$
A8			A (T3P)	61	10.61 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.20-3.33 (m, 2H), 1.71-1.93 (m, 3H), 1.56 (m, 1H)。	261.2
A9			B	32	10.76 (s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 7.48 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.50 (s, 2H)。	275.1 (負值)

A10			A	53	無資料	293.0
A11			C	90	10.83 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.56 (s, 2H)。	208.0 (負值)
A12	A11 		S_N	30	10.74 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.21 (s, 6H)。	218.9 (負值)
A13	A3 		醯化	粗產物	無資料	218.2

通用方法 D：在路易斯酸下形成烯醇醚

實施例 **B1**：(*Z*)-3-(1-乙氧基亞丙基)-2-側氧基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)吲哚啉-5-甲醯胺

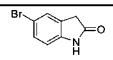
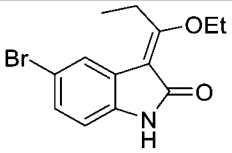
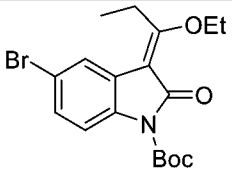
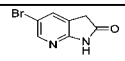
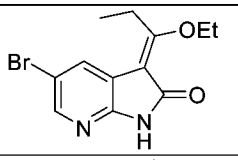
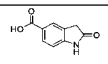
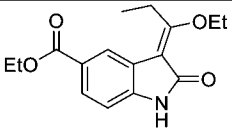
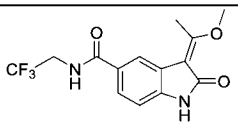
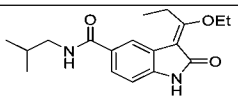


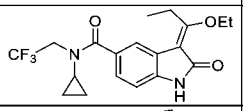
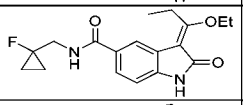
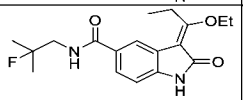
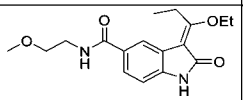
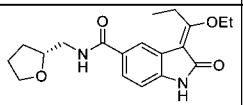
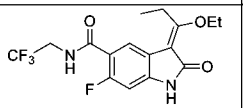
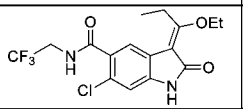
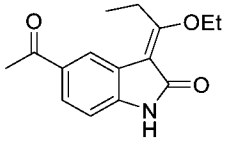
【0438】 將 2-側氧基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)吲哚啉-5-甲醯胺(**A1**，4.5 g，17 mmol)及 1,1,1-三乙氧基丙烷(7.0 mL，35 mmol)於 DCE (80 mL)中之懸浮液用 $Yb(OTf)_3$ (0.54 g，0.87 mmol)進行處理。將反應混合物加熱至 80℃後保持過夜。將反應物冷卻至室溫且減壓濃縮。將粗產物懸浮於 MeCN 中，且經由真空過濾收集固體，獲得呈淡紫色固體狀之(*Z*)-3-(1-乙氧基亞丙基)-2-側氧基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)吲哚啉-5-甲醯胺

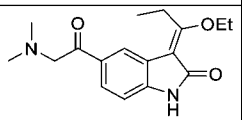
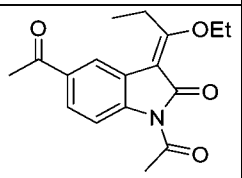
(4.4 g，73%)。MS (ESI) *m/z*：343.2 ($M+H^+$)。

【0439】 使用上文通用方法 D，製備表 B 之以下中間物。

表 B

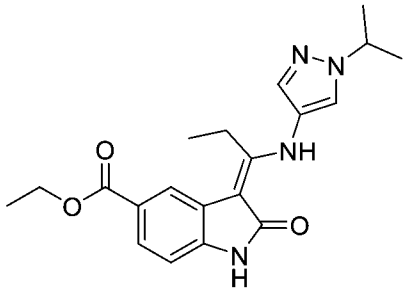
實施例編號	SM	產物	產率(%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6)：δ	MS (*m/z*：$M+H^+$)
B2			80	10.23 (s, 1H), 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.04 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	296.0 298.0
B3	B2 $(Boc)_2O$		40	7.88 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.15 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.45 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	無資料
B4	 DBU		粗產物	無資料	297.0 299.0
B5			59	10.62 (s, 1H), 8.30 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.18 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	290.2
B6	A1		60	10.53 (s, 1H), 8.85 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.66 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.06 (m, 5H), 2.74 (s, 3H)。	315
B7	A2		70	10.44 (s, 1H), 8.21 (br t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.19 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6.4	317.2

				Hz, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.16 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。	
B8	A3		43	無資料	383.1
B9	A4		粗產物	無資料	333.2
B10	A5		38	10.47 (s, 1H), 8.33 (br t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.45 (dd, J = 19.3, 6.2 Hz, 2H), 3.19 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 21.5 Hz, 6H), 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	357.2 (M+Na)$^+$
B11	A6		12	無資料	341.2 (M+Na)$^+$
B12	A7		65	10.47 (s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.76 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.60 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 3.20-3.32 (m, 2H), 3.17 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.72-1.93 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.44 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	345.2
B13	A8		28	10.64 (s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.90-4.09 (m, 2H), 3.16 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	361.1
B14	A9		85	無資料	377.0
B15	A3		74	10.62 (s, 1H), 8.25 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.41 (q, J =	260.2

				7.0 Hz, 2H), 3.18 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	
B16	A12		20	10.64 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.19 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.47 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	303.0
B17	A13 DBU		53	8.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 4.52 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.20 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.51 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	302.2

通用方法 E：取代反應

實施例 **C1**：(*Z*)-3-(1-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)-2-側氧基吲哚啉-5-甲酸乙酯



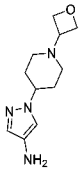
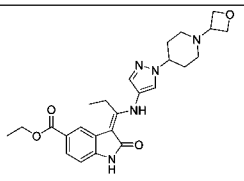
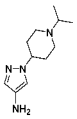
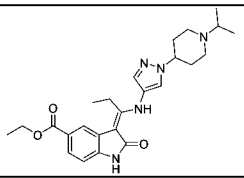
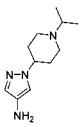
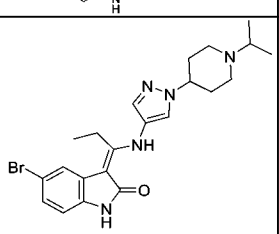
【0440】 將(*Z*)-3-(1-乙氧基亞丙基)-2-側氧基吲哚啉-5-甲酸乙酯(**B5**，5.0 g，17 mmol)及 1-異丙基-1*H*-吡唑-4-胺(2.2 g，17 mmol)於 EtOH (50 ml)中之溶液加熱至 90℃後保持過夜。將反應物冷卻至室溫且減壓濃縮。將殘餘物用 MTBE 處理且用音波處理 15 分鐘。隨後過濾固體，獲得

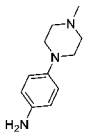
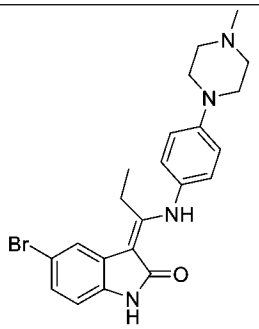
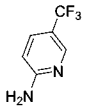
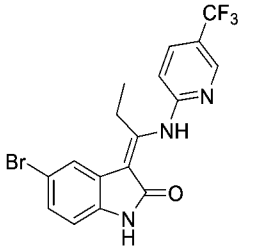
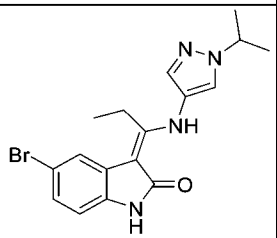
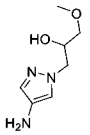
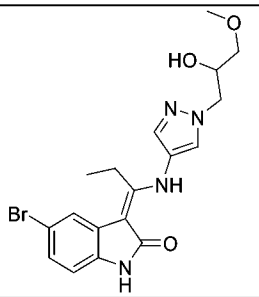
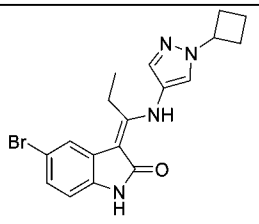
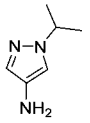
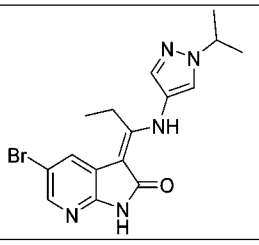
呈棕色固體狀之(*Z*)-3-(1-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)-2-側

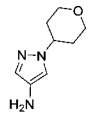
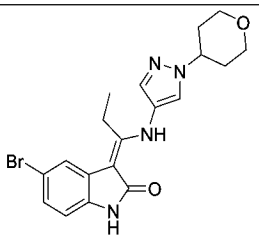
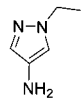
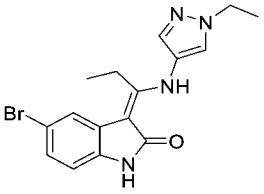
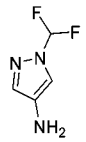
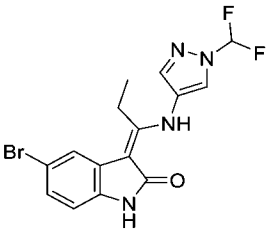
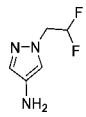
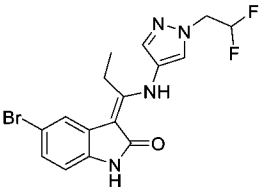
氧基吲哚啉-5-甲酸乙酯(5.6 g，87%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.69 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.77 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.23-1.34 (m, 6H)；MS (ESI) *m/z*：369.2 ($M+H^+$)。

【0441】 使用上文通用方法 E，製備表 C 之以下中間物。

表 C

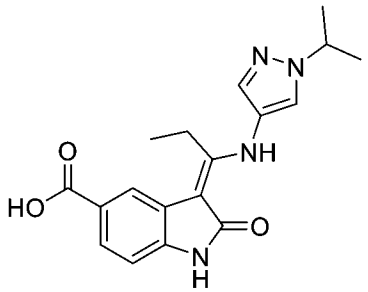
實施例編號	SM	產物	產率(%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6)：δ	MS (m/z：$M+H^+$)
C2	B5 		58	11.69 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.74-2.80 (m, 4H), 1.90-2.05 (m, 6H), 1.23-1.34 (m, 6H)。	466.2
C3	B5 		78	無資料	452.2
C4	B2 		63	11.76 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.10 (br s, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.70 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.25 (m, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。	458.2 460.2

C5	B2 		76	12.03 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 7.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.17 (m, 4H), 2.65 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	441.2 443.2
C6	B3 		32	12.96 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.38 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	409.9 411.9 (負值)
C7	B2 		75	11.78 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 2.70 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	374.9
C8	B2 		37	無資料	420.9 422.9
C9	B2 		42	11.77 (s, 1H), 10.70 (s,1H), 8.06 (s,1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 2.52-2.72 (m, 2H), 2.32-2.49 (m, 2H), 1.75-1.82 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2H 在溶劑峰下。	387.0 389.0
C10	B4 		42	無資料	376.0 378.0

C11	B2 		粗產物	11.78 (s,1H), 10.70 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 2.71 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.91-1.98 (m, 4H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	417.0 419.0
C12	B2 		68	11.77 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz 1H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.71 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	361.0
C13	B2 		62	11.80 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 2.70 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	382.9
C14	B2 		62	11.78 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.34 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.26-6.52 (m, 1H), 4.60-4.68 (m, 2H), 2.68-2.73 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	397.0

通用方法 F：水解

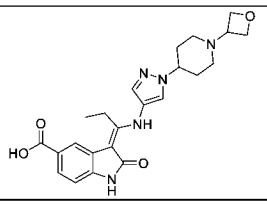
實施例 **D1**：(*Z*)-3-(1-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)-2-側氧基吲哚啉-5-甲酸

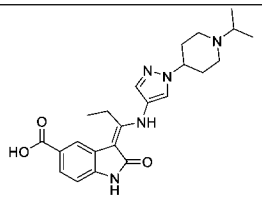


【0442】 將(*Z*)-3-(1-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)-2-側氧基吲哚啉-5-甲酸乙酯(**C1**，5.6 g，15 mmol)於 MeOH:1,4-二噁烷:H_2O 之混合物(2:1:1，80 mL)中之溶液用 LiOH 水合物(1.03 g，25 mmol)進行處理。將反應混合物在 70℃下加熱過夜。將反應物冷卻至室溫且減壓移除揮發物。粗產物經由逆相管柱層析(0 至 100% MeCN/H_2O (0.1% HCOOH))純化，獲得呈棕色固體狀之(*Z*)-3-(1-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)-2-側氧基吲哚啉-5-甲酸(1.16 g，23%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)：δ 12.41 (s, 1H), 11.68 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 2.76 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H)；MS (ESI) *m/z*：341.2 ($M+H^+$)。

【0443】 使用上文通用方法 F，製備表 D 之以下中間物。

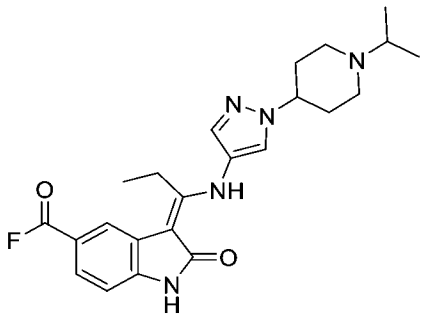
表 D.

實施例編號	SM	產物	產率(%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6)：δ	MS (*m/z*：$M+H^+$)
D2	C2		61	無資料	438.2

D3	C3		57	11.66 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.12 (m, 2H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.72-2.81 (m, 3H), 2.26-2.34 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 2H), 1.87-1.96 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。	424.2

通用方法 G：使用 *N*-甲醯基糖精進行 Pd 催化之氟羰基化

實施例 **E1**：(*Z*)-3-(1-((1-(1-異丙基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)-2-側氧基吲哚啉-5-羰基氟



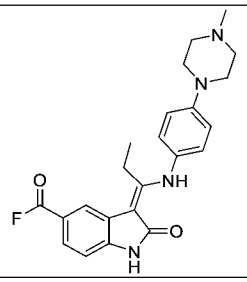
【0444】 將(*Z*)-5-溴-3-(1-((1-(1-異丙基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)吲哚啉-2-酮(**C4**，0.50 g，1.1 mmol)於 DMF (7 mL)中之溶液用 KF (0.16 g，2.7 mmol)進行處理。反應混合物用 Ar 吹掃 5 分鐘。添加乙酸鈀(II) (16 mg，0.07 mmol)及 xantphos (0.06 g，0.11 mmol)，且隨後混合物用 Ar 吹掃 5 分鐘。添加 *N*-甲醯基糖精(0.74 g，3.6 mmol)且立即密封小瓶。隨後將小瓶加熱至 80℃後保持過夜。將反應物冷卻至室溫且

將冷卻之物質轉移至 10 mL 量瓶中，並且用新鮮 DMF 稀釋至標記。出於計算之目的，假定轉化率為 100%，且假定(*Z*)-3-(1-((1-(1-異丙基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)-2-側氧基吲哚啉-5-羰基氟(0.46 g，

100%)之最終濃度為 0.1 M。未收集到關於產物之額外資料。

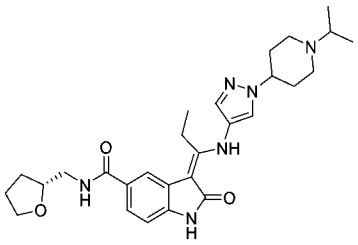
【0445】 使用上文通用方法 G，製備表 E 之以下中間物

表 D.

實施例編號	SM	產物	產率(%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6)：δ	MS (m/z：M+H$^+$)
E2	C5  KF		粗產物	無資料	409.2

通用方法 H：對醯基氟之取代反應

實施例 **1**：(*R*,*Z*)-3-(1-((1-(1-異丙基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)-2-側氧基-*N*-((四氫呋喃-2-基)甲基)吲哚啉-5-甲醯胺

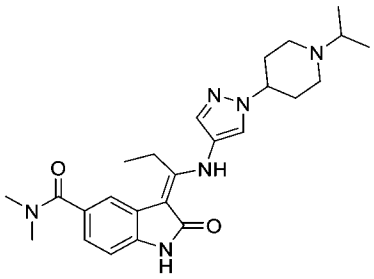


【0446】 將(*Z*)-3-(1-((1-(1-異丙基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)-2-側氧基吲哚啉-5-羰基氟(**E1**，0.14 g，0.32 mmol)於 DMF (3 mL)中之溶液在室溫下用三乙胺(0.2 mL，1.43 mmol)進行處理。添加(*R*)-(四氫呋喃-2-基)甲胺(0.07 g，0.70 mmol)且將反應物在室溫下攪拌 2 小時。減壓移除揮發物，且殘餘物用 Na_2CO_3 水溶液(50%)稀釋。用 DCM (4×)萃取溶液，且合併之有機物經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物經由逆相管柱層析(5 至 90% H_2O/MeCN (0.1% HCOOH))純化。收集主要溶離份且用 Na_2CO_3 水溶液(50%)處理。用 DCM (4×)萃取溶液，

且合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮，獲得(*R*,*Z*)-3-(1-((1-(1-異丙基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)-2-側氧基-*N*-((四氫呋喃-2-基)甲基)吲哚啉-5-甲醯胺(0.10 g，55%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.70 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.36 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.61 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 3.25-3.35 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.25 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 3H), 1.75-1.82 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H)；MS (ESI) *m*/*z*：507.4 ($M+H^+$)。

方法 I：用 $Co_2(CO)_8$ 進行胺基羰基化

實施例 **2**：(*Z*)-3-(1-((1-(1-異丙基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)-*N*,*N*-二甲基-2-側氧基吲哚啉-5-甲醯胺

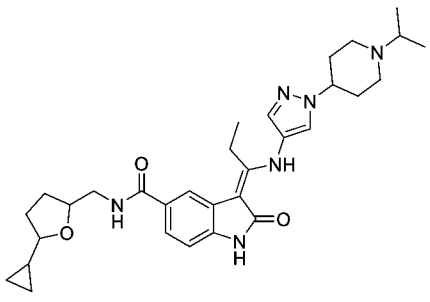


【0447】 將(*Z*)-5-溴-3-(1-((1-(1-異丙基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)吲哚啉-2-酮(**C4**，200 mg，0.44 mmol)於 1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液用含二甲胺之 2.0 M THF (0.5 mL，1.0 mmol)進行處理。添加乙酸鈀(II) (6 mg，0.026 mmol)、xantphos (18 mg，0.031 mmol)、*N*,*N*-二甲基吡啶-4-胺(110 mg，0.90 mmol)及 $Co_2(CO)_8$ (37 mg，0.11 mmol)。將小瓶密封且在微波中加熱至 90℃後保持 2.5 小時。用 EtOAc

(10 mL)稀釋反應物，且濾出藍色固體並且用 EtOAc (5 mL)沖洗。減壓濃縮濾液。粗產物經由逆相管柱層析(0 至 90% MeCN/H_2O (0.1% HCOOH))純化。收集主峰，且用飽和 $NaHCO_3$ 溶液進行處理並且在室溫下攪拌 30 分鐘。用 20% MeOH/DCM (3×)萃取溶液，且合併之有機萃取物經減壓濃縮。殘餘物經由 Sfar KP Amino D 管柱層析(0 至 20% MeOH/DCM)純化，獲得(*Z*)-3-(1-((1-(1-異丙基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)-*N*,*N*-二甲基-2-側氧基吲哚啉-5-甲醯胺(160 mg，78%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.68 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 2.96 (s, 6H), 2.82-2.92 (m, 2H), 2.71 (q, J = 7.7 Hz, 3H), 2.25 (m, 2H),2.01 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 6H)；MS (ESI) *m*/*z*：451.2 ($M+H^+$)。

方法 J：用 $Mo(CO)_6$ 進行胺基羰基化

實施例 **3**：(*Z*)-*N*-((5-環丙基四氫呋喃-2-基)甲基)-3-(1-((1-(1-異丙基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)-2-側氧基吲哚啉-5-甲醯胺

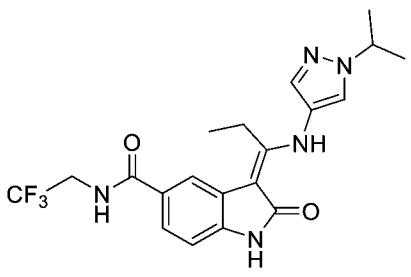


【0448】 將(*Z*)-5-溴-3-(1-((1-(1-異丙基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)吲哚啉-2-酮(**C4**，0.25 g，0.55 mmol)於 1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液用 Na_2CO_3 (0.18 g，1.7 mmol)及(5-環丙基四氫呋喃-2-基)甲胺(0.13 g，0.93 mmol)進行處理。混合物用 Ar 吹掃 2 分鐘，且隨後

添加 $Mo(CO)_6$ (0.072 g，0.27 mmol)及 Herrmann-Beller 催化劑(0.051 g，0.054 mmol)。將反應混合物密封且加熱至 150℃後保持 6 小時。反應物用 DCM (20 mL)稀釋，經由矽藻土墊過濾。濾液用飽和 $NaHCO_3$ 洗滌且移除有機物。用 DCM (2×)萃取水相，且合併之有機物經無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析(20% (1%NH_4OH/MeOH)/DCM 及 0-40% DCM/MeOH)純化。合併溶離份且減壓濃縮，且殘餘物用 MeCN 處理。溶液用音波處理 10 分鐘。濾出固體且用 MeCN 洗滌，獲得呈白色固體狀之(*Z*)-*N*-((5-環丙基四氫呋喃-2-基)甲基)-3-(1-((1-(1-異丙基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)-2-側氧基吲哚啉-5-甲醯胺(0.11 g，35%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.71 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.92-4.13 (m, 2H), 3.38 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.15-3.30 (m, 2H), 2.68-2.94 (m, 5H), 2.17-2.34 (br m, 2H), 1.83-2.07 (m, 6H), 1.54-1.71 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.85 (m, 1H), 034-0.47 (m, 2H), 0.12-0.27 (m, 2H)；MS (ESI) *m/z*：547.4 ($M+H^+$)。

方法 K：取代反應

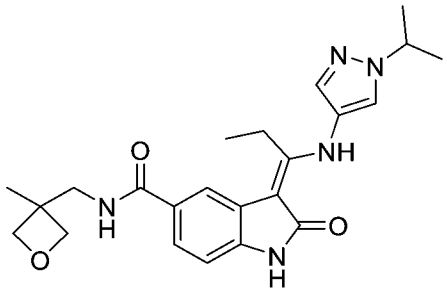
實施例 **4**：(*Z*)-3-(1-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)-2-側氧基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)吲哚啉-5-甲醯胺



【0449】 將(*Z*)-3-(1-乙氧基亞丙基)-2-側氧基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)吲哚啉-5-甲醯胺(**B1**，0.25 g，0.73 mmol)於 EtOH (2 mL)中之溶液用 1-異丙基-1*H*-吡唑-4-胺(0.091 g，0.73 mmol)進行處理。將反應物加熱至 80℃後保持過夜。將反應物冷卻至室溫且減壓濃縮。粗產物經由矽膠管柱層析(0 至 100% MeOH/DCM)純化，獲得淺橙色固體。自 MeCN 中研磨橙色固體，且隨後濾出固體，獲得呈淺橙色固體狀之(*Z*)-3-(1-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)-2-側氧基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)吲哚啉-5-甲醯胺(0.14 g，46%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.75 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.90 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 2.83 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；MS (ESI) *m/z*：422.2 ($M+H^+$)。

通用方法 L：醯胺形成

實施例 **5**：(*Z*)-3-(1-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)-*N*-((3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基)-2-側氧基吲哚啉-5-甲醯胺

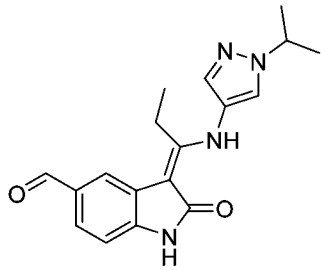


【0450】 將(*Z*)-3-(1-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)-2-側氧基吲哚啉-5-甲酸(**D1**，0.15 g，0.44 mmol)於 DCM (5 mL)中之溶液用 EDC (0.10 g，0.53 mmol)及 HOBt (10 莫耳%)進行處理。將反應物

攪拌 10 分鐘，且隨後添加 DIEA (0.096 mL，0.55 mmol)及(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲胺(0.053 g，0.53 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌過夜。反應物用飽和 $NaHCO_3$ (30 mL)淬滅，且隨後用 DCM (3×)萃取溶液。合併之有機物經無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且減壓濃縮。粗產物經由矽膠管柱層析(0 至 20% DCM/MeOH)純化，獲得呈白色固體狀之(*Z*)-3-(1-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)-*N*-((3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基)-2-側氧基吲哚啉-5-甲醯胺(0.02 g，12%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.71 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.47 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.47-4.53 (m, 3H), 4.19 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.81 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.23-1.27 (m, 6H)；MS (ESI) *m*/*z*：424.2 ($M+H^+$)。

通用方法 M：鈴木反應及氧化

實施例 **6a**：(*Z*)-3-(1-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)-2-側氧基吲哚啉-5-甲醛



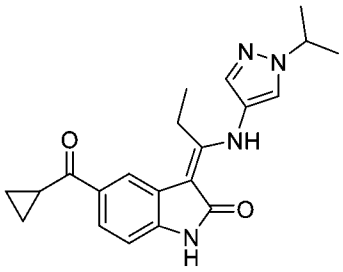
【0451】 在室溫下添加三氟(乙烯基)硼酸鉀(I) (4.3 g，32.0 mmol)及(*Z*)-5-溴-3-(1-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)吲哚啉-2-酮(**C7**，4.0 g，10.6 mmol)於 1,4-二噁烷:水(4:1，45 mL)、K_2CO_3 (4.4 g，32.0 mmol)中之經攪拌溶液，且用氮氣氣球使反應混合物脫氣 20 分鐘。

其後添加 $PdCl_2$(dppf).DCM (0.87 g，1.0 mmol)，且將反應混合物在100℃下攪拌 20 小時。反應混合物經由矽藻土墊過濾且用 EtOAc 洗滌。減壓濃縮濾液，且粗物質經由矽膠管柱層析(40% EtOAc/己烷)純化，獲得呈灰白色固體狀之(*Z*)-3-(1-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)-5-乙烯基吲哚啉-2-酮(5.0 g，73%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.67 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.75 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.24 (br s, 3H)；MS (ESI) *m/z*：323.1 ($M+H^+$)。

【0452】 將(*Z*)-3-(1-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)-5-乙烯基吲哚啉-2-酮(3.0 g，9.3 mmol)於 THF:H_2O (1:1，60 mL)中之溶液在 0℃下用 OsO_4 (1.2 mL，0.19 mmol)進行處理，接著添加 $NaIO_4$ (3.0 g，14.0 mmol)。將反應混合物在 0℃下攪拌 30 分鐘。反應混合物用水(70 mL)處理且用 EtOAc (2×)萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。粗物質經由矽膠管柱層析(70% EtOAc/己烷)純化，獲得呈淺黃色固體狀之(*Z*)-3-(1-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)-2-側氧基吲哚啉-5-甲醛(1.0 g，33%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.70 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (br m, 2H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 2.79 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.05 (t, J = 6.8 Hz, 3H)；MS (ESI) *m/z*：325.0 ($M+H^+$)。

通用方法 N：格林納反應及還原

實施例 **6**：(*Z*)-5-(環丙烷羰基)-3-(1-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)吲哚啉-2-酮



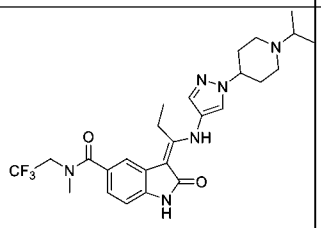
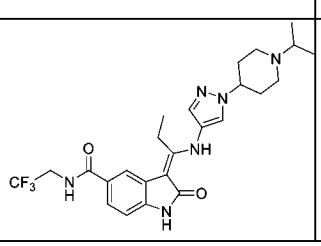
【0453】 將(*Z*)-3-(1-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)-2-側氧基吲哚啉-5-甲醛(**6a**，1.0 g，3.1 mmol)於 THF 中之溶液冷卻至 0℃，且添加 0.5 M 溴化環丙基鎂(49 mL，24 mmol 於 THF 中)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌 4 小時。將反應混合物冷卻至 0℃且用飽和 NH_4Cl 溶液淬滅。用 EtOAc (2×)萃取溶液。合併之有機萃取物用水(2×)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。粗物質經由矽膠管柱層析(EtOAc/己烷)純化，獲得呈灰白色固體狀之(*Z*)-5-(環丙基(羥基)甲基)-3-(1-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)吲哚啉-2-酮(0.5 g，45%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.64 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 2.75 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 8.0 Hz, 6H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.27-0.45 (m, 4H)；MS (ESI) *m/z*：367.2 ($M+H^+$)。

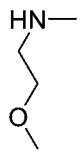
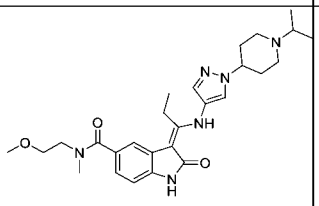
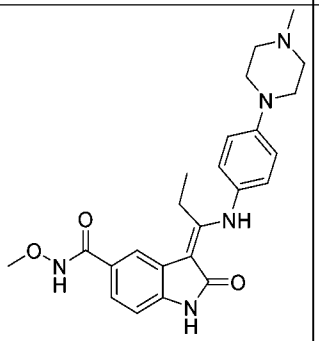
【0454】 將(*Z*)-5-(環丙基(羥基)甲基)-3-(1-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)吲哚啉-2-酮(0.50 g，1.36 mmol)於 DCM 中之溶液冷卻至 0℃，且緩慢添加戴斯-馬丁試劑(1.15 g，1.36 mmol)。將反應混合物在 0℃下攪拌 30 分鐘。反應混合物經由矽藻土墊過濾且用 DCM 洗滌。濾液用水(50 mL)洗滌且經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。粗物質

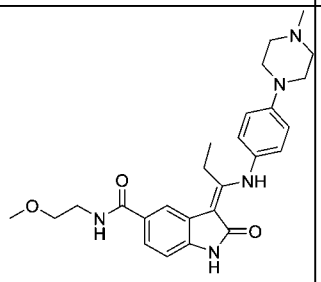
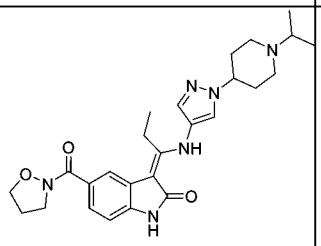
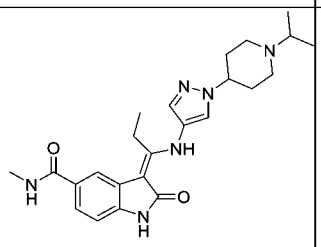
經由矽膠管柱層析(EtOAc/己烷)純化，獲得呈灰白色固體狀之(*Z*)-5-(環丙烷羰基)-3-(1-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)亞丙基)吲哚啉-2-酮(0.040 g，8%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 11.70 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 2.76-2.89 (m, 3H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.98 (m, 4H)；MS (ESI) *m/z*：365.2 (M+H$^+$)。

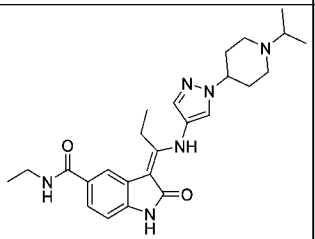
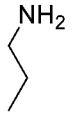
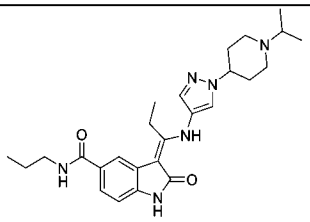
【0455】 使用上文通用方法 H、I、J、K、L、M 及 N，製備表 E 之以下化合物。

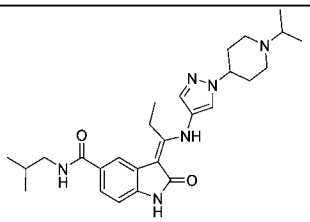
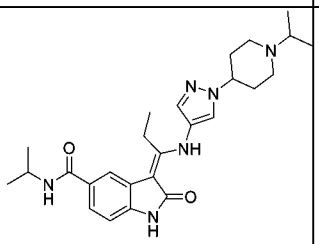
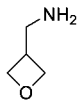
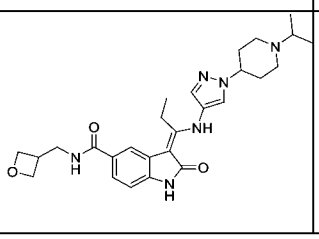
表 E.

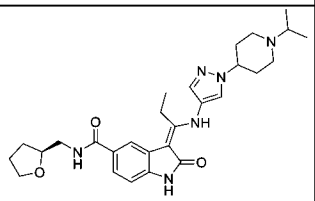
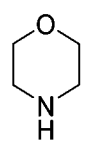
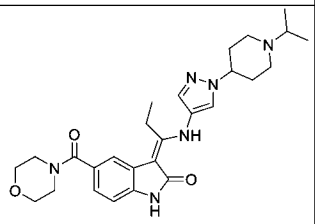
實施例編號	SM	產物	方法	產率(%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6)：δ	MS (m/z：M+H$^+$)
7	C4		I	19	11.71 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 2.71 (q, J = 7.2 Hz, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	519.2
8	C4		I	47	11.71 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.89 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (dd, J	505.2

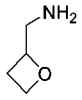
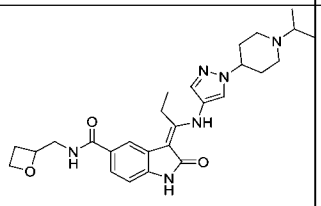
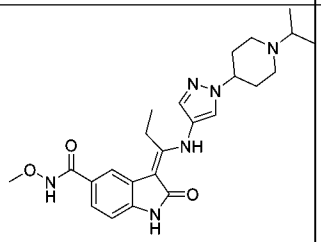
					= 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.03-4.12 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	
9	C4 		I	43	11.69 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.49 (br s, 4H), 3.22 (br s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 2.72 (q, J = 7.2 Hz, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	495.3
10	E2 		H	24	11.98 (s, 1H), 11.55 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.16 (m, 4H), 2.76 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.4 Hz,	436.2

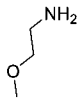
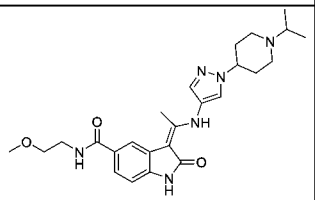
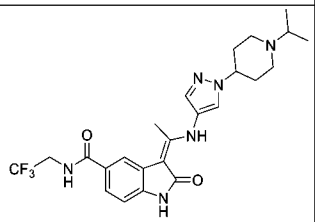
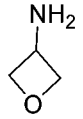
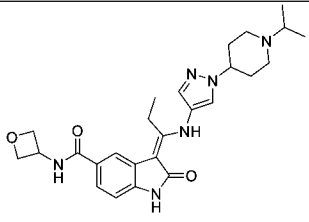
					3H)。	
11	C5 		I	33	11.97 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.34 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.38-3.45 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.17 (m, 4H), 2.77 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	464.2
12	E1 		I	33	11.65 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.87 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.75 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.73 (m, 3H), 2.23 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。	479.2
13	C4 		J	27	11.69 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.42-7.55 (m, 3H), 6.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.69-2.80 (m, 2H), 2.71 (s,	437.2

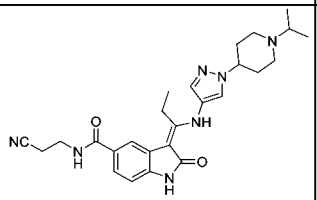
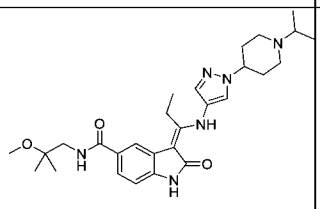
					3H), 2.24 (dd, J = 12.5, 10.5 Hz, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	
14	C4 		J	45	11.69 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	451.4
15	E1 		I	36	11.69 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.28 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.20 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.83-2.91 (m, 2H), 2.79 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.66-2.76 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.83-1.95 (m, 2H), 1.48-1.55 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.98 (d,	

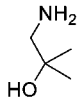
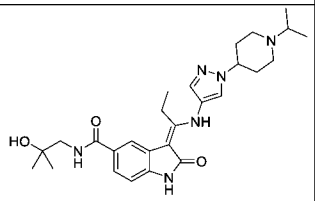
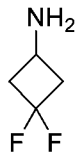
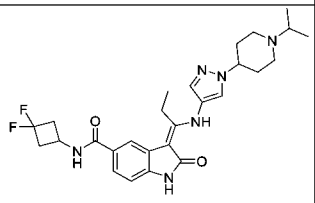
					J = 6.5 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	
16	E1 		I	58	11.69 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.28 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.06 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.80 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.25 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.01 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.78-1.93 (m, 3H), 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。	479.4
17	E1 		I	35	11.67 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.69-2.80 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	465.4
18	E1 		I	40	11.69 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.43 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (s,	493.3

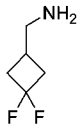
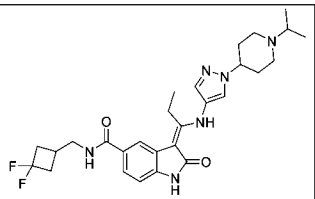
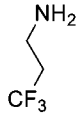
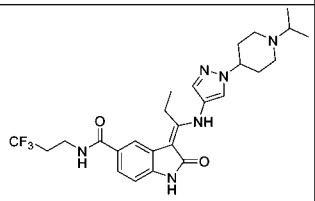
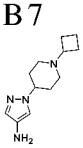
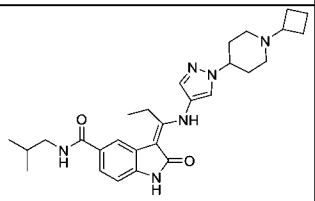
					1H), 7.53 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.34 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.51 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.79 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	
19	E1 		I	38	11.70 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.36 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.25-3.35 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.25 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.74-1.93 (m, 5H), 1.58 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	507.4
20	C4 		J	55	11.69 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.59 (br	493.2

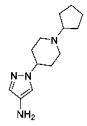
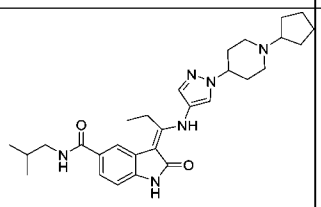
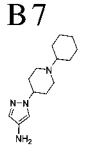
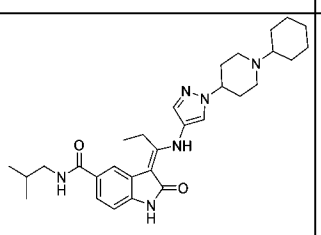
					s, 4H), 3.51 (br s, 4H), 2.87 (m, 2H), 2.69-2.75 (m, 3H), 2.25 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	
21	E1 		I	37	11.70 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.49 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56-7.58 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.81 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	493.3
22	E1 		I	33	11.71 (s, 1H), 11.57 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 2.71-2.81 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.23 (t, J =	453.2

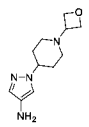
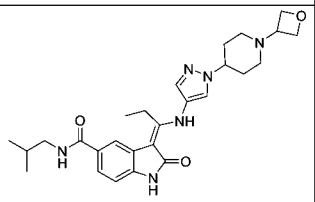
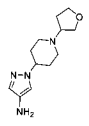
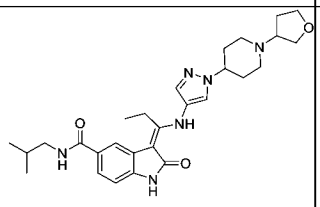
					7.5 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	
23	E1 		I	17	11.82 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.38 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.05-4.10 (m, 1H), 3.38-3.45 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.87 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.25 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.01 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.85-1.92 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	467.4
24	E1 		I	11	11.84 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.91 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.08 (m, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	491.2
25	D3 		L	24	11.69 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.92 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56	479.3

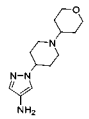
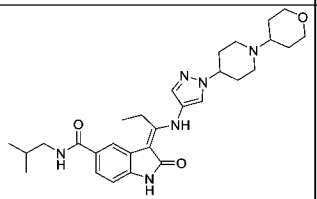
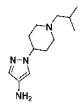
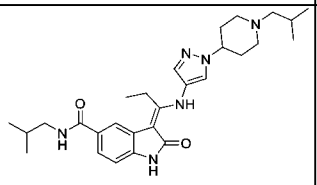
					(s, 1H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.09 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.79 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。	
26	D3 		L	26	11.70 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.47 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.68-2.83 (m, 5H), 2.24 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。	476.2
27	D3 		L	69	11.68 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.30 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.79 (q, J = 7.6 Hz, 2H),	509.4

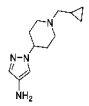
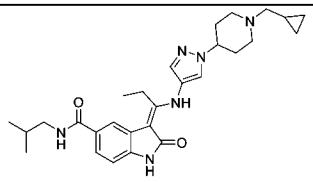
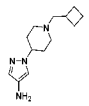
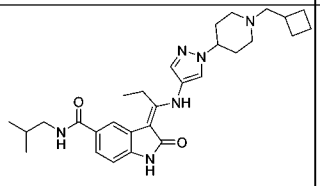
					2.73 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.09 (s, 6H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。	
28	D3 		L	20	11.69 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.61 (s,1H), 4.09 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.79 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.09 (s, 6H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。	495.4
29	D3-Li 鹽 		L (TBTU)	29	11.68 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.63 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.25 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 4.09 (bs, 1H), 3.33 (s, 4H), 2.84-2.98 (m, 2H), 2.66-2.82 (m, 3H), 2.24 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.00 (br s, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。	513.3

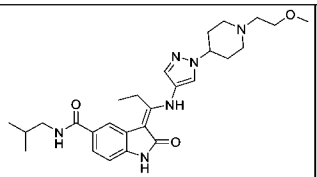
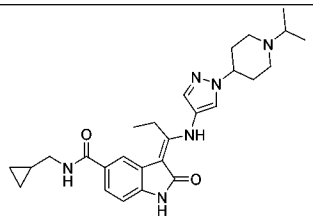
30	D3 		L	23	11.69 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.36 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.79 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.31-2.44 (m, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。	527.2
31	D3 		L (T3P)	46	11.70 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.47 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.69-2.83 (m, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。	519.2
32	B7 		K	24	11.68 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 7.99 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.53	491.3

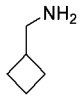
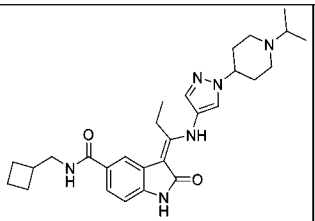
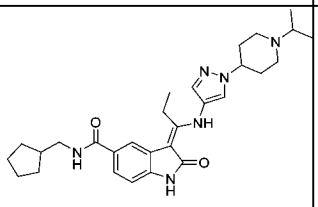
					(s, 1H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.16 (br m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.91 (br m, 2H), 2.84 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.94-2.03 (br m, 8H), 1.77-1.92 (m, 4H), 1.62-1.69 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 在高溫度下。	
33	B7 		K	31	11.70 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.29 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53-7.57 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 4H), 2.80 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.90-2.10 (m, 6H), 1.75-1.89 (m, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 一個 H 在溶劑下。	505.5
34	B7 		K	27	11.69 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.29 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (d, J =8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.06 (dd, J = 6.4. 6.4 Hz, 2H), 2.92 (br m, 2H), 2.81 (q, J = 7.2 Hz, 2H),	519.5

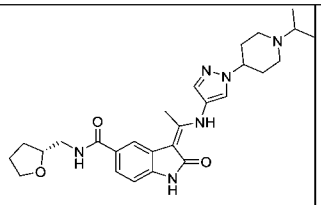
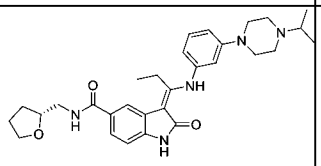
					2.28-2.40 (br m, 3H), 2.00 (br m, 2H), 1.80-1.94 (m, 3H), 1.70-1.80 (br m, 4H), 1.57 (br m, 1H), 1.15-1.25 (m, 7H), 1.03-1.10 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。	
35	B7 		K	24	11.70 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.30 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.17 (br m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.82 (br m, 4H), 1.90-2.08 (m, 6H), 1.79-1.89 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。	493.4
36	B7 		K	25	11.69 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.29 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.75-3.82 (m, 2H), 3.63 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.06 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.89-2.99 (m, 2H), 2.77-2.83 (br m, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.92-	507.3

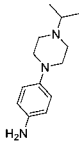
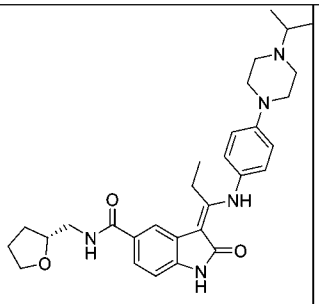
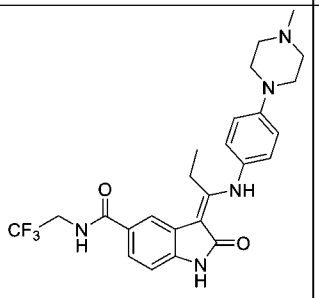
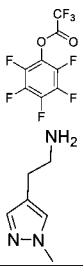
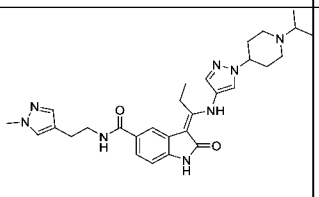
					2.02 (m, 5H), 1.85 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。	
37	B7 		K	24	11.69 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.30 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 14.0, 6.8 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.98 (br m, 2H), 2.10 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.26 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.65-1.73 (br m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。	521.6
38	B7 		K	24	11.70 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.06 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.90 (br d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.81 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06 (br d, J = 7.6 Hz, 2H),	493.5

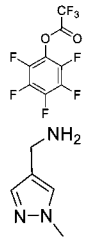
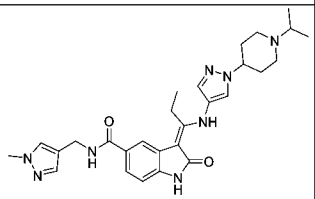
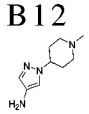
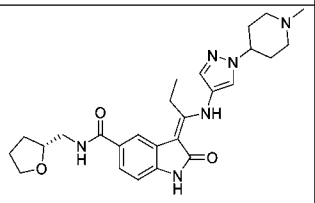
					1.96-2.02 (m, 5H), 1.88-1.95 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.23 (br m, 3H), 0.87 (m, 12H)。	
39	B7 		K	32	11.70 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.30 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.14 (br m, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.81 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.21 (br m, 2H), 2.01-2.08 (br m, 6H), 1.84 (br m, 1H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.85 (br m, 1H), 0.48 (br m, 2H), 0.09 (br m, 2H)。	491.3
40	B7 		K	26	11.69 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.29 (br m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 6.90 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.06 (br t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.88 (br d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.80 (br m, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.90-2.09 (m, 8H), 1.71-1.90 (m, 4H), 1.58-1.69 (m, 2H), 1.23 (br t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。	505.5

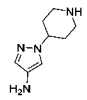
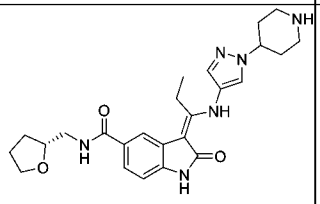
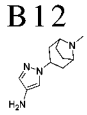
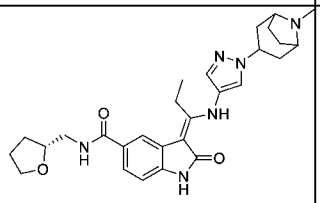
41	B7 		K	24	11.70 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.13 (br m, 1H), 3.45 (br m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.06 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.97 (br m, 2H), 2.80 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.50 (br m, 2H), 2.06-2.19 (br m, 2H), 1.90-2.03 (br m, 4H), 1.83 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。	495.5
42	D3-Li 		L	34	11.69 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.39 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.13 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.79 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.04 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 0.35-0.44 (m, 2H), 0.18-0.24 (m, 2H)。	477.4

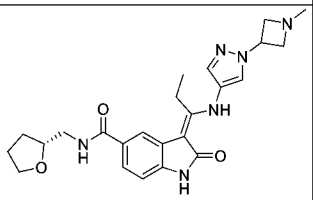
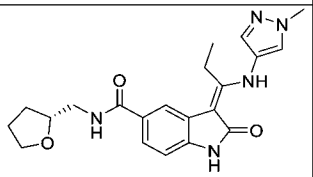
43	D3 		L (T3P)	28	11.69 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.29 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.27 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.79 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 1.76-2.04 (m, 8H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	491.2
44	D3 		L (T3P)	44	11.69 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.32 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.16 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.83-2.91 (m, 2H), 2.79 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.95-2.04 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.23 (t, J = 6.1 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。	505.4

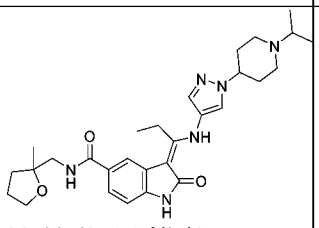
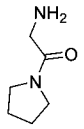
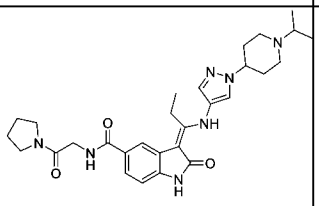
45	D3 		L	47	11.82 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.42 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.61 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 3.29 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.73-1.94 (m, 5H), 1.59 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。	493.3
46	B12 		K	70	12.11 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.39 (br t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.28 (dd (明顯三重峰), J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.70 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.23-3.32 (m, 2H), 3.16 (br m, 4H), 2.77-2.92 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.56 (br m, 4H), 1.73-1.92 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。	518.3

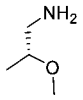
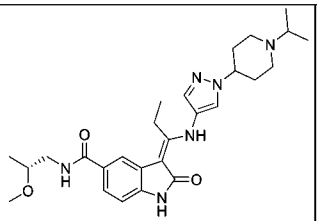
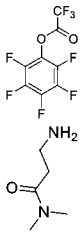
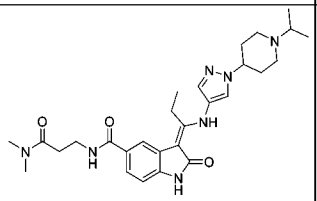
47	B12 		K	81	11.98 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.36 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.77 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.61 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.28-3.32 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.72-2.80 (m, 2H), 2.63-2.69 (m, 1H), 2.58 (m, 4H), 1.76-1.92 (m, 3H), 1.52-1.62 (m, 1H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 5.6 Hz, 6H)。	518.2
48	C5 		I	18	11.98 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.87 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.02-4.09 (m, 2H), 3.17 (m, 4H), 2.78 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	488.2
49	D3 		L	53	11.70 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.40 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz,	531.4

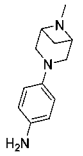
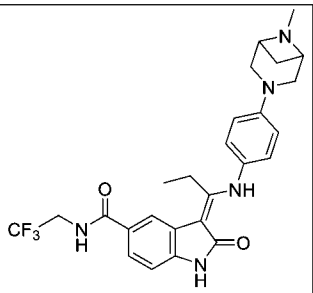
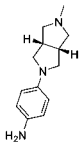
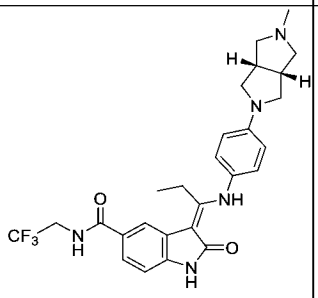
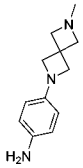
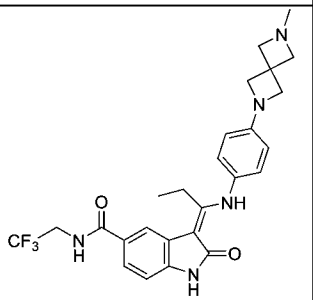
					1H), 7.50 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.36 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.79 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.63 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。	
50	D3 		L	60	11.69 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.68 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.79 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。	517.4
51	B12 		K	38	11.71 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.37 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.16 (br m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.77 (q, J =	479.5

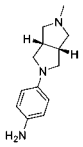
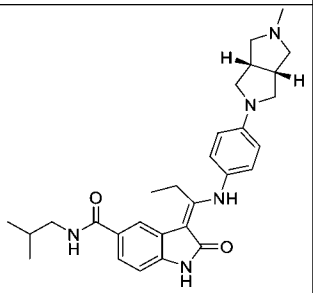
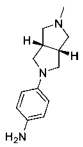
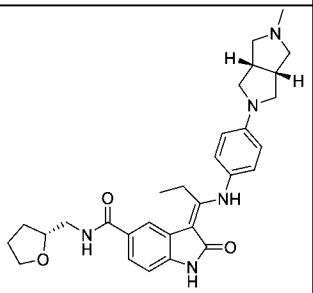
					7.0 Hz, 1H), 3.62 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.26-3.31 (m, 2H), 2.88-3.00 (m, 2H), 2.76-2.85 (m, 2H), 2.29 (br s, 3H), 2.21 (m, 2H), 1.95-2.09 (br m, 4H), 1.75-1.87 (m, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	
52	B12 		K	83	11.70 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.76 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.61 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 3.23-3.33 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.74-2.86 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.71-1.92 (m, 5H), 1.58 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3H), NH 在溶劑峰下。	465.2
53	B12 		K	27	11.67 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.37 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.36 (br m, 1H), 3.98 (br m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.35-3.40 (br m, 2H), 3.25-	505.5

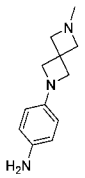
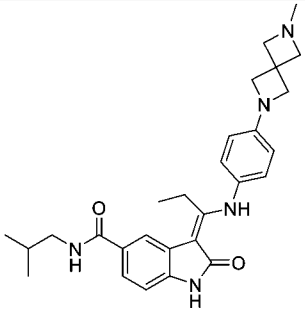
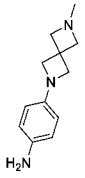
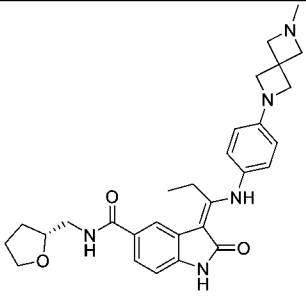
					3.30 (br m, 2H), 3.10-3.20 (br m, 2H), 2.77-2.87 (br m, 2H), 2.26-2.29 (br m, 2H), 2.19 (br s, 3H), 1.75-1.93 (m, 5H), 1.55-1.63 (m, 1H), 1.34-144 (br m, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	
54	B12 		K	32	11.72 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.37 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.76 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.63 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.31 (br m, 1H), 2.81 (br m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.75- 1.95 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	451.4
55	B12 		K	41	11.68 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.38 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.25-3.31 (m, 2H), 2.77-2.86 (m, 2H), 1.75-1.93 (m,	396.4

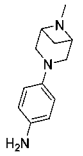
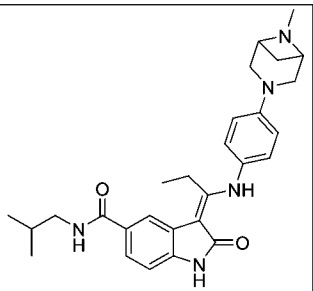
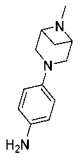
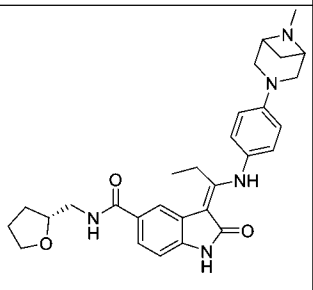
					3H), 1.55-1.63 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	
56	C4 	 純鏡像異構物	J 及掌性分離	5	11.70 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.25 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.10-4.40 (br m, 1H), 3.75 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.10-2.30 (br m, 4H), 1.83-1.92 (m, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.23-1.33 (m, 6H), 1.04-1.22 (m, 7H), 6H 在溶劑峰下。	521.4
57	C4 		J	8	11.71 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.43 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.05-4.20 (br m, 1H), 4.00 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.30 (br m, 4H), 2.92-3.10 (br m, 2H), 2.82 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.43-2.50 (br m, 1H), 2.07-2.19 (br m, 4H), 1.91 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.06-1.14 (br m, 6H)。	534.5

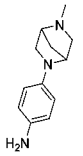
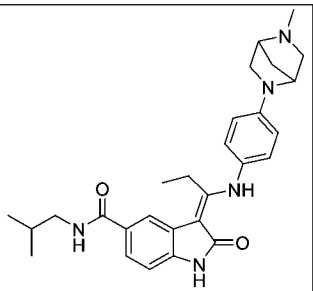
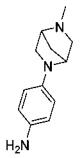
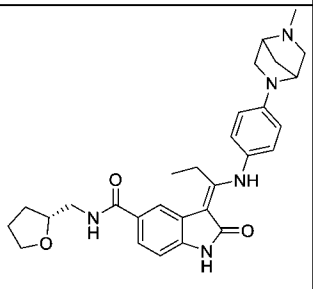
58	C4 		J	43	11.7 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.34 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.10 (br m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.20-3.32 (m, 2H), 2.87 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.81 (br q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.25 (br t, J = 10.0 Hz, 2H), 1.98-2.08 (m, 2H), 1.83-1.96 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.99 (br d, J = 6.4 Hz, 6H)。	495.5
59	D3 		L	30	11.69 (s, 1H), 10.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.43 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.78 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.56 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	522.4

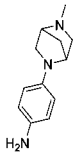
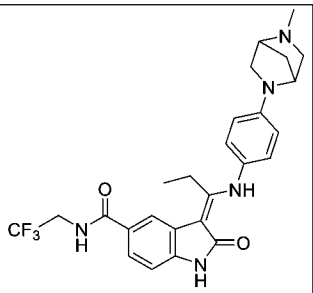
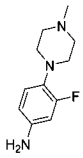
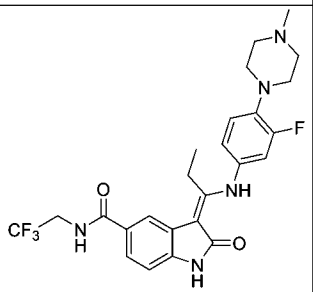
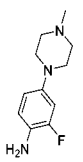
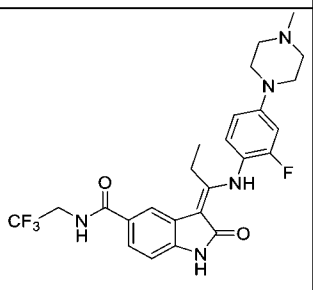
60	B1 		K	30	11.94 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.88 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.02-4.11 (m, 2H), 3.62 (br m, 2H), 3.49 (br m, 2H), 3.32 (br m, 2H), 2.78 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.56 (br m, 1H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H)於吡啶-d_5中。	500.4
61	B1 		K	20	11.94 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.87 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.02-4.11 (m, 2H), 3.36 (m, 4H), 3.18 (br m, 2H), 2.95 (br m, 2H), 2.77 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	514.4
62	B1 		K	17	11.93 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.87 (br t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.8	500.4

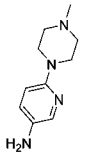
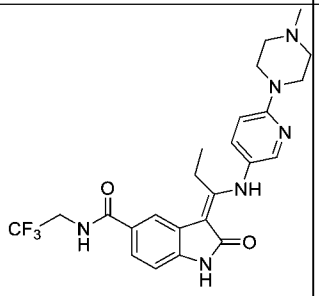
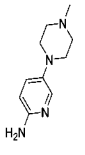
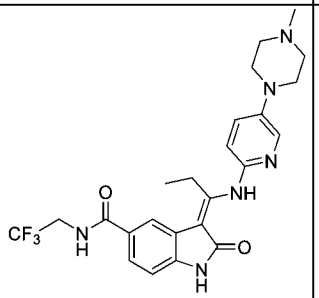
					Hz, 2H), 4.02 - 4.11 (m, 2H), 3.90 (s, 4H), 3.30 (s, 4H), 2.75 (br q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.95 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	
63	B7 		K	24	11.92 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.28 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.12 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 2H), 3.06 (br t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.91 (br m, 2H), 2.76 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.59 (br m, 2H), 2.44 (br m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。	488.2
64	B12 		K	44	7.72(s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.60 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.25-3.35 (m, 4H), 3.12-3.19 (m, 2H), 2.95 (br m, 2H), 2.77 (br m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.72-1.90 (br m, 4H), 1.55 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H)於	516.6

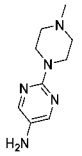
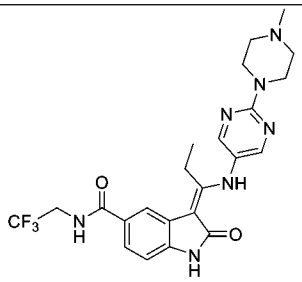
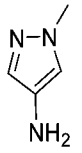
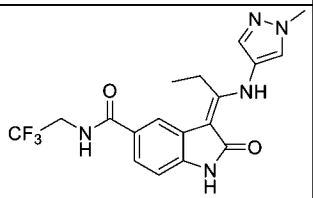
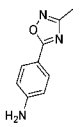
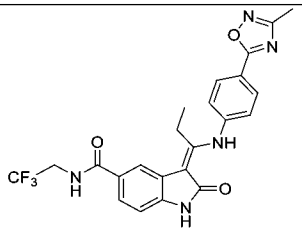
					DMSO-d_6+D_2O 中，3NH 在溶劑峰下。	
65	B7 		K	6	11.94 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.28 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 4H), 3.26 (s, 4H), 3.06 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.73 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。	474.5
66	B12 		K	14	11.91 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.34 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.77 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.26 (s, 4H), 2.72-2.77 (br m, 2H) 2.18 (s, 3H), 1.84-1.92 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.55-1.61 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2H 在溶劑峰下。	502.5

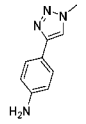
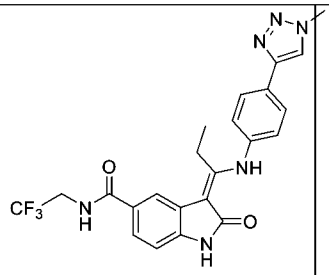
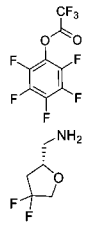
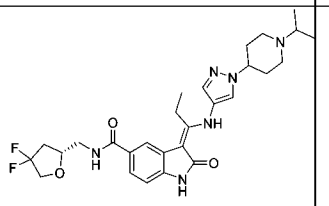
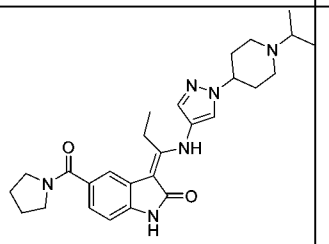
67	B7 		K	20	11.93 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.92 (br m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.72-3.86 (br m, 2H), 3.52-3.61 (br m, 2H), 3.40-3.49 (br m, 2H), 3.06-3.12 (m, 2H), 2.82 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.23-2.30 (br m, 3H), 1.84-1.91 (m, 2H), 1.66 (br m, 1H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 在高溫度下。	474.4
68	B12 		K	19	11.91 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.34 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.0, 1.6 HZ, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.77 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.26 (s, 4H), 2.72-2.77 (br m, 2H) 2.18 (s, 3H), 1.84-1.92 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.55-1.61 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2H 在溶劑峰下。	502.5

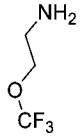
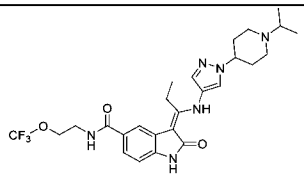
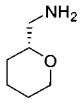
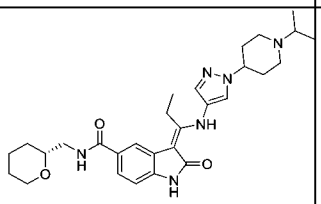
69	B7 		K	25	11.91 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 7.98 (br m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.53 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.38 (br s, 1H), 3.50-3.65 (br m, 1H), 3.37 (br m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.80 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.74 (br m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.81-1.87 (m, 2H), 1.21 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 在高溫度下。	474.4
70	B12 		K	29	11.92 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.36 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.32 (br s, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.42 (br s, 1H), 3.24-3.33 (br m, 4H), 3.16 (m, 1H), 2.74-2.81 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.73-1.92 (m, 5H), 1.58 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	502.5

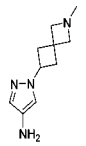
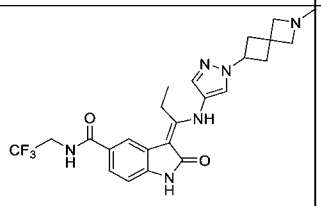
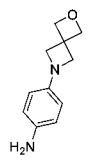
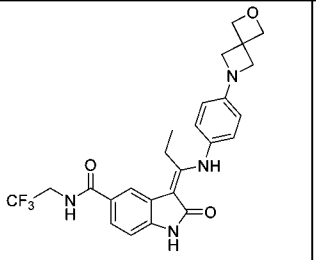
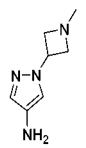
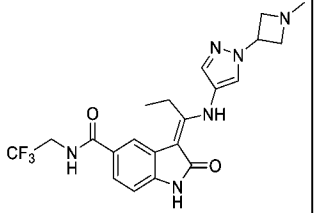
71	B1 		K	29	11.94 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.88 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.33 (br s, 1H) 4.02-4.11 (br m, 2H), 3.45 (br s, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.78 (br q, J = 7.2 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.87 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.75 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H)於吡啶-d_5中。	500.4
72	B1 		K	36	12.03 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.90 (br t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 13.2 Hz, 1H) 7.09 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.03-4.12 (m, 2H), 3.05 (br m, 4H), 2.83 (br q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 4H 在溶劑峰下。	506.4
73	B1 		K	25	11.66 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.92-6.97 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz,	506.5

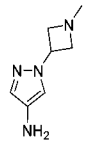
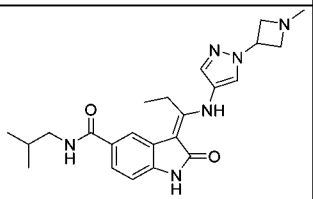
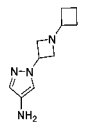
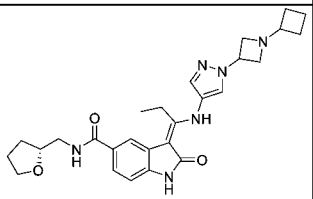
					1H), 4.07 (m, 2H), 3.22 (br m, 4H), 2.73 (br q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.44 (br m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 一個 NH 在溶劑峰下。	
74	B1 		K	56	11.82 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.90 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.47-3.59 (m, 4H), 2.75 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.41 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	489.2
75	B1 		K	28	12.58 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.92 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.02-4.12 (m, 2H), 3.27 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.18-3.23 (m, 4H), 2.44-2.48 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	489.2

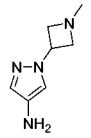
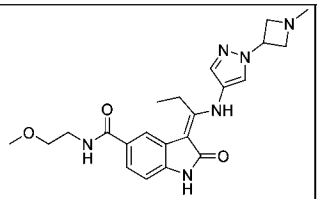
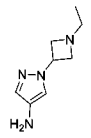
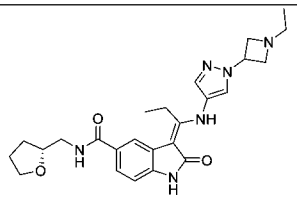
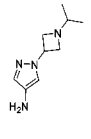
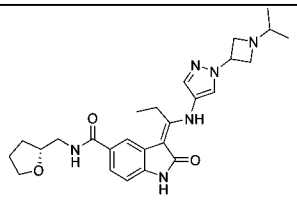
76	B1 		K	53	11.64 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.92 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.80 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.76 (dd, J = 6.1, 4.0 Hz, 4H), 2.73 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	490.2
77	B1 		K	45	11.70 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.90 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.82 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	394.2
78	B1 		K	4	12.46 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.95 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.02 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	472.3

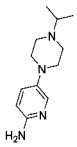
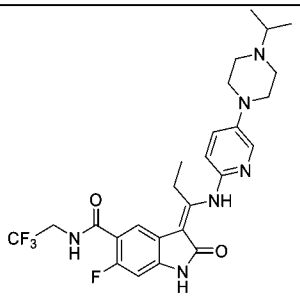
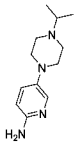
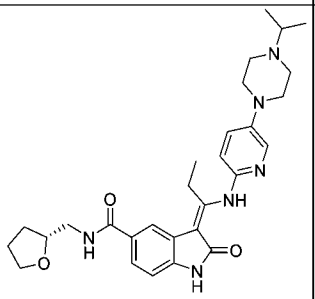
79	B1 		K	6	12.25 (br s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.91 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.06 (m, 2H), 2.91 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	471.2
80	D3 		L	43	11.71 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54-7.58 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.00-4.17 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.50 (dt, J = 13.7, 6.0 Hz, 1H), 3.42 (dt, J = 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.85-2.92 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.25 (m, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	543.4
81	C4 		I	54	11.67 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.45 (m,	477.4

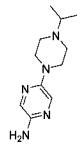
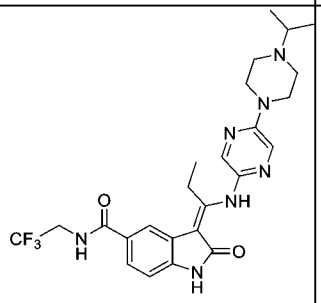
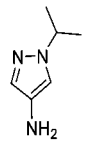
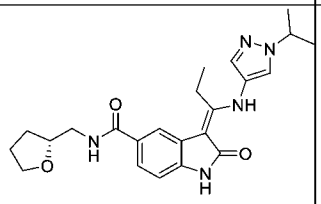
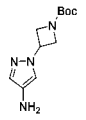
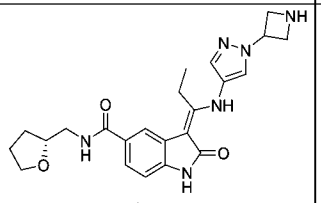
					4H), 2.86 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.72 (q, J = 7.6 Hz, 3H), 2.24 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 6H), 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	
82	D3 		L (T3P)	23	11.72 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.57 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53-7.62 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.11 (br s, 1H), 3.56 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 2.88 (br s, 2H), 2.81 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.74 (br s, 1H), 2.26 (br s, 2H), 1.82-2.10 (m, 4H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.90-1.08 (br s, 6H)。	535.2
83	C4 		I	39	11.70 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.34 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.11 (br s, 1H), 3.86 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.28-3.35 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 2H), 2.88 (br s, 1H), 2.76-2.84 (m, 3H), 2.26 (br m, 2H), 2.03 (br m,	521.4

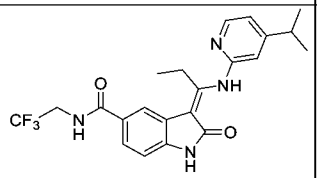
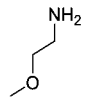
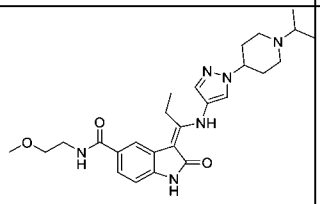
					2H), 1.92 (br m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.40-1.49 (m, 3H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.00 (br s, 6H)。	
84	B1 		K	53	11.72 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.90 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.04-4.11 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.81 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.56 (dt, J = 8.5, 2.3 Hz, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	489.2
85	B1 		K	56	11.93 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.88 (br t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.72 (s, 4H), 4.06 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 4.02 (s, 4H), 3.39 (m, 1H), 2.72-2.79 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	487.4
86	B1 		K	60	11.74 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.90 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J =	

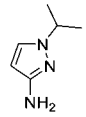
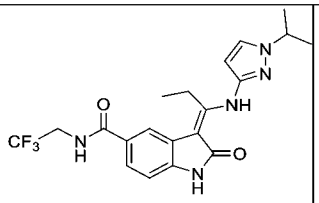
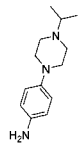
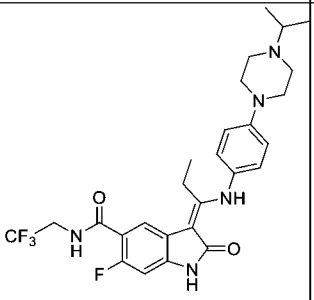
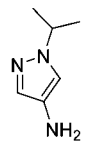
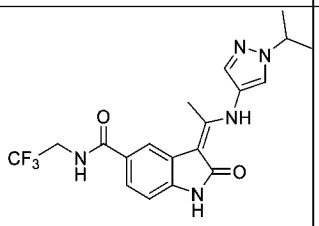
					8.2 Hz, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.04-4.11 (m, 2H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.82 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	
87	B7 		K	14	11.72 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.30 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 2H), 3.38-3.45 (m, 2H), 3.07 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.82 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。	423.2
88	B12 		K	24	11.73 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.37 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.58-3.70 (m, 3H), 3.48 (br s, 2H), 2.74-2.90 (m, 2H), 1.75-2.00 (m, 8H), 1.56-1.74 (m, 3H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	491.2

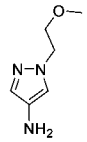
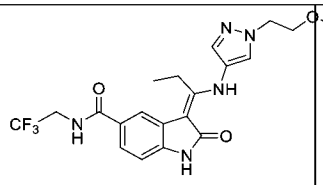
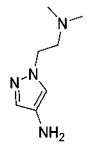
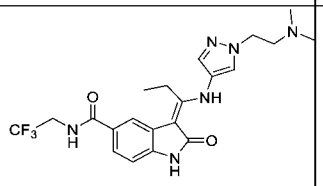
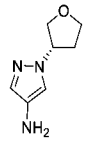
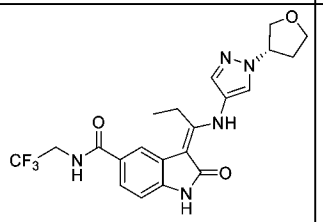
89	B11 		K	48	11.73 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.37 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.72-3.76 (m, 2H), 3.43 (m, 6H), 3.27 (s, 3H), 2.82 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	425.2
90	B12 		K	19	11.73 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.37 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.70 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.34-3.40 (m, 2H), 2.76-2.88 (m, 2H), 1.75-1.93 (m, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	465.2
91	B12 		K	37	11.73 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.37 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.91 (m, 1H), 3.98 (m,	479.2

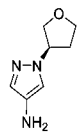
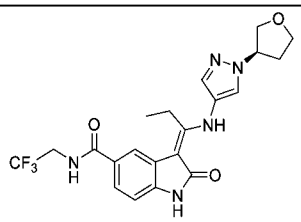
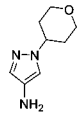
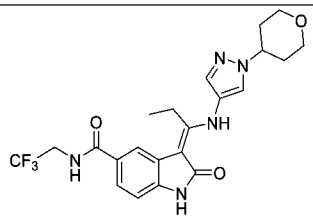
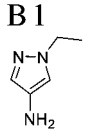
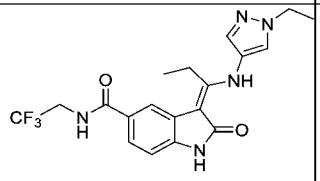
					1H), 3.78 (m, 1H), 3.60-3.68 (m, 3H), 2.77-2.87 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 1.76-1.93 (m, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.1 Hz, 6H)。	
92	B13 		K	10	12.40 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.63 (q, J = 6.0, 1H), 8.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.16-3.21 (m, 6H), 2.68 (m, 1H), 2.56 (m, 4H), 1.37 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。	535.5
93	B12 		K	25	12.56 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.39 (br t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.26-3.32 (br m, 4H), 3.17 (br m, 4H), 2.70 (m, 1H), 2.58 (br m, 4H), 1.76-1.92 (m, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.37 (t, J =	519.3

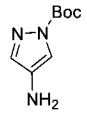
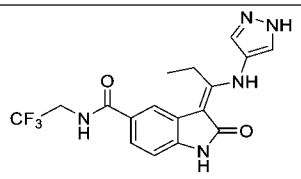
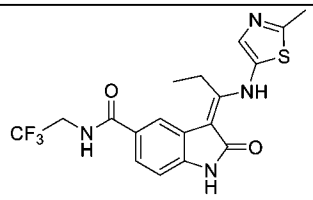
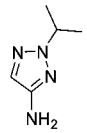
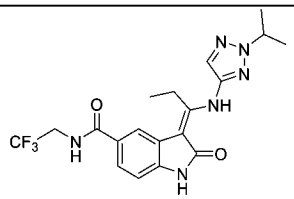
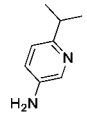
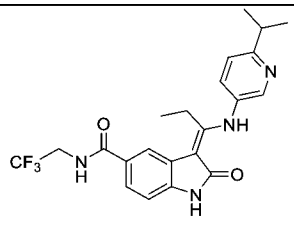
					7.2 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。	
94	B1 		K	10	12.44 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.92 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.53 (br s, 4H), 3.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.55 (m, 4H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。	518.4
95	B12 		K	33	11.71 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.35 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.77-2.86 (m, 2H), 1.75-1.93 (m, 3H), 1.59 (m, 1H) 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	424.2
96	B12 	 HOOH 鹽	K 及 HCOOH	18	11.74 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.38 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.26	437.2

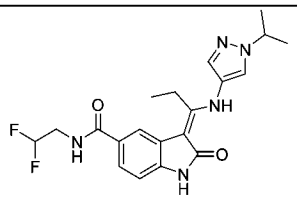
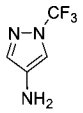
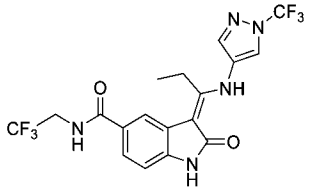
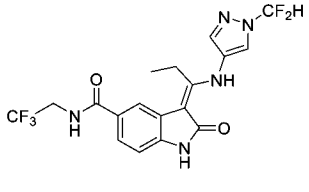
					(m, 1H), 4.06 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.89-4.02 (m, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.25-3.37 (m, 2H), 2.77-2.88 (m, 2H), 1.73-1.95 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	
97	B1 		K	11	12.70 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.95 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.96-7.00 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.44 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.94 (m, 1H), 1.42 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。	433.2
98	C4 		I	35	11.70 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.35 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.10 (br m, 1H), 3.38-3.45 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.87 (br m, 2H), 2.78 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.74 (br s, 1H), 2.25 (br m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。	481.3

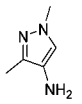
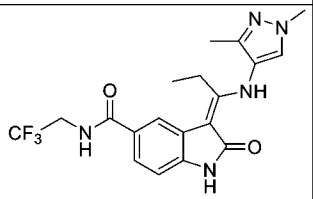
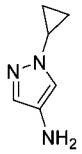
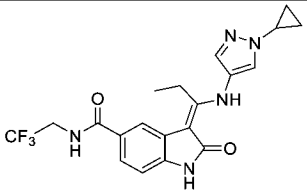
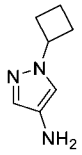
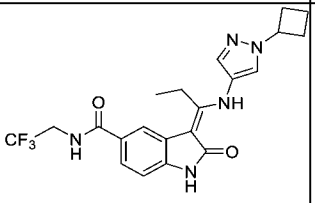
99	B1 		K	9	12.31 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.92 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.08 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	422.2
100	B13 		K	36	11.82 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.58 (dd, J =10.4, 6.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.02-4.11 (m, 2H), 3.16 (br m, 4H), 2.69 (m, 2H), 2.58 (br m, 4H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 一個 NH 在溶劑峰下。	534.2
101	B1 		K	21	11.85 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.92 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H),7.56 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.03-4.12 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。	408.3

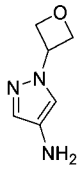
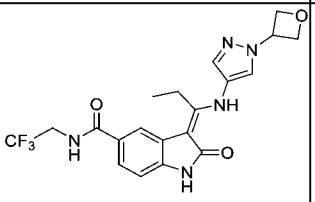
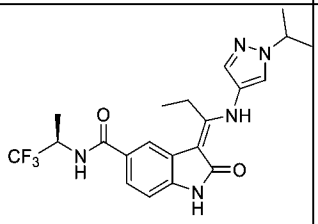
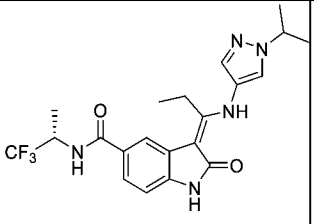
102	B1 		K	10	11.71 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.89 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.03-4.12 (m, 2H), 3.70 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.82 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	438.2
103	B1 		K	10	11.71 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.88 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.6 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.03-4.09 (m, 2H), 2.81 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	451.3
104	B1 		K	14	11.73 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.90 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.03-4.12 (m, 2H), 3.95-4.00 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.82(m, 1H), 2.83 (q, J = 7.6 Hz, 2H),	450.3

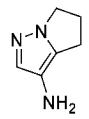
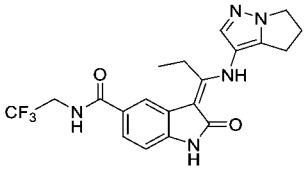
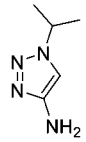
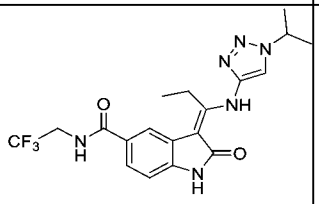
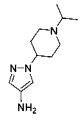
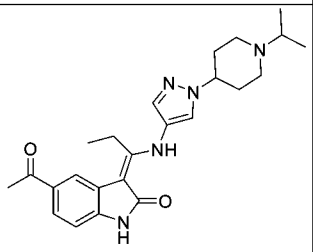
					2.27-2.33 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	
105	B1 		K	18	11.73 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.90 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.03-4.12 (m, 2H), 3.95-4.00 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.83 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.27-2.33 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	450.3
106	B1 		K	12	11.73 (s, 1H), 10.87 (s, 1H),8.90 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H),7.80 (s, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.03-4.12 (m, 2H), 3.94-3.99 (m, 2H), 3.43-3.50 (m, 2H), 2.82 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.90-2.00 (m, 4H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	464.2
107	B1 		K	38	11.72 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.88 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.03-	408.3

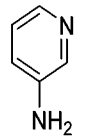
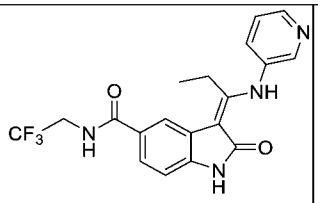
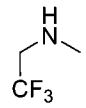
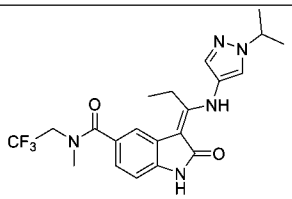
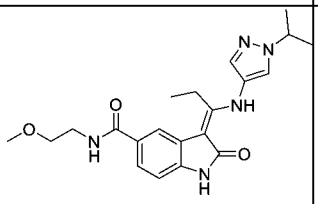
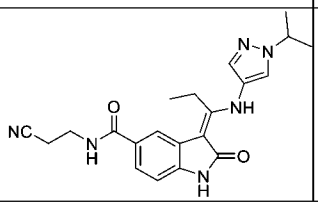
					4.09 (m, 2H), 2.83 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.39 (t , J = 7.2 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	
108	B1 		K	48	13.05 (s, 1H), 11.70 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.89 (br m, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.61 (br m, 2H), 6.94 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.07 (br m, 2H), 2.81 (br m, 2H), 1.22 (br m, 3H)。	380.2
109	B1 		K	8	7.91 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.06-4.13 (m, 2H), 2.93 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H)於甲醇-d_4中, 3NH在溶劑峰下。	450.2
110	B1 		K	8	12.34 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.93 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.03 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.32 (t , J = 7.6 Hz, 3H)。	423.3
111	B1 		K	16	12.09 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.92 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74	433.3

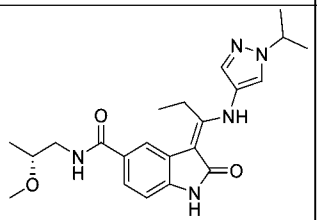
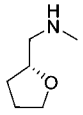
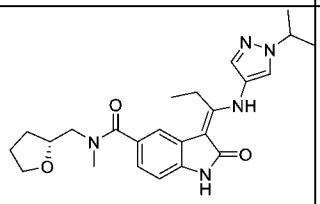
					(dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.03-4.12 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.82 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	
112	C7 		I	33	11.73 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.71 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.12 (tt, J = 56.3, 4.2 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 2.82 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	404.2
113	B1 		K	59	11.76 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.94 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.08 (m, 2H), 2.86 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	448.2
114	B1 		K	76	11.76 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.92 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83 (t, J = 59.0 Hz, 1H),	430.2

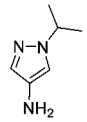
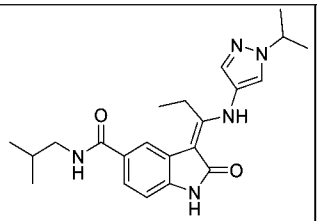
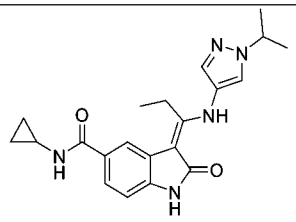
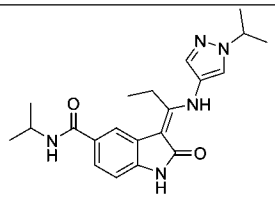
					7.82 (s, H), 7.64 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.08 (m, 2H), 2.84 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	
115	B1 		K	79	11.61 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.90 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.03-4.13 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.78 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	408.2
116	B1 		K	37	11.69 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.91 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 2.82 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.05-1.12 (m, 2H), 0.95-1.01 (m, 2H)。	420.0
117	B1 		K	73	11.73 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.90 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 2.82 (q, J = 7.5	434.2

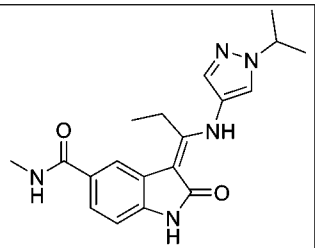
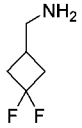
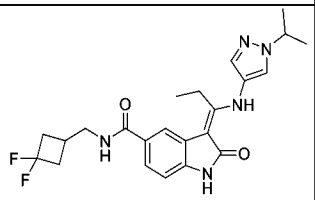
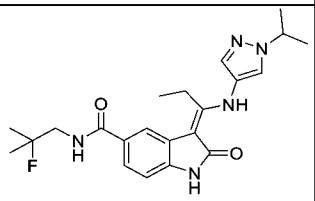
					Hz, 2H), 2.35-2.44 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	
118	B1 		K	81	11.75 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.90 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.59 (m, 1H), 4.89-4.97 (m, 4H), 4.08 (m, 2H), 2.83 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	436.2
119	C7 		I	11	11.71 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 2.81 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 6.5, Hz, 6H), 1.36 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	436.2
120	C7 		I	6	11.71 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 2.81 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.44 (d,	436.2

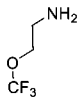
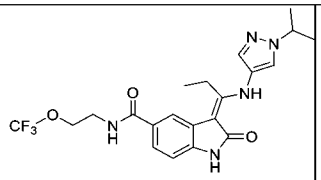
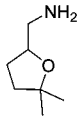
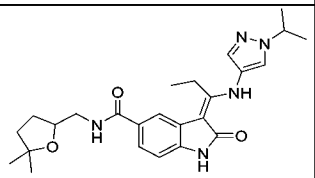
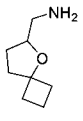
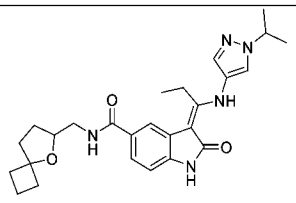
					J = 6.7 Hz, 6H), 1.36 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	
121	B1 		K	74	11.43 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.83 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.97-4.08 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.73 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.51 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	420.2
122	B1 		K	47	12.25 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.95 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 2.98 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	423.2
123	B15 		K	60	11.65 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.70-2.79 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	422.3

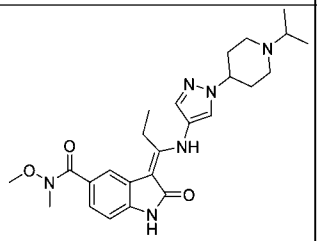
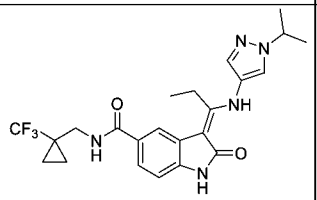
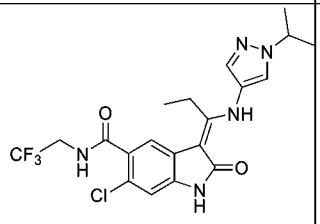
124	B1 		K	65	12.14 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.96 (br t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.60 (br s 1H), 8.54 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.80-7.87 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (br t, J = 4.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.08 (m, 2H), 2.85 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。	391.2
125	D1 		L (EDC)	51	11.74 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.74 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	436.2
126	C7 		J	19	11.71 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.36 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.53-7.57 (m , 2H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.81 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 6.8 HZ, 6H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	398.3
127	C7 		J	17	11.72 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.67 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.77 (s,	393.4

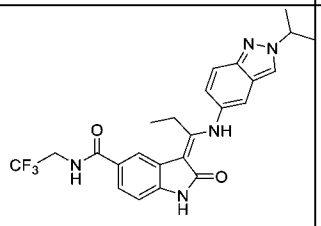
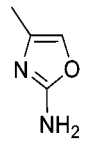
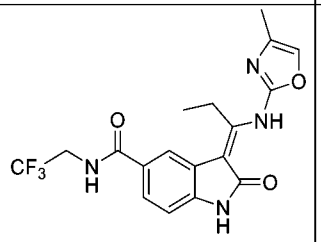
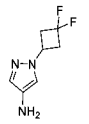
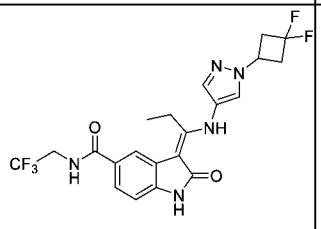
					1H), 7.55 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.47 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.76-2.84 (m, 4H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	
128	C7 		J	17	11.71 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.33 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.82 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。	412.3
129	C7 		J	44	11.70 (S, 1H), 10.72 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.05 (br m, 1H), 3.75 (br m, 1H), 3.61 (br m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.71 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.60-2.00 (br m, 4H), 1.42 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	438.2

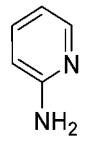
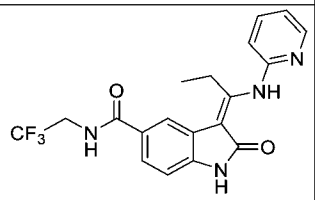
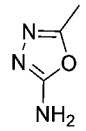
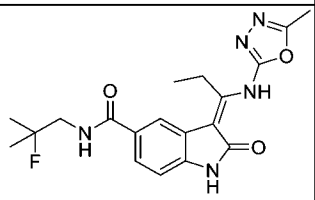
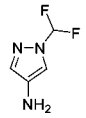
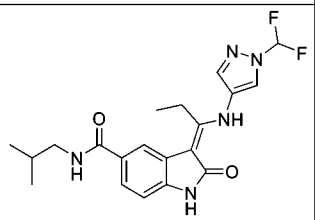
130	B7 		K	33	11.71 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.28 (br t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.53 (br m, 2H), 6.90 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.07 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.82 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。	396.4
131	C7 		J	9	11.70 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.25 (br d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 2.77-2.83 (m, 3H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.63-0.69 (m, 2H), 0.53-0.55 (m, 2H)。	380.4
132	C7 		J	18	11.69 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 2.79 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。	382.3

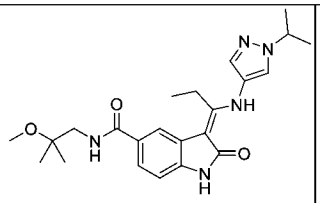
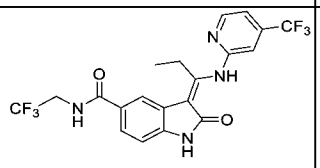
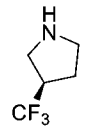
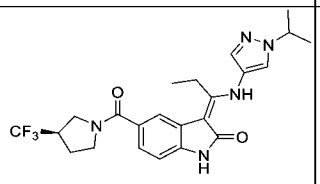
133	C7 MeN H_2		J	5	11.72 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.24 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 2.82 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.76 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	354.3
134	C7 		I	14	11.72 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.47 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.38 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.81 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.56-2.66 (m, 2H), 2.31-2.45 (m, 3H), 1.44 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	444.2
135	C7 		I	47	11.73 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.46 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 2.84 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 7.6 Hz, 6H), 1.33 (d, J = 20.0 Hz, 6H), 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	414.2

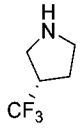
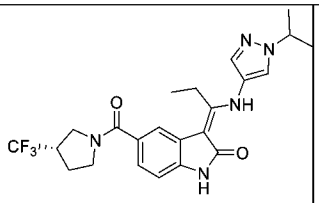
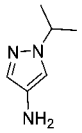
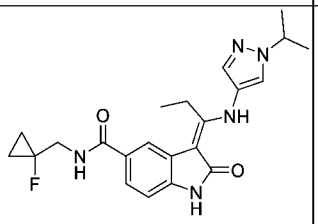
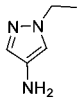
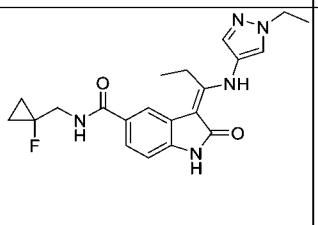
136	D1 		L	32	11.73 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.57 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53-7.58 (m, 2H), 6.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.19 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.56 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 2.82 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 6.7, 6H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	452.2
137	C7 		I	13	11.72 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.32 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.63-1.76 (m, 3H), 1.44 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H)。	452.2
138	C7 		I	23	11.73 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.32 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.52-7.63 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.03-2.22 (m,	464.2

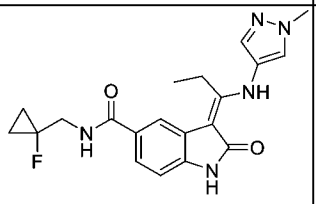
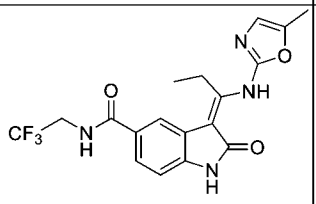
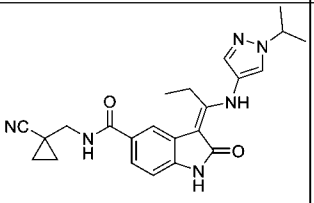
					2H), 1.80-1.97 (m, 5H), 1.52-1.70 (m, 2H), 1.38-1.51 (m, 7H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	
139	C4 		I	5	11.66 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (br m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 2.73 (q, J = 7.2 Hz, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。	467.2
140	D1 		L	58	11.72 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.42 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.60 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.82 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.87-0.96 (m, 4H)。	462.2
141	B14 		K	80	11.70 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.96 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.00-4.10	456

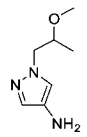
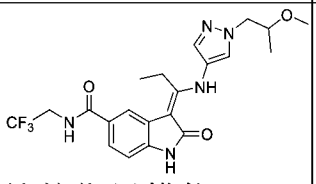
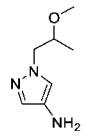
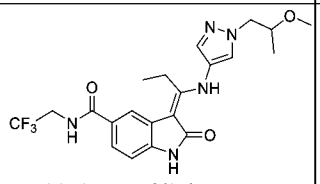
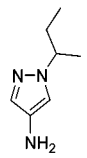
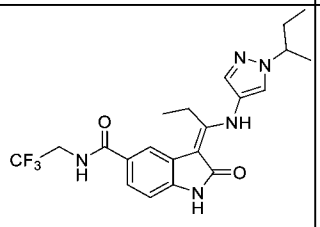
					(m, 2H), 2.73 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	
142	B1 		K	40	12.14 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.90 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 2.84 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.57 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	472.2
143	B1 		K	15	13.06 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 9.00 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.42 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	395.2
144	B1 		K	54	11.75 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.91 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.12-3.21 (m, 4H), 2.83 (q, J = 7.2 Hz, 2H),	470.1

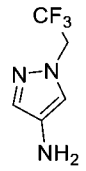
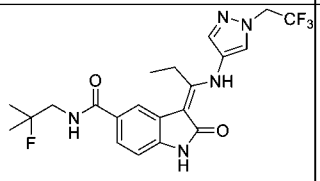
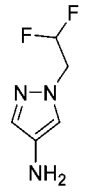
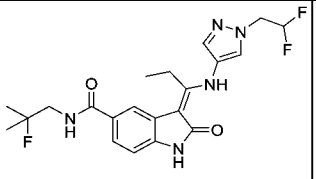
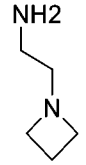
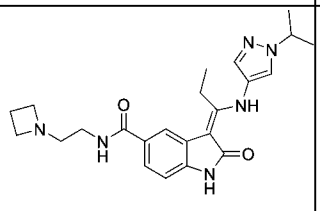
					1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	
145	B1 		K	38	12.74 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.98 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.45 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	391.2
146	B10 		K	62	13.10 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 8.59 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 20.1, 6.2 Hz, 2H), 3.37 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 20.0 Hz, 6H)。	388.2
147	B7 		K	14	11.74 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (t, J = 58.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.08 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.84 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。	404.2

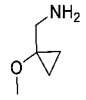
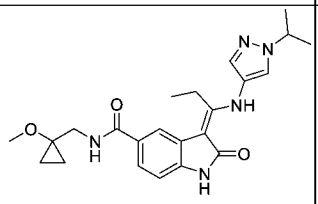
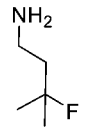
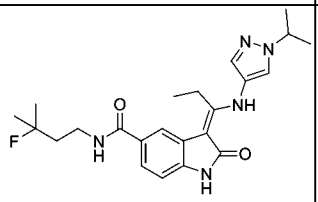
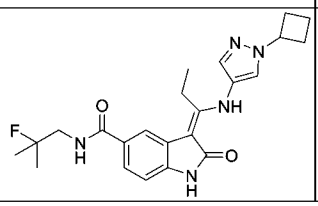
148	C7 		J	36	11.70 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.06 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.80 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10 (s, 6H)。	426.2
149	B1 		K	8	12.80 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 8.98 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.6 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.99-4.14 (m, 2H) , 3.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	458.1
150	D1 		L	70	11.71 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.53-3.68 (br m, 3H), 3.29 (br m, 1H), 2.68-2.81 (m, 2H), 2.17 (br m, 1H), 1.99 (br m, 1H), 1.43 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	462.2

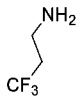
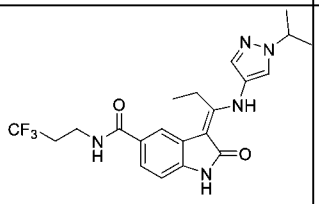
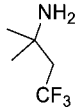
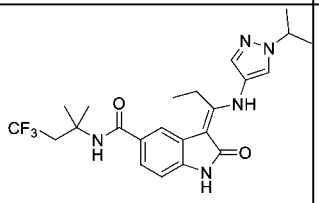
151	D1 		L	19	11.71 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.53-3.67 (br m, 3H), 3.29 (br m, 1H), 2.68-2.80 (m, 2H), 2.17 (br m, 1H), 1.99 (br m, 1H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	462.2
152	B9 		K	49	11.72 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.62 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.93 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 20.4, 5.8 Hz, 2H), 2.82 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.93-1.02 (m, 2H), 0.77-0.84 (m, 2H)。	412.2
153	B9 		K	44	11.71 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.62 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 20.4, 5.8 Hz, 2H), 2.82 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.39	398.2

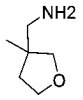
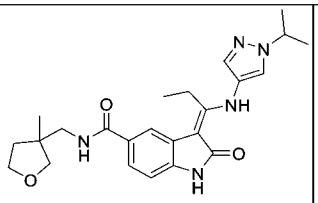
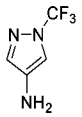
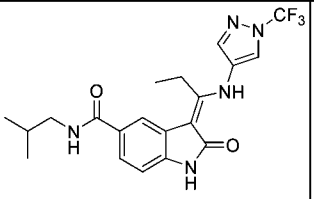
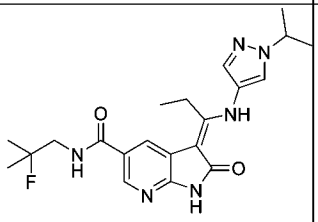
					(m, 3H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.93-1.02 (m, 2H), 0.77-0.83 (m, 2H)。	
154	B9 		K	59	11.69 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.62 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.70 (dd, J = 20.4, 5.8 Hz, 2H), 2.82 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.93-1.02 (m, 2H), 0.77-0.84 (m, 2H)。	384.2
155	B1 		K	5	13.04 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 8.99 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.41 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	395.2
156	D1 		L	65	11.73 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.71 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.43 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.82 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 6.7, 6H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H),	419.2

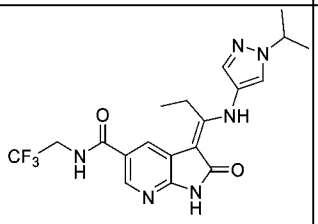
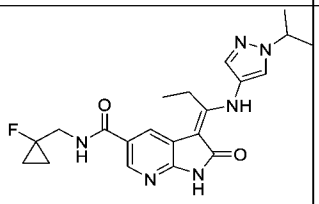
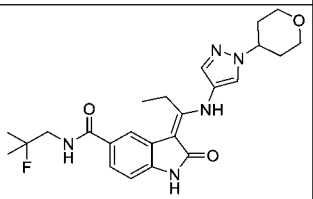
					1.10-1.22 (m, 4H)。	
157	B1 	 純鏡像異構物	K	11	11.69 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.90 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (s, 1H),7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.03-4.17 (m, 4H), 3.69 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.82 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.22 (t, J =7.2 Hz,3H), 1.06 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。	452.1
158	B1 	 純鏡像異構物	K	12	11.69 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.90 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (s, 1H),7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.03-4.17 (m, 4H), 3.69 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.82 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.22 (t, J =7.2 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。	452.2
159	B1 		K	20	11.71 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.89 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.03-4.12 (m, 2H), 2.81 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.71-1.85 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.4	436.4

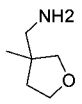
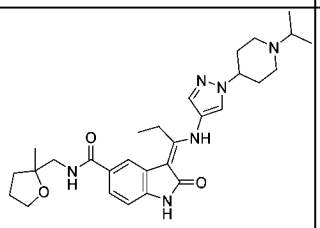
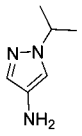
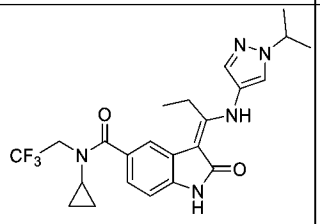
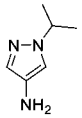
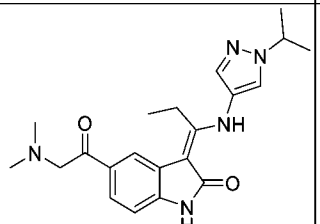
					Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.73 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	
160	B10 		K	49	11.71 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.46 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.16 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 3.48 (dd, J = 19.9, 6.2 Hz, 2H), 2.82 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.32 (d, J = 20.0 Hz, 6H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	454.2
161	B10 		K	84	11.72 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.46 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.40 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.65 (dt, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.50 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.46 (br s, 1H), 2.83 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.32 (d, J = 20.0 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	436.2
162	C7 		J	3	11.71 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.22 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.50 (m,	423.2

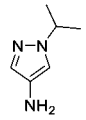
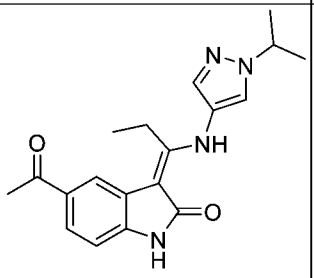
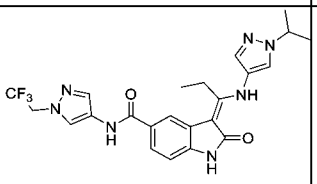
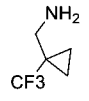
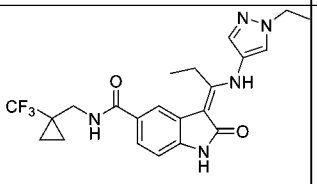
					1H), 3.31 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.11 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 2.81 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.94 (m, 2H) , 1.42 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	
163	C7 		I	50	11.71 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.33 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.52 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.82 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 7.6, 3H), 0.60-0.69 (m, 4H)。	424.2
164	C7 		I	27	11.72 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.32 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.82 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.83-1.93 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.37 (d, J = 20.0 Hz, 6H), 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	428.2
165	C9 		J	26	11.71 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.46 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.78 (s,	426.3

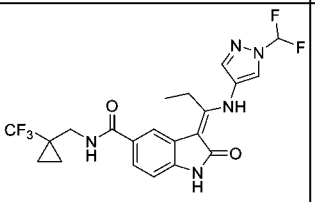
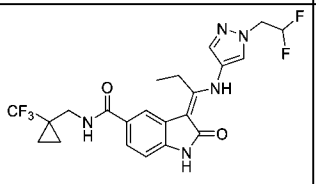
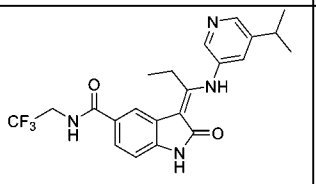
					1H), 7.59 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.47 (dd, J = 20.0, 6.4 Hz, 1H), 2.83 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.35-2.43 (m, 4H), 1.73-1.82 (m, 2H), 1.31 (d, J = 21.6 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	
166	C7 		J	27	11.72 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.46-3.51 (m, 2H), 2.82 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.66 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	436.2
167	C7 		J	10	11.68 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 2.91 (q, J = 11.6 Hz, 2H), 2.78 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	464.3

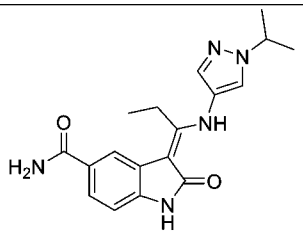
168	C7 		J	25	11.70 (s, 1H), 10.79 (s, 1 H), 8.32 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.69-3.80 (m, 2H), 3.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.20-3.26 (m, 2H), 2.80 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H)。	438.2
169	B7 		K (DBU)	13	11.74 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.34 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.08 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.86 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。	422.2
170	C10 		I	9	11.63 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 8.64 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.49 (dd, J = 20.2, 6.2 Hz, 2H), 2.80 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.44	415.2

					(d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.33 (d, J = 20.0 Hz, 6H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	
171	C10 		I	5	11.64 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 9.08 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 2.80 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	423.2
172	C10 		I	4	11.63 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 8.82 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 20.9, 5.8 Hz, 2H), 2.80 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 6.7, 6H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.95-1.06 (m, 2H), 0.79-0.85 (m, 2H)。	413.2
173	C11 		J	41	11.71 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.46 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.44-3.50 (m, 4H), 2.81 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.93-1.99 (m, 4H), 1.33 (d, J =	456.2

					21.6 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	
174	C4 	 外消旋混合物	J	17	11.70 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.24 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.70-3.79 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.81-2.88 (m, 2H), 2.66-2.80 (m, 3H), 2.28 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.81-1.90 (m, 5H), 1.53 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。	521.3
175	B8 		K	18	11.68 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.22 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.31 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.70 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.61 (m, 2H), 0.49 (m, 2H)。	462.2
176	B16 		K	15	11.65 (s, 1H), 10.94 (br s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.75 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.66 (s,	382.2

					2H), 2.79 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 5.6 Hz, 3H)。	
177	B17 		K 及哌啶	73	11.68 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 2.79 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	339.2
178	C7 		J	10	11.73 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.51 (m, 1H), 2.83 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	488.4
179	C12 		J	53	11.70 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.42 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.15 (q, J =7.2 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.82 (q,	448.2

					J = 7.6 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.89 (m, 4H)。	
180	C13 		J	37	11.73 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (t, J = 59.2 Hz, 1H), 776 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.84 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.85-0.94 (m, 4H)。	470.2
181	C14 		J	50	11.71 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.42 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.40 (tt, J = 54.4, 4.0 Hz, 1H), 4.65 (dt, J = 15.2, 3.6 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.82 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.87-0.94 (m, 4H)。	484.3
182	B1 		K	44	12.11 (S, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.93 (s, J = 6.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.64 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.97	433.2

					(d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.03-4.12 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.84 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	
183	C7		J	1	11.71 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.11 (br, s, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 2.81 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	340.1

ULK1 (SEQ. ID NO: 1)之生物化學分析

【0456】使用連續地監測 ATP 水解依賴型 NADH 氧化之偶合丙酮酸激酶/乳酸去氫酶分析以光譜方式測定 ULK1 激酶之活性(例如 Schindler 等人 Science (2000) 289: 1938-1942)。在 384 孔盤(100 μL 最終體積)中使用含 0.1 nM ULK1 (來自 Beryllium)、0.075 mM 肽受質 (YANWLAASIYLDGKKK (SEQ ID NO: 5))、1.5 個單位丙酮酸激酶、2.1 個單位乳酸去氫酶、1 mM 丙酮酸磷酸烯醇、0.28 mM NADH 及 1 mM ATP 之分析緩衝液(100 mM Tris pH 7.5、15 mM $MgCl_2$、0.5 mM DTT、0.004% (w/v) BSA 及 0.004% Triton X-100)進行分析。藉由添加經連續稀釋之測試化合物(最終分析濃度為 1% DMSO)來量測 ULK1 抑制。在 30℃下在多模微量盤讀取器(BioTek)上連續監測在 340 nm 處之吸收減少達 6 小時。使用 2-3 h 時段計算反應速率。使用對照(亦即不

具有測試化合物之反應及具有已知抑制劑之反應)將化合物之各濃度下之反應速率轉換成抑制百分比，且使用 Prism (GraphPad 軟體)中之軟體常式計算 IC_{50} 值。

ULK1 蛋白序列(殘基 1-283；SEQ. ID NO: 1)

MEPGRGGTETVGKFEFSRKDLIGHGAFAVVFKGRHRAAHDLEVAVKCINKKNLAKSQT
LLGKEIKILKELKHENIVALYDFQEMANSVYLVMEYCNGGDLADYLHAMRTLSEDTIRL
FLQQIAGAMRLLHSKGIIHRDLKPQNILLSNPAGRRANPNSIRVKIADFGFARYLQSNMM
AATLCGSPMYMAPEVIMSQHYDGKADLWSIGTIVYQCLTGKAPFQASSPQDLRLFYEK
NKTLVPTIPRETSAPLRQLLLALLQRNHKDRMDFDEFFHHPFLDASPS

ULK2 (SEQ. ID NO: 2)之生物化學分析

【0457】 使用連續地監測 ATP 水解依賴型 NADH 氧化之偶合丙酮酸激酶/乳酸去氫酶分析以光譜方式測定 ULK2 激酶之活性(例如 Schindler 等人 Science (2000) 289: 1938-1942)。在 384 孔盤(100 μL 最終體積)中使用含 1 nM ULK2 (Signal Chem U02-11G)、200 μM ULKtide、1.5 個單位丙酮酸激酶、2.1 個單位乳酸去氫酶、1 mM 丙酮酸磷酸烯醇、0.28 mM NADH 及 1 mM ATP 之分析緩衝液(100 mM Tris pH 7.5、15 mM $MgCl_2$、0.5 mM DTT、0.1%辛基葡糖苷、0.002% (w/v) BSA 及 0.002% Triton X-100)進行分析。藉由添加經連續稀釋之測試化合物(最終分析濃度為 1% DMSO)來量測 ULK2 抑制。在 30℃下在多模微量盤讀取器(BioTek)上連續監測在 340 nm 處之吸收減少達 6 小時。使用 2-3 h 時段計算反應速率。使用對照(亦即不具有測試化合物之反應及具有已知抑制劑之反應)將化合物之各濃度下之反應速率轉換成抑制百分比，且藉由使用 Prism (GraphPad 軟體)將四參數 S 形曲線與資料擬合來計算 IC_{50} 值。

ULK2 蛋白序列(具有 N 端 GST 及 His 標籤之殘基 1-306；SEQ. ID NO: 2)

MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYI
DGDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDIRYGVSRIAYSKDFETLK
VDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKL
VCFKKRIEAIPQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDLEVLFQGPEFMEVVG
DFEYSKRDLVGHGAFAVVFRGRHRQKTDWEVAIKSINKKNLSKSQILLGKEIKILKELQH
ENIVALYDVQELPNSVFLVMEYCNGGDLADYLQAKGTLSEDTIRVFLHQIAAAMRILHS
KGIIHRDLKPQNILLSYANRRKSSVSGIRIKIADFGFARYLHSNMMAATLCGSPMYMAPE
VIMSQHYDAKADLWSIGTVIYQCLVGKPPFQANSPQDLRMFYEKNRSLMPSIPRETSPYL
ANLLLGLLQRNQKDRMDFEAFFSHPFLEQGPVKKSCPVPVPMYSGSVSGSSCGSSPSCRF
ASHHHHHH

表 1. 例示性化合物對 ULK1 及 ULK2 激酶之生物化學活性的抑制。

實施例(化合物)編號	ULK1	ULK2	實施例(化合物)編號		ULK1	ULK2
1	+	++	92		+++	+++
2	+++		93		+	++
3	++	+++	94		++	++
4	+	++	95		+	++
5	++	+++	96		+	++
6	++	+++	97		+++	++
7	+	++	98		+	+++
8	+	++	99		+++	++++
9	++		100		+++	+++
10	+++		101		+	++
11	++		102		++	++
12	+++		103		+	++
13	+++		104		+	++
14	+++		105		+	++
15	+		106		+	++
16	+	++	107		+	++
17	++	+++	108		++	++
18	++		109		+++	++++
19	++	++	110		++	+++
20	++++		111		+++	+++
21	++	++	112		++	++
22	++		113		++	++
23	++		114		++	++
24	+		115		++++	++++
25	+++	++++	116		++	++
26	+	++	117		+	+
27	++	+++	118		+	++

28	++	++	119		+	++
29	+	++	120		++	+++
30	+	+	121		++++	++++
31	+	+	122		++	++
32	+		123		+++	+++
33	+		124		+++	++++
34	+		125		++	++
35	+		126		++	+++
36	+		127		++	++
37	+	++	128		++	+++
38	+		129		++	+++
39	+		130		+	++
40	+		131		+++	+++
41	+		132		+++	++++
42	+	++	133		+++	++++
43	+		134		+	++
44	+	+	135		+	++
45	+		136		+	++
46	++		137		+	++
47	+	++	138		++	+++
48	++	++	139		+++	
49	+++		140		+	++
50	+++		141		+++	+++
51	+	++	142		++	++
52	+	++	143		+++	++++
53	+	++	144		+	++
54	+	++	145		++	+++
55	++	+++	146		+++	+++
56	++	+++	147		++	+++
57	+++		148		++	+++
58	++	+++	149		++	++
59	+++		150		+++	++++
60	+	++	151		++	+++
61	+	++	152		+	+
62	+	++	153		+	+
63	++	++	154		+	++
64	++	++	155		++	+++
65	+	++	156		+	++
66	+	++	157		++	+++
67	+	++	158		++	+++
68	+	++	159		++	++
69	+	++	160		+	++
70	+	++	161		+	++
71	+	++	162		++++	++++
72	+	+	163		++	+++
73	+++	+++	164		+	++
74	++	+++	165		+	+
75	+	+	166		+	+
76	+++	++++	167		+++	+++
77	+	++	168		++	++

78	++	++	169		++	++
79	++	++	170		+++	+++
80	+	+	171		+++	+++
81	++++		172		++	+++
82	+	+	173		+	+
83	+	++	174		+	++
84	+	+	175		+	+++
85	++	++	176		++++	++++
86	+	++	177		+++	+++
87	++	++	178		++++	++++
88	+	++	179		+	
89	++	+++	180		+	
90	+	++	181		+	
91	+	++	182		++++	++++
			183		++	++

【0458】 對於表 1，「+」係指小於或等於 10 nM 之 IC_{50}；「++」係指大於 10 nM 且小於或等於 100 nM 之 IC_{50}；「+++」係指大於 100 nM 且小於或等於 500 nM 之 IC_{50}；且「++++」係指大於 500 nM 之 IC_{50}。

用 ULK 抑制劑與曲美替尼之組合處理之後突變 KRas A549 細胞之 ULK 激酶受質 ATG13 蛋白 pATG13 含量之細胞抑制

【0459】 將 A549 (KRAS 突變)人類肺癌細胞(6,000 個細胞/孔)添加至 384 孔組織培養物處理盤中之補充有 10%特徵化胎牛血清(Invitrogen, Carlsbad, CA)、100 個單位/毫升青黴素 G 及 100 μg/mL 鏈黴素之 50 μL 預溫熱 DMEM 培養基中，且使其在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下生長過夜。第二天，將作為對照之含有曲美替尼或者 DMSO 之 10 μL 培養基添加至孔中。孔中之曲美替尼之最終濃度為 250 nM。添加測試化合物(0.6 μL/孔)之劑量反應。將 DMSO (0.6 μL)添加至對照孔中。短暫地搖晃盤以混合孔，且隨後在 37℃下培育過夜。次日，抽吸培養基，且用杜爾貝科氏磷酸鹽緩衝鹽水(Gibco)洗滌細胞。在 4℃下在搖

晃的情況下使用含有 Halt 磷酸酶及蛋白酶抑制劑(Pierce, Rockford, IL)以及磷酸酶抑制劑混合液 2 (Sigma, St. Louis, MO)之 MPER 溶解緩衝液(Pierce, Rockford, IL)溶解細胞 10 分鐘。

【0460】 經由 ELISA 方法量測磷絲胺酸 318 ATG13 (pATG13)之細胞含量。使用全 ATG13 抗體(Cell Signaling 目錄號 13273)以塗佈孔。將盤在 4℃下培育過夜且用 ELISA 洗滌緩衝液(Biolegend 目錄號 421601)洗滌。隨後，在室溫下用分析稀釋劑(Biolegend 目錄號 421203)阻斷孔 1 小時。用 ELISA 洗滌緩衝液洗滌盤孔。將細胞溶解物添加至孔中且在室溫下培育 2 小時。用 ELISA 洗滌緩衝液洗滌盤孔。將經生物素標記之 pS318-ATG13 抗體(Rockland Immunochemicals 目錄號 600-401-C49)稀釋於分析稀釋劑中且添加至各孔中且在室溫下培育 1 小時。用 ELISA 洗滌緩衝液洗滌盤孔。將鍵聯至辣根過氧化酶之抗生蛋白鏈菌素(Thermo Fisher 目錄號 21140)稀釋於分析稀釋劑中且添加至各孔中且在室溫下培育 1 小時。用 ELISA 洗滌緩衝液洗滌盤孔。將高靈敏度 TMB 受質(Biolegend 目錄號 421101)添加至各孔中且在室溫下培育 20 分鐘。用 2N 硫酸終止反應。在量測在 450 nm 及 540 nm (背景)處之吸光度之盤讀取器上分析盤。對於各孔，藉由首先自在 450 nm 處之吸光度減去在 540 nm 處之背景吸光度來計算信號。接下來，自測試孔減去空白組孔之在 450 nm 處之背景經校正吸光度。將資料與對照孔比較以測定 ATG13 磷酸化%。使用 GraphPad Prism 以計算 IC_{50} 值。

用 ULK 抑制劑與曲美替尼之組合處理之後突變 KRas MiaPaCa-2 細胞之 pATG13 含量

【0461】 將 MiaPaCa-2 人類胰臟癌細胞(10000 個細胞/孔)添加至

384 孔組織培養物處理盤中之補充有 10%特徵化胎牛血清(Invitrogen, Carlsbad, CA)、100 個單位/毫升青黴素 G、100 μg/mL 鏈黴素及 2.5%馬血清之 50 μL 預溫熱 DMEM 培養基中，且使其在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下生長過夜。第二天，將作為對照之含有曲美替尼或者 DMSO 之 10 μL 培養基添加至孔中。孔中之曲美替尼之最終濃度為 250 nM。添加測試化合物(0.6 μL/孔)之劑量反應。將 DMSO (0.6 μL)添加至對照孔中。短暫地搖晃盤以混合孔，且隨後在 37℃下培育過夜。次日，抽吸培養基，且用杜爾貝科氏磷酸鹽緩衝鹽水(Gibco)洗滌細胞。在 4℃下在搖晃之情況下使用含有 Halt 磷酸酶之 MPER 溶解緩衝液(Pierce, Rockford, IL)及蛋白酶抑制劑(Pierce, Rockford, IL)以及磷酸酶抑制劑混合液 2 (Sigma, St. Louis, MO)溶解細胞 10 分鐘。

【0462】 經由 ELISA 方法量測磷絲胺酸 318 ATG13 (pATG13)之細胞含量。使用全 ATG13 抗體(Cell Signaling 目錄號 13273)以塗佈孔。將盤在 4℃下培育過夜且用 ELISA 洗滌緩衝液(Biolegend 目錄號 421601)洗滌。隨後，在室溫下用分析稀釋劑(Biolegend 目錄號 421203)阻斷孔 1 小時。用 ELISA 洗滌緩衝液洗滌盤孔。將細胞溶解物添加至孔中且在室溫下培育 2 小時。用 ELISA 洗滌緩衝液洗滌盤孔。將經生物素標記之 pS318-ATG13 抗體(Rockland Immunochemicals 目錄號 600-401-C49)稀釋於分析稀釋劑中且添加至各孔中且在室溫下培育 1 小時。用 ELISA 洗滌緩衝液洗滌盤孔。將鏈聯至辣根過氧化酶之抗生蛋白鏈菌素(Thermo Fisher 目錄號 21140)稀釋於分析稀釋劑中且添加至各孔中且在室溫下培育 1 小時。用 ELISA 洗滌緩衝液洗滌盤孔。將高靈敏度 TMB 受質(Biolegend 目錄號 421101)添加至各孔中且在室溫下培育 20 分鐘。用 2.0 N 硫酸終止反應。在量測在 450 nm 及 540 nm (背景)處之吸光度

之盤讀取器上分析盤。對於各孔，藉由首先自在 450 nm 處之吸光度減去在 540 nm 處之背景吸光度來計算信號。接下來，自測試孔減去空白組孔之在 450 nm 處之背景經校正吸光度。將資料與對照孔比較以測定 ATG13 磷酸化%。使用 GraphPad Prism 以計算 IC_{50} 值。

用 ULK 抑制劑與曲美替尼之組合處理之後突變 KRas HCT-116 細胞之 pATG13 含量

【0463】 將 HCT-116 人類結腸癌細胞(10000 個細胞/孔)添加至 384 孔組織培養物處理盤中之補充有 10%特徵化胎牛血清(Invitrogen, Carlsbad, CA)、100 個單位/毫升青黴素 G 及 100 μg/mL 鏈黴素之 50 μL 預溫熱 DMEM 培養基中，且使其在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下生長過夜。第二天，將作為對照之含有曲美替尼或者 DMSO 之 10 μL 培養基添加至孔中。孔中之曲美替尼之最終濃度為 250 nM。添加測試化合物(0.6 μL/孔)之劑量反應。將 DMSO (0.6 μL)添加至對照孔中。短暫地搖晃盤以混合孔，且隨後在 37℃下培育過夜。次日，抽吸培養基，且用杜爾貝科氏磷酸鹽緩衝鹽水(Gibco)洗滌細胞。在 4℃下在搖晃之情況下使用含有 Halt 磷酸酶之 MPER 溶解緩衝液(Pierce, Rockford, IL)及蛋白酶抑制劑(Pierce, Rockford, IL)以及磷酸酶抑制劑混合液 2 (Sigma, St. Louis, MO)溶解細胞 10 分鐘。

【0464】 經由 ELISA 方法量測磷絲胺酸 318 ATG13 (pATG13)之細胞含量。使用全 ATG13 抗體(Cell Signaling 目錄號 13273)以塗佈孔。將盤在 4℃下培育過夜且用 ELISA 洗滌緩衝液(Biolegend 目錄號 421601)洗滌。隨後，在室溫下用分析稀釋劑(Biolegend 目錄號 421203)阻斷孔 1 小時。用 ELISA 洗滌緩衝液洗滌盤孔。將細胞溶解物添加至孔

中且在室溫下培育 2 小時。用 ELISA 洗滌緩衝液洗滌盤孔。將經生物素標記之 pS318-ATG13 抗體(Rockland Immunochemicals 目錄號 600-401-C49)稀釋於分析稀釋劑中且添加至各孔中且在室溫下培育 1 小時。用 ELISA 洗滌緩衝液洗滌盤孔。將鍵聯至辣根過氧化酶之抗生蛋白鏈菌素(Thermo Fisher 目錄號 21140)稀釋於分析稀釋劑中且添加至各孔中且在室溫下培育 1 小時。用 ELISA 洗滌緩衝液洗滌盤孔。將高靈敏度 TMB 受質(Biolegend 目錄號 421101)添加至各孔中且在室溫下培育 20 分鐘。用 2.0 N 硫酸終止反應。在量測在 450 nm 及 540 nm (背景)處之吸光度之盤讀取器上分析盤。對於各孔，藉由首先自在 450 nm 處之吸光度減去在 540 nm 處之背景吸光度來計算信號。接下來，自測試孔減去空白組孔之在 450 nm 處之背景經校正吸光度。將資料與對照孔比較以測定 ATG13 磷酸化%。使用 GraphPad Prism 以計算 IC_{50} 值。

用 ULK 抑制劑與曲美替尼之組合處理之後突變 HRas T24 細胞之 pATG13 含量

【0465】 將 T24 人類膀胱癌細胞(25000 個細胞/孔)添加至 96 孔組織培養物處理盤中之補充有 10%特徵化胎牛血清(Invitrogen, Carlsbad, CA)、100 個單位/毫升青黴素 G 及 100 μg/mL 鏈黴素之 100 μL 預溫熱 DMEM 培養基中，且使其在 37℃、5% CO_2 及 95%濕度下生長過夜。第二天，將作為對照之含有曲美替尼或者 DMSO 之 100 μL 培養基添加至孔中。孔中之曲美替尼之最終濃度為 250 nM。添加測試化合物(0.5 μL/孔)之劑量反應。將 DMSO (0.5 μL)添加至對照孔中。短暫地搖晃盤以混合孔，且隨後在 37℃下培育過夜。次日，抽吸培養基，且用杜爾貝科氏磷酸鹽緩衝鹽水(Gibco)洗滌細胞。在 4℃下在搖晃的情況下使用含有

Halt 磷酸酶及蛋白酶抑制劑(Pierce, Rockford, IL)以及磷酸酶抑制劑混合液 2 (Sigma, St. Louis, MO)之 MPER 溶解緩衝液(Pierce, Rockford, IL)溶解細胞 10 分鐘。

【0466】 經由 ELISA 方法量測磷絲胺酸 318 ATG13 (pATG13)之細胞含量。使用全 ATG13 抗體(Cell Signaling 目錄號 13273)以塗佈孔。將盤在 4℃下培育過夜且用 ELISA 洗滌緩衝液(Biolegend 目錄號 421601)洗滌。隨後，在室溫下用分析稀釋劑(Biolegend 目錄號 421203)阻斷孔 1 小時。用 ELISA 洗滌緩衝液洗滌盤孔。將細胞溶解物添加至孔中且在室溫下培育 2 小時。用 ELISA 洗滌緩衝液洗滌盤孔。將經生物素標記之 pS318-ATG13 抗體(Rockland Immunochemicals 目錄號 600-401-C49)稀釋於分析稀釋劑中且添加至各孔中且在室溫下培育 1 小時。用 ELISA 洗滌緩衝液洗滌盤孔。將鍵聯至辣根過氧化酶之抗生蛋白鏈菌素(Thermo Fisher 目錄號 21140)稀釋於分析稀釋劑中且添加至各孔中且在室溫下培育 1 小時。用 ELISA 洗滌緩衝液洗滌盤孔。將高靈敏度 TMB 受質(Biolegend 目錄號 421101)添加至各孔中且在室溫下培育 20 分鐘。用 2.0 N 硫酸終止反應。在量測在 450 nm 及 540 nm (背景)處之吸光度之盤讀取器上分析盤。對於各孔，藉由首先自在 450 nm 處之吸光度減去在 540 nm 處之背景吸光度來計算信號。接下來，自測試孔減去空白組孔之在 450 nm處之背景經校正吸光度。將資料與對照孔比較以測定 ATG13 磷酸化%。使用 GraphPad Prism 以計算 IC_{50} 值。

表 2. 突變 Ras 中之 ULK 激酶之抑制。

實施例 (化合物) 編號	A549 pATG13 ELISA	MiaPaca-2 pATG13 ELISA	HCT-116 pATG13 ELISA	T24 pATG13 ELISA

1	++	+	+	+
2	++++	++		
3	++	++		
4	++	+	+	
5	++++	++		
6	++			
7	+	+	+	+
8	+	+	+	+
9	+++	++	+	++
11	+++	+		
15	+	+		
16	+	+	+	+
21	++++	+		
24	+++	+		
26	++++	+	+	
27	++	+		
28	++++	+		
29	+++	+		
30	++	+		
31	+	+		
32	+	+		
33	+	+		
34	+	+		
35	+++	+		
36	++	+		
37	+	+		
38	+	+		
39	+	+		
40	+	+		
41	+	+		
42	+	+		
43	+	+		
44	+	+		
46	++	+		
47	+	+	+	
48	+	+	+	+
51	++++	+		
52	++++	+	+	
53	++++	+	+	
54	+++	+	+	
55	++	+		
58	++	+	+	
60	+	+	+	
61	+	+	+	
62	++	+		

63	+	+		
64	+	+		
65	+	+		
66	+	+		
67	+	+		
68	+	+		
69	+	+		
70	+	+		
71	+	+		
72		+		
73		++		
74	++	+		
75	++	+	+	
76		++		
77	++	+	+	
78	+++	++		
79	+++	+		
80	+	+		
82	+++	+	++++	
83	+	+		
84	++++	+		
85	+++	++		
86	+++	+	+	
87	+++	+		
88	++	+		
89	++++	++		
90	+++	+		
91	++	+		
92	+	+		
93	+	+	+	
94	++	+		
95	+	+		
98	+++	+	+	+
100	+++	++		
101	+	+		
102	++	+		
103	+++	+		
104	+	+		
105	+	+		
106	++	+		
107	+	+	+	
108	++++	++		
112	+	+		
113	++	+	+	
114	++	+	+	

116	+	+		
117	+	+	+	
118	+++	+		
119	+	+		
122	++++	++		
123	++	+	++	
124	++++	+++		
125	+++	++		
126	+++	++		
127	++++	++		
128	+++	+++		
130	+	+	+	
134	+	+		
135	+	+	+	
136	++	+		
137	+++	++		
138	++++	+++		
140	+	+	+	
142	+++	++		
144	+	+		
145	++	++		
147	++	+		
148	++	++		
149	++	++		
152	+	+		
153	+	+		
154	+	+		
156	+	+		
157	++	+		
158	++	++		
159	++	+		
160	++	+		
161	+	+		
166	+	+		
168	+++	++		
169	++	++		
173	+	+		
174	+			
177	++++			
179	+			
180	++			
181	+			

【0467】 對於表 2，「+」係指小於或等於 100 nM 之 IC_{50}；「++」

係指大於 100 nM 且小於或等於 300 nM 之 IC_{50}；「+ + +」係指大於 300 nM 且小於或等於 600 nM 之 IC_{50}；且「+ + + +」係指大於 600 nM 之 IC_{50}。

LRRK2 (SEQ. ID NO. 3)之生物化學分析

【0468】使用連續地監測 ATP 水解依賴型 NADH 氧化之偶合丙酮酸激酶/乳酸去氫酶分析以光譜方式測定 LRRK2 激酶之活性(例如 Schindler 等人. Science (2000) 289: 1938-1942)。在 384 孔盤(100 μL 最終體積)中使用含 26.4 nM LRRK2 (Thermo Fisher)、0.1 mM 肽受質 (RLGRDKYKTLRQIRQ (SEQ ID NO: 6))、1.5 個單位丙酮酸激酶、2.1 個單位乳酸去氫酶、1 mM 丙酮酸磷酸烯醇、0.28 mM NADH 及 1 mM ATP 之分析緩衝液(100 mM Tris pH 7.5、15 mM $MgCl_2$、0.5 mM DTT、0.004% (w/v) BSA 及 0.004% Triton X-100)進行分析。藉由添加經連續稀釋之測試化合物(最終分析濃度為 1% DMSO)來量測 LRRK2 抑制。在 30℃下在多模微量盤讀取器(BioTek)上連續監測在 340 nm 處之吸收減少達 6 小時。使用 2-3 h 時段計算反應速率。使用對照(亦即不具有測試化合物之反應及具有已知抑制劑之反應)將化合物之各濃度下之反應速率轉換成抑制百分比，且使用 Prism (GraphPad 軟體)中之軟體常式計算 IC_{50} 值。

LRRK2 蛋白序列(殘基 970-2528；SEQ. ID NO. 3)

MAPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYI
DGDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDIRYGVSRIAYSKDFETLK
VDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKL
VCFKKRIEAIPQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDLVPRHNQTSLYKKAG
TMHSDSISSLASEREYITSLDLSANELRDIDALSQKCCISVHLEHLEKLELHQNALTSFPQ

QLCETLKSLTHLDLHSNKFTSFPSYLLKMSCIANLDVSRNDIGPSVVLDPTVKCPTLKQF
NLSYNQLSFVPENLTDVVEKLEQLILEGNKISGICSPLRLKELKILNLSKNHISSLSENFLE
ACPKVESFSARMNFLAAMPFLPPSMTILKLSQNKFSCIPEAILNLPHLRSLDMSSNDIQYL
PGPAHWKSLNLRELLFSHNQISILDLSEKAYLWSRVEKLHLSHNKLKEIPPEIGCLENLTS
LDVSYNLELRSFPNEMGKLSKIWDLPLDELHLNFDFKHIGCKAKDIIRFLQQRLKKAVPY
NRMKLMIVGNTGSGKTTLLQQLMKTKKSDLGMQSATVGIDVKDWPIQIRDKRKRDLVL
NVWDFAGREEFYSTHPHFMTQRALYLAVYDLSKGQAEVDAMKPWLFNIKARASSSPVI
LVGTHLDVSDEKQRKACMSKITKELLNKRGFPAIRDYHFVNATEESDALAKL
RKTIINESLNFKIRDQLVVGQLIPDCYVELEKIILSERKNVPIEFPVIDRKRLLQLVRENQL
QLDENELPHAVHFLNESGVLLHFQDPALQLSDLYFVEPKWLCKIMAQILTVKVEGCPKH
PKGIISRRDVEKFLSKKRKFPKNYMSQYFKLLEKFQIALPIGEEYLLVPSSLSDHRPVIELP
HCENSEIIIRLYEMPYFPMGFWSRLINRLLEISPYMLSGRERALRPNRMYWRQGIYLNWS
PEAYCLVGSEVLDNHPESFLKITVPSCRKGCILLGQVVDHIDSLMEEWFPGLLEIDICGEG
ETLLKKWALYSFNDGEEHQKILLDDLMKKAEEGDLLVNPDQPRLTIPISQIAPDLILADLP
RNIMLNNDELEFEQAPEFLLGDGSFGSVYRAAYEGEEVAVKIFNKHTSLRLLRQELVVL
CHLHHPSLISLLAAGIRPRMLVMELASKGSLDRLLQQDKASLTRTLQHRIALHVADGLR
YLHSAMIIYRDLKPHNVLLFTLYPNAAIIAKIADYGIAQYCCRMGIKTSEGTPGFRAPEVA
RGNVIYNQQADVYSFGLLLYDILTTGGRIVEGLKFPNEFDELEIQGKLPDPVKEYGCAPW
PMVEKLIKQCLKENPQERPTSAQVFDILNSAELVCLTRRILLPKNVIVECMVATHHNSRN
ASIWLGCGHTDRGQLSFLDLNTEGYTSEEVADSRILCLALVHLPVEKESWIVSGTQSGTL
LVINTEDGKKRHTLEKMTDSVTCLYCNSFSKQSKQKNFLLVGTADGKLAIFEDKTVKLK
GAAPLKILNIGNVSTPLMCLSESTNSTERNVMWGGCGTKIFSFSNDFTIQKLIETRTSQLF
SYAAFSDSNIITVVVDTALYIAKQNSPVVEVWDKKTEKLCGLIDCVHFLREVMVKENKE
SKHKMSYSGRVKTLCLQKNTALWIGTGGGHILLLDLSTRRLIRVIYNFCNSVRVMMTAQ
LGSLKNVMLVLGYNRKNTEGTQKQKEIQSCLTVWDINLPHEVQNLEKHIEVRKELAEK
MRRTSVE

表 3. 例示性化合物對 LRRK2 激酶活性之抑制。

實施例(化合物)編號	LRRK2	實施例(化合物)編號	LRRK2	實施例(化合物)編號	LRRK2
1	++	86	++	125	+
4	+	92	+++	130	+
8	++	93	+	135	++
26	++	94	++	136	+++
31	+	95	+	137	++
37	++	98	++	140	+
47	++	104	+	142	+
52	++	107	+	152	+
54	+++	108	++	152	+
55	++	112	+	154	+
58	+++	113	++	161	++
62	+	114	+	173	+
75	+	116	+	177	+
77	+	117	+	179	+

78	+	118	+	180	+
84	+	119	+	181	+
85	+	123	++		

【0469】 對於表 3，「+」係指小於或等於 100 nM 之 IC_{50}；「++」係指大於 100 nM 且小於或等於 300 nM 之 IC_{50}；「+++」係指大於 300 nM 且小於或等於 600 nM 之 IC_{50}；且「++++」係指大於 600 nM 之 IC_{50}。

等效物

【0470】 儘管特定具體例已加以論述，但上述說明書為例示性且非限制性的。具體例之許多變化形式將為熟悉本技藝者在審閱本說明書時顯而易知。所揭示內容之完整範疇以及其等效方案及本說明書以及該等變化形式之完整範疇應參照申請專利範圍來確定。

【0471】 除非另外指示，否則本說明書及申請專利範圍中所使用之表示組分數量、反應條件等之所有數字均應在所有情況下理解為由術語「約」修飾。因此，除非有相反指示，否則本說明書及所附申請專利範圍中所說明之數值參數為可視試圖獲得之所需特性而變化之近似值。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"  dtdVersion="V1_3"
fileName="C258536SEQA.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0"
productionDate="2023-12-08">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText></ApplicationNumberText>
  <FilingDate></FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>DCP-114WO</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/403,417</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-09-02</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">迪賽孚爾製藥有限公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>DECIPHERA PHARMACEUTICALS, LLC</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">ULK抑制劑及其使用方法</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>6</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>283</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..283</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MEPGRGGTETVGKFEFSRKDLIGHGAFAVVFKGRHRAAHDLEVAVKCINKKNLAKSQTLLGK
EIKILKELKHENIVALYDFQEMANSVYLVMEYCNGGDLADYLHAMRTLSEDTIRLFLQQIAGAMRLLHSKGIIHRDLKPQ
NILLSNPAGRRANPNSIRVKIADFGFARYLQSNMMAATLCGSPMYMAPEVIMSQHYDGKADLWSIGTIVYQCLTGKAPFQ
ASSPQDLRLFYEKNKTLVPTIPRETSAPLRQLLLALLQRNHKDRMDFDEFFHHPFLDASPS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>542</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..542</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q4">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGD
VKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDIRYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTY
LNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDLE
VLFQGPEFMEVVGDFEYSKRDLVGHGAFAVVFRGRHRQKTDWEVAIKSINKKNLSKSQILLGKEIKILKELQHENIVALY
DVQELPNSVFLVMEYCNGGDLADYLQAKGTLSEDTIRVFLHQIAAAMRILHSKGIIHRDLKPQNILLSYANRRKSSVSGI
RIKIADFGFARYLHSNMMAATLCGSPMYMAPEVIMSQHYDAKADLWSIGTVIYQCLVGKPPFQANSPQDLRMFYEKNRSL
MPSIPRETSPYLANLLLGLLQRNQKDRMDFEAFFSHPFLEQGPVKKSCPVPVPMYSGSVSGSSCGSSPSCRFASHHHHHH
</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1795</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1795</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q6">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MAPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGD
VKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDIRYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTY
LNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDLV
PRHNQTSLYKKAGTMHSDSISSLASEREYITSLDLSANELRDIDALSQKCCISVHLEHLEKLELHQNALTSFPQQLCETL
KSLTHLDLHSNKFTSFPSYLLKMSCIANLDVSRNDIGPSVVLDPTVKCPTLKQFNLSYNQLSFVPENLTDVVEKLEQLIL
EGNKISGICSPLRLKELKILNLSKNHISSLSENFLEACPKVESFSARMNFLAAMPFLPPSMTILKLSQNKFSCIPEAILN
LPHLRSLDMSSNDIQYLPGPAHWKSLNLRELLFSHNQISILDLSEKAYLWSRVEKLHLSHNKLKEIPPEIGCLENLTSLD
VSYNLELRSFPNEMGKLSKIWDLPLDELHLNFDFKHIGCKAKDIIRFLQQRLKKAVPYNRMKLMIVGNTGSGKTTLLQQL
MKTKKSDLGMQSATVGIDVKDWPIQIRDKRKRDLVLNVWDFAGREEFYSTHPHFMTQRALYLAVYDLSKGQAEVDAMKPW
LFNIKARASSSPVILVGTHLDVSDEKQRKACMSKITKELLNKRGFPAIRDYHFVNATEESDALAKLRKTIINESLNFKIR
DQLVVGQLIPDCYVELEKIILSERKNVPIEFPVIDRKRLLQLVRENQLQLDENELPHAVHFLNESGVLLHFQDPALQLSD
LYFVEPKWLCKIMAQILTVKVEGCPKHPKGIISRRDVEKFLSKKRKFPKNYMSQYFKLLEKFQIALPIGEEYLLVPSSLS
DHRPVIELPHCENSEIIIRLYEMPYFPMGFWSRLINRLLEISPYMLSGRERALRPNRMYWRQGIYLNWSPEAYCLVGSEV
LDNHPESFLKITVPSCRKGCILLGQVVDHIDSLMEEWFPGLLEIDICGEGETLLKKWALYSFNDGEEHQKILLDDLMKKA
EEGDLLVNPDQPRLTIPISQIAPDLILADLPRNIMLNNDELEFEQAPEFLLGDGSFGSVYRAAYEGEEVAVKIFNKHTSL
RLLRQELVVLCHLHHPSLISLLAAGIRPRMLVMELASKGSLDRLLQQDKASLTRTLQHRIALHVADGLRYLHSAMIIYRD
LKPHNVLLFTLYPNAAIIAKIADYGIAQYCCRMGIKTSEGTPGFRAPEVARGNVIYNQQADVYSFGLLLYDILTTGGRIV
EGLKFPNEFDELEIQGKLPDPVKEYGCAPWPMVEKLIKQCLKENPQERPTSAQVFDILNSAELVCLTRRILLPKNVIVEC
```

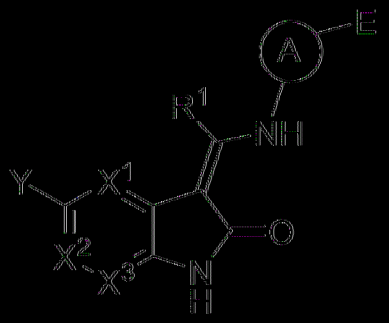
MVATHHNSRNASIWLGCGHTDRGQLSFLDLNTEGYTSEEVADSRILCLALVHLPVEKESWIVSGTQSGTLLVINTEDGKK
RHTLEKMTDSVTCLYCNSFSKQSKQKNFLLVGTADGKLAIFEDKTVKLKGAAPLKILNIGNVSTPLMCLSESTNSTERNV
MWGGCGTKIFSFSNDFTIQKLIETRTSQLFSYAAFSDSNIITVVVDTALYIAKQNSPVVEVWDKKTEKLCGLIDCVHFLR
EVMVKENKESKHKMSYSGRVKTLCLQKNTALWIGTGGGHILLLDLSTRRLIRVIYNFCNSVRVMMTAQLGSLKNVMLVLG
YNRKNTEGTQKQKEIQSCLTVWDINLPHEVQNLEKHIEVRKELAEKMRRTSVE</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q8">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q9">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Pyroglutamic acid</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>

```
      <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q10">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>O-tert-butyl-D-serine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q11">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Amidated aza-glycine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EHWSYSLRPG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="5">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q13">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>YANWLAASIYLDGKKK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q15">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RLGRDKYKTLRQIRQ</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種由式I表示之化合物，



式I

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^1及X^3各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH及CF；

X^2係選自由以下組成之群：N、CH、CF及C-Cl；

其限制條件為X^1、X^2及X^3中不超過兩者為N；

A係選自由以下組成之群：

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，及

選擇地經取代之苯基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；

E係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

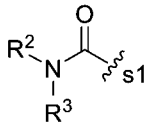
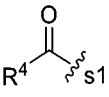
選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出

現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

Y 係選自由以下組成之群：


及

，其中 s1 為共價連接至環之位點；

R^1 為烷基或者鹵烷基；

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

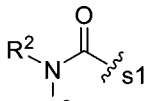
選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在

每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不為 H，

或者當 Y 為  時，R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起時形成選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；且

R^4 係選自由以下組成之群：

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

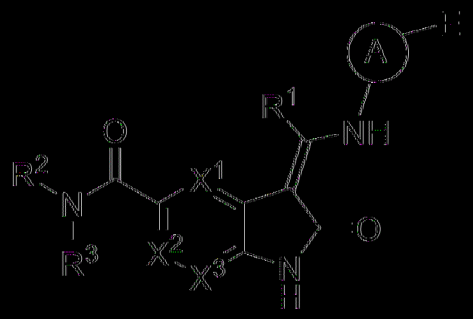
選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出

現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；

其限制條件為

當 X^1、X^2 及 X^3 為 CH，Y 為 ，R^4 為選擇地經一或多個氟原子取代之 C_{1-5} 烷基，且 A 為選擇地經取代之苯基時，E 不為經胺取代之烷基。

[請求項 2] 一種由式 II 表示之化合物，



式 II

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^1 及 X^3 各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH 及 CF；

X^2 係選自由以下組成之群：N、CH、CF 及 C-Cl；

其限制條件為 X^1、X^2 及 X^3 中不超過兩者為 N；

A 係選自由以下組成之群：

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，及

選擇地經取代之苯基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、

羥基及氰基組成之群，

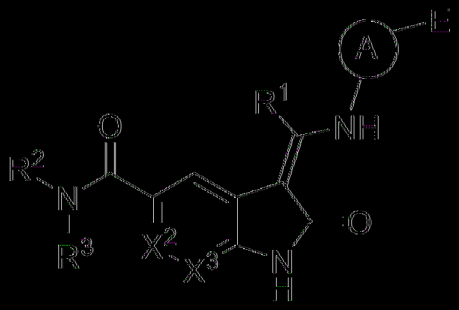
選擇地經取代之 C-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不為 H，或者

R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起時形成選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群。

[請求項 3] 一種由式 III 表示之化合物，



式 III

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^3 係選自由以下組成之群：N、CH 及 CF；

X^2 係選自由以下組成之群：N、CH、CF 及 C-Cl；

A 係選自由以下組成之群：

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出

現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，及

選擇地經取代之苯基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰

基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

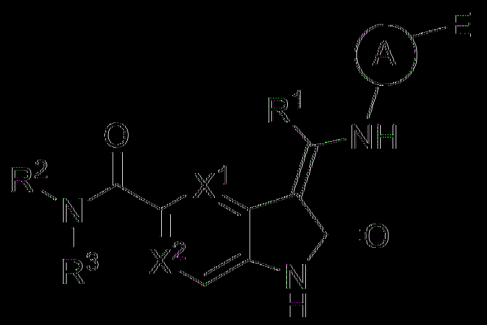
選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不為 H，或者

R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起時形成選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群。

[請求項 4] 一種由式 IV 表示之化合物，



式 IV

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^1 係選自由以下組成之群：N、CH 及 CF；

X^2 係選自由以下組成之群：N、CH、CF 及 C-Cl；

A 係選自由以下組成之群：

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，及

選擇地經取代之苯基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、

鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

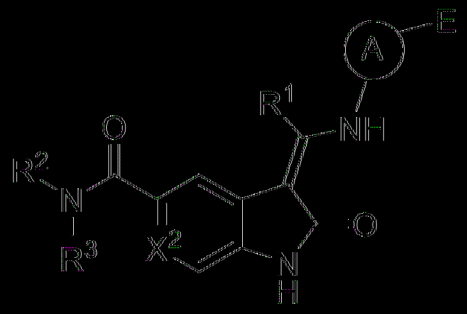
選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不為 H，或者

R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起時形成選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群。

【請求項 5】 一種由式 V 表示之化合物，



式 V

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^2 係選自由以下組成之群：N、CH、CF 及 C-Cl；

A 係選自由以下組成之群：

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，及

選擇地經取代之苯基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立

地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

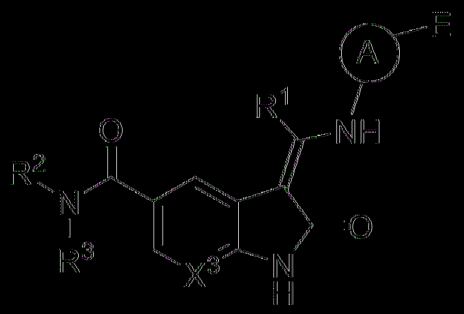
選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不為 H，或者

R^2及R^3與其所連接之氮原子一起時形成選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群。

[請求項6]一種由式VI表示之化合物，



式VI

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^3係選自由以下組成之群：N、CH及CF；

A係選自由以下組成之群：

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，及

選擇地經取代之苯基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；

E係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出

現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

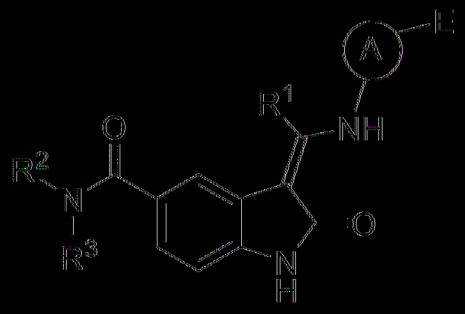
選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出

現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不為 H，或者

R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起時形成選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群。

[請求項 7] 一種由式 VII 表示之化合物，



式 VII

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

A 係選自由以下組成之群：

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，及

選擇地經取代之苯基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現

時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在

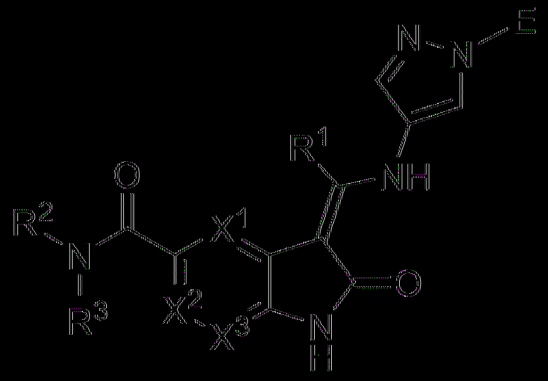
每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不為 H，或者

R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起時形成選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群。

[請求項 8] 一種由式 VIII 表示之化合物，



式 VIII

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^1 及 X^3 各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH 及 CF；

X^2 係選自由以下組成之群：N、CH、CF 及 C-Cl；

其限制條件為 X^1、X^2 及 X^3 中不超過兩者為 N；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現

時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在

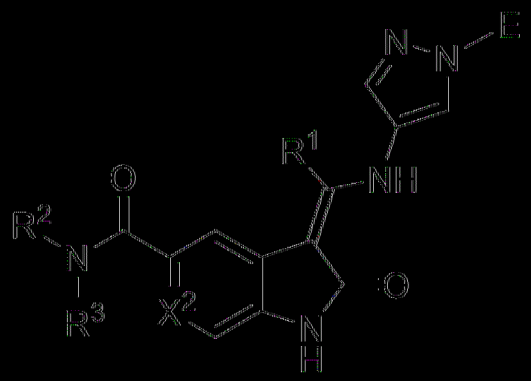
每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不為 H，或者

R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起時形成選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群。

[請求項 9] 一種由式 IX 表示之化合物，



式 IX

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^2 係選自由以下組成之群：N、CH、CF 及 C-Cl；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

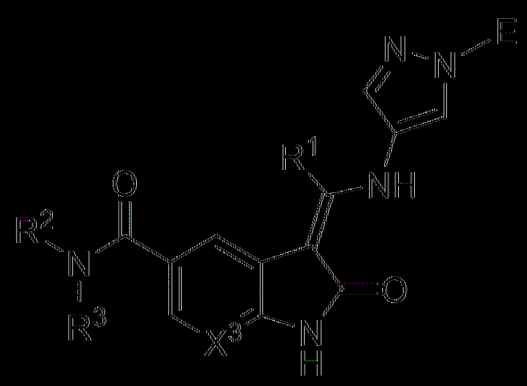
選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不為 H，或者

R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起時形成選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群。

〔請求項 10〕 一種由式 X 表示之化合物，



式 X

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^3 係選自由以下組成之群：N、CH 及 CF；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及

氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

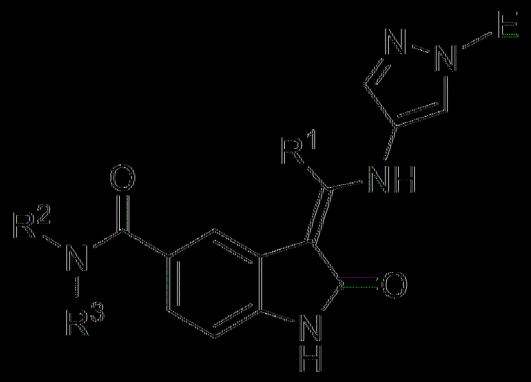
選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、

羥基及氰基組成之群，

其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不為 H，或者

R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起時形成選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群。

〔請求項 11〕一種由式 XI 表示之化合物，



式 XI

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出

現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

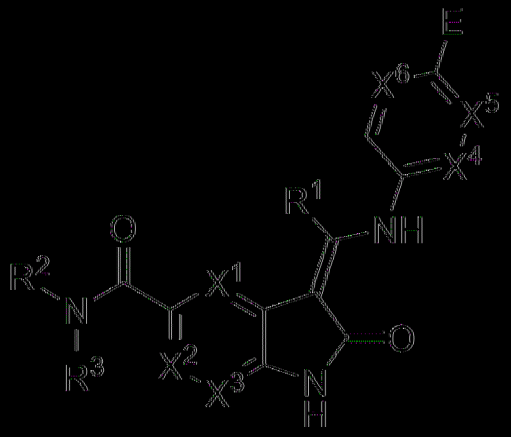
選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不

為 H，或者

R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起時形成選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群。

[請求項 12] 一種由式 XII 表示之化合物，



式 XII

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^1 及 X^3 各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH 及 CF；

X^2 係選自由以下組成之群：N、CH、CF 及 C-Cl；

其限制條件為 X^1、X^2 及 X^3 中不超過兩者為 N；

X^4、X^5 及 X^6 各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH 及 CF；其限制條件為 X^4、X^5 及 X^6 中不超過兩者為 N；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出

現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

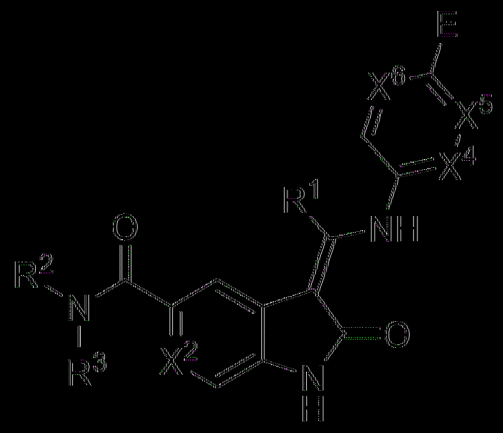
選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出

現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不為 H，或者

R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起時形成選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群。

〔請求項 13〕 一種由式 XIII 表示之化合物，



式 XIII

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^2 係選自由以下組成之群：N、CH、CF 及 C-Cl；

X^4、X^5 及 X^6 各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH 及 CF；

其限制條件為 X^4、X^5 及 X^6 中不超過兩者為 N；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

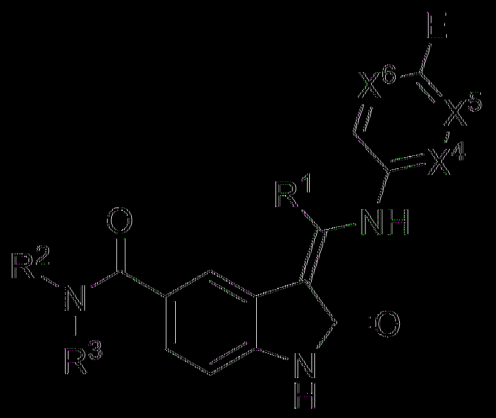
選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不為 H，或者

R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起時形成選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群。

〔請求項 14〕 一種由式 XIV 表示之化合物，



式 XIV

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^4、X^5 及 X^6 各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH 及 CF；

其限制條件為 X^4、X^5 及 X^6 中不超過兩者為 N；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出

現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：H、烷氧基、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

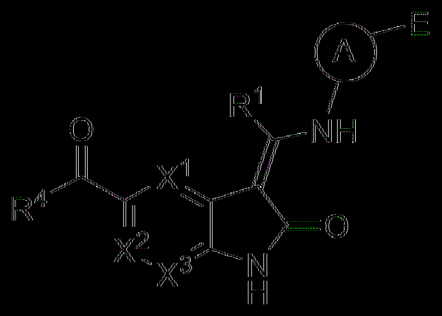
選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出

現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

其限制條件為當 R^2 及 R^3 中之一者為 H 時，R^2 及 R^3 中之另一者不為 H，或者

R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起時形成選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群。

〔請求項 15〕 一種由式 XV 表示之化合物，



式 XV

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^1 及 X^3 各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH 及 CF；

X^2 係選自由以下組成之群：N、CH、CF 及 C-Cl；

其限制條件為 X^1、X^2 及 X^3 中不超過兩者為 N；

A 係選自由以下組成之群：

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，及

選擇地經取代之苯基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組

成之群；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^4 係選自由以下組成之群：

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出

現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

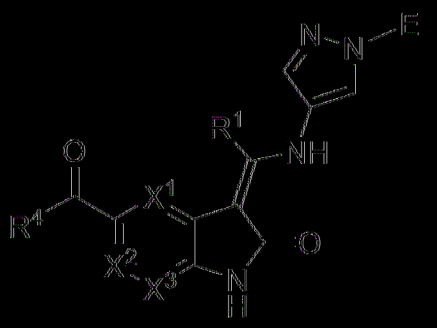
選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；

其限制條件為

當 X^1、X^2 及 X^3 為 CH，R^4 為選擇地經一或多個氟原子取代之 C_{1-5} 烷基，且 A 為選擇地經取代之苯基時，E 不為經胺取代之烷基。

〔請求項 16〕一種由式 XVI 表示之化合物：



式 XVI

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^1 及 X^3 各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH 及 CF；

X^2 係選自由以下組成之群：N、CH、CF 及 C-Cl；

其限制條件為 X^1、X^2 及 X^3 中不超過兩者為 N；

E 係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現

時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^4 係選自由以下組成之群：

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

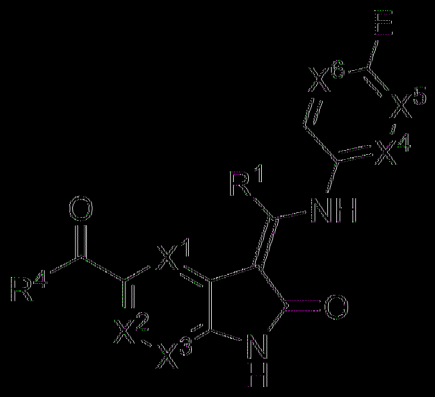
選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在

每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群。

[請求項17]一種由式XVII表示之化合物，



式XVII

或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物，其中：

X^1及X^3各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH及CF；

X^2係選自由以下組成之群：N、CH、CF及C-Cl；

其限制條件為X^1、X^2及X^3中不超過兩者為N；

X^4、X^5及X^6各自獨立地選自由以下組成之群：N、CH及CF；

其限制條件為X^4、X^5及X^6中不超過兩者為N；

E係選自由以下組成之群：H、鹵烷基，

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出

現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代，及

選擇地經取代之雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、環烷基、雜環基、胺、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，其中該可選擇的烷基進一步選擇地經烷氧基或者環烷基取代；

R^1 為烷基或者鹵烷基；且

R^4 係選自由以下組成之群：

選擇地經取代之烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基及雜芳基組成之群，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜環基取代，

選擇地經取代之環烷基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之 c-連接雜環基，其中選擇地經取代之取代基在每次出現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群，

選擇地經取代之雜芳基，其中選擇地經取代之取代基在每次出

現時獨立地選自由烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基及氰基組成之群；

其限制條件為當 X^1、X^2、X^3、X^4、X^5 及 X^6 為 CH，且 R^4 為選擇地經一或多個氟原子取代之 $C_{1\text{-}5}$ 烷基時，E 不為經胺取代之烷基。

【請求項 18】如請求項 1、2、4、8、12 及 15 至 17 中任一項之化合物，其中，X^1 為 CH。

【請求項 19】如請求項 1、2、4、8、12 及 15 至 17 中任一項之化合物，其中，X^1 為 CF 或者 N。

【請求項 20】如請求項 1 至 3、6、8、10、12 及 15 至 17 中任一項之化合物，其中，X^3 為 CH。

【請求項 21】如請求項 1 至 3、6、8、10、12 及 15 至 17 中任一項之化合物，其中，X^3 為 CF 或者 N。

【請求項 22】如請求項 1 至 5、8、9、12、13 及 15 至 17 中任一項之化合物，其中，X^2 為 CH。

【請求項 23】如請求項 1 至 5、8、9、12、13 及 15 至 17 中任一項之化合物，其中，X^2 為 CF、C-Cl 或者 N。

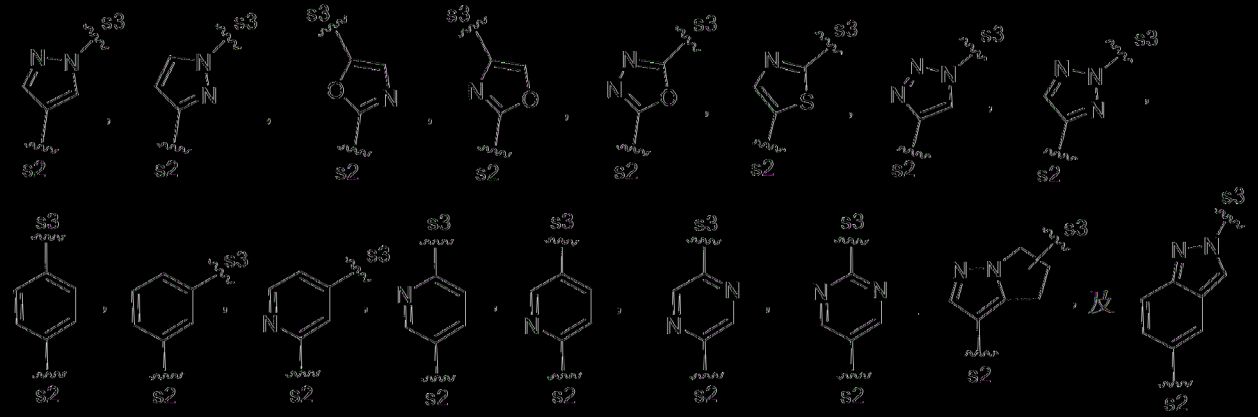
【請求項 24】如請求項 1、2、8、12 及 15 至 17 中任一項之化合物，其中，X^1、X^2 及 X^3 為 CH。

【請求項 25】如請求項 1 至 17 中任一項之化合物，其中，R^1 為烷基。

【請求項 26】如請求項 1 至 17 中任一項之化合物，其中，R^1 為甲基。

【請求項 27】如請求項 1 至 17 中任一項之化合物，其中，R^1 為乙基。

〔請求項 28〕 如請求項 1 至 7 及 15 中任一項之化合物，其中，A 係選自由以下組成之群：



，

其中之各者選擇地經烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代，其中 s2 為共價連接至 NH 之位點，且 s3 為共價連接至 E 之位點。

〔請求項 29〕 如請求項 1 至 7 及 15 中任一項之化合物，其中，A 為選擇地經鹵素或者烷基取代之苯基。

〔請求項 30〕 如請求項 1 至 7 及 15 中任一項之化合物，其中，A 為選擇地經鹵素或者烷基取代之 5 員至 6 員雜芳基。

〔請求項 31〕 如請求項 1 至 7 及 15 中任一項之化合物，其中，A 為選擇地經鹵素或者烷基取代之吡唑。

〔請求項 32〕 如請求項 1 至 14 中任一項之化合物，其中，R^2 為 H。

〔請求項 33〕 如請求項 1 至 14 中任一項之化合物，其中，R^2 為 H 且 R^3 為烷氧基。

〔請求項 34〕 如請求項 1 至 14 中任一項之化合物，其中，R^2 為 H 且 R^3 為鹵烷基。

〔請求項 35〕 如請求項 1 至 14 中任一項之化合物，其中，R^2 為 H，且 R^3 為選擇地經一或多個烷氧基、胺基、醯胺基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、

羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。

【請求項 36】如請求項 1 至 14 中任一項之化合物，其中，R^2 為 H，且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。

【請求項 37】如請求項 1 至 14 中任一項之化合物，其中，R^2 為 H，且 R^3 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。

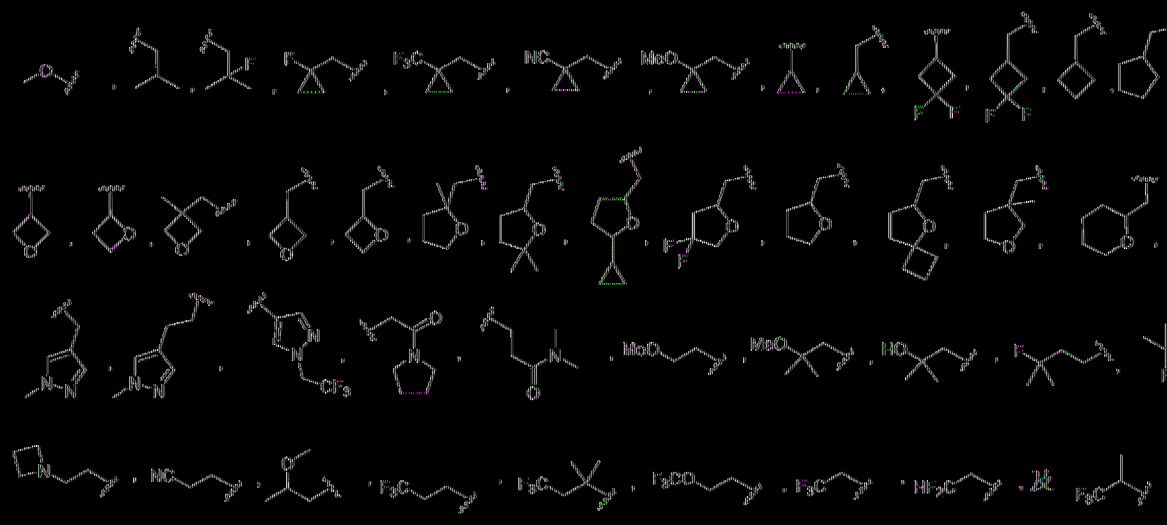
【請求項 38】如請求項 1 至 14 中任一項之化合物，其中，R^2 為 H，且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜芳基。

【請求項 39】如請求項 1 至 14 中任一項之化合物，其中，R^2 為 H，且 R^3 為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。

【請求項 40】如請求項 1 至 14 中任一項之化合物，其中，R^2 為 H，且 R^3 為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。

【請求項 41】如請求項 1 至 14 中任一項之化合物，其中，R^2 為 H，且 R^3 為雜環基。

【請求項 42】如請求項 1 至 14 中任一項之化合物，其中，R^2 為 H，且 R^3 係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、



。

〔請求項43〕如請求項1至14中任一項之化合物，其中，R^2為烷基。

〔請求項44〕如請求項1至14中任一項之化合物，其中，R^2為甲基。

〔請求項45〕如請求項1至14中任一項之化合物，其中，R^2為環烷基。

〔請求項46〕如請求項1至14中任一項之化合物，其中，R^2為環內基。

〔請求項47〕如請求項1至14中任一項之化合物，其中R^3為烷氧基。

〔請求項48〕如請求項1至14中任一項之化合物，其中R^3為鹵烷基。

〔請求項49〕如請求項1至14中任一項之化合物，其中，R^3為選擇地經一或多個烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、氰基、環烷基、雜環基或者雜芳基取代之烷基，其中該環烷基、雜環基或者雜芳基選擇地經一或多個鹵素、烷基、鹵烷基、氰基或者環烷基取代。

〔請求項50〕如請求項1至14中任一項之化合物，其中，R^3為選

擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之環烷基。

〔請求項51〕如請求項1至14中任一項之化合物，其中，R^3為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。

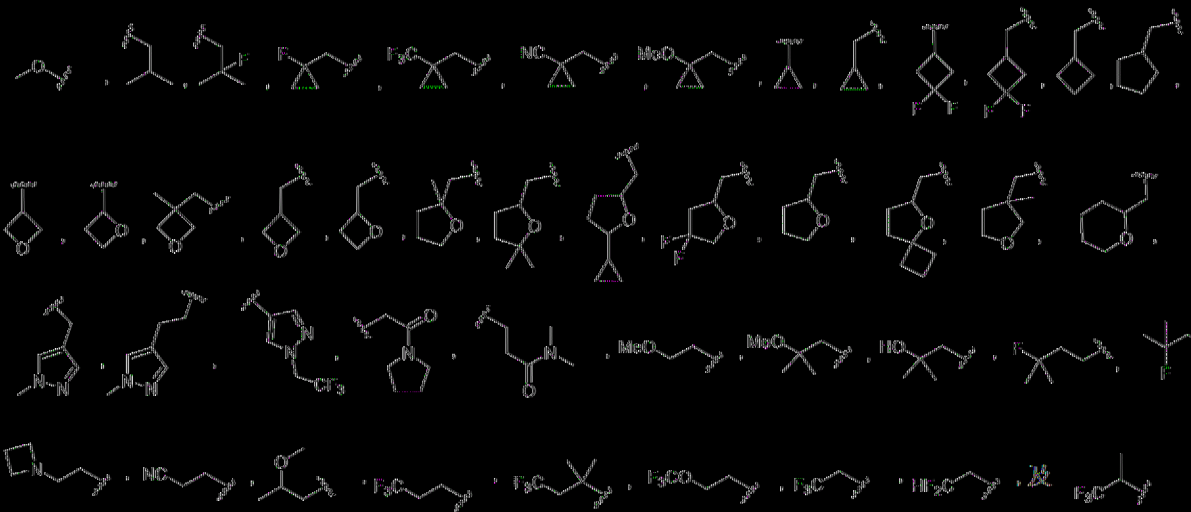
〔請求項52〕如請求項1至14中任一項之化合物，其中，R^3為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜芳基。

〔請求項53〕如請求項1至14中任一項之化合物，其中，R^3為選擇地經鹵烷基取代之雜芳基。

〔請求項54〕如請求項1至14中任一項之化合物，其中，R^3為選擇地經一或多個烷基、烷氧基、胺、醯胺、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基或者氰基取代之雜環基。

〔請求項55〕如請求項1至14中任一項之化合物，其中，R^3為雜環基。

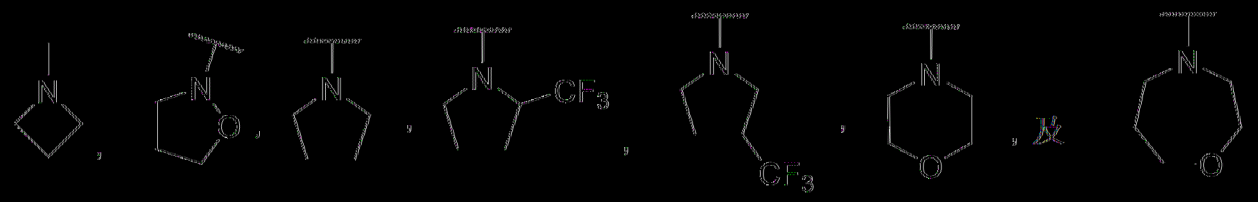
〔請求項56〕如請求項1至14中任一項之化合物，其中，R^3係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、



。

〔請求項57〕如請求項1至14中任一項之化合物，其中，R^2及R^3

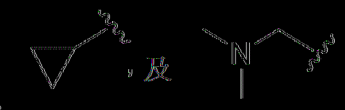
與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的選擇地經取代之雜環基：



。

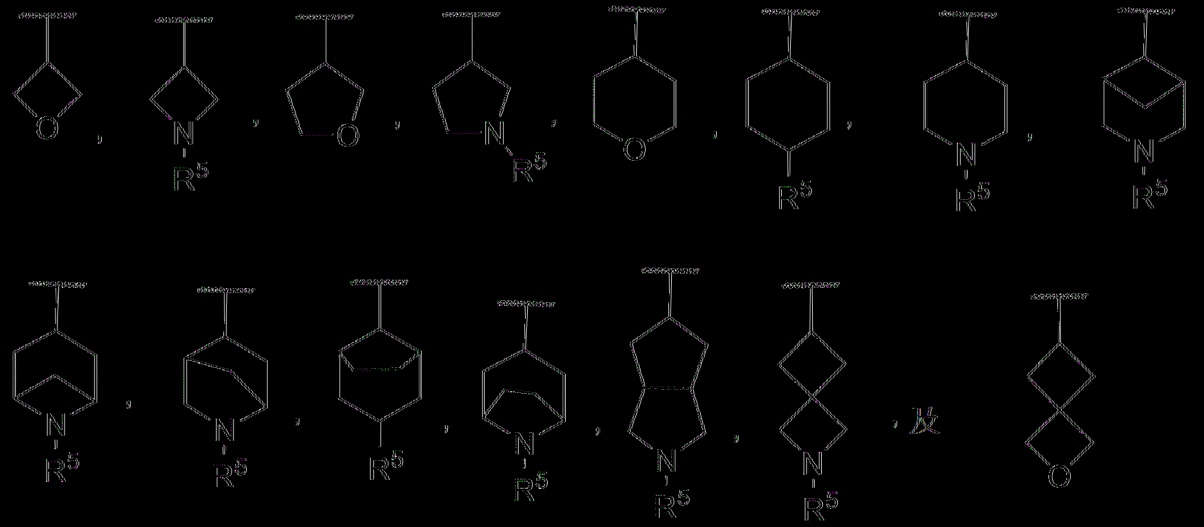
〔請求項 58〕如請求項 1 及 15 至 17 中任一項之化合物，其中，R^4 係選自由以下組成之群：選擇地經取代之烷基及環烷基。

〔請求項 59〕如請求項 1 及 15 至 17 中任一項之化合物，其中，R^4 係選自由以下組成之群：甲基、



。

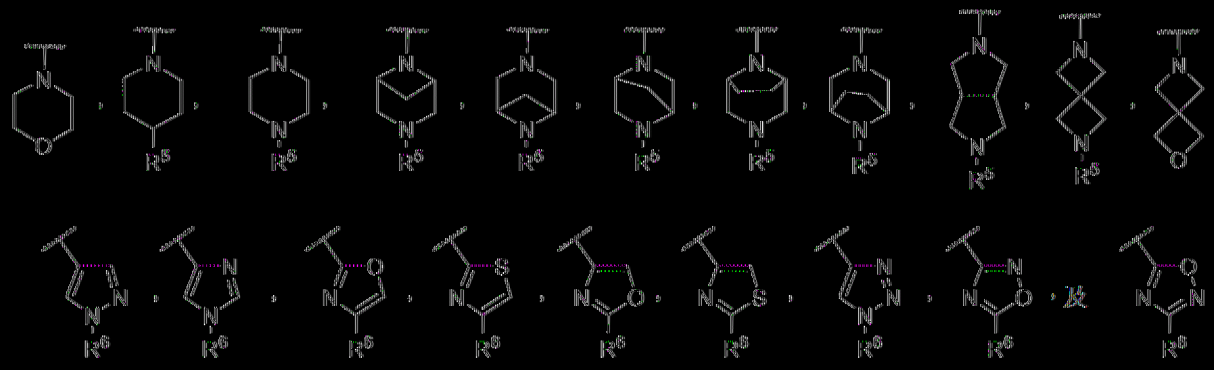
〔請求項 60〕如請求項 1 至 17 中任一項之化合物，其中，E 係選自由以下組成之群：



，

其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基。

〔請求項 61〕如請求項 1 至 7 及 12 至 14 中任一項之化合物，其中，E 係選自由以下組成之群：



其中 R^5 獨立地為 H、烷基、環烷基、鹵烷基或者雜環基，且 R^6 獨立地為 H、烷基、環烷基或者鹵烷基。

〔請求項 62〕 如請求項 1 至 17 中任一項之化合物，其中，E 為 H。

〔請求項 63〕 如請求項 1 至 17 中任一項之化合物，其中，E 為選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基。

〔請求項 64〕 如請求項 1 至 17 中任一項之化合物，其中，E 為烷基。

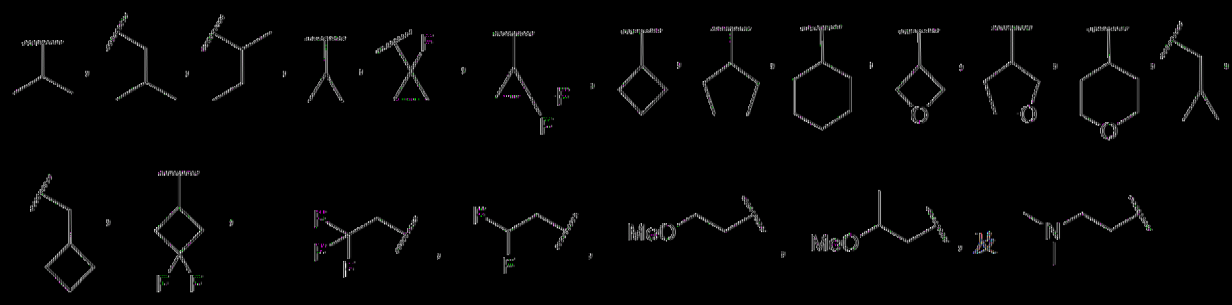
〔請求項 65〕 如請求項 1 至 17 中任一項之化合物，其中，E 為鹵烷基。

〔請求項 66〕 如請求項 1 至 17 中任一項之化合物，其中，E 為選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基。

〔請求項 67〕 如請求項 1 至 17 中任一項之化合物，其中，E 為 4 員至 6 員雜環基。

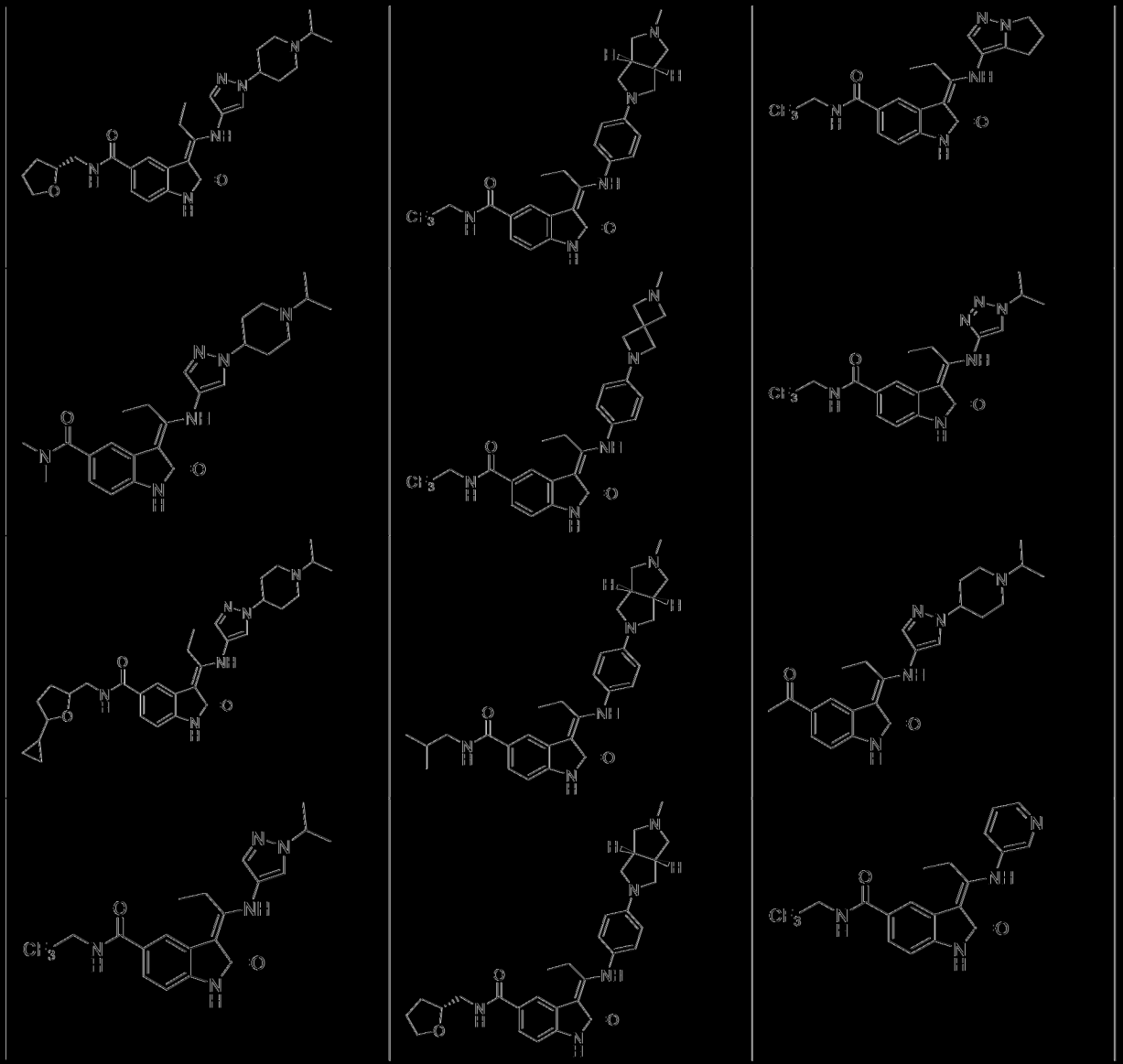
〔請求項 68〕 如請求項 1 至 17 中任一項之化合物，其中，E 係選自由以下組成之群：H；選擇地經環烷基、胺或者烷氧基取代之烷基；鹵烷基；選擇地經一或多個鹵素取代之環烷基；及雜環基。

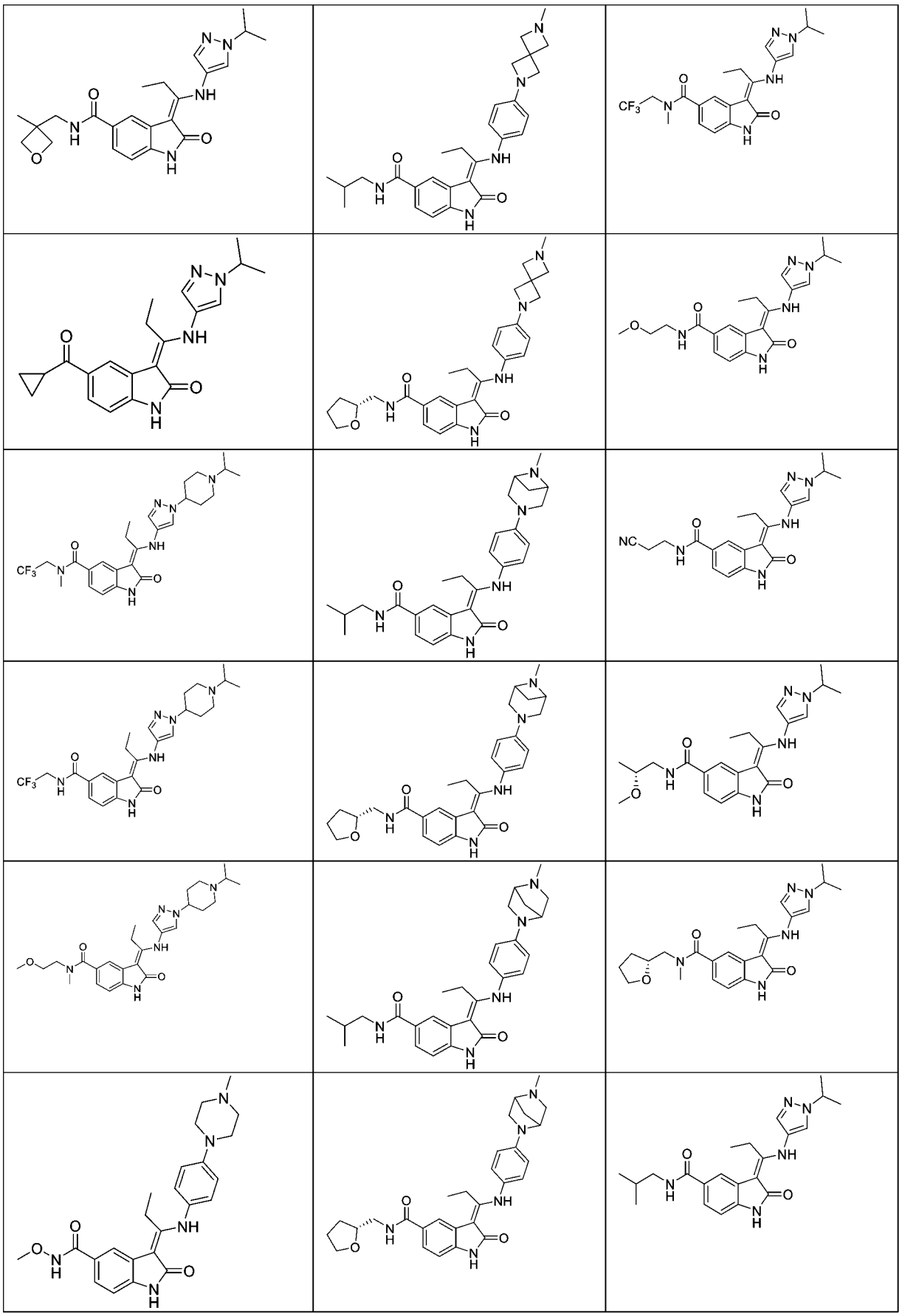
〔請求項 69〕 如請求項 1 至 17 中任一項之化合物，其中，E 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、

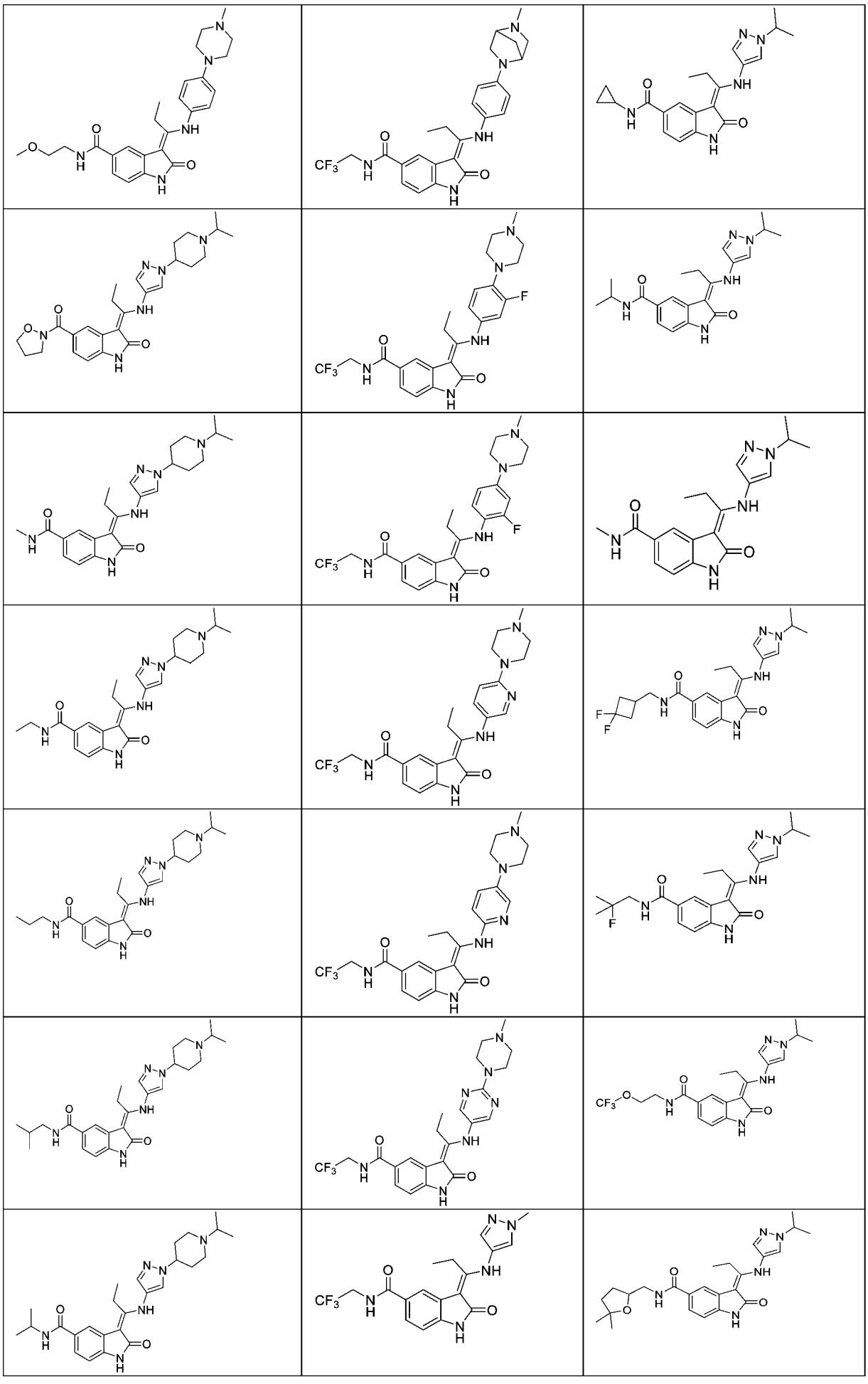


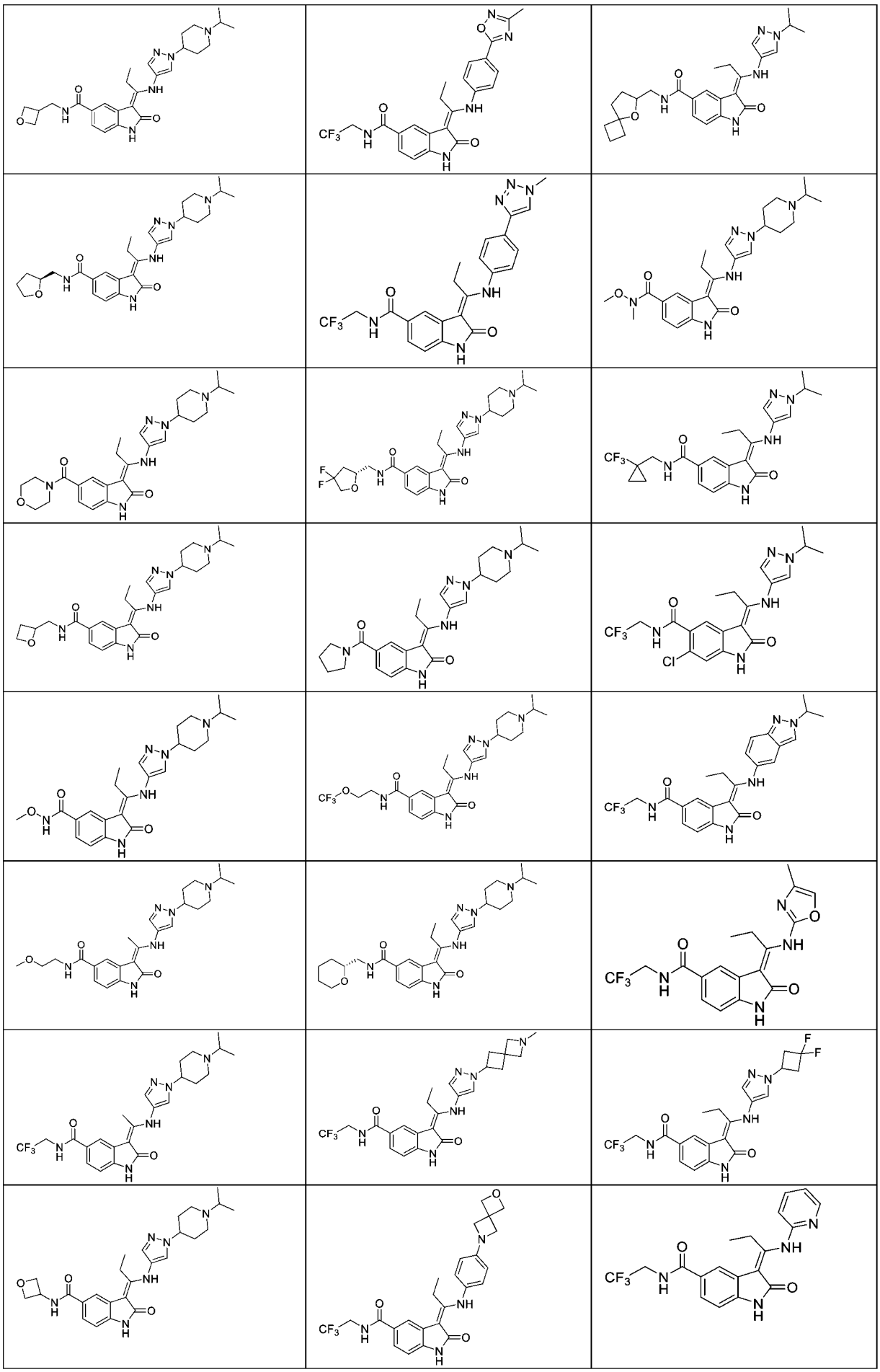
。

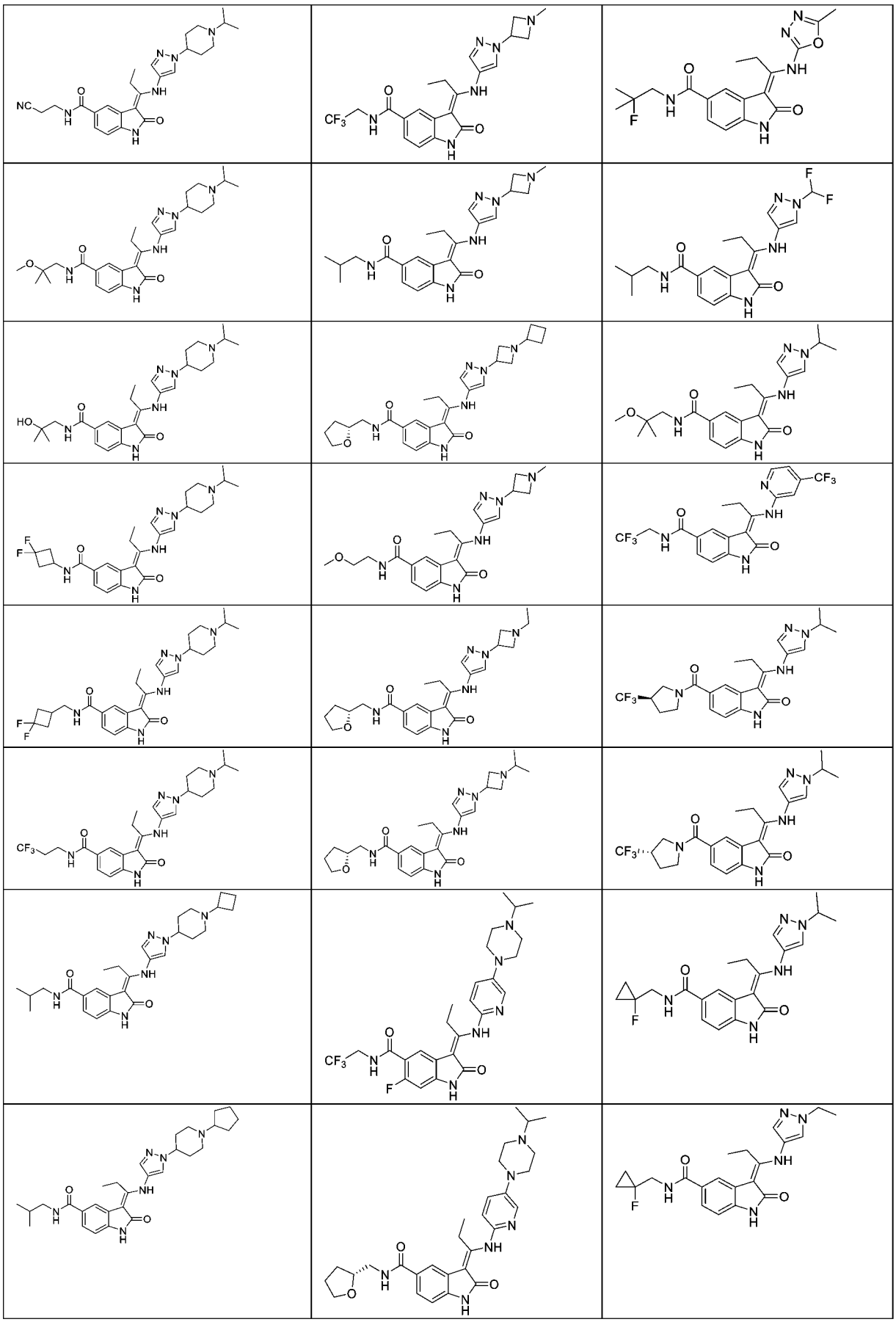
[請求項70]一種化合物，其係選自由以下組成之群：

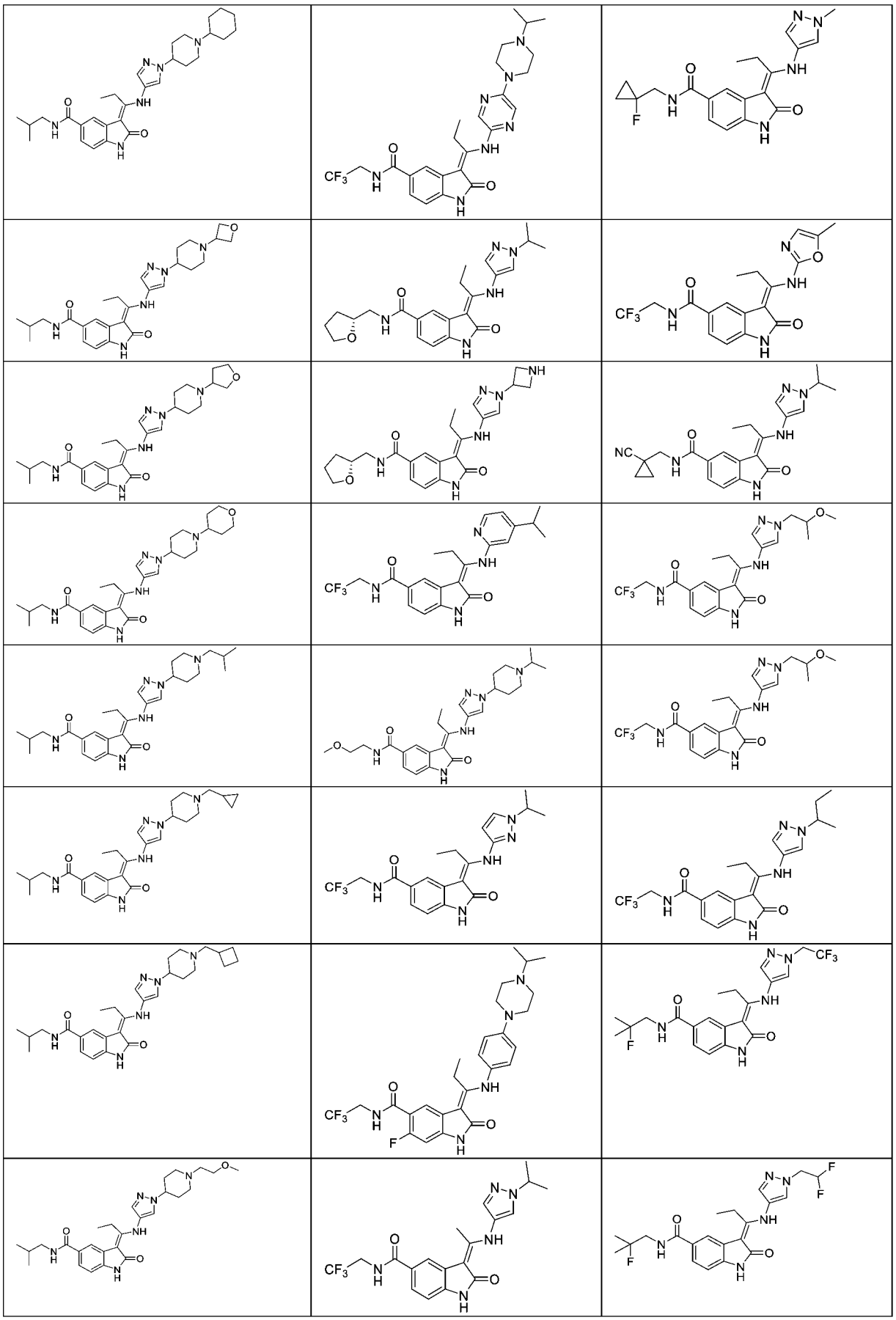


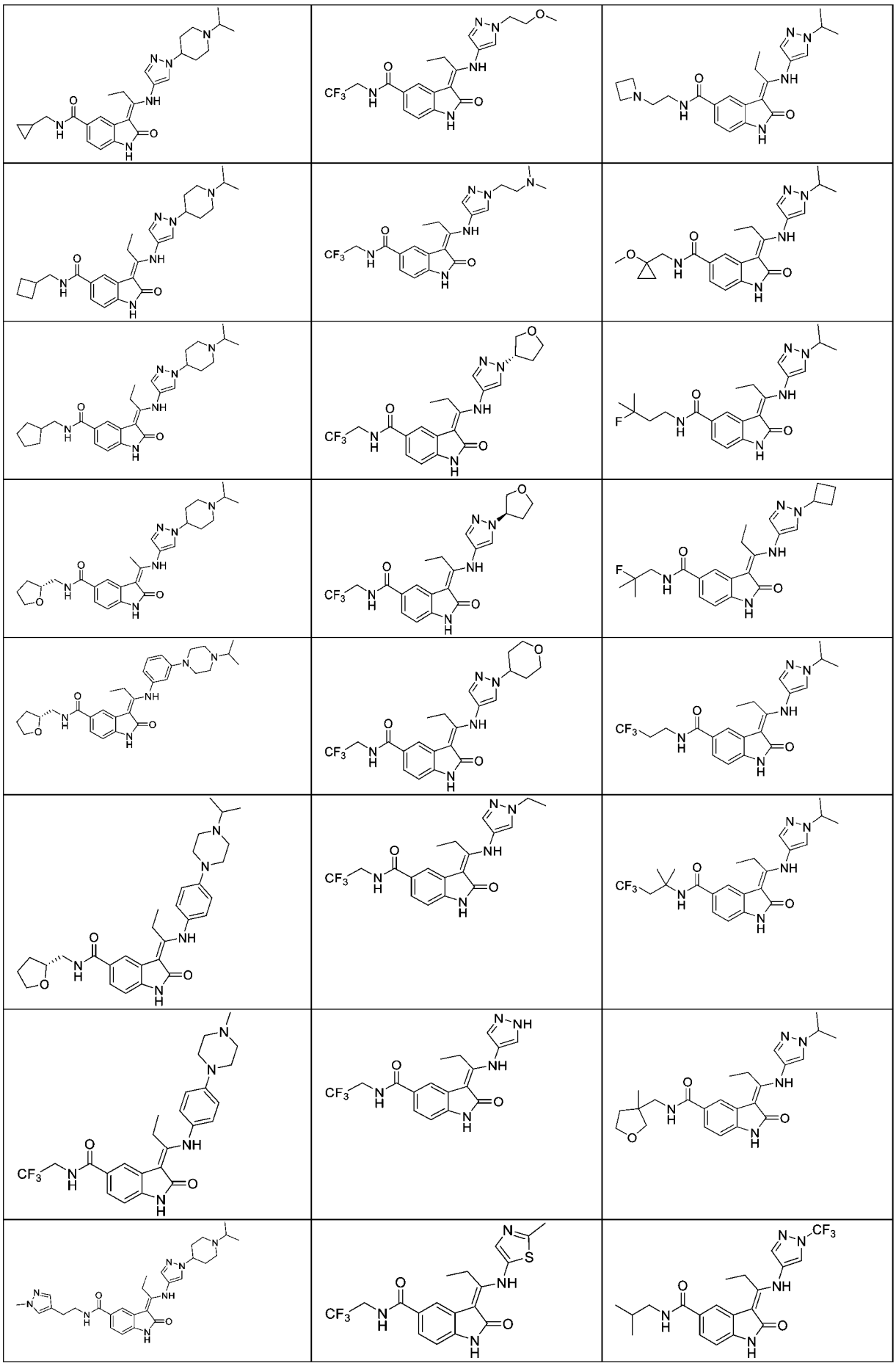


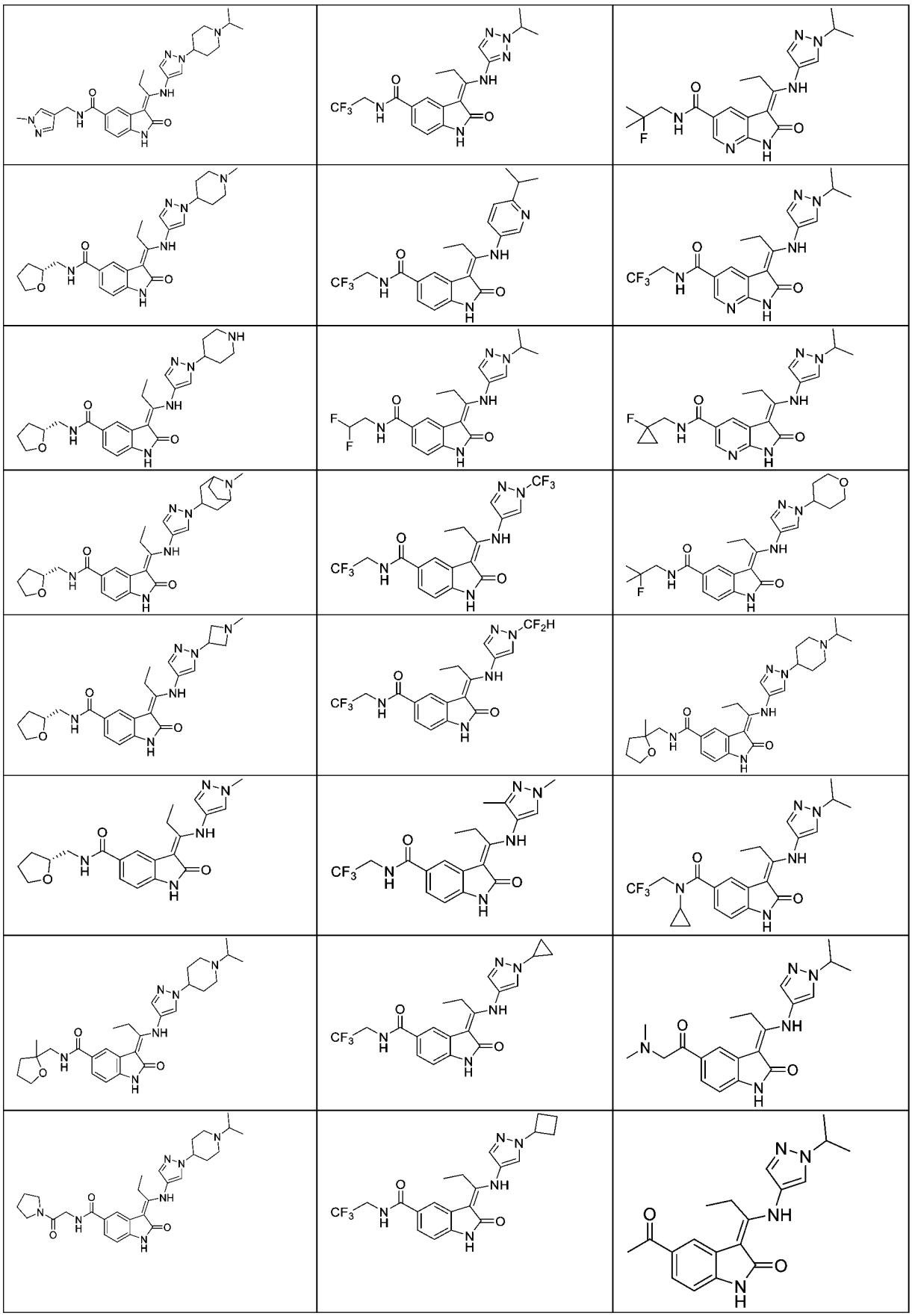


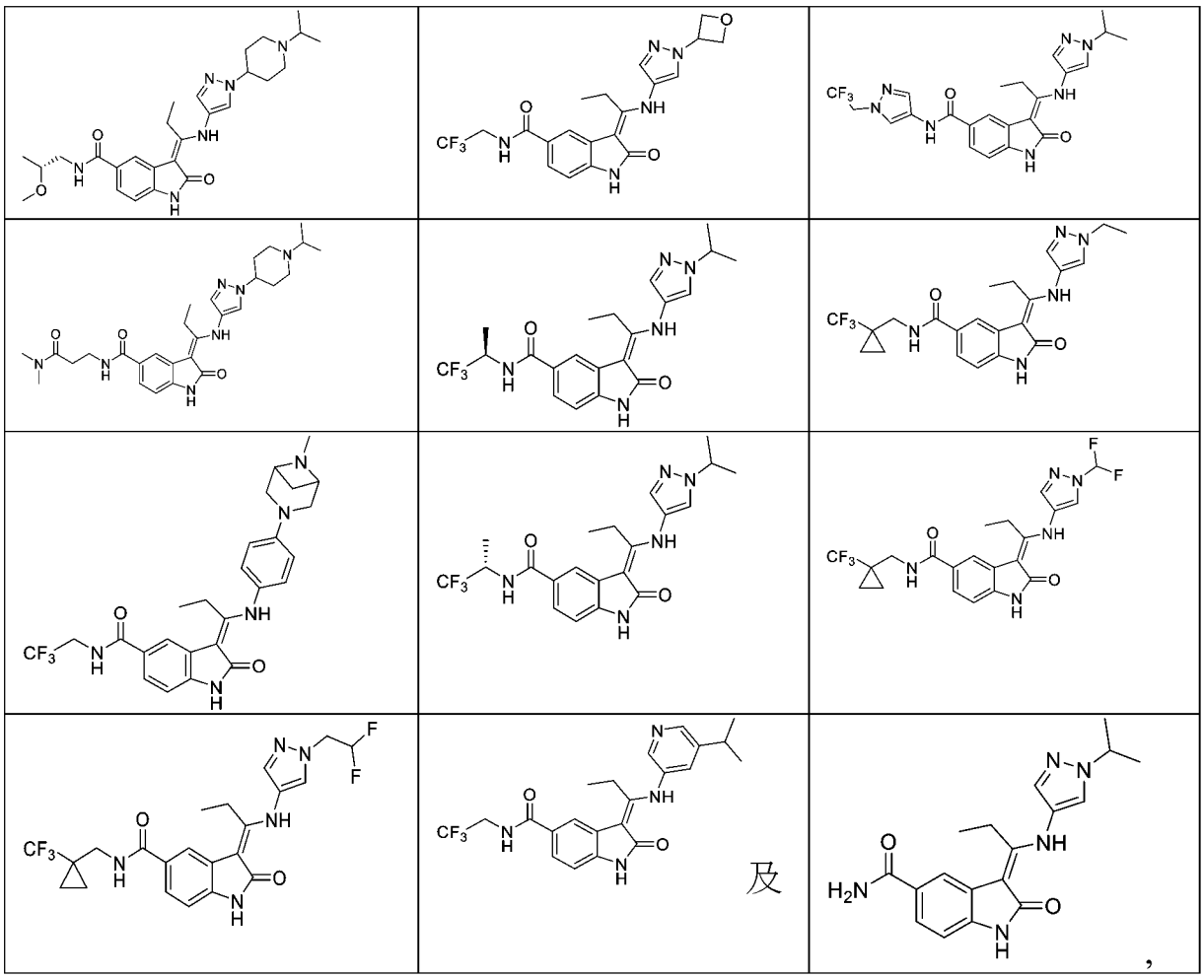












及

，

以及其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物。

【請求項 71】 一種醫藥組成物，其包含請求項 1 至 70 中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物以及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項 72】 一種如請求項 1 至 70 中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物用於製備醫藥品之用途，其中該醫藥品係用於治療腫瘤。

【請求項 73】 一種如請求項 1 至 70 中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物用於製備醫藥品之用途，其中該醫藥品係用於治療癌症。

【請求項 74】 如請求項 73 之用途，其中該癌症係選自由以下組成

之群：胃腸道基質腫瘤、食道癌、胃癌、黑色素瘤、神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、卵巢癌、膀胱癌、胰臟癌、前列腺癌、肺癌、乳癌、腎癌、肝癌、骨肉瘤、多發性骨髓瘤、白血病、子宮頸癌、骨轉移癌、乳頭狀甲狀腺癌、非小細胞肺癌及結腸直腸癌。

【請求項 75】如請求項 73 或 74 之用途，其中該癌症為轉移性的。

【請求項 76】一種如請求項 1 至 70 中任一項之化合物或者其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、立體異構物或者互變異構物用於製備醫藥品之用途，其中該醫藥品係用於治療選自由以下組成之群之病症：胃腸道基質腫瘤、食道癌、胃癌、黑色素瘤、神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、卵巢癌、膀胱癌、胰臟癌、前列腺癌、肺癌、乳癌、腎癌、肝癌、骨肉瘤、多發性骨髓瘤、白血病、子宮頸癌、骨轉移癌、乳頭狀甲狀腺癌、非小細胞肺癌及結腸直腸癌。

【請求項 77】如請求項 72 至 74 及 76 中任一項之用途，其中該醫藥品進一步包含一或多種額外治療劑，或該醫藥品係用於與一或多種額外治療劑併用。

【請求項 78】如請求項 77 之用途，其中該額外治療劑為 RTK 路徑抑制劑。

【請求項 79】如請求項 78 之用途，其中該 RTK 路徑抑制劑係選自由以下組成之群：KIT 抑制劑、EGFR 抑制劑、PDGFRα 抑制劑、VEGFR 抑制劑、抗 VEGF 治療劑、BCR-Abl 抑制劑及 ALK 抑制劑。

【請求項 80】如請求項 79 之用途，其中該 KIT 抑制劑係選自由以下組成之群：瑞普替尼(ripretinib)、阿伐普利尼(avaprinib)、舒尼替尼(sunitinib)、AZD3229、THE-630 及伊馬替尼(imatinib)，及其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 81】 如請求項 79 之用途，其中該 EGFR 抑制劑係選自由以下組成之群：西妥昔單抗(cetuximab)、奧希替尼(osimertinib)及阿法替尼(afatinib)，及其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 82】 如請求項 79 之用途，其中該 PDGFRα 抑制劑為瑞普替尼、JNJ10198409 或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 83】 如請求項 79 之用途，其中該 VEGFR 抑制劑係選自由以下組成之群：瑞戈非尼(regorafenib)、阿西替尼(axitinib)及帕唑帕尼(pazopanib)，及其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 84】 如請求項 79 之用途，其中該抗 VEGF 治療劑係選自由以下組成之群：貝伐單抗(bevacizumab)。

【請求項 85】如請求項 79 之用途，其中該 BCR-Abl 抑制劑為伊馬替尼(imatinib)、尼羅替尼(nilotinib)、達沙替尼(dasatinib)或者其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 86】如請求項 79 之用途，其中該 ALK 抑制劑係選自由以下組成之群：勞拉替尼(loralatinb)及阿來替尼(alectinib)，及其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 87】如請求項 77 之用途，其中該額外治療劑為 MAPKAP 路徑抑制劑。

【請求項 88】 如請求項 87 之用途，其中該 MAPKAP 路徑抑制劑係選自由以下組成之群：MEK 抑制劑、ERK 抑制劑、RAF 抑制劑及 Ras 抑制劑。

【請求項 89】 如請求項 88 之用途，其中該 MEK 抑制劑係選自由以下組成之群：曲美替尼(trametinib)、司美替尼(selumetinib)、可美替尼(cobimetinib)、貝美替尼(binimetinib)、莫達美替尼(mirdametinib)及

VS-6766，及其醫藥學上可接受之鹽。

〔請求項90〕 如請求項88之用途，其中該ERK抑制劑係選自由以下組成之群：優立替尼(ulixertinib)、SCH772984、LY3214996、拉伏替尼(ravoxertinib)、VX-11e、ERAS-007及ASTX-029，及其醫藥學上可接受之鹽。

〔請求項91〕 如請求項88之用途，其中該RAF抑制劑係選自由以下組成之群：LY3009120、LXH254、RAF709、達拉非尼(dabrafenib)、維羅非尼(vemurafenib)、貝伐拉非尼(belvarafenib)、KIN-2787及VS-6766，及其醫藥學上可接受之鹽。

〔請求項92〕 如請求項88之用途，其中該Ras抑制劑係選自由以下組成之群：AMG-510、MRTX849、GDC-6036、MRTX-1133、RMC-9805、RMC-6291及RMC-6236，及其醫藥學上可接受之鹽。

〔請求項93〕 如請求項77之用途，其中該額外治療劑為PI3K抑制劑或者mTOR抑制劑。

〔請求項94〕 如請求項93之用途，其中該PI3K抑制劑係選自由以下組成之群：阿吡利塞(alpelisib)、LY294002及奧米利塞(omipalisib)，及其醫藥學上可接受之鹽。

〔請求項95〕 如請求項93之用途，其中該mTOR抑制劑係選自由以下組成之群：雷帕黴素(rapamycin)、依維莫司(everolimus)、PF04691502及PP242，及其醫藥學上可接受之鹽。

〔請求項96〕 如請求項77之用途，其中該額外治療劑為免疫調節劑。

〔請求項97〕 如請求項96之用途，其中該免疫調節劑係選自由以下組成之群：帕博利珠單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、阿

特利珠單抗(atezolizumab)、度伐魯單抗(durvalumab)、BMS-936559、阿維魯單抗(avelumab)、西妥昔單抗、TSR-022、MBG453、瑞拉利單抗(relatlimab)、LAG525、TSR-033、SGN-40、CP-870,893、RO7009789、Hu5F9-G4、ADU-S100、MK-1454、ASA404、多柔比星(doxorubicin)、米托蒽醌(mitoxanthrone)、氮雜胞苷(azacytidine)、地西他濱(decitabine)、斯他汀(statins)、二甲雙胍(metformin)、沙立度胺(thalidomide)、來那度胺(lenalidomide)、泊馬度胺(pomalidomide)、普賴松(prednisone)、地塞米松(dexamethasone)及多塔利單抗(dostarlimab)，及其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 98】 如請求項 77 之用途，其中該額外治療劑為化學治療劑。

【請求項 99】 如請求項 98 之用途，其中該化學治療劑係選自由以下組成之群：抗微管蛋白劑、長春瑞濱(vinorelbine)、DNA 烷基化劑、DNA 嵌入劑、5-氟尿嘧啶、卡培他濱(capecitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、地西他濱(decitabine)、5-氮雜胞苷、吉西他濱(gemcitabine)、伊立替康(irinotecan)及甲胺喋呤(methotrexate)。