202346288

(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 202346288 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：112115805 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 04 月 27 日

(51)Int. Cl.： *C07D413/14 (2006.01)* *C07D407/14 (2006.01)*
C07D401/14 (2006.01) *C07D401/10 (2006.01)*
C07D417/14 (2006.01) *C07D491/10 (2006.01)*
C07D491/08 (2006.01) *A61K31/5377(2006.01)*
A61K31/437 (2006.01) *A61K31/4545(2006.01)*
A61K31/55 (2006.01) *A61K31/5386(2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/04/28 美國 63/336,183
2022/07/14 美國 63/389,237
2023/03/31 美國 63/456,342

(71)申請人：美商佛拉斯托醫療公司 (美國) VOLASTRA THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：柯根 德里克 A COGAN, DEREK A. (US)

(74)代理人：陳長文；劉君怡；張哲倫

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：63 項 圖式數：2 共 303 頁

(54)名稱

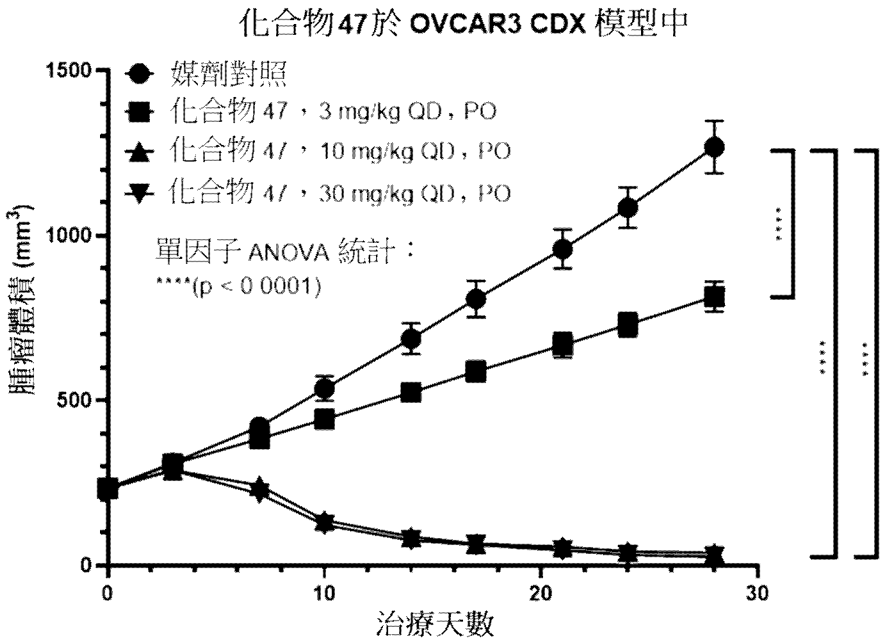
用於抑制ＫＩＦ１８Ａ之化合物

(57)摘要

本揭示案概言之係關於 KIF18A 抑制劑、其組合物以及該等化合物及其組合物之使用方法。更具體而言，本揭示案係關於 KIF18A 抑制劑及其用於治療由 KIF18A 介導之疾病(諸如癌症)之方法。

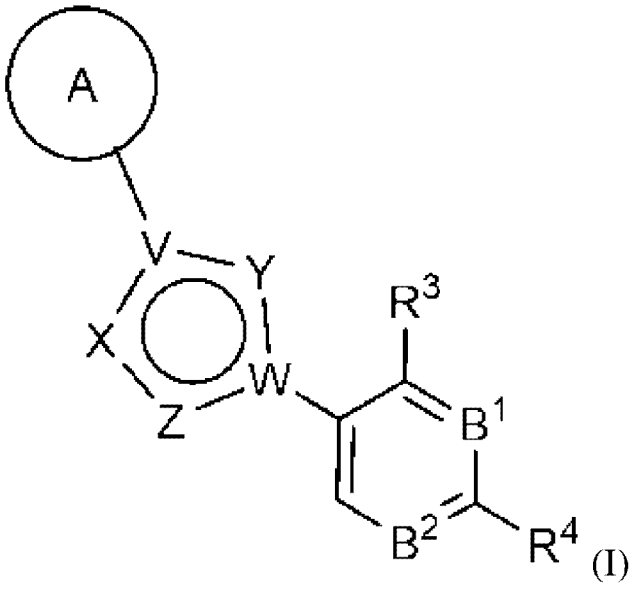
The present disclosure relates generally to inhibitors of KIF18A, compositions thereof, and methods of using said compounds and compositions thereof. More specifically, the present disclosure relates to inhibitors of KIF18A and methods of their use for treating disease mediated by KIF18A, such as cancer.

指定代表圖：


化合物47於 OVCAR3 CDX 模型中
媒劑對照
化合物 47，3 mg/kg QD，PO
化合物 47，10 mg/kg QD，PO
化合物 47，30 mg/kg QD，PO
單因子 ANOVA 統計：
****(p < 0 0001)
腫瘤體積 (mm3)
1500
1000
500
0
0
10
20
30
治療天數

【圖 1】

特徵化學式：


A
V
Y
X
W
Z
R3
B1
B2
R4

(I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】用於抑制 KIF18A 之化合物

【英文發明名稱】COMPOUNDS FOR INHIBITING KIF18A

【中文】

本揭示案概言之係關於 KIF18A 抑制劑、其組合物以及該等化合物及其組合物之使用方法。更具體而言，本揭示案係關於 KIF18A 抑制劑及其用於治療由 KIF18A 介導之疾病(諸如癌症)之方法。

【英文】

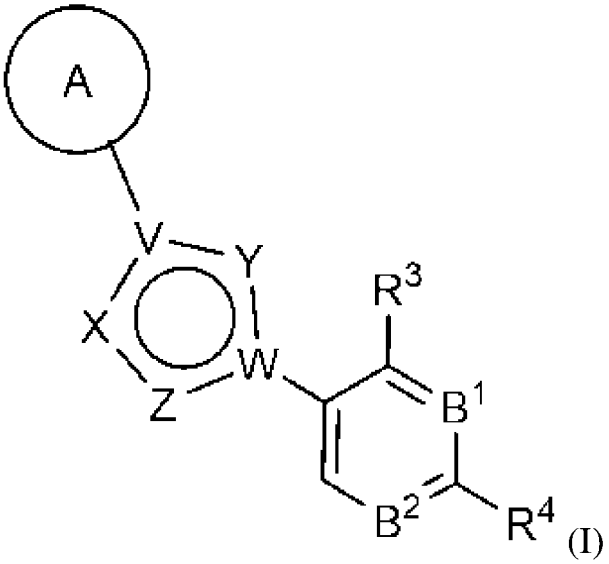
The present disclosure relates generally to inhibitors of KIF18A, compositions thereof, and methods of using said compounds and compositions thereof. More specifically, the present disclosure relates to inhibitors of KIF18A and methods of their use for treating disease mediated by KIF18A, such as cancer.

【指定代表圖】圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】用於抑制 KIF18A 之化合物

【英文發明名稱】COMPOUNDS FOR INHIBITING KIF18A

【技術領域】

【0001】　本揭示案概言之係關於 KIF18A 抑制劑、其組合物以及該等化合物及其組合物之使用方法。更具體而言，本揭示案係關於 KIF18A 抑制劑及其用於治療由 KIF18A 介導之疾病(諸如癌症)之方法。

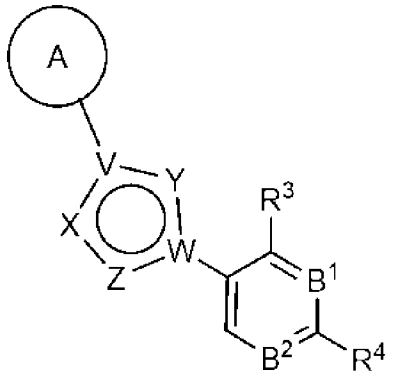
【先前技術】

【0002】　KIF18A 係一種驅動蛋白，其在細胞有絲分裂期間參與協助著絲點-微管(kt-MT)附著及染色體列隊(chromosomal alignment)。其貨品結構域直接結合至蛋白質磷酸酶 1 (PP1)，且將 PP1 攜載至 MT 之正端，在此 PP1 使著絲點複合體組分 Hec1 去磷酸化，此進一步增強 kt-MT 在整個細胞分裂中期及後期之附著。KIF18A 之 MT 結合馬達結構域具有 ATP 酶活性，此為 KIF18A 延 MT 晶格易位提供動力，由其 C 末端 MT 結合位點增強，且在正端使生長中之微管加帽並解聚，由此抑制 MT 動力學。KIF18A 對 MT 動力學之此種調節常發生在隨後(或後隨)姊妹染色分體上，藉此為由另一驅動蛋白 Kif2C/MCAK 催化之前導姊妹染色分體運動提供平衡張力。KIF18A 功能喪失引起高染色體不穩定性(CIN)細胞中之 kt-MT 附著缺陷及紡錘體內之張力喪失，從而導致超穩定、更長且多極之紡錘體、有絲分裂阻滯、中心體片段化及紡錘體組裝檢查點活化或細胞死亡。根據 DEPMAP RNAi 資料再分析，將 KIF18A 鑑別為 CIN 高細胞所必需之最佳候選物之一。已報導之綜合致死性篩選亦挑出 KIF18A 作為潛在抗癌靶標，其敲低優先使 CIN 高(而非 CIN 低)、非整倍體及全基因體加倍細胞易於死亡。同基因型細胞株中之細胞毒性分析證實 CIN 高細胞對 KIF18A 抑制劑之敏感性增強。正在進行中的使用 KIF18A 抑制劑或敲低之活體內小鼠模型證明腫瘤生長之

抑制效應。因此，業內需要新的用於治療由 KIF18A 介導之疾病之化合物。

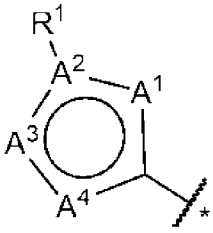
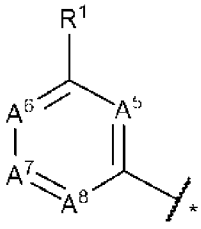
【發明內容】

【0003】　本揭示案提供式(I)及式(II)、式(III)之化合物、其組合物以及使用該等化合物及其組合物治療與 KIF18a 相關之疾病或疾患之方法。在一態樣中，提供式(I)化合物：



(I)，

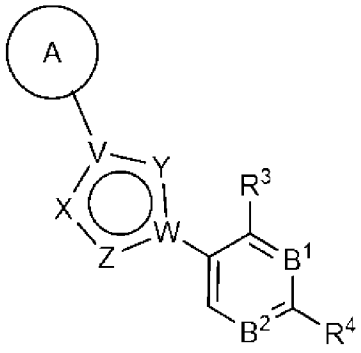
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：X 及 Z 獨立地為 O、N 或 CH；Y 為 NH、N 或 CH；V 及 W 獨立地為 N 或 C；其中 X 及 Z 中之至少一者為 N 或 Y 為 NH；

環 A 為  或  ，其中 A^1、A^3 及 A^4 中之一者、兩者或三者獨立地為 N、NR^{A1}、O 或 S，且 A^1、A^3 及 A^4 中之其餘一者或兩者若存在則獨立地為 CH 或 CR^2，其中 R^{A1} 為 H 或 C_{1-3} 烷基；A^2 為 N 或 C；A^5 至 A^8 獨立地為 CH、CR^2、N 或 NR^{A2}，其中 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之至少兩者為 CH 或 CR^2，且 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之其餘一者或兩者若存在則為 N 或 NR^{A2}，其中 R^{A2} 為=O；其中「*」指示與 V 之連接點；B^1 及 B^2 各自獨立地為 N、CH 或 CR^B，其中 R^B 為鹵素；R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基、C_{3-10} 環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$ 或$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$，其

中 R^1 之該 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、側氧基、氰基、C_{3-10} 環烷基及視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；其中 R^1 之該 C_{3-6} 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；其中 R^1 之該 C_{3-10} 環烯基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；且其中 R^1 之該 3 員至 10 員雜環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素、C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群的取代基取代；R^{a1} 至 R^{a20} 各自獨立地為氫、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、C_{3-10} 環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、3 員至 10 員雜環烯基、C_{6-14} 芳基或 5 員至 12 員雜芳基，其各自視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、氰基、-OH、-O(C_{1-6} 烷基)、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、-S(C_{1-6} 烷基)、=$CR^{1a1}R^{1a2}$ 及視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-O(C_{1-6} 烷基)組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基，其中 R^{1a1} 及 R^{1a2} 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；或 R^{a14} 及 R^{a15} 與其所連接之氮一起形成視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；每一 R^2 獨立地為鹵素、C_{1-3} 烷基、C_{3-5} 環烷基、氰基、C_{1-3} 烷基氧基、C_{3-5} 環烷基氧基、羥基或 $NR^{b1}R^{b2}$，其中 R^2 之該 C_{1-3} 烷基視情況經一或多個選自由-OH 及側氧基組成之群的取代基取代，且其中 R^{b1} 及 R^{b2} 獨立地視情況經 C_1-C_3 烷基取代，或 R^{b1} 及 R^{b2} 與其所連接之氮一起形成 3 員至 6 員環；或 R^1 及 A^5 之該 R^2 與其所連接之碳原子一起形成 C_3-C_6 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基；R^3 為六氫吡啶基、吡咯啶基或氮雜環庚烷基，其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成螺環或稠合雙環系統，或其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基視情況經 C_{1-2} 伸烷基取代以形成橋聯六氫吡啶基、吡咯啶基或氮雜環庚烷基環系統，其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基、該氮雜環庚烷基或由該 C_{3-10} 環烷基、該 3 員至 10 員雜環烷

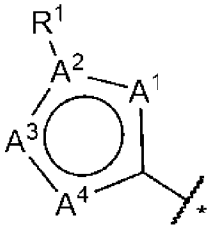
基或該 C_{1-2} 伸烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成之該螺環、稠合或橋聯雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基及鹵基；R^4 為 H、鹵基、氰基、-OH、-NO_2、-$C(O)NR^{c1}R^{c2}$、-$NR^{c3}R^{c4}$、-$NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、-$P(O)R^{c7}R^{c8}$、-$N{=}S(O)R^{c9}R^{c10}$、-$S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、-$S(O)_2R^{c13}$ 或視情況經一或多個獨立地選自由鹵基及-OH 組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基；且 R^{c1} 至 R^{c13} 各自獨立地為氫、C_{3-10} 環烷基或 C_{1-6} 烷基，其中 R^{c1} 至 R^{c13} 之每一 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-C(O)-O-C_1-C_3 烷基組成之群的取代基取代，且其中每一 C_{3-10} 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_6 伸烷基-OH 組成之群的取代基取代。在一些實施例中，當 X 為 N，Y 為 N，且 Z 為 O 時，則 R^4 不為 H。

【0004】　在另一態樣中，提供式(II)化合物：

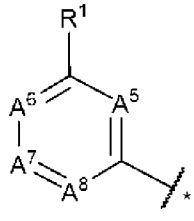


(II)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：X 及 Z 獨立地為 O、N 或 CH；Y 為 NH 或 CH；V 及 W 獨立地為 N 或 C；其中 X 及 Z 中之至少一者為 N 或 Y 為 NH；環 A 為



或

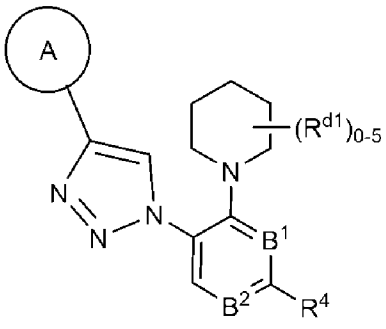


，其中 A^1、A^3 及 A^4 中之一者或兩者獨立地為 N、O 或 S，且 A^1、A^3 及 A^4 中之其餘一者或兩者獨立地為 CH 或 CR^2；A^2 為 N 或 C；A^5 至 A^8 獨立地為 CH、CR^2 或 N，其中 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之至少兩者為 CH 或 CR^2，且 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之其餘一者或兩者若存在則為 N；其中「*」指示

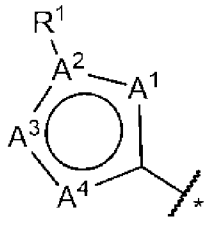
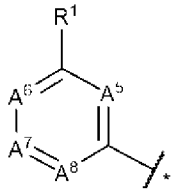
與 V 之連接點；B^1 及 B^2 各自獨立地為 N 或 CH；R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基、3 員至 10 員雜環烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$ 或 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$，其中 R^1 之該 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、氰基、C_{3-10} 環烷基及視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；其中 R^1 之該 C_{3-6} 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；且其中 R^1 之該 3 員至 10 員雜環烷基視情況經一或多個鹵素取代；R^{a1} 至 R^{a20} 各自獨立地為氫、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、C_{3-10} 環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、3 員至 10 員雜環烯基、C_{6-14} 芳基或 5 員至 12 員雜芳基，其各自視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、氰基、-OH、$-O(C_{1-6}$ 烷基)、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、$-S(C_{1-6}$ 烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$ 及視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及 $-O(C_{1-6}$ 烷基)組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基，其中 R^{1a1} 及 R^{1a2} 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；或 R^{a14} 及 R^{a15} 與其所連接之氮一起形成視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；每一 R^2 獨立地為鹵素、C_{1-3} 烷基、C_{3-5} 環烷基、氰基、C_{1-3} 烷基氧基、C_{3-5} 環烷基氧基、羥基或 $NR^{b1}R^{b2}$，其中 R^{b1} 及 R^{b2} 獨立地視情況經 C_1-C_3 烷基取代或 R^{b1} 及 R^{b2} 與其所連接之氮一起形成 3 員至 6 員環；或 R^1 及 A^5 之該 R^2 與其所連接之碳原子一起形成 C_3-C_6 環烷基或 3 員至 6 員雜環烷基；R^3 為六氫吡啶基、吡咯啶基或氮雜環庚烷基，其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成螺環或稠合雙環系統，且其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基、該氮雜環庚烷基或由該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成之該螺環或稠合雙環系統視情況經一或多個獨立地選自

由 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 鹵烷基組成之群的取代基取代；R^4 為 H、鹵基、氰基、-OH、-NO_2、-$C(O)NR^{c1}R^{c2}$、-$NR^{c3}R^{c4}$、-$NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、-$P(O)R^{c7}R^{c8}$、-$N{=}S(O)R^{c9}R^{c10}$、-$S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、-$S(O)_2R^{c13}$ 或視情況經一或多個獨立地選自由鹵基及-OH 組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基；且 R^{c1} 至 R^{c13} 各自獨立地為氫、C_{3-10} 環烷基或 C_{1-6} 烷基，其中 R^{c1} 至 R^{c13} 之每一 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-C(O)-O-C_1-C_3 烷基組成之群的取代基取代。

【0005】　在另一態樣中，本文提供式(III)化合物



(III)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：環 A 為  或  ，其中 A^1、A^3 及 A^4 中之一者、兩者或三者獨立地為 N、NR^{A1}、O 或 S，且 A^1、A^3 及 A^4 中之其餘一者或兩者若存在則獨立地為 CH 或 CR^2，其中 R^{A1} 為 H 或 C_{1-3} 烷基；A^2 為 N 或 C；A^5 至 A^8 獨立地為 CH、CR^2、N 或 NR^{A2}，其中 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之至少兩者為 CH 或 CR^2，且 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之其餘一者或兩者若存在則為 N 或 NR^{A2}，其中 R^{A2} 為=O；其中「*」指示與 V 之連接點；B^1 及 B^2 各自獨立地為 N、CH 或 CR^B，其中 R^B 為鹵素；R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基、C_{3-10} 環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、-$NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、-$NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、-$NR^{a6}R^{a7}$、-$N{=}S(O)R^{a8}R^{a9}$、-OR^{a10}、-$S(O)R^{a11}$、-$S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、-$S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、-$S(O)_2R^{a16}$ 或-$(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$，其中 R^1 之該 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地

選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、側氧基、氰基、C_{3-10}環烷基及視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；其中 R^1 之該 C_{3-6}環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；其中 R^1 之該 C_{3-10}環烯基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；且其中 R^1 之該 3 員至 10 員雜環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素、C_{1-6}烷基及 C_{1-6}鹵烷基組成之群的取代基取代；R^{a1} 至 R^{a20} 各自獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}環烷基、C_{3-10}環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、3 員至 10 員雜環烯基、C_{6-14}芳基或 5 員至 12 員雜芳基，其各自視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}環烷基、-S(C_{1-6}烷基)、=C$R^{1a1}R^{1a2}$及視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-O(C_{1-6}烷基)組成之群的取代基取代之 C_{1-6}烷基，其中 R^{1a1} 及 R^{1a2} 各自獨立地為氫或 C_{1-6}烷基；或 R^{a14} 及 R^{a15} 與其所連接之氮一起形成視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；每一 R^2 獨立地為鹵素、C_{1-3}烷基、C_{3-5}環烷基、氰基、C_{1-3}烷基氧基、C_{3-5}環烷基氧基、羥基或 N$R^{b1}R^{b2}$，其中 R^2 之該 C_{1-3}烷基視情況經一或多個選自由-OH 及側氧基組成之群的取代基取代，且其中 R^{b1} 及 R^{b2} 獨立地視情況經 C_1-C_3烷基取代或 R^{b1} 及 R^{b2} 與其所連接之氮一起形成 3 員至 6 員環；或 R^1 及 A^5 之該 R^2 與其所連接之碳原子一起形成 C_3-C_6環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基；其中每一 R^{d1} 獨立地選自由 C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及鹵基組成之群；或其中兩個 R^{d1} 一起形成 C_{3-10}環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基，其中該 C_{3-10}環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基形成螺環或稠合雙環系統；或其中兩個 R^{d1} 一起形成 C_{1-2}伸烷基，其中該 C_{1-2}伸烷基形成橋聯六氫吡啶基環系統，其中由該 C_{3-10}環烷基、該 3 員至 10 員雜環烷基或該 C_{1-2}伸烷基與該六氫吡啶基形成之該螺環、稠合或橋聯雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及鹵基組成之群的取代基取代；R^4 為 H、鹵基、氰基、-OH、-NO_2、

-C(O)NR^{c1}R^{c2} 、 -NR^{c3}R^{c4} 、 -NR^{c5}S(O)$_2$R^{c6} 、 -P(O)R^{c7}R^{c8} 、 -N=S(O)R^{c9}R^{c10} 、 -S(O)(NR^{c11})R^{c12}、-S(O)$_2$R^{c13} 或視情況經一或多個獨立地選自由鹵基及-OH 組成之群的取代基取代之 C$_{1-6}$烷基；且 R^{c1} 至 R^{c13} 各自獨立地為氫、C$_{3-10}$環烷基或 C$_{1-6}$烷基，其中 R^{c1} 至 R^{c13} 之每一 C$_1$-C$_6$烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-C(O)-O-C$_1$-C$_3$烷基組成之群的取代基取代，且其中每一 C$_{3-10}$環烷基視情況經一或多個獨立地選自由 C$_1$-C$_6$伸烷基-OH 組成之群的取代基取代。

【0006】 在另一態樣中，提供醫藥組合物，其包含式(I)化合物、式(II)化合物、式(III)化合物或表 1 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0007】 在另一態樣中，本文提供抑制 KIF18A 之方法，其包括使細胞與有效量的如本文所闡述之化合物或醫藥組合物接觸。

【0008】 在另一態樣中，本文提供治療或預防個體之疾病或疾患之方法，其包括向受試者投與治療有效量的如本文所闡述之化合物或醫藥組合物。在一些實施例中，該疾病或疾患由 KIF18A 介導。在一些實施例中，該疾病或疾患為癌症。在一些實施例中，該疾病或疾患為細胞增殖病症。

【圖式簡單說明】

【0009】 圖式圖解說明本揭示案之某些特徵及優點。該等實施例不意欲以任何方式限制隨附申請專利範圍之範圍。

【0010】

圖 1 繪示與媒劑對照相比，在經化合物 47 (劑量為 3、10 及 30 mg/kg QD PO)治療之 Balb/c 小鼠中之活體內異種移植物卵巢癌細胞株模型(OVCAR3)中，腫瘤體積隨時間推移之圖。

圖 2 繪示與媒劑對照相比，在經化合物 47 (劑量為 3、10 及 30 mg/kg QD PO)治療之 Balb/c 小鼠中之活體內異種移植物非小細胞肺癌細胞株模型(HCC15)中，腫

瘤體積隨時間推移之圖。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0011】　本申請案主張 2022 年 4 月 28 日提出申請之美國臨時專利申請案第 63/336,183 號；2022 年 7 月 14 日提出申請之美國臨時專利申請案第 63/389,237 號；及 2023 年 3 月 31 日提出申請之美國臨時專利申請案第 63/456,342 號之優先權及權益，該等臨時專利申請案各自之揭示內容在此係以全文引用的方式併入本文中。

【0012】　呈現以下說明以使熟習此項技術者能夠作出並使用各個實施例。具體裝置、技術及應用之說明僅作為實例提供。熟習此項技術者將易於明瞭對本文所闡述實例之各種修改，且在不背離各個實施例之精神及範圍之情形下，本文所定義之一般原則可應用於其他實例及應用。因此，各個實施例不意欲限於本文所闡述及示出之實例，而是符合與申請專利範圍一致之範圍。

【0013】　如本說明書中所用，以下詞語及片語通常意欲具有如下文所陳述之含義，除非在使用其之上下文中另有指示。

【0014】　在整個本申請案中，除非上下文另有指示，否則對式(I)化合物之提及包括本文所定義之式(I)之所有子組，包括本文所定義及/或闡述之所有子結構、子屬、較佳者、實施例、實例及特定化合物。在一些實施例中，對式(I)化合物及其子組之提及包括其離子形式、多晶型物、假多晶型物、非晶形形式、溶劑合物、共晶體、螯合物、同分異構物、互變異構物、氧化物(例如 N-氧化物、S-氧化物)、酯、前藥、同位素及/或受保護形式。在一些實施例中，對式(I)化合物及其子組之提及包括其多晶型物、溶劑合物、共晶體、同分異構物、互變異構物及/或氧化物。在一些實施例中，對式(I)化合物及其子組之提及包括其多晶型物、溶劑合物及/或共晶體。在一些實施例中，對式(I)化合物及其子組之提及

包括其同分異構物、互變異構物及/或氧化物。在一些實施例中，對式(I)化合物及其子組之提及包括其溶劑合物。

【0015】 「烷基」涵蓋具有指示碳原子數(例如 1 至 20 個碳原子、或 1 至 8 個碳原子、或 1 至 6 個碳原子或 1 至 3 個碳原子)之直鏈及具支鏈碳鏈。舉例而言，C_{1-6}烷基涵蓋具有 1 至 6 個碳原子之直鏈及具支鏈烷基二者。當命名具有具體碳數之烷基殘基時，意欲涵蓋具有該碳數之所有具支鏈及直鏈形式；因此，舉例而言，「丙基」包括正丙基及異丙基；且「丁基」包括正丁基、第二丁基、異丁基及第三丁基。烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、2-戊基、3-戊基、異戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基及 3-甲基戊基。

【0016】 當給出值之範圍(例如 C_{1-6}烷基)時，該範圍內之每一值以及所有中間範圍均包括在內。舉例而言，「C_{1-6}烷基」包括 C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{1-6}、C_{2-6}、C_{3-6}、C_{4-6}、C_{5-6}、C_{1-5}、C_{2-5}、C_{3-5}、C_{4-5}、C_{1-4}、C_{2-4}、C_{3-4}、C_{1-3}、C_{2-3}及 C_{1-2}烷基。

【0017】 「烯基」係指具有指示碳原子數(例如 2 至 8 個或 2 至 6 個碳原子)及至少一個碳-碳雙鍵之不飽和具支鏈或直鏈烷基。該基團關於該(等)雙鍵可呈順式或反式構形(Z 或 E 構形)。烯基包括(但不限於)乙烯基、丙烯基(例如丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基(烯丙基)、丙-2-烯-2-基)及丁烯基(例如丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基)。

【0018】 「炔基」係指具有指示碳原子數(例如 2 至 8 個或 2 至 6 個碳原子)及至少一個碳-碳三鍵之不飽和具支鏈或直鏈烷基。炔基包括(但不限於)乙炔基、丙炔基(例如丙-1-炔-1-基、丙-2-炔-1-基)及丁炔基(例如丁-1-炔-1-基、丁-1-炔-3-基、丁-3-炔-1-基)。

【0019】 「環烷基」指示具有指示碳原子數(例如 3 至 10 個、或 3 至 8 個或 3 至 6 個環碳原子)之非芳香族完全飽和碳環。環烷基可為單環或多環(例如雙環、三環)。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基，以及多環螺環、稠環、橋聯環及籠形環基團(例如降莰烷、雙環[2.2.2]辛烷)。另外，多環環烷基之一個環可為芳香族，前提條件為該多環環烷基經由非芳香族碳結合至母體結構。舉例而言，1,2,3,4-四氫萘-1-基(其中該部分經由非芳香族碳原子結合至母體結構)係環烷基，而 1,2,3,4-四氫萘-5-基(其中該部分經由芳香族碳原子結合至母體結構)不視為環烷基。下文闡述由與芳香族環稠合之環烷基組成的多環環烷基之實例。

【0020】 「環烯基」指示含有指示碳原子數(例如 3 至 10 個、或 3 至 8 個或 3 至 6 個環碳原子)及至少一個碳-碳雙鍵之非芳香族碳環。環烯基可為單環或多環(例如雙環、三環)。環烯基之實例包括環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環戊二烯基及環己烯基，以及橋聯及籠形環基團(例如雙環[2.2.2]辛烯)。另外，多環環烯基之一個環可為芳香族，前提條件為該多環烯基經由非芳香族碳原子結合至母體結構。舉例而言，茚-1-基(其中該部分經由非芳香族碳原子結合至母體結構)視為環烯基，而茚-4-基(其中該部分經由芳香族碳原子結合至母體結構)不視為環烯基。下文闡述由與芳香族環稠合之環烯基組成的多環環烯基之實例。

【0021】 「芳基」指示具有指示碳原子數(例如 6 至 12 個或 6 至 10 個碳原子)之芳香族碳環。芳基可為單環或多環(例如雙環、三環)。在一些情況中，多環芳基之兩個環均為芳香族(例如萘基)。在其他情況中，多環芳基可包括與芳香族環稠合之非芳香族環，前提條件為該多環芳基經由芳香族環中之原子結合至母體結構。因此，1,2,3,4-四氫萘-5-基(其中該部分經由芳香族碳原子結合至母體結構)視為芳基，而 1,2,3,4-四氫萘-1-基(其中該部分經由非芳香族碳原子結合至母體結構)不視為芳基。類似地，1,2,3,4-四氫喹啉-8-基(其中該部分經由芳香族碳原子結

合至母體結構)視為芳基，而 1,2,3,4-四氫喹啉-1-基(其中該部分經由非芳香族氮原子結合至母體結構)不視為芳基。然而，術語「芳基」不涵蓋或不與如本文所定義之「雜芳基」重疊，無論連接點如何(例如喹啉-5-基及喹啉-2-基均為雜芳基)。在一些情況中，芳基為苯基或萘基。在某些情況中，芳基為苯基。下文闡述包含與非芳香族環稠合的芳香族碳環之芳基之其他實例。

【0022】 「雜芳基」指示含有指示原子數之芳香族環(例如 5 員至 12 員或 5 員至 10 員雜芳基)，該等原子由一或多個選自 N、O 及 S 之雜原子(例如 1、2、3 或 4 個雜原子)構成且其餘環原子為碳。雜芳基不含毗鄰 S 及 O 原子。在一些實施例中，雜芳基中之 S 及 O 原子總數不超過 2。在一些實施例中，雜芳基中之 S 及 O 原子總數不超過 1。除非另有指示，否則雜芳基可藉由碳或氮原子結合至母體結構，只要化合價允許即可。舉例而言，「吡啶基」包括 2-吡啶基、3-吡啶基及 4-吡啶基，且「吡咯基」包括 1-吡咯基、2-吡咯基及 3-吡咯基。

【0023】 在一些情況中，雜芳基為單環。實例包括吡咯、吡唑、咪唑、三唑(例如 1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,2,4-三唑)、四唑、呋喃、異噁唑、噁唑、噁二唑(例如 1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑)、噻吩、異噻唑、噻唑、噻二唑(例如 1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、1,3,4-噻二唑)、吡啶、嗒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪(例如 1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪)及四嗪。

【0024】 在一些情況中，多環雜芳基之兩個環均為芳香族。實例包括吲哚、異吲哚、吲唑、苯并咪唑、苯并三唑、苯并呋喃、苯并噁唑、苯并異噁唑、苯并噁二唑、苯并噻吩、苯并噻唑、苯并異噻唑、苯并噻二唑、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、3H-咪唑并[4,5-c]吡啶、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶、1H-吡

唑并[4,3-c]吡啶、1H-咪唑并[4,5-c]吡啶、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶、呋喃并[2,3-b]吡啶、噁唑并[5,4-b]吡啶、異噁唑并[5,4-b]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[5,4-b]吡啶、呋喃并[3,2-b]吡啶、噁唑并[4,5-b]吡啶、異噁唑并[4,5-b]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[4,5-b]吡啶、呋喃并[2,3-c]吡啶、噁唑并[5,4-c]吡啶、異噁唑并[5,4-c]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[5,4-c]吡啶、呋喃并[3,2-c]吡啶、噁唑并[4,5-c]吡啶、異噁唑并[4,5-c]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[4,5-c]吡啶、噻吩并[2,3-b]吡啶、噻唑并[5,4-b]吡啶、異噻唑并[5,4-b]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[5,4-b]吡啶、噻吩并[3,2-b]吡啶、噻唑并[4,5-b]吡啶、異噻唑并[4,5-b]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[4,5-b]吡啶、噻吩并[2,3-c]吡啶、噻唑并[5,4-c]吡啶、異噻唑并[5,4-c]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[5,4-c]吡啶、噻吩并[3,2-c]吡啶、噻唑并[4,5-c]吡啶、異噻唑并[4,5-c]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[4,5-c]吡啶、喹啉、異喹啉、噌啉、喹唑啉、喹喏啉、酞嗪、萘啶(例如 1,8-萘啶、1,7-萘啶、1,6-萘啶、1,5-萘啶、2,7-萘啶、2,6-萘啶)、咪唑并[1,2-a]吡啶、1H-吡唑并[3,4-d]噻唑、1H-吡唑并[4,3-d]噻唑及咪唑并[2,1-b]噻唑。

【0025】　在其他情況中，多環雜芳基可包括與雜芳基環稠合之非芳香族環(例如環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基)，前提條件為該多環雜芳基經由芳香族環中之原子結合至母體結構。舉例而言，4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-基(其中該部分經由芳香族碳原子結合至母體結構)視為雜芳基，而 4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-5-基(其中該部分經由非芳香族碳原子結合至母體結構)不視為雜芳基。下文闡述由與非芳香族環稠合之雜芳基環組成的多環雜芳基之實例。

【0026】　「雜環烷基」指示具有指示原子數之非芳香族完全飽和環(例如 3 員至 10 員或 3 員至 7 員雜環烷基)，該等原子由一或多個選自 N、O 及 S 之雜原子(例如 1、2、3 或 4 個雜原子)構成且其餘環原子為碳。雜環烷基可為單環或多環(例如雙環、三環)。雜環烷基之實例包括氧雜環丙烷基、氮丙啶基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、咪唑啶基、吡唑啶基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基及硫

嗎啉基，以及多環螺環、稠環、橋聯環及籠形環基團。實例包括硫嗎啉 S-氧化物及硫嗎啉 S,S-二氧化物。另外，多環雜環烷基之一個環可為芳香族(例如芳基或雜芳基)，前提條件為該多環雜環烷基經由非芳香族碳或氮原子結合至母體結構。舉例而言，1,2,3,4-四氫喹啉-1-基(其中該部分經由非芳香族氮原子結合至母體結構)視為雜環烷基，而 1,2,3,4-四氫喹啉-8-基(其中該部分經由芳香族碳原子結合至母體結構)不視為雜環烷基。下文闡述由與芳香族環稠合之雜環烷基組成的多環雜環烷基之實例。

【0027】 「雜環烯基」指示具有指示原子數及至少一個雙鍵之非芳香族環(例如 3 員至 10 員或 3 員至 7 員雜環烷基)，該等原子由一或多個選自 N、O 及 S 之雜原子(例如 1、2、3 或 4 個雜原子)構成且其餘環原子為碳，該至少一個雙鍵係藉由自相應雜環烷基之毗鄰碳原子、毗鄰氮原子或毗鄰碳及氮原子去除一個氫分子而衍生。雜環烯基可為單環或多環(例如雙環、三環)。雜環烯基之實例包括二氫呋喃基(例如 2,3-二氫呋喃基、2,5-二氫呋喃基)、二氫噻吩基(例如 2,3-二氫噻吩基、2,5-二氫噻吩基)、二氫吡咯基(例如 2,3-二氫-1H-吡咯基、2,5-二氫-1H-吡咯基)、二氫咪唑基(例如 2,3-二氫-1H-咪唑基、4,5-二氫-1H-咪唑基)、吡喃基、二氫吡喃基(例如 3,4-二氫-2H-吡喃基、3,6-二氫-2H-吡喃基)、四氫吡啶基(例如 1,2,3,4-四氫吡啶基、1,2,3,6-四氫吡啶基)及二氫吡啶(例如 1,2-二氫吡啶、1,4-二氫吡啶)。另外，多環雜環烯基之一個環可為芳香族(例如芳基或雜芳基)，前提條件為該多環雜環烯基經由非芳香族碳或氮原子結合至母體結構。舉例而言，1,2-二氫喹啉-1-基(其中該部分經由非芳香族氮原子結合至母體結構)視為雜環烯基，而 1,2-二氫喹啉-8-基(其中該部分經由芳香族碳原子結合至母體結構)不視為雜環烯基。下文闡述由與芳香族環稠合之雜環烯基組成的多環雜環烯基之實例。

【0028】 由與非芳香族環(例如環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基)稠合之芳香族環(例如芳基或雜芳基)組成的多環之實例包括茚基、2,3-二氫-1H-茚基、

1,2,3,4-四氫萘基、苯并[1,3]二氧雜環戊烯基、四氫喹啉基、2,3-二氫苯并[1,4]二氧雜環己烯基、吲哚啉基、異吲哚啉基、2,3-二氫-1H-吲唑基、2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、1,3-二氫異苯并呋喃基、1,3-二氫苯并[c]異噁唑基、2,3-二氫苯并[d]異噁唑基、2,3-二氫苯并[d]噁唑基、2,3-二氫苯并[b]噻吩基、1,3-二氫苯并[c]噻吩基、1,3-二氫苯并[c]異噻唑基、2,3-二氫苯并[d]異噻唑基、2,3-二氫苯并[d]噻唑基、5,6-二氫-4H-環戊[d]噻唑基、4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑基、5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑基、4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-c]吡啶基、吲哚啉-2-酮、吲哚啉-3-酮、異吲哚啉-1-酮、1,2-二氫吲唑-3-酮、1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮、苯并呋喃-2(3H)-酮、苯并呋喃-3(2H)-酮、異苯并呋喃-1(3H)-酮、苯并[c]異噁唑-3(1H)-酮、苯并[d]異噁唑-3(2H)-酮、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮、苯并[b]噻吩-2(3H)-酮、苯并[b]噻吩-3(2H)-酮、苯并[c]噻吩-1(3H)-酮、苯并[c]異噻唑-3(1H)-酮、苯并[d]異噻唑-3(2H)-酮、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮、4,5-二氫吡咯并[3,4-d]噻唑-6-酮、1,2-二氫吡唑并[3,4-d]噻唑-3-酮、喹啉-4(3H)-酮、喹唑啉-4(3H)-酮、喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、喹喏啉-2(1H)-酮、喹喏啉-2,3(1H,4H)-二酮、噌啉-4(3H)-酮、吡啶-2(1H)-酮、嘧啶-2(1H)-酮、嘧啶-4(3H)-酮、嗒嗪-3(2H)-酮、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2(3H)-酮、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2(3H)-酮、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2(3H)-酮、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮、1,2-二氫吡唑并[3,4-d]噻唑-3-酮及4,5-二氫吡咯并[3,4-d]噻唑-6-酮。如本文所論述，每一環是否視為芳基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基係由該部分結合至母體結構所經由之原子決定。

【0029】　「鹵素」或「鹵基」係指氟、氯、溴或碘。

【0030】　「鹵烷基」係指經一或多個鹵素取代之烷基。鹵烷基可在烷基上任何化合價允許之位置處具有鹵素取代基，且可具有範圍為一個至化合價允許之最大數目之任何數目之鹵素取代基。特定鹵烷基具有 1、2 或 3 個鹵素取代基。

鹵烷基之實例包括(但不限於)-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-CH_2Cl、-$CHCl_2$、-CCl_3、-CH_2CH_2Cl、-CH_2CHCl_2、-CH_2CCl_3。

【0031】 除非另有指示，否則本文所揭示及/或闡述之化合物包括所有可能之鏡像異構物、非鏡像異構物、內消旋異構物及其他立體異構物形式，包括其外消旋混合物、光學純形式及中間體混合物。鏡像異構物、非鏡像異構物、內消旋異構物及其他立體異構形式可使用手性合成子或手性試劑製備，或使用習用技術拆分。除非另有指定，否則當本文所揭示及/或闡述之化合物含有烯烴雙鍵或其他幾何不對稱性中心時，該等化合物意欲包括 E 及 Z 異構物二者。當本文所闡述之化合物含有能夠互變異構化之部分時，且除非另有指定，否則該等化合物意欲包括所有可能的互變異構物。

【0032】 「保護基團」具有在有機合成中習用與其相關之含義，亦即選擇性地阻斷多官能化合物中之一或多個反應性位點之基團，使得化學反應可選擇性地在另一未經保護之反應性位點上進行，且使得該基團可在選擇性反應完成之後容易地去除。多種保護基團揭示於(例如) T.H. Greene 及 P. G. M. Wuts，*Protective Groups in Organic Synthesis*，第三版，John Wiley & Sons, New York (1999)中。舉例而言，「羥基保護形式」含有至少一個經羥基保護基團保護之羥基。同樣，胺及其他反應性基團可類似地受到保護。

【0033】 術語「醫藥學上可接受之鹽」係指已知無毒且在醫藥文獻中常用之本文任一化合物之鹽。在一些實施例中，化合物之醫藥學上可接受之鹽保留本文所闡述化合物之生物有效性且在生物學上或其他方面並非不合意。醫藥學上可接受之鹽之實例可參見 Berge 等人，Pharmaceutical Salts, *J. Pharmaceutical Sciences*，1977 年 1 月，66(1), 1-19。可利用無機酸及有機酸形成醫藥學上可接受之酸加成鹽。可衍生出鹽之無機酸包括(例如)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸及磷酸。可衍生出鹽之有機酸包括(例如)乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、草酸、

蘋果酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、2-羥基乙基磺酸、對甲苯磺酸、硬脂酸及柳酸。可利用無機鹼及有機鹼形成醫藥學上可接受之鹼加成鹽。可衍生出鹽之無機鹼包括(例如)鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳及鋁。可衍生出鹽之有機鹼包括(例如)一級胺、二級胺及三級胺；經取代胺，包括天然取代胺；環胺；及鹼性離子交換樹脂。有機鹼之實例包括異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺及乙醇胺。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹼加成鹽選自銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽及鎂鹽。

【0034】　若本文所闡述之化合物係以酸加成鹽形式獲得，則可藉由使酸性鹽之溶液鹼化獲得游離鹼。相反，若化合物為游離鹼，則加成鹽、特定而言醫藥學上可接受之加成鹽可根據自鹼性化合物製備酸加成鹽之習用程序藉由將游離鹼溶解於適宜有機溶劑中並用酸處理溶液來產生(例如，參見 Berge 等人，Pharmaceutical Salts, *J. Pharmaceutical Sciences*，1977 年 1 月，66(1), 1-19)。熟習此項技術者將認識到可用於製備醫藥學上可接受之加成鹽的各種合成方法。

【0035】　「溶劑合物」係藉由溶劑與化合物之相互作用而形成。適宜溶劑包括(例如)水及醇(例如乙醇)。溶劑合物包括具有任何比率之化合物與水之水合物，諸如一水合物、二水合物及半水合物。

【0036】　術語「經取代」意味著指定基團或部分帶有一或多個取代基，包括(但不限於)諸如以下等取代基：烷氧基、醯基、醯基氧基、烷氧基羰基、羰基烷氧基、醯基胺基、胺基、胺基醯基、胺基羰基胺基、胺基羰基氧基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、芳基氧基、氰基、疊氮基、鹵基、羥基、硝基、羧基、硫醇、硫代烷基、烷基、烯基、炔基、雜環烷基、雜環烯基、芳烷基、胺基磺醯基、磺醯基胺基、磺醯基、側氧基及諸如此類。術語「未經取代」意味著指定基團不帶有取代基。在術語「經取代」用於描述結構系統之情形下，取代意

欲出現在系統上之任何化合物容許之位置。當基團或部分帶有一個以上取代基時，應理解，該等取代基可彼此相同或不同。在一些實施例中，經取代之基團或部分帶有一至五個取代基。在一些實施例中，經取代之基團或部分帶有一個取代基。在一些實施例中，經取代之基團或部分帶有兩個取代基。在一些實施例中，經取代之基團或部分帶有三個取代基。在一些實施例中，經取代之基團或部分帶有四個取代基。在一些實施例中，經取代之基團或部分帶有五個取代基。

【0037】 「視情況存在」或「視情況」意指隨後闡述之事件或情況可能發生或可能不發生，且該闡述包括發生該事件或情況之情形及不發生該事件或情況之情形。舉例而言，「視情況經取代之烷基」涵蓋如本文所定義之「烷基」及「經取代烷基」二者。熟習此項技術者將理解，對於含有一或多個取代基之任何基團而言，此等基團並不意欲引入任何在空間上不實際、在合成上不可行及/或固有不穩定之取代或取代模式。亦將理解，倘若基團或部分視情況經取代，則本揭示案包括該基團或部分經取代之實施例及該基團或部分未經取代之實施例二者。

【0038】 本文所揭示及/或闡述之化合物可為經富集之同位素形式，例如富集 ^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C 及/或 ^{14}C 之含量。在一個實施例中，該化合物含有至少一個氘原子。此等氘化形式可(例如)藉由美國專利第 5,846,514 號及第 6,334,997 號中所闡述之程序來製得。此等氘化化合物可改良本文所揭示及/或闡述之化合物之功效且延長其作用持續時間。氘取代之化合物可使用各種方法來合成，諸如以下文獻中所闡述之彼等方法：Dean, D., Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development, *Curr. Pharm. Des.*, 2000; 6(10)；Kabalka, G.等人，The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, *Tetrahedron*, 1989, 45(21), 6601-21；

及 Evans, E., Synthesis of radiolabeled compounds, *J. Radioanal. Chem.*, 1981, 64(1-2), 9-32。

【0039】 術語「醫藥學上可接受之載劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」包括任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等滲劑及吸收延遲劑及諸如此類。此等介質及劑在醫藥活性物質中之使用為此項技術中所熟知。除非任何習用介質或劑與活性成分不相容，否則考慮其用於醫藥組合物中。補充性活性成分亦可併入至醫藥組合物中。

【0040】 術語「患者」、「個體」及「受試者」係指動物，諸如哺乳動物、鳥或魚。在一些實施例中，患者或受試者為哺乳動物。哺乳動物包括(例如)小鼠、大鼠、狗、貓、豬、綿羊、馬、牛及人類。在一些實施例中，患者、個體或受試者為人類，例如已成為或將成為治療、觀察或實驗對象之人類。本文所闡述之化合物、組合物及方法可用於人類療法及獸醫應用二者。

【0041】 術語「治療有效量」或「有效量」係指本文所揭示及/或闡述之化合物在投與給需要治療之患者時足以影響如本文所定義之該治療的量。化合物之治療有效量可為足以治療對 KIF18a 之調節(例如抑制)有反應之疾病的量。治療有效量將端視於(例如)所治療之受試者及疾病病狀、受試者之體重及年齡、疾病病狀之嚴重程度、具體化合物、欲遵循之投藥方案、投與時間、投與方式而變化，所有該等因素均可由熟習此項技術者容易地確定。治療有效量可以實驗方式(例如藉由分析化學實體之血液濃度)或以理論方式(藉由計算生物利用度)來確定。

【0042】 「治療(treatment)」(及相關術語，諸如「治療(treat、treated、treating)」)包括以下中之一或多者：抑制疾病或病症；減緩或阻止疾病或病症之臨床症狀之發展；及/或減輕疾病或病症(亦即使臨床症狀緩解或消退)。該術語涵蓋疾患或病症之完全及部分減少，以及疾病或病症之臨床症狀之完全或部分減少。因

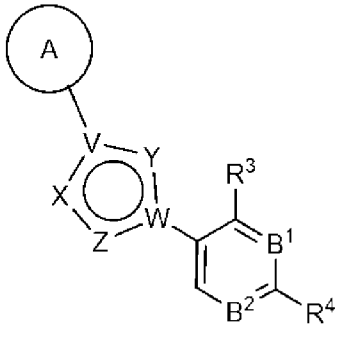
此，本文所闡述及/或揭示之化合物可防止現有疾病或病症惡化、有助於管控該疾病或病症、或減少或消除該疾病或病症。

【0043】　應理解，本文闡述為「包含」之實施例包括「由.....組成」及「基本上由.....組成」之實施例。

化合物

【0044】　本文中詳述化合物及其鹽(諸如醫藥學上可接受之鹽)，包括在發明內容中及在隨附申請專利範圍中。亦提供本文所闡述之所有化合物、包括任何及所有立體異構物、包括幾何異構物(順式/反式)、E/Z 異構物、鏡像異構物、非鏡像異構物及其呈任何比率之混合物(包括外消旋混合物)、本文所闡述化合物之鹽及溶劑合物之用途，以及製備此等化合物之方法。本文所闡述之任何化合物亦可稱為藥物。

【0045】　在一態樣中，提供式(I)化合物：



(I)，

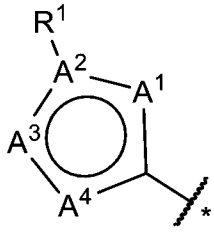
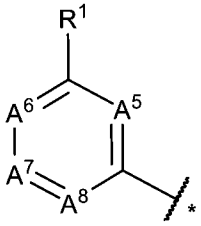
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X 及 Z 獨立地為 O、N 或 CH；

Y 為 NH、N 或 CH；

V 及 W 獨立地為 N 或 C；

其中 X 及 Z 中之至少一者為 N 或 Y 為 NH；

環 A 為  或  ，其中

A^1、A^3及 A^4中之一者、兩者或三者獨立地為 N、NR^{A1}、O 或 S，且 A^1、A^3及 A^4中之其餘一者或兩者若存在則獨立地為 CH 或 CR^2，其中 R^{A1}為 H 或 C_{1-3}烷基；

A^2為 N 或 C；

A^5至 A^8獨立地為 CH、CR^2、N 或 NR^{A2}，其中 A^5、A^6、A^7及 A^8中之至少兩者為 CH 或 CR^2，且 A^5、A^6、A^7及 A^8中之其餘一者或兩者若存在則為 N 或 NR^{A2}，其中 R^{A2}為=O；

其中「*」指示與 V 之連接點；

B^1及 B^2各自獨立地為 N、CH 或 CR^B，其中 R^B為鹵素；

R^1 為 C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{3-10}環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$或$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$，

其中 R^1之該 C_1-C_6烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、側氧基、氰基、C_{3-10}環烷基及視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；其中 R^1之該 C_{3-6}環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；其中 R^1之該 C_{3-10}環烯基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；且其中 R^1之該 3 員至 10 員雜環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素、C_{1-6}烷基及 C_{1-6}鹵烷基組成之群的取代基取代；

R^{a1}至 R^{a20}各自獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}環烷基、C_{3-10}環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、3 員至 10 員雜環烯基、C_{6-14}芳基或 5 員至 12 員雜芳基，其各自視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}環烷基、-S(C_{1-6}烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$及視

情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-O(C_{1-6}烷基)組成之群的取代基取代之 C_{1-6}烷基，其中 R^{1a1} 及 R^{1a2} 各自獨立地為氫或 C_{1-6}烷基；或

R^{a14} 及 R^{a15} 與其所連接之氮一起形成視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；

每一 R^2 獨立地為鹵素、C_{1-3}烷基、C_{3-5}環烷基、氰基、C_{1-3}烷基氧基、C_{3-5}環烷基氧基、羥基或 $NR^{b1}R^{b2}$，其中 R^2 之該 C_{1-3}烷基視情況經一或多個選自由-OH 及側氧基組成之群的取代基取代，且其中 R^{b1} 及 R^{b2} 獨立地視情況經 C_1-C_3烷基取代，或 R^{b1} 及 R^{b2} 與其所連接之氮一起形成 3 員至 6 員環；或

R^1 及 A^5 之該 R^2 與其所連接之碳原子一起形成 C_3-C_6環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基；

R^3 為六氫吡啶基、吡咯啶基或氮雜環庚烷基，其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基視情況經 C_{3-10}環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10}環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成螺環或稠合雙環系統，或

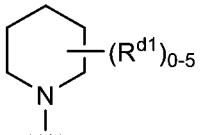
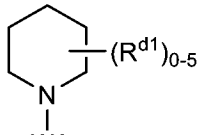
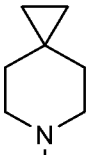
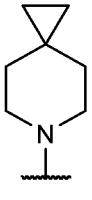
其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基視情況經 C_{1-2}伸烷基取代以形成橋聯六氫吡啶基、吡咯啶基或氮雜環庚烷基環系統，

其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基、該氮雜環庚烷基或由該 C_{3-10}環烷基、該 3 員至 10 員雜環烷基或該 C_{1-2}伸烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成之該螺環、稠合或橋聯雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及鹵基組成之群的取代基取代；

R^4 為 H、鹵基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N{=}S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$ 或視情況經一或多個獨立地選自由鹵基及-OH 組成之群的取代基取代之 C_{1-6}烷基；且

R^{c1} 至 R^{c13} 各自獨立地為氫、C_{3-10}環烷基或 C_{1-6}烷基，其中 R^{c1} 至 R^{c13} 之每一 C_1-C_6

烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-C(O)-O-C_1-C_3 烷基組成之群的取代基取代，且其中每一 C_{3-10} 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_6 伸烷基-OH 組成之群的取代基取代。

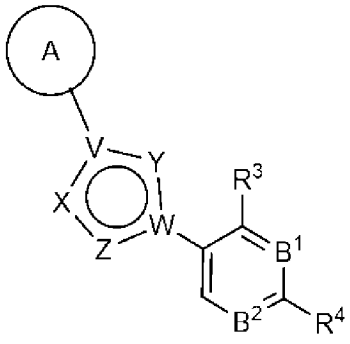
【0046】 在一些實施例中，當 Y 為 N 時，則 R^4 不為 H。在一些實施例中，當 X 為 N，Y 為 N，且 Z 為 O 時，則 R^4 不為 H。在一些實施例中，當 Y 為 N 時，則 R^3 為  。在一些實施例中，當 X 為 N，Y 為 N，且 Z 為 O 時，則 R^3 為  。在一些實施例中，每一 R^{d1} 獨立地選自由 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基及鹵基組成之群。在一些實施例中，兩個 R^{d1} 一起形成 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基形成螺環或稠合雙環系統。在一些實施例中，兩個 R^{d1} 一起形成 C_{1-2} 伸烷基，其中該 C_{1-2} 伸烷基形成橋聯六氫吡啶基環系統。在一些實施例中，由 C_{3-10} 環烷基、3 員至 10 員雜環烷基或 C_{1-2} 伸烷基與六氫吡啶基形成之螺環、稠合或橋聯雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基及鹵基組成之群的取代基取代。在一些實施例中，當 Y 為 N 時，則 R^3 為  。在一些實施例中，當 X 為 N，Y 為 N，且 Z 為 O 時，則 R^3 為  。

【0047】 在一些實施例中，化合物不為 3-(5-甲基呋喃-2-基)-5-(2-(六氫吡啶-4-基)吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑。在一些實施例中，化合物不為 3-(3-甲基-5,6,7,8-四氫-2,7-萘啶-4-基)-5-(2-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噁二唑。在一些實施例中，化合物不為 3-(5-甲基呋喃-2-基)-5-(2-(六氫吡啶-4-基)吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑或 3-(3-

甲基-5,6,7,8-四氫-2,7-萘啶-4-基)-5-(2-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噁二唑。

【0048】 在一些實施例中，化合物不為 3-(5-甲基呋喃-2-基)-5-(2-(六氫吡啶-4-基)吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑之鹽。在一些實施例中，化合物不為 3-(3-甲基-5,6,7,8-四氫-2,7-萘啶-4-基)-5-(2-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噁二唑之鹽。在一些實施例中，化合物不為 3-(5-甲基呋喃-2-基)-5-(2-(六氫吡啶-4-基)吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑或 3-(3-甲基-5,6,7,8-四氫-2,7-萘啶-4-基)-5-(2-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噁二唑之鹽。

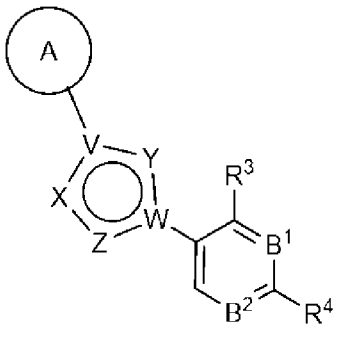
【0049】 在一些實施例中，式(I)化合物為式(II)化合物：



(II)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0050】 在一態樣中，提供式(II)化合物：



(II)，

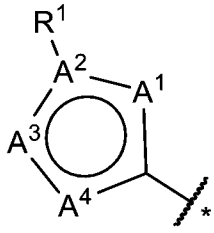
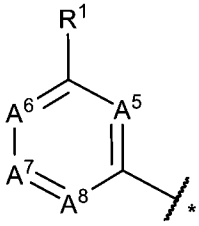
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X 及 Z 獨立地為 O、N 或 CH；

Y 為 NH 或 CH；

V 及 W 獨立地為 N 或 C；

其中 X 及 Z 中之至少一者為 N 或 Y 為 NH；

環 A 為  或  ，其中

A^1、A^3及 A^4中之一者或兩者獨立地為 N、O 或 S，且 A^1、A^3及 A^4中之其餘一者或兩者獨立地為 CH 或 CR^2；

A^2為 N 或 C；

A^5至 A^8獨立地為 CH、CR^2或 N，其中 A^5、A^6、A^7及 A^8中之至少兩者為 CH 或 CR^2，且 A^5、A^6、A^7及 A^8中之其餘一者或兩者若存在則為 N；

其中「*」指示與 V 之連接點；

B^1及 B^2各自獨立地為 N 或 CH；

R^1 為 C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、3 員至 10 員雜環烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$或$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$，

其中 R^1之該 C_1-C_6烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、氰基、C_{3-10}環烷基及視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；其中 R^1之該 C_{3-6}環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；且其中 R^1之該 3 員至 10 員雜環烷基視情況經一或多個鹵素取代；

R^{a1}至 R^{a20}各自獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}環烷基、C_{3-10}環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、3 員至 10 員雜環烯基、C_{6-14}芳基或 5 員至 12 員雜芳基，其各自視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}環烷基、-S(C_{1-6}烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$及視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-O(C_{1-6}烷基)組成之群的取代基取代之 C_{1-6}烷基，其中 R^{1a1}及 R^{1a2}各自獨立地為氫或 C_{1-6}烷基；或

R^{a14}及 R^{a15}與其所連接之氮一起形成視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；

每一 R^2獨立地為鹵素、C_{1-3}烷基、C_{3-5}環烷基、氰基、C_{1-3}烷基氧基、C_{3-5}環烷基氧基、羥基或 $NR^{b1}R^{b2}$，其中 R^{b1}及 R^{b2}獨立地視情況經 C_1-C_3烷基取代，或 R^{b1}及 R^{b2}與其所連接之氮一起形成 3 員至 6 員環；或

R^1及 A^5之該 R^2與其所連接之碳原子一起形成 C_3-C_6環烷基或 3 員至 6 員雜環烷基；

R^3為六氫吡啶基、吡咯啶基或氮雜環庚烷基，其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基視情況經 C_{3-10}環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10}環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成螺環或稠合雙環系統，且

其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基、該氮雜環庚烷基或由該 C_{3-10}環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成之該螺環或稠合雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3烷基及 C_1-C_3鹵烷基組成之群的取代基取代；

R^4為 H、鹵基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N{=}S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$或視情況經一或多個獨立地選自由鹵基及-OH 組成之群的取代基取代之 C_{1-6}烷基；且

R^{c1}至 R^{c13}各自獨立地為氫、C_{3-10}環烷基或 C_{1-6}烷基，其中 R^{c1}至 R^{c13}之每一 C_1-C_6烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-C(O)-O-C_1-C_3烷基組成之群的取代基取代。

【0051】　在一些實施例中，X 及 Z 獨立地為 O、N 或 CH，且 Y 為 NH、N 或 CH，其中 X 及 Z 中之至少一者為 N 或 Y 為 NH。

【0052】　在一些實施例中，X 為 O、N 或 CH。在一些實施例中，X 為 O 或 N。

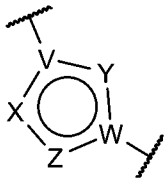
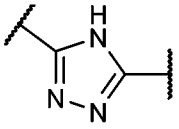
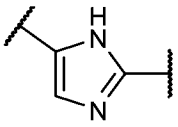
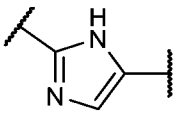
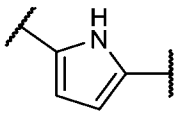
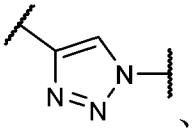
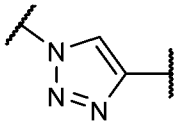
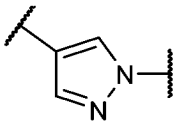
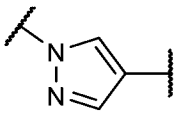
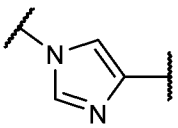
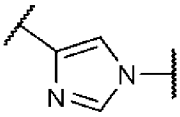
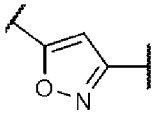
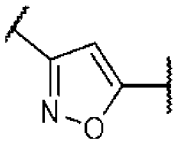
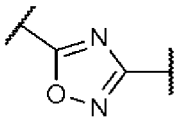
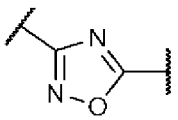
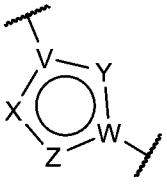
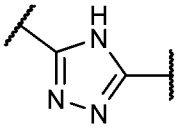
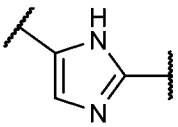
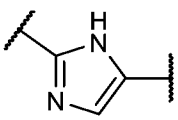
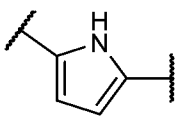
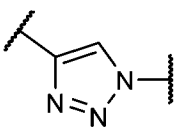
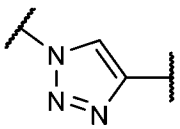
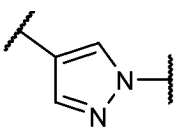
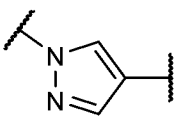
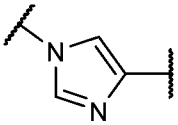
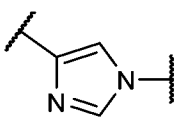
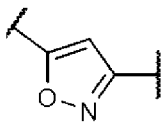
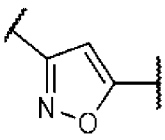
在其他實施例中，X 為 O 或 CH。在其他實施例中，X 為 N 或 CH。在一些實施例中，X 為 N。在其他實施例中，X 為 O。在其他實施例中，X 為 CH。

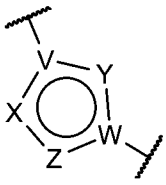
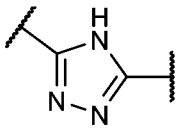
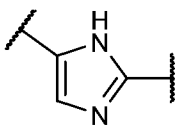
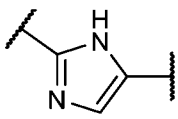
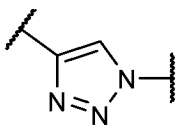
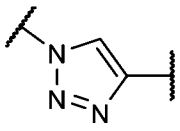
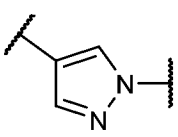
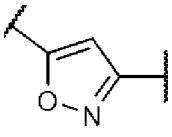
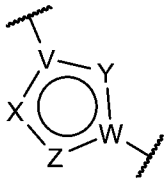
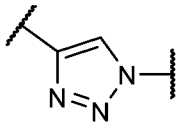
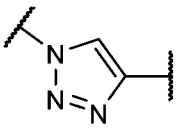
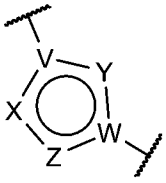
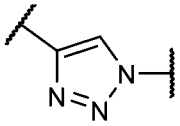
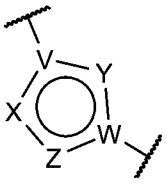
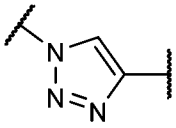
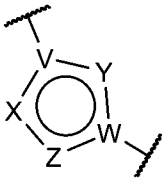
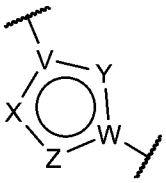
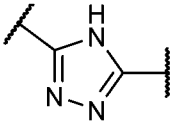
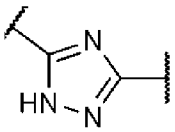
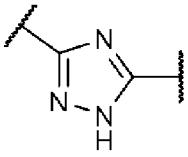
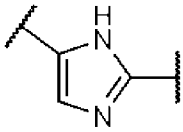
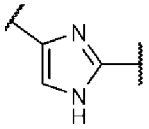
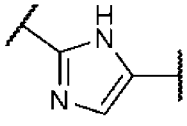
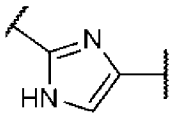
【0053】 在一些實施例中，Z 為 O、N 或 CH。在一些實施例中，Z 為 O 或 N。在其他實施例中，Z 為 O 或 CH。在其他實施例中，Z 為 N 或 CH。在一些實施例中，Z 為 N。在其他實施例中，Z 為 O。在其他實施例中，Z 為 CH。

【0054】 在一些實施例中，Y 為 NH 或 CH。在一些實施例中，Y 為 NH。在其他實施例中，Y 為 CH。

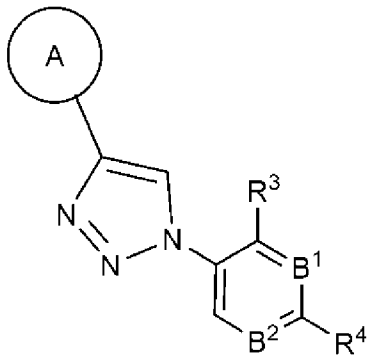
【0055】 在一些實施例中，V 為 N 或 C。在一些實施例中，V 為 N。在其他實施例中，V 為 C。

【0056】 在一些實施例中，W 為 N 或 C。在一些實施例中，W 為 N。在其他實施例中，W 為 C。

【0057】 在一些實施例中，環  為  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。在一些實施例中，環  為  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。在某些實施例中，環

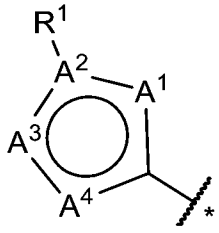
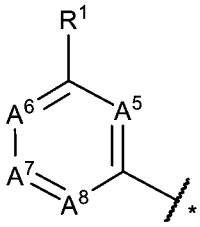
 為  、  、  、  、  、  、  或  為  或  。在某些實施例中，環  為  。在某些實施例中，環  為  。應認識到，對於其中 Y 為 NH 之任何實施例而言，環  可涵蓋其任何有效互變異構物，包括例如其中 Y 為 N，且 X 或 Z 為 NH 之彼等互變異構物。舉例而言，在一些實施例中，環  為  、  、  、  、  、  或  。

【0058】　在前述中任一者之一些實施例中，式(I)化合物為式(I-a)化合物：



(I-a)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 為  或  ，其中

A^1、A^3及 A^4中之一者、兩者或三者獨立地為 N、NR^{A1}、O 或 S，且 A^1、A^3及 A^4中之其餘一者或兩者若存在則獨立地為 CH 或 CR^2，其中 R^{A1}為 H 或 C_{1-3}烷基；

A^2為 N 或 C；

A^5至 A^8獨立地為 CH、CR^2、N 或 NR^{A2}，其中 A^5、A^6、A^7及 A^8中之至少兩者為 CH 或 CR^2，且 A^5、A^6、A^7及 A^8中之其餘一者或兩者若存在則為 N 或 NR^{A2}，其中 R^{A2}為=O；

其中「*」指示與 V 之連接點；

B^1及 B^2各自獨立地為 N、CH 或 CR^B，其中 R^B為鹵素；

R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基、C_{3-10} 環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$或$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$，

其中 R^1之該 C_1-C_6烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、側氧基、氰基、C_{3-10}環烷基及視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；其中 R^1之該 C_{3-6}環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；其中 R^1之該 C_{3-10}環烯基視情況經一或多個獨立地

選自由鹵素組成之群的取代基取代；且其中 R^1 之該 3 員至 10 員雜環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素、C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群的取代基取代；R^{a1} 至 R^{a20} 各自獨立地為氫、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、C_{3-10} 環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、3 員至 10 員雜環烯基、C_{6-14} 芳基或 5 員至 12 員雜芳基，其各自視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、氰基、-OH、-O(C_{1-6} 烷基)、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、-S(C_{1-6} 烷基)、=$CR^{1a1}R^{1a2}$ 及視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-O(C_{1-6} 烷基)組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基，其中 R^{1a1} 及 R^{1a2} 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；或

R^{a14} 及 R^{a15} 與其所連接之氮一起形成視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；

每一 R^2 獨立地為鹵素、C_{1-3} 烷基、C_{3-5} 環烷基、氰基、C_{1-3} 烷基氧基、C_{3-5} 環烷基氧基、羥基或 $NR^{b1}R^{b2}$，其中 R^2 之該 C_{1-3} 烷基視情況經一或多個選自由-OH 及側氧基組成之群的取代基取代，且其中 R^{b1} 及 R^{b2} 獨立地視情況經 C_1-C_3 烷基取代，或 R^{b1} 及 R^{b2} 與其所連接之氮一起形成 3 員至 6 員環；或

R^1 及 A^5 之該 R^2 與其所連接之碳原子一起形成 C_3-C_6 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基；

R^3 為六氫吡啶基、吡咯啶基或氮雜環庚烷基，其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成螺環或稠合雙環系統，或

其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基視情況經 C_{1-2} 伸烷基取代以形成橋聯六氫吡啶基、吡咯啶基或氮雜環庚烷基環系統，

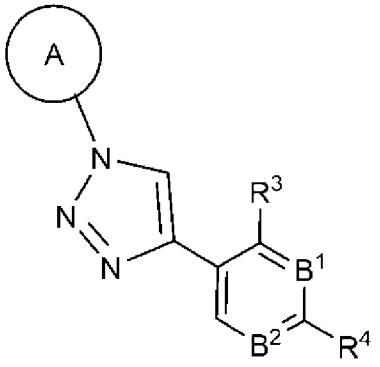
其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基、該氮雜環庚烷基或由該 C_{3-10} 環烷基、該 3 員至 10 員雜環烷基或該 C_{1-2} 伸烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷

基形成之該螺環、稠合或橋聯雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基及鹵基組成之群的取代基取代；

R^4 為 H、鹵基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$ 或視情況經一或多個獨立地選自由鹵基及-OH 組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基；且

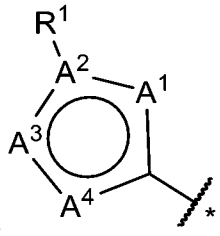
R^{c1} 至 R^{c13} 各自獨立地為氫、C_{3-10} 環烷基或 C_{1-6} 烷基，其中 R^{c1} 至 R^{c13} 之每一 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-C(O)-O-C_1-C_3 烷基組成之群的取代基取代，且其中每一 C_{3-10} 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_6 伸烷基-OH 組成之群的取代基取代。

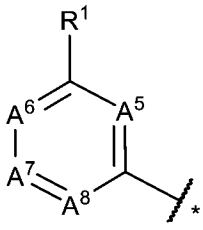
【0059】 在前述中任一者之一些實施例中，式(I)化合物為式(I-b)化合物：



(I-b)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 為 

或 

，其中

A^1、A^3 及 A^4 中之一者、兩者或三者獨立地為 N、NR^{A1}、O 或 S，且 A^1、A^3 及 A^4 中之其餘一者或兩者若存在則獨立地為 CH 或 CR^2，其中 R^{A1} 為 H 或 C_{1-3} 烷基；

A^2 為 N 或 C；

A^5 至 A^8 獨立地為 CH、CR^2、N 或 NR^{A2}，其中 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之至少兩者為 CH 或 CR^2，且 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之其餘一者或兩者若存在則為 N 或 NR^{A2}，

其中 R^{A2} 為=O；

其中「*」指示與 V 之連接點；

B^1 及 B^2 各自獨立地為 N、CH 或 CR^B，其中 R^B 為鹵素；

R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基、C_{3-10} 環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$ 或 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$，

其中 R^1 之該 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、側氧基、氰基、C_{3-10} 環烷基及視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；其中 R^1 之該 C_{3-6} 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；其中 R^1 之該 C_{3-10} 環烯基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；且其中 R^1 之該 3 員至 10 員雜環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素、C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群的取代基取代；

R^{a1} 至 R^{a20} 各自獨立地為氫、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、C_{3-10} 環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、3 員至 10 員雜環烯基、C_{6-14} 芳基或 5 員至 12 員雜芳基，其各自視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、氰基、-OH、$-O(C_{1-6}$ 烷基)、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、$-S(C_{1-6}$ 烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$ 及視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及 $-O(C_{1-6}$ 烷基)組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基，其中 R^{1a1} 及 R^{1a2} 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；或

R^{a14} 及 R^{a15} 與其所連接之氮一起形成視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；

每一 R^2 獨立地為鹵素、C_{1-3} 烷基、C_{3-5} 環烷基、氰基、C_{1-3} 烷基氧基、C_{3-5} 環烷基氧基、羥基或 $NR^{b1}R^{b2}$，其中 R^2 之該 C_{1-3} 烷基視情況經一或多個選自由-OH 及側氧基組成之群的取代基取代，且其中 R^{b1} 及 R^{b2} 獨立地視情況經 C_1-C_3 烷基取代，或 R^{b1} 及 R^{b2} 與其所連接之氮一起形成 3 員至 6 員環；或

R^1及 A^5之該 R^2與其所連接之碳原子一起形成 C_3-C_6環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基；

R^3為六氫吡啶基、吡咯啶基或氮雜環庚烷基，其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基視情況經 C_{3-10}環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10}環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成螺環或稠合雙環系統，或

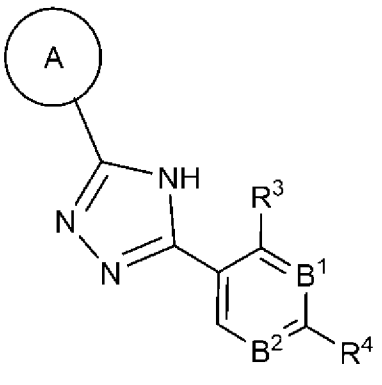
其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基視情況經 C_{1-2}伸烷基取代以形成橋聯六氫吡啶基、吡咯啶基或氮雜環庚烷基環系統，

其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基、該氮雜環庚烷基或由該 C_{3-10}環烷基、該 3 員至 10 員雜環烷基或該 C_{1-2}伸烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成之該螺環、稠合或橋聯雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基及鹵基組成之群的取代基取代；

R^4為 H、鹵基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N{=}S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$或視情況經一或多個獨立地選自由鹵基及-OH 組成之群的取代基取代之 C_{1-6}烷基；且

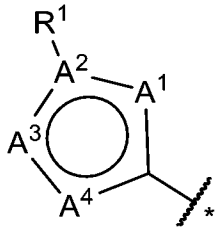
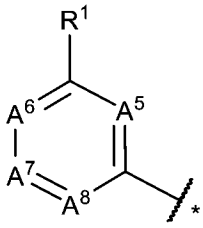
R^{c1}至 R^{c13}各自獨立地為氫、C_{3-10}環烷基或 C_{1-6}烷基，其中 R^{c1}至 R^{c13}之每一 C_1-C_6烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-C(O)-O-C_1-C_3烷基組成之群的取代基取代，且其中每一 C_{3-10}環烷基視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_6伸烷基-OH 組成之群的取代基取代。

【0060】　在前述中任一者之一些實施例中，式(I)化合物為式(I-c)化合物：



(I-c)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 為  或  ，其中

A^1、A^3及 A^4中之一者、兩者或三者獨立地為 N、NR^{A1}、O 或 S，且 A^1、A^3及 A^4中之其餘一者或兩者若存在則獨立地為 CH 或 CR^2，其中 R^{A1}為 H 或 C_{1-3}烷基；

A^2為 N 或 C；

A^5至 A^8獨立地為 CH、CR^2、N 或 NR^{A2}，其中 A^5、A^6、A^7及 A^8中之至少兩者為 CH 或 CR^2，且 A^5、A^6、A^7及 A^8中之其餘一者或兩者若存在則為 N 或 NR^{A2}，其中 R^{A2}為=O；

其中「*」指示與 V 之連接點；

B^1及 B^2各自獨立地為 N、CH 或 CR^B，其中 R^B為鹵素；

R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基、C_{3-10} 環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$或$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$，

其中 R^1之該 C_1-C_6烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、側氧基、氰基、C_{3-10}環烷基及視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；其中 R^1之該 C_{3-6}環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；其中 R^1之該 C_{3-10}環烯基視情況經一或多個獨立地

選自由鹵素組成之群的取代基取代；且其中 R^1 之該 3 員至 10 員雜環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素、C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群的取代基取代；R^{a1} 至 R^{a20} 各自獨立地為氫、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、C_{3-10} 環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、3 員至 10 員雜環烯基、C_{6-14} 芳基或 5 員至 12 員雜芳基，其各自視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、氰基、-OH、-O(C_{1-6} 烷基)、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、-S(C_{1-6} 烷基)、=$CR^{1a1}R^{1a2}$ 及視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-O(C_{1-6} 烷基)組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基，其中 R^{1a1} 及 R^{1a2} 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；或

R^{a14} 及 R^{a15} 與其所連接之氮一起形成視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；

每一 R^2 獨立地為鹵素、C_{1-3} 烷基、C_{3-5} 環烷基、氰基、C_{1-3} 烷基氧基、C_{3-5} 環烷基氧基、羥基或 $NR^{b1}R^{b2}$，其中 R^2 之該 C_{1-3} 烷基視情況經一或多個選自由-OH 及側氧基組成之群的取代基取代，且其中 R^{b1} 及 R^{b2} 獨立地視情況經 C_1-C_3 烷基取代，或 R^{b1} 及 R^{b2} 與其所連接之氮一起形成 3 員至 6 員環；或

R^1 及 A^5 之該 R^2 與其所連接之碳原子一起形成 C_3-C_6 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基；

R^3 為六氫吡啶基、吡咯啶基或氮雜環庚烷基，其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成螺環或稠合雙環系統，或

其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基視情況經 C_{1-2} 伸烷基取代以形成橋聯六氫吡啶基、吡咯啶基或氮雜環庚烷基環系統，

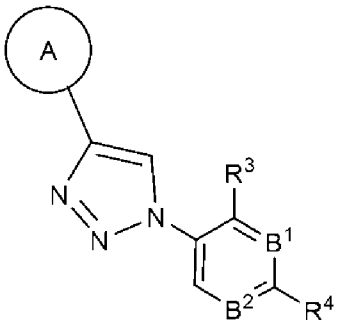
其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基、該氮雜環庚烷基或由該 C_{3-10} 環烷基、該 3 員至 10 員雜環烷基或該 C_{1-2} 伸烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷

基形成之該螺環、稠合或橋聯雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基及鹵基組成之群的取代基取代；

R^4 為 H、鹵基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N{=}S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$ 或視情況經一或多個獨立地選自由鹵基及-OH 組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基；且

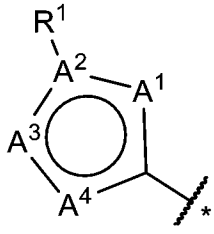
R^{c1} 至 R^{c13} 各自獨立地為氫、C_{3-10} 環烷基或 C_{1-6} 烷基，其中 R^{c1} 至 R^{c13} 之每一 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-C(O)-O-C_1-C_3 烷基組成之群的取代基取代，且其中每一 C_{3-10} 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_6 伸烷基-OH 組成之群的取代基取代。

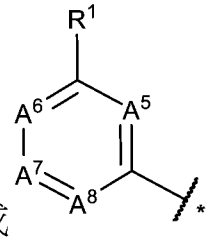
【0061】 在一些實施例中，式(II)化合物為式(II-a)化合物：



(II-a)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 為 

或 

，其中

A^1、A^3 及 A^4 中之一者或兩者獨立地為 N、O 或 S，且 A^1、A^3 及 A^4 中之其餘一者或兩者獨立地為 CH 或 CR^2；

A^2 為 N 或 C；

A^5 至 A^8 獨立地為 CH、CR^2 或 N，其中 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之至少兩者為 CH 或 CR^2，且 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之其餘一者或兩者若存在則為 N；

其中「*」指示與 V 之連接點；

B^1 及 B^2 各自獨立地為 N 或 CH；

R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基、3 員至 10 員雜環烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$ 或 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$，

其中 R^1 之該 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、氰基、C_{3-10} 環烷基及視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；其中 R^1 之該 C_{3-6} 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；且其中 R^1 之該 3 員至 10 員雜環烷基視情況經一或多個鹵素取代；

R^{a1} 至 R^{a20} 各自獨立地為氫、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、C_{3-10} 環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、3 員至 10 員雜環烯基、C_{6-14} 芳基或 5 員至 12 員雜芳基，其各自視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、氰基、-OH、$-O(C_{1-6}$ 烷基)、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、$-S(C_{1-6}$ 烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$ 及視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及 $-O(C_{1-6}$ 烷基)組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基，其中 R^{1a1} 及 R^{1a2} 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；或

R^{a14} 及 R^{a15} 與其所連接之氮一起形成視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；

每一 R^2 獨立地為鹵素、C_{1-3} 烷基、C_{3-5} 環烷基、氰基、C_{1-3} 烷基氧基、C_{3-5} 環烷基氧基、羥基或 $NR^{b1}R^{b2}$，其中 R^{b1} 及 R^{b2} 獨立地視情況經 C_1-C_3 烷基取代，或 R^{b1} 及 R^{b2} 與其所連接之氮一起形成 3 員至 6 員環；或

R^1 及 A^5 之該 R^2 與其所連接之碳原子一起形成 C_3-C_6 環烷基或 3 員至 6 員雜環烷基；

R^3 為六氫吡啶基、吡咯啶基或氮雜環庚烷基，其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基

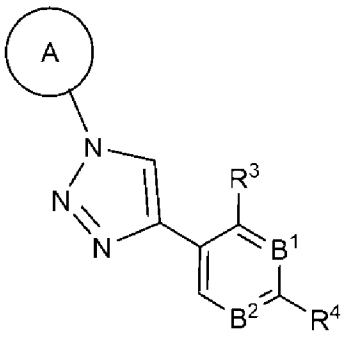
或該氮雜環庚烷基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成螺環或稠合雙環系統，且

其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基、該氮雜環庚烷基或由該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成之該螺環或稠合雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 鹵烷基組成之群的取代基取代；

R^4 為 H、鹵基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$ 或視情況經一或多個獨立地選自由鹵基及-OH 組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基；且

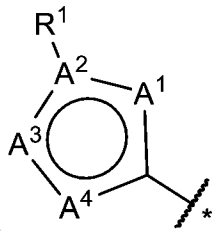
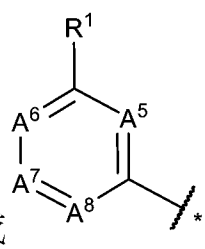
R^{c1} 至 R^{c13} 各自獨立地為氫、C_{3-10} 環烷基或 C_{1-6} 烷基，其中 R^{c1} 至 R^{c13} 之每一 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-C(O)-O-C_1-C_3 烷基組成之群的取代基取代。

【0062】　在一些實施例中，式(II)化合物為式(II-b)化合物：



(II-b)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 為  或  ，其中

A^1、A^3 及 A^4 中之一者或兩者獨立地為 N、O 或 S，且 A^1、A^3 及 A^4 中之其餘一

者或兩者獨立地為 CH 或 CR^2；

A^2 為 N 或 C；

A^5 至 A^8 獨立地為 CH、CR^2 或 N，其中 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之至少兩者為 CH 或 CR^2，且 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之其餘一者或兩者若存在則為 N；

其中「*」指示與 V 之連接點；

B^1 及 B^2 各自獨立地為 N 或 CH；

R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基、3 員至 10 員雜環烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$ 或 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$，

其中 R^1 之該 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、氰基、C_{3-10} 環烷基及視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；其中 R^1 之該 C_{3-6} 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；且其中 R^1 之該 3 員至 10 員雜環烷基視情況經一或多個鹵素取代；

R^{a1} 至 R^{a20} 各自獨立地為氫、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、C_{3-10} 環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、3 員至 10 員雜環烯基、C_{6-14} 芳基或 5 員至 12 員雜芳基，其各自視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、氰基、-OH、$-O(C_{1-6}$ 烷基)、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、$-S(C_{1-6}$ 烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$ 及視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及 $-O(C_{1-6}$ 烷基)組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基，其中 R^{1a1} 及 R^{1a2} 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；或

R^{a14} 及 R^{a15} 與其所連接之氮一起形成視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；

每一 R^2 獨立地為鹵素、C_{1-3} 烷基、C_{3-5} 環烷基、氰基、C_{1-3} 烷基氧基、C_{3-5} 環烷基氧基、羥基或 $NR^{b1}R^{b2}$，其中 R^{b1} 及 R^{b2} 獨立地視情況經 C_1-C_3 烷基取代，或

R^{b1} 及 R^{b2} 與其所連接之氮一起形成 3 員至 6 員環；或

R^1 及 A^5 之該 R^2 與其所連接之碳原子一起形成 C_3-C_6 環烷基或 3 員至 6 員雜環烷基；

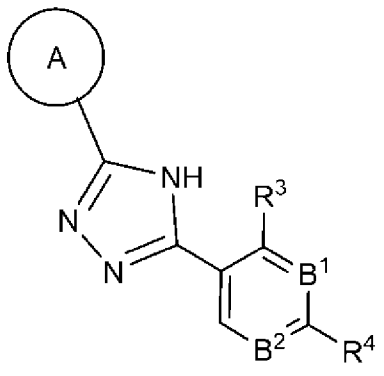
R^3 為六氫吡啶基、吡咯啶基或氮雜環庚烷基，其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成螺環或稠合雙環系統，且

其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基、該氮雜環庚烷基或由該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成之該螺環或稠合雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 鹵烷基組成之群的取代基取代；

R^4 為 H、鹵基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N{=}S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$ 或視情況經一或多個獨立地選自由鹵基及-OH 組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基；且

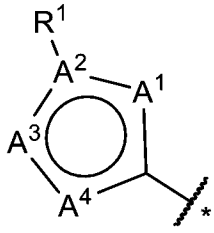
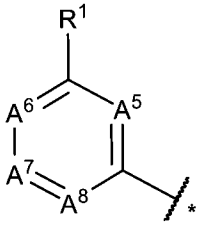
R^{c1} 至 R^{c13} 各自獨立地為氫、C_{3-10} 環烷基或 C_{1-6} 烷基，其中 R^{c1} 至 R^{c13} 之每一 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-C(O)-O-C_1-C_3 烷基組成之群的取代基取代。

【0063】　在一些實施例中，式(II)化合物為式(II-c)化合物：



(II-c)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 為  或  ，其中

A^1、A^3及 A^4中之一者或兩者獨立地為 N、O 或 S，且 A^1、A^3及 A^4中之其餘一者或兩者獨立地為 CH 或 CR^2；

A^2為 N 或 C；

A^5至 A^8獨立地為 CH、CR^2或 N，其中 A^5、A^6、A^7及 A^8中之至少兩者為 CH 或 CR^2，且 A^5、A^6、A^7及 A^8中之其餘一者或兩者若存在則為 N；

其中「*」指示與 V 之連接點；

B^1及 B^2各自獨立地為 N 或 CH；

R^1 為 C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、3 員至 10 員雜環烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$或$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$，

其中 R^1之該 C_1-C_6烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、氰基、C_{3-10}環烷基及視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；其中 R^1之該 C_{3-6}環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；且其中 R^1之該 3 員至 10 員雜環烷基視情況經一或多個鹵素取代；

R^{a1}至 R^{a20}各自獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}環烷基、C_{3-10}環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、3 員至 10 員雜環烯基、C_{6-14}芳基或 5 員至 12 員雜芳基，其各自視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}環烷基、-S(C_{1-6}烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$及視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-O(C_{1-6}烷基)組成之群的取代基取代之 C_{1-6}烷基，其中 R^{1a1}及 R^{1a2}各自獨立地為氫或 C_{1-6}烷基；或

R^{a14}及 R^{a15}與其所連接之氮一起形成視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；

每一 R^2獨立地為鹵素、C_{1-3}烷基、C_{3-5}環烷基、氰基、C_{1-3}烷基氧基、C_{3-5}環烷基氧基、羥基或 $NR^{b1}R^{b2}$，其中 R^{b1}及 R^{b2}獨立地視情況經 C_1-C_3烷基取代，或 R^{b1}及 R^{b2}與其所連接之氮一起形成 3 員至 6 員環；或

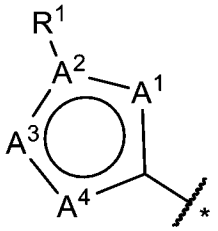
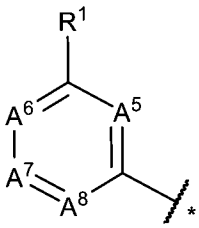
R^1及 A^5之該 R^2與其所連接之碳原子一起形成 C_3-C_6環烷基或 3 員至 6 員雜環烷基；

R^3為六氫吡啶基、吡咯啶基或氮雜環庚烷基，其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基視情況經 C_{3-10}環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10}環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成螺環或稠合雙環系統，且

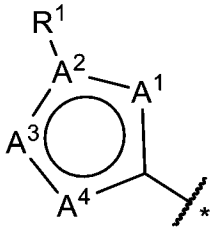
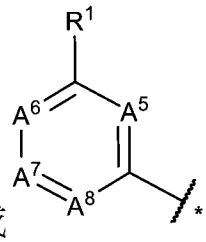
其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基、該氮雜環庚烷基或由該 C_{3-10}環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成之該螺環或稠合雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3烷基及 C_1-C_3鹵烷基組成之群的取代基取代；

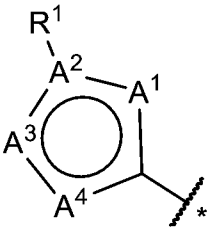
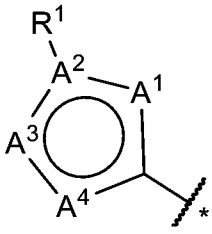
R^4為 H、鹵基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N{=}S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$或視情況經一或多個獨立地選自由鹵基及-OH 組成之群的取代基取代之 C_{1-6}烷基；且

R^{c1}至 R^{c13}各自獨立地為氫、C_{3-10}環烷基或 C_{1-6}烷基，其中 R^{c1}至 R^{c13}之每一 C_1-C_6烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-C(O)-O-C_1-C_3烷基組成之群的取代基取代。

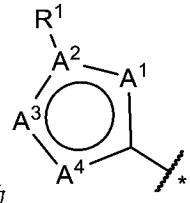
【0064】 在一些實施例中，環 A 為  或  ，其中 A^1、

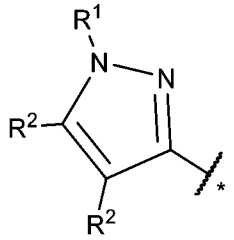
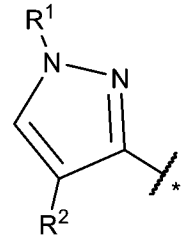
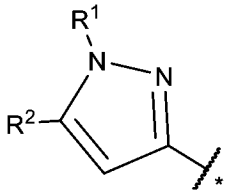
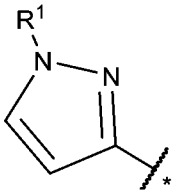
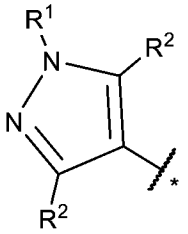
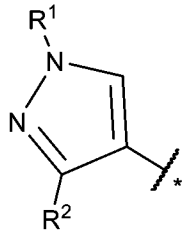
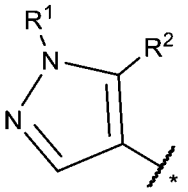
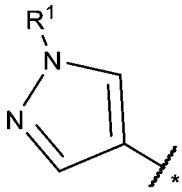
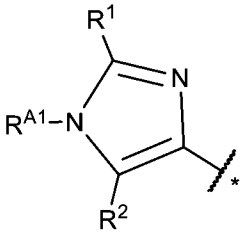
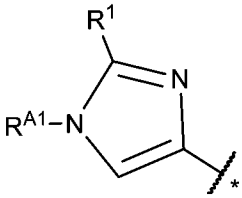
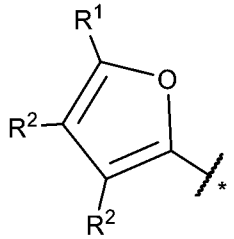
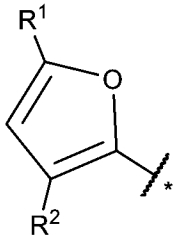
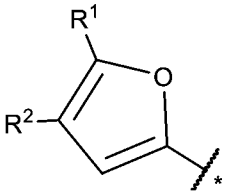
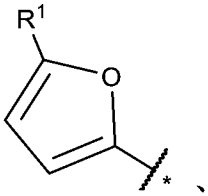
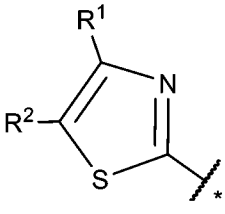
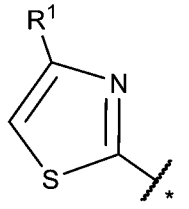
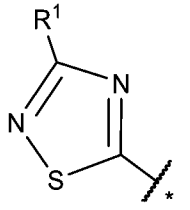
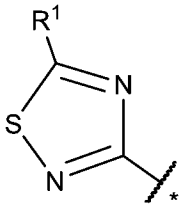
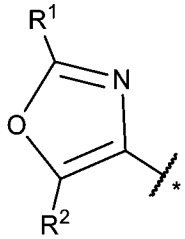
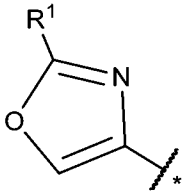
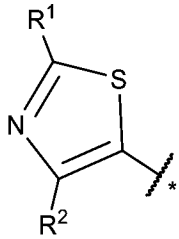
A^3及A^4中之一者、兩者或三者獨立地為N、NR^{A1}、O或S，且A^1、A^3及A^4中之其餘一者或兩者若存在則獨立地為CH或CR^2，其中R^{A1}為H或C_{1-3}烷基；A^2為N或C；A^5至A^8獨立地為CH、CR^2、N或NR^{A2}，其中A^5、A^6、A^7及A^8中之至少兩者為CH或CR^2，且A^5、A^6、A^7及A^8中之其餘一者或兩者若存在則為N或NR^{A2}，其中R^{A2}為=O；其中「*」指示與V之連接點。

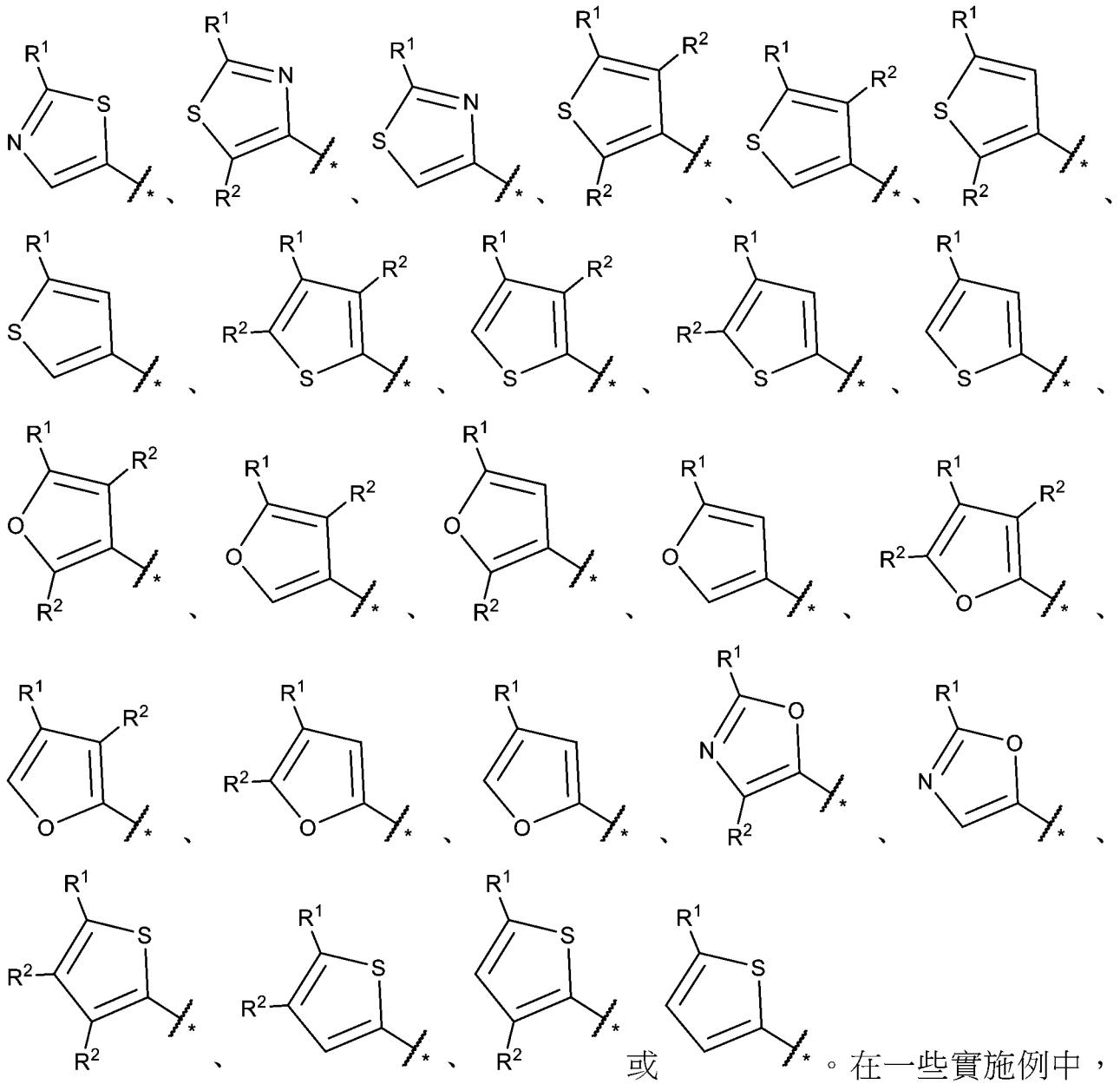
【0065】 在一些實施例中，環A為  或  ，其中A^1、A^3及A^4中之一者或兩者獨立地為N、O或S，且A^1、A^3及A^4中之其餘一者或兩者獨立地為CH或CR^2；A^2為N或C；A^5至A^8獨立地為CH、CR^2或N，其中A^5、A^6、A^7及A^8中之至少兩者為CH或CR^2，且A^5、A^6、A^7及A^8中之其餘一者或兩者若存在則為N；其中「*」指示與V之連接點。

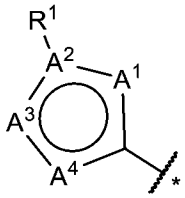
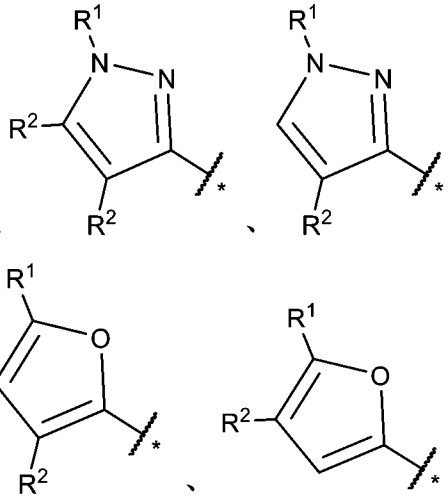
【0066】 在一些實施例中，環A為  ，其中A^1、A^3及A^4中之一者、兩者或三者獨立地為N、NR^{A1}、O或S，且A^1、A^3及A^4中之其餘一者或兩者若存在則獨立地為CH或CR^2，其中R^{A1}為H或C_{1-3}烷基；A^2為N或C。在某些實施例中，環A為  ，其中A^1、A^3及A^4中之一者或兩者獨立地為N、O或S，且A^1、A^3及A^4中之其餘一者或兩者獨立地為CH或CR^2；A^2為N或C。在一些實施例中，A^1、A^3及A^4中之一者獨立地為N、NR^{A1}、O或S，且A^1、A^3及A^4中之其餘兩者獨立地為CH或CR^2。在某些實施例中，A^1、A^3及

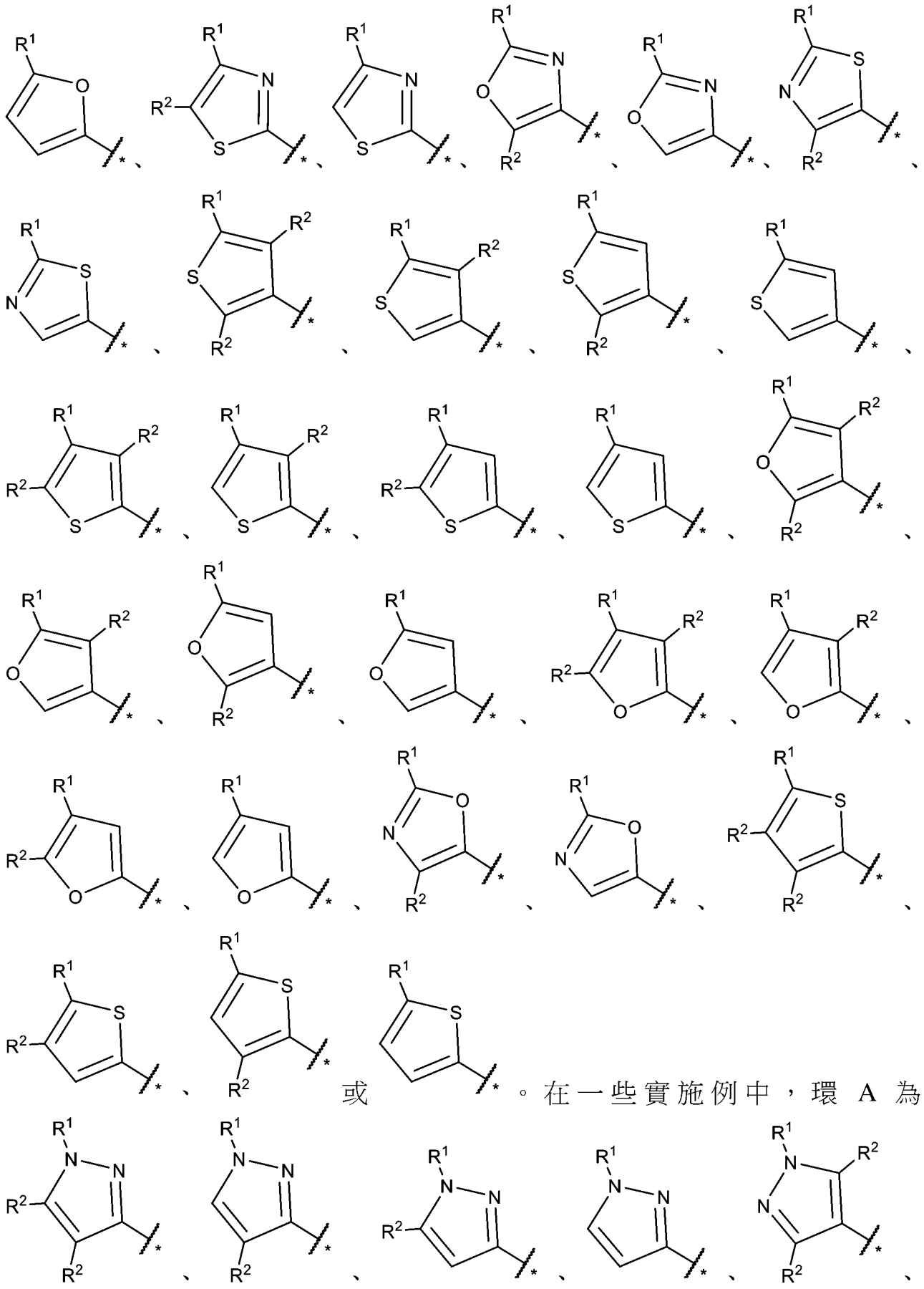
A^4中之一者獨立地為 N、O 或 S，且 A^1、A^3及 A^4中之其餘兩者獨立地為 CH 或 CR^2。在其他實施例中，A^1、A^3及 A^4中之兩者獨立地為 N、NR^{A1}、O 或 S，且 A^1、A^3及 A^4中之其餘一者獨立地為 CH 或 CR^2。在某些實施例中，A^1、A^3及 A^4中之兩者獨立地為 N、O 或 S，且 A^1、A^3及 A^4中之其餘一者獨立地為 CH 或 CR^2。在其他實施例中，A^1、A^3及 A^4中之三者獨立地為 N、NR^{A1}、O 或 S。在一些實施例中，R^{A1}若存在則為 H 或 $C_{1\text{-}3}$烷基。在某些實施例中，R^{A1}為 H 或-CH_3。

【0067】 在一些實施例中，環 A 為  。在一些實施例中，環 A 為

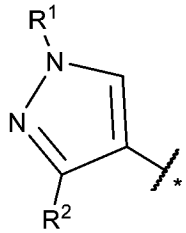
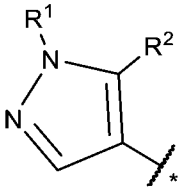
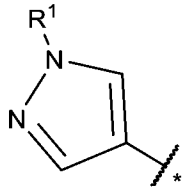
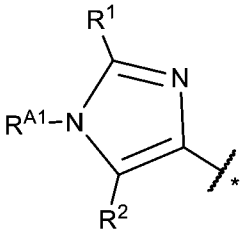
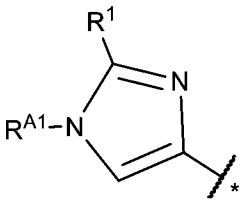
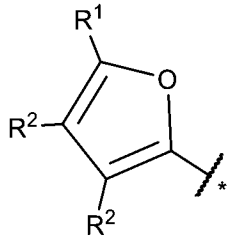
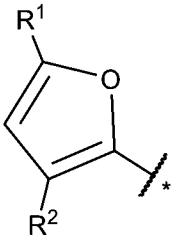
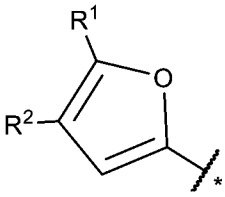
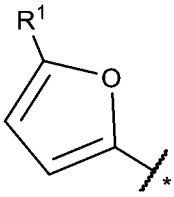
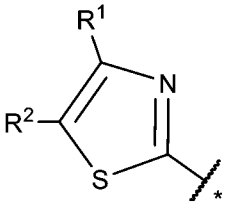
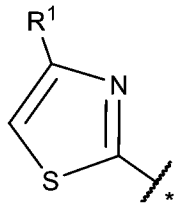
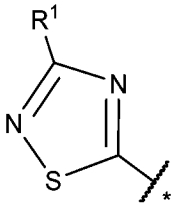
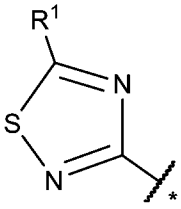
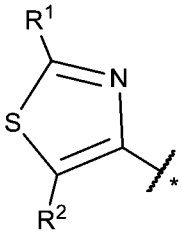
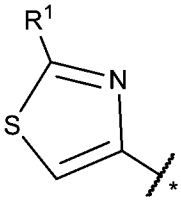
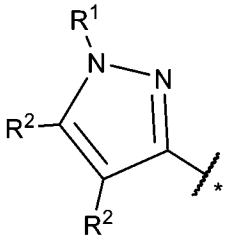
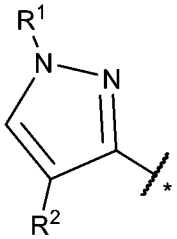
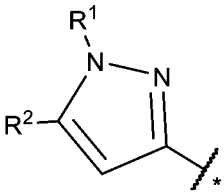
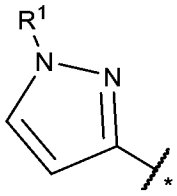
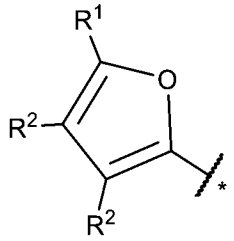
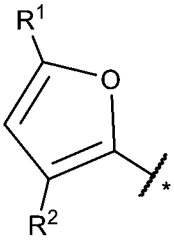
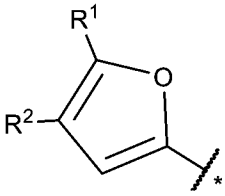
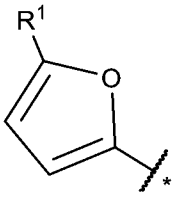
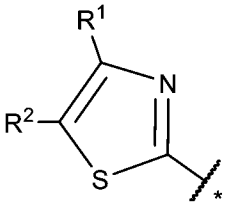
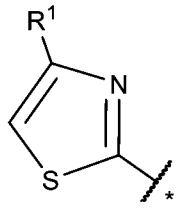
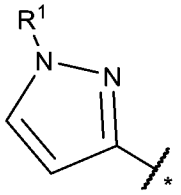
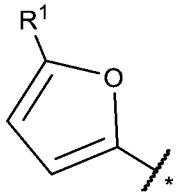
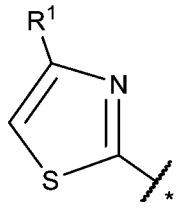
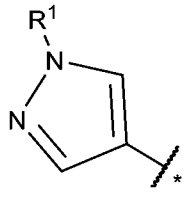
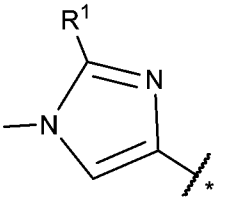
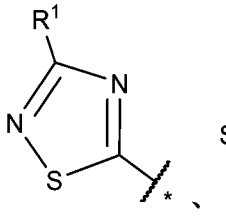
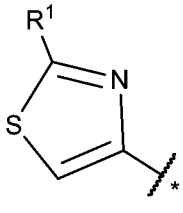
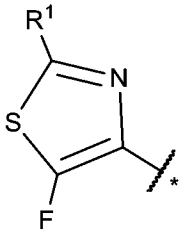
 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、

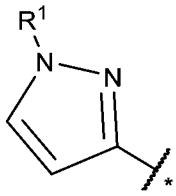
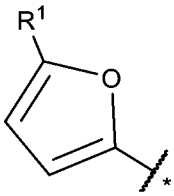
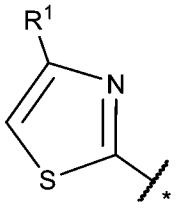


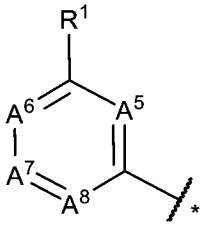
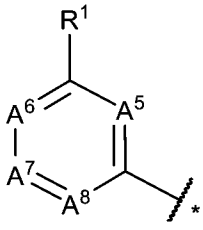
環 A 為  。在一些實施例中，環 A 為  。

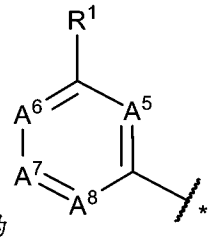


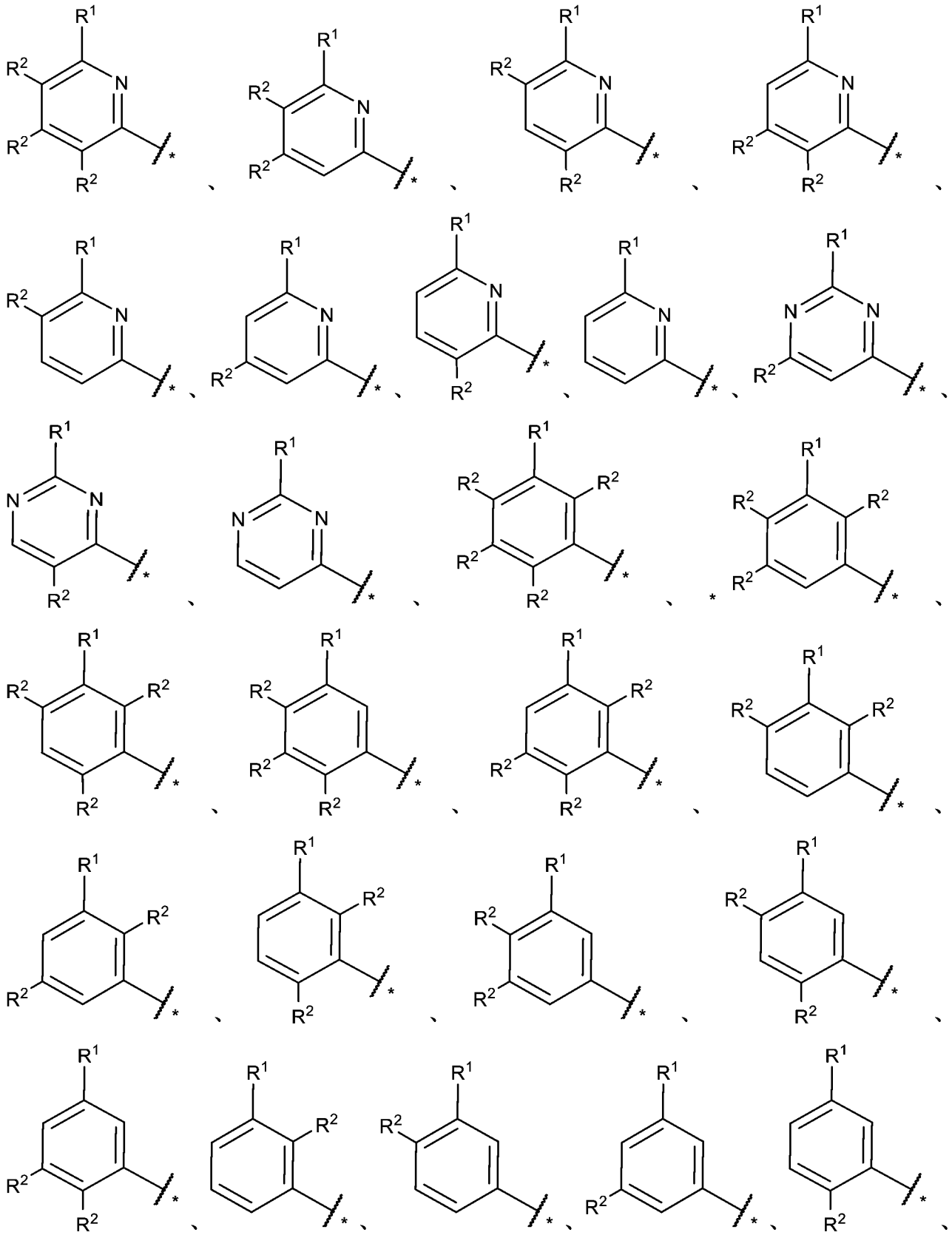
或 。在一些實施例中，環 A 為

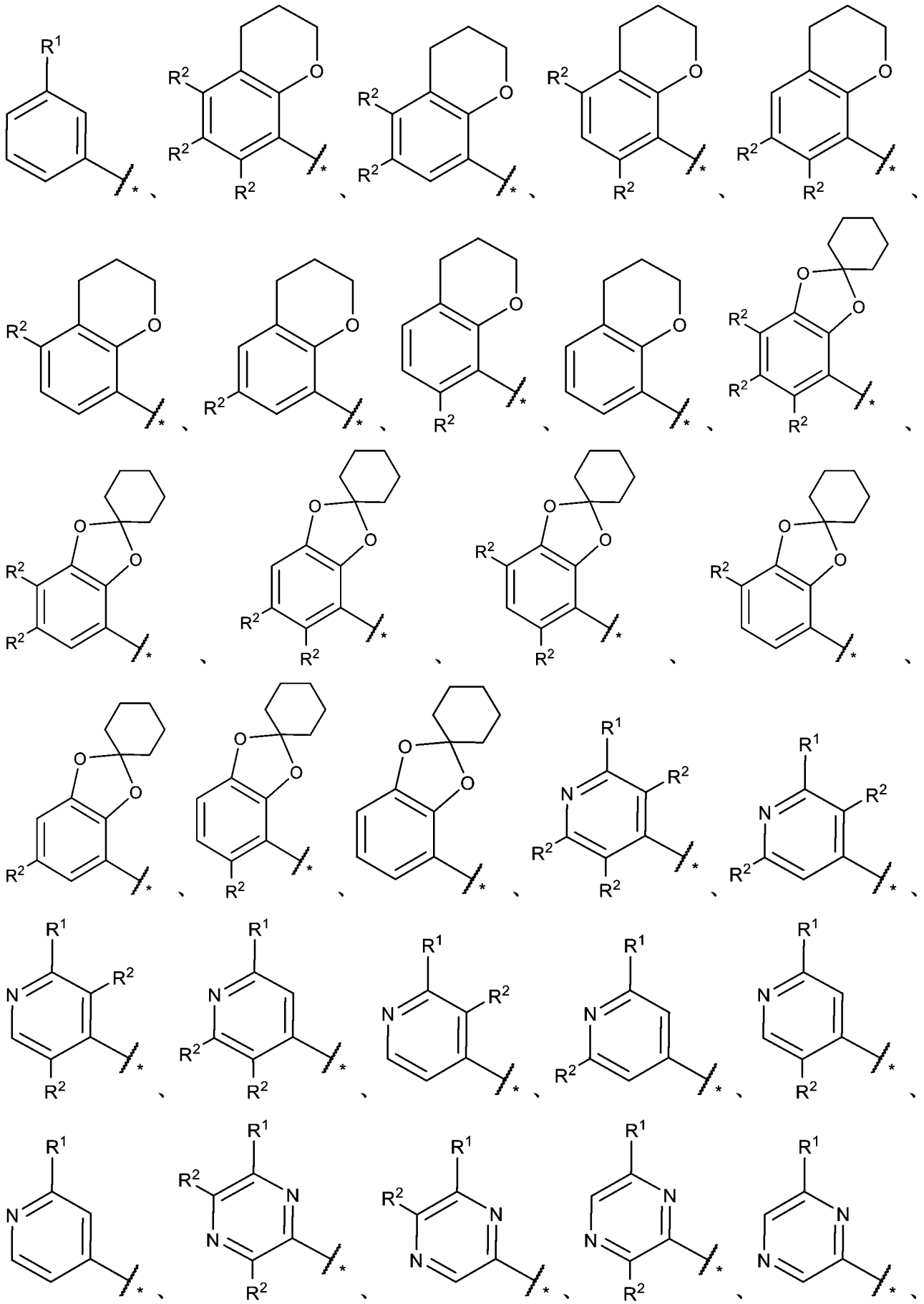
 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。在某些實施例中，環 A 為  、  、  、  、  、  、  或  。在某些實

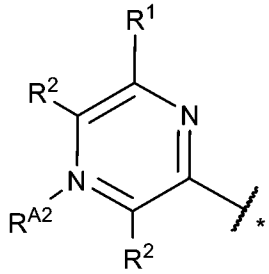
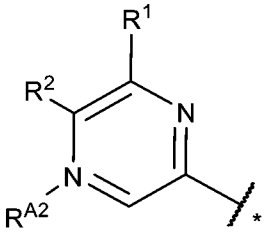
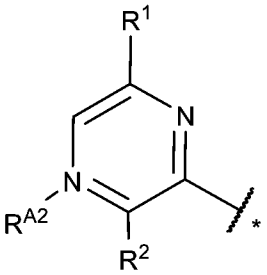
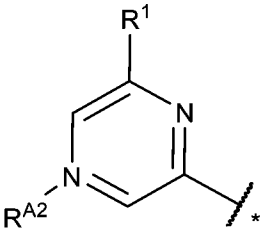
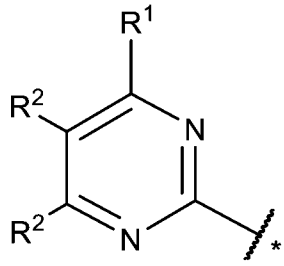
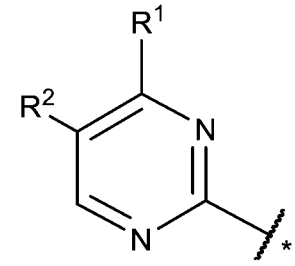
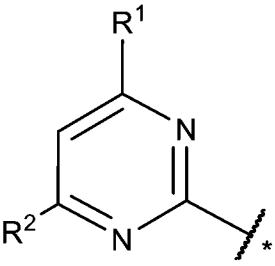
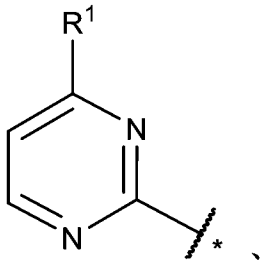
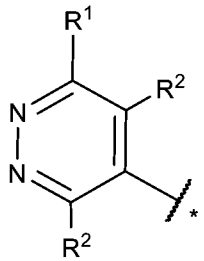
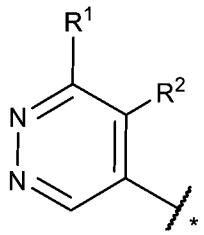
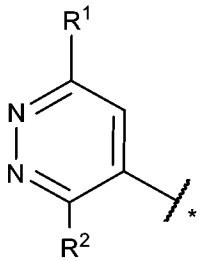
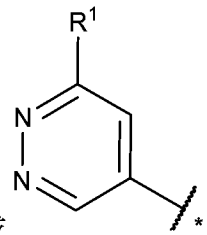
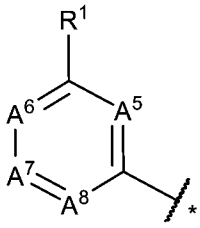
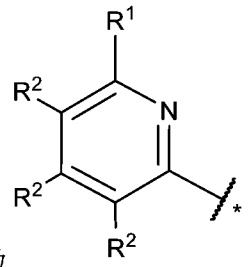
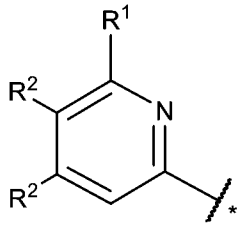
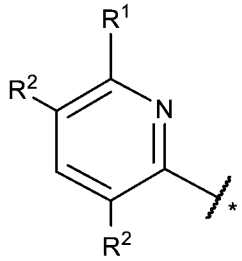
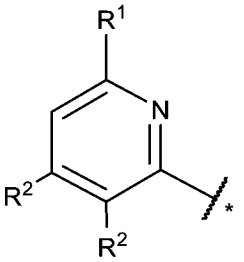
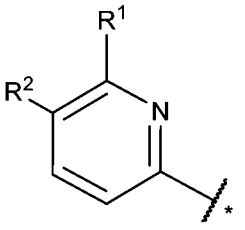
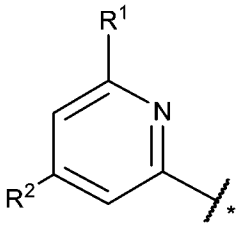
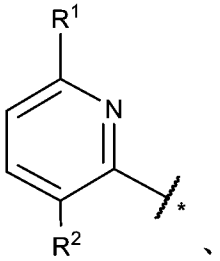
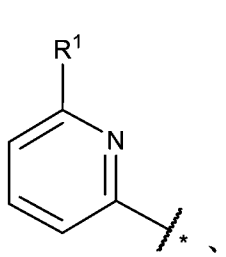
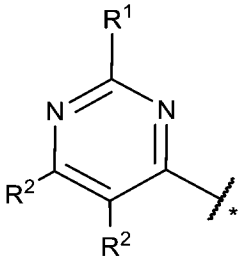
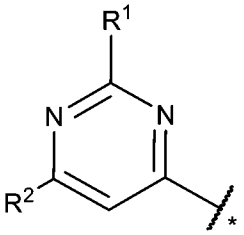
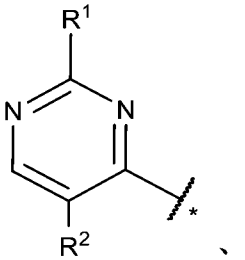
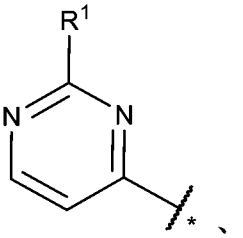
施例中，環 A 為  、  或  。

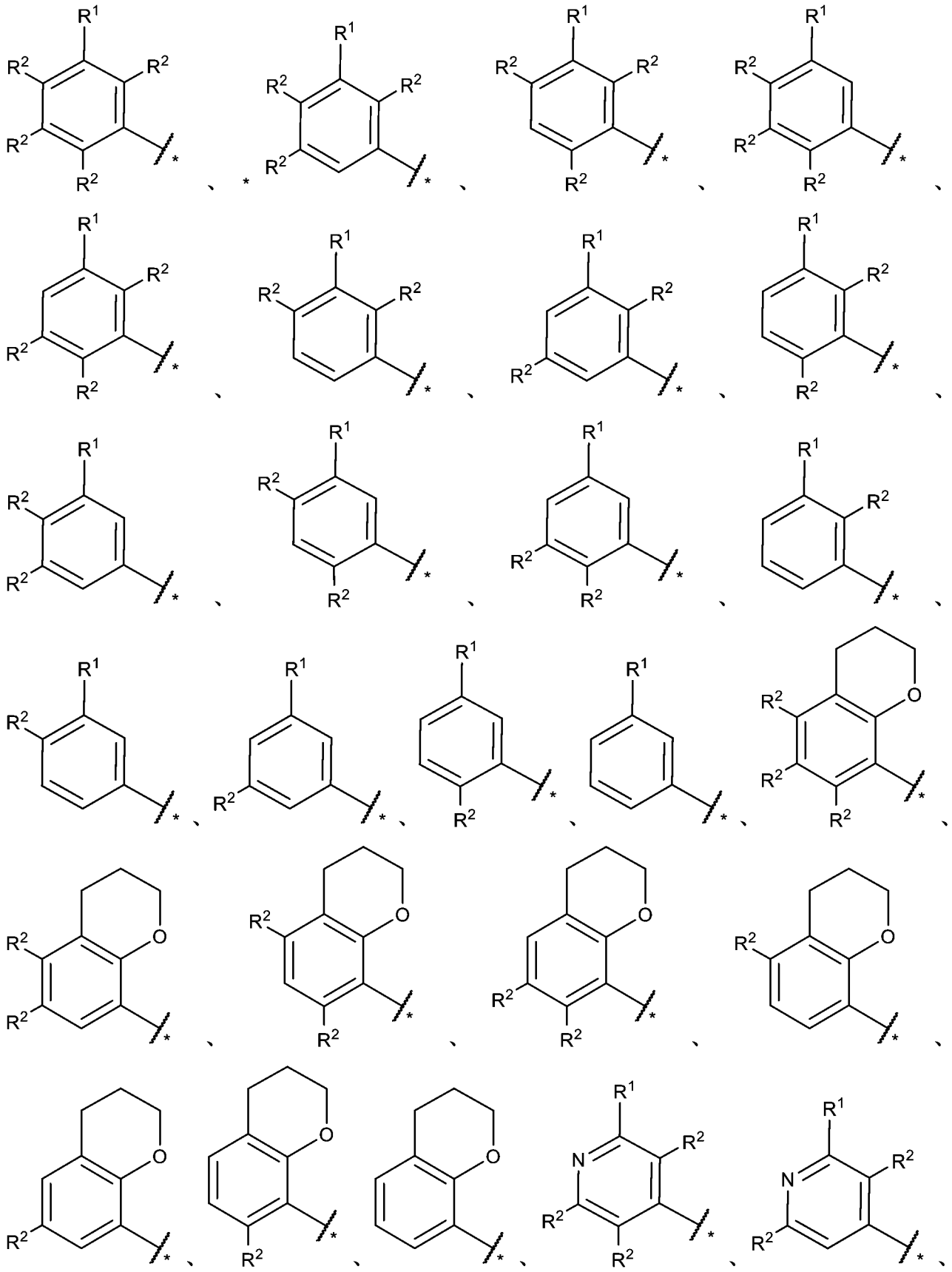
【0068】 在一些實施例中，環 A 為  ，其中 A^5 至 A^8 獨立地為 CH、CR^2、N 或 NR^{A2}，其中 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之至少兩者為 CH 或 CR^2，且 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之其餘一者或兩者若存在則為 N 或 NR^{A2}，其中 R^{A2} 為=O。在一些實施例中，環 A 為  ，其中 A^5 至 A^8 獨立地為 CH、CR^2 或 N，其中 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之至少兩者為 CH 或 CR^2，且 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之其餘一者或兩者若存在則為 N。在一些實施例中，A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之兩者為 CH 或 CR^2，且 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之其餘兩者為 N 或 NR^{A2}，其中 R^{A2} 為=O。在某些實施例中，A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之兩者為 CH 或 CR^2，且 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之其餘兩者為 N。在其他實施例中，A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之三者為 CH 或 CR^2，且 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之其餘一者為 N 或 NR^{A2}，其中 R^{A2} 為=O。在某些實施例中，A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之三者為 CH 或 CR^2，且 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之其餘一者為 N。在其他實施例中，A^5、A^6、A^7 及 A^8 為 CH 或 CR^2。

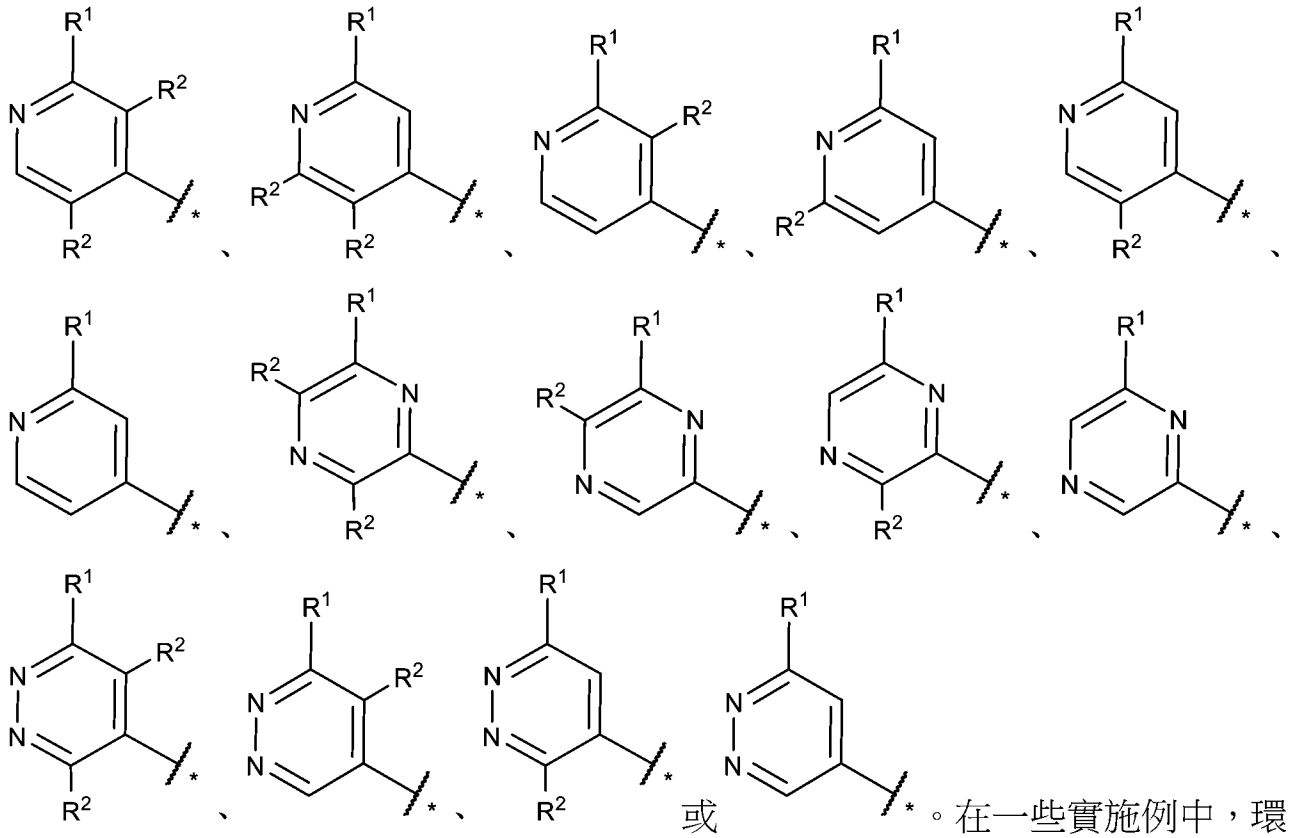
【0069】 在其他實施例中，環 A 為  。在一些實施例中，環 A 為



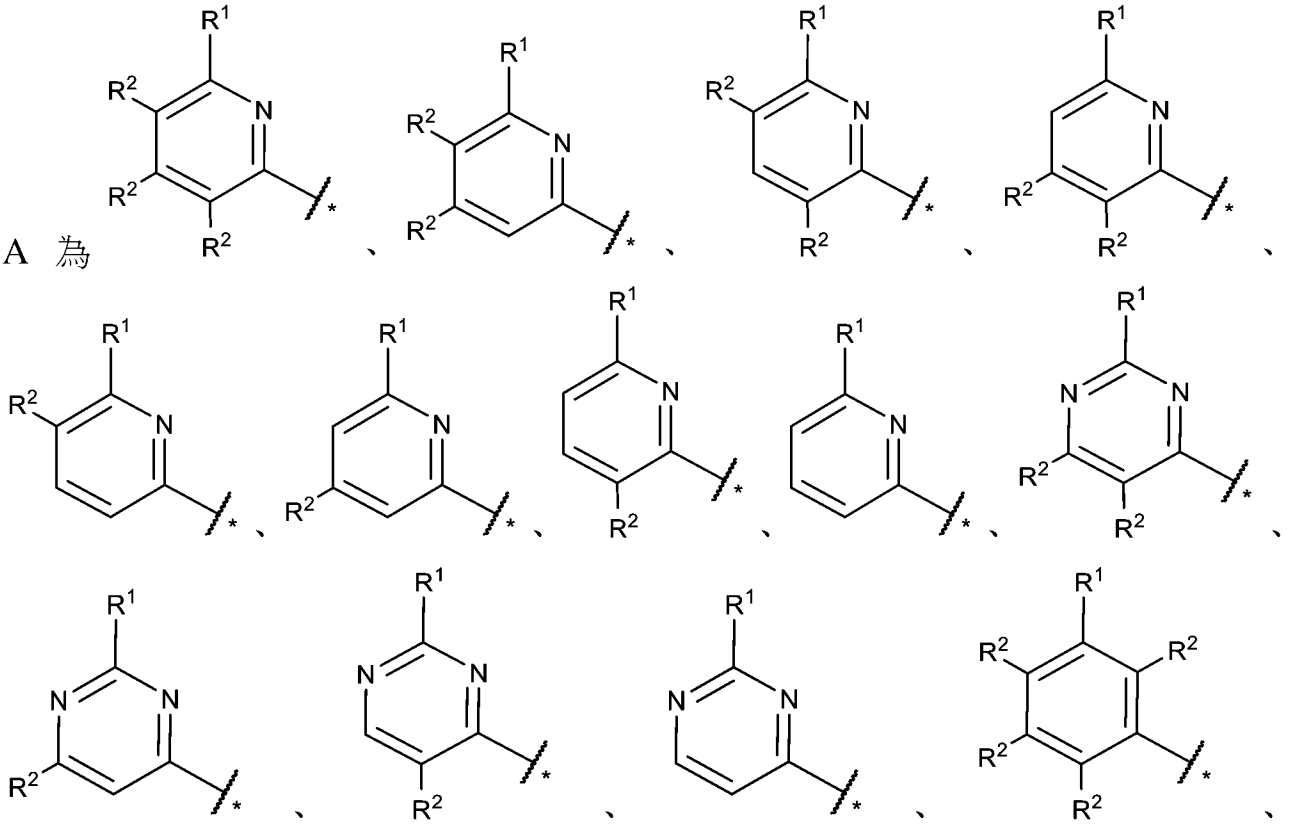


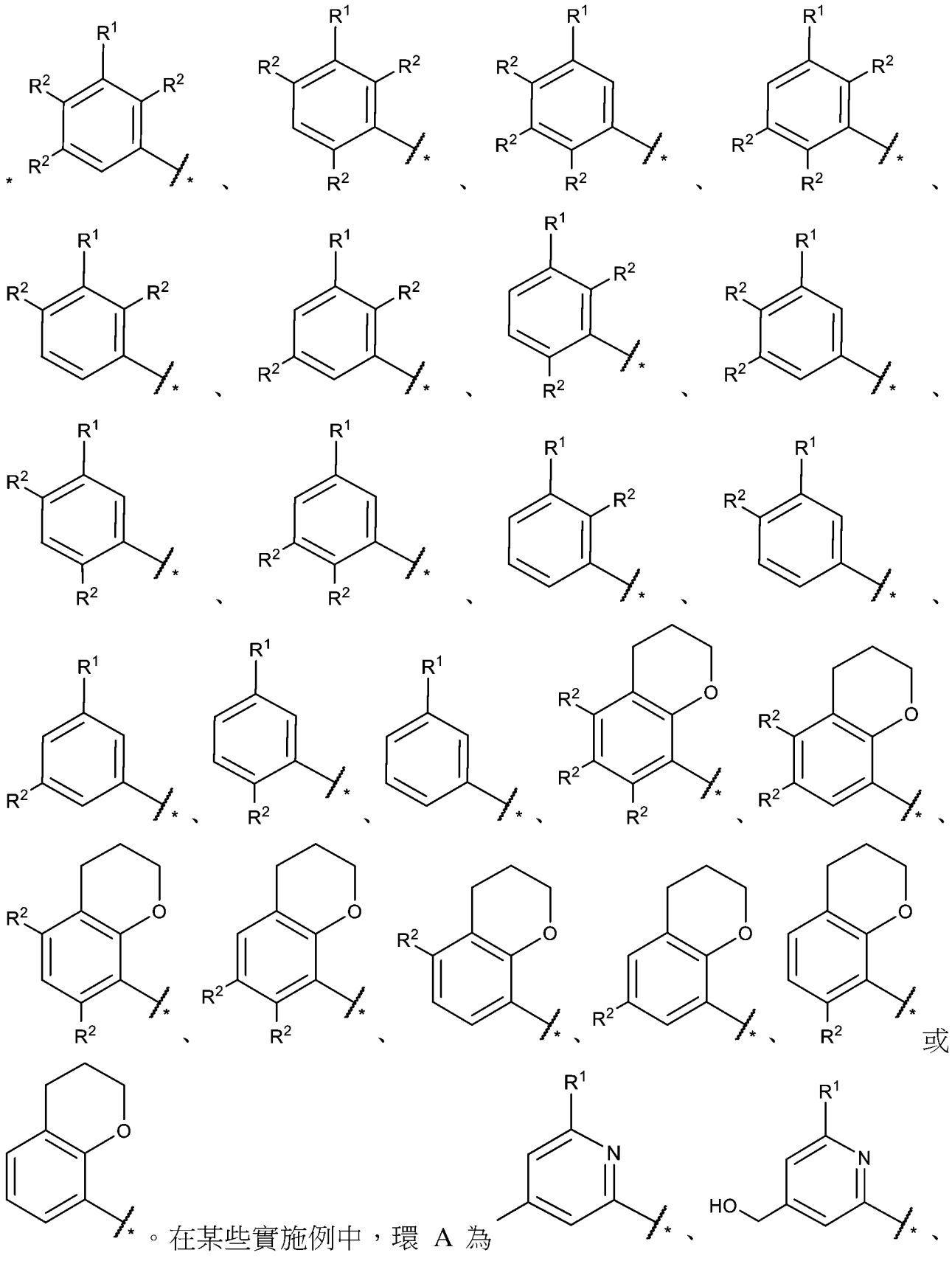

、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
或 
。在其他實施例中，環 A 為 
。在一些實施例中，環 A 為 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、



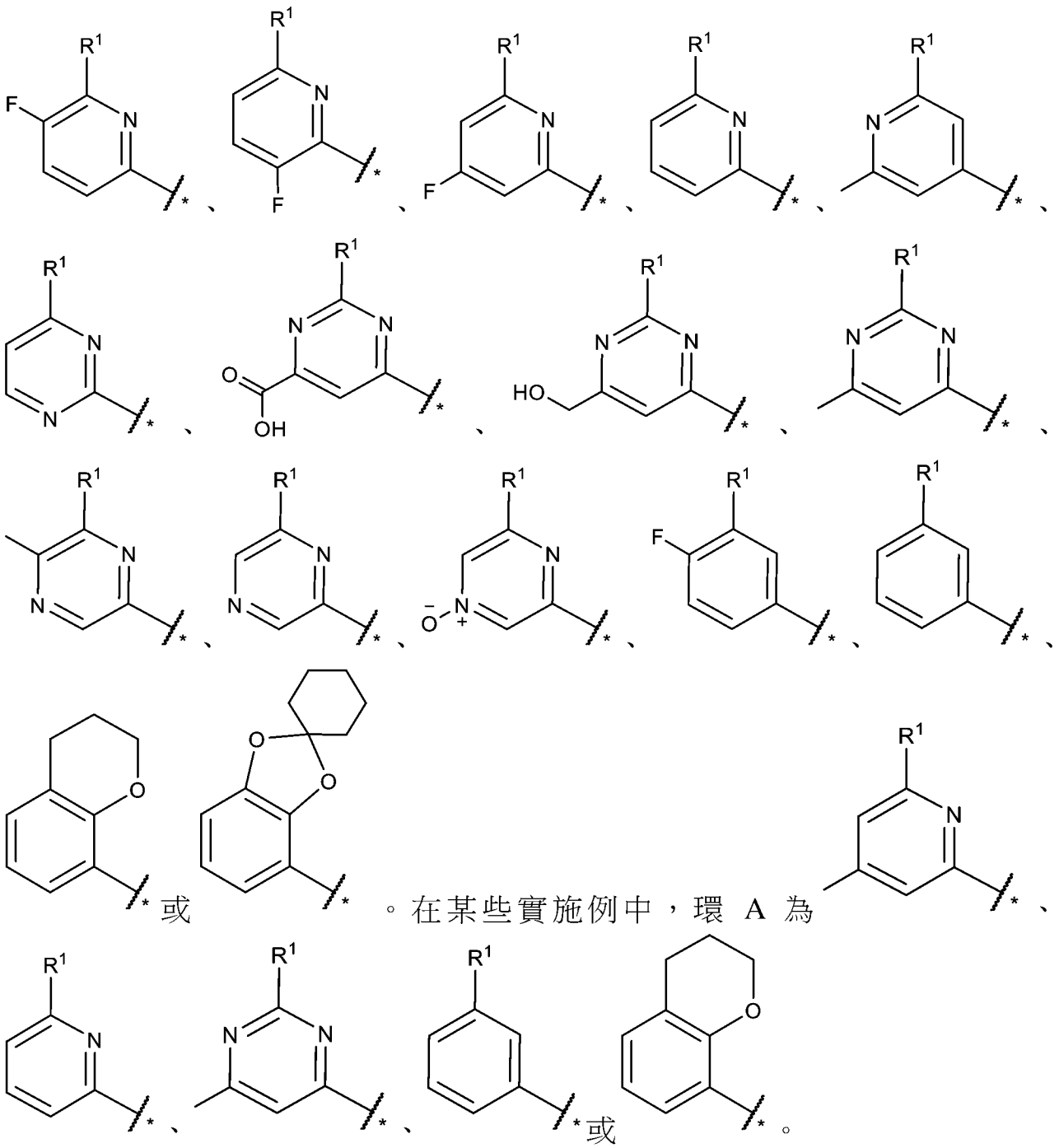


A 為





。在某些實施例中，環 A 為



。在某些實施例中，環 A 為

。

【0070】 在一些實施例中，R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基、C_{3-10} 環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$ 或 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$，其中 R^1 之該 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、側氧基、氰基、C_{3-10} 環烷基及視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；其中 R^1 之該 C_{3-6} 環烷基視情

況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；其中 R^1 之該 C_{3-10} 環烯基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；且其中 R^1 之該 3 員至 10 員雜環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素、C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群的取代基取代。在一些實施例中，環烷基、環烯基或雜環烷基包括螺基團。在一些實施例中，環烷基、環烯基或雜環烷基包括稠合雙環基團。在一些實施例中，環烷基、環烯基或雜環烷基包括橋聯基團。

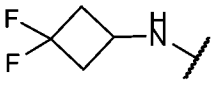
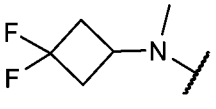
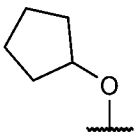
【0071】 在一些實施例中，R^1 為 $_{1-6}$烷基、C_{3-6} 環烷基、3 員至 10 員雜環烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$ 或 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$，其中 R^1 之該 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、氰基、C_{3-10} 環烷基及視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；其中 R^1 之該 C_{3-6} 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；且其中 R^1 之該 3 員至 10 員雜環烷基視情況經一或多個鹵素取代。在一些實施例中，環烷基或雜環烷基包括螺基團。在一些實施例中，環烷基或雜環烷基包括稠合雙環基團。

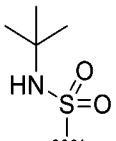
【0072】 在一些實施例中，R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基、C_{3-10} 環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 或 $-S(O)_2R^{a16}$，其中 R^1 之該 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、側氧基、氰基、C_{3-10} 環烷基及視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；其中 R^1 之該 C_{3-6} 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；其中 R^1 之該 C_{3-10} 環烯基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；且其中 R^1 之該 3 員至 10 員雜環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素、C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群的取代基取代。在一些實施例中，R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基、3 員至 10 員雜環烷基、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$

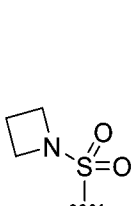
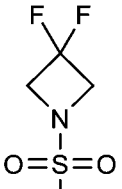
或-$S(O)_2R^{a16}$，其中 R^1 之該 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、氰基、C_{3-10} 環烷基及視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；其中 R^1 之該 C_{3-6} 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；且其中 R^1 之該 3 員至 10 員雜環烷基視情況經一或多個鹵素取代。

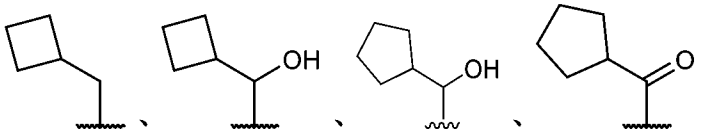
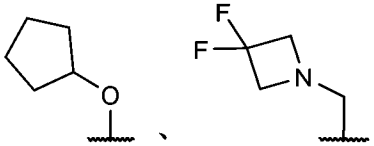
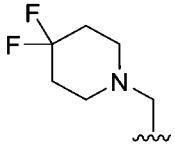
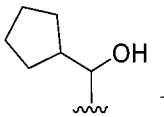
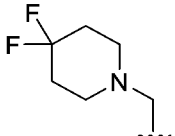
【0073】 在一些實施例中，R^{a1} 至 R^{a20} 各自獨立地為氫、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、C_{3-10} 環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、3 員至 10 員雜環烯基、C_{6-14} 芳基或 5 員至 12 員雜芳基，其各自視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、氰基、-OH、-O(C_{1-6} 烷基)、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、-S(C_{1-6} 烷基)、=$CR^{1a1}R^{1a2}$ 及視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-O(C_{1-6} 烷基)組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基，其中 R^{1a1} 及 R^{1a2} 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基。

【0074】 在其他實施例中，R^{a14} 及 R^{a15} 與其所連接之氮一起形成視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基。

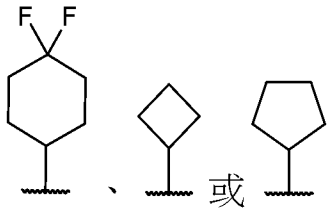
【0075】 在一些實施例中，R^{a6} 及 R^{a7} 各自獨立地為氫、C_{1-6} 烷基、視情況經一或多個獨立地選自由鹵基組成之群的取代基取代之 C_{3-6} 環烷基或視情況經 C_{1-6} 烷基取代之 5 員至 12 員雜芳基。在一些實施例中，R^{a6} 及 R^{a7} 各自獨立地為氫、C_{1-6} 烷基或視情況經 C_{1-6} 烷基取代之 5 員至 12 員雜芳基。在一些實施例中，R^{a6} 及 R^{a7} 各自獨立地為氫、甲基、視情況經一或多個氟取代之環丁基、咪唑基、甲基咪唑基或嘧啶基。在一些實施例中，R^{a6} 及 R^{a7} 各自獨立地為氫、咪唑基、甲基咪唑基或嘧啶基。在一些實施例中，-$NR^{a6}R^{a7}$ 為  或  。在一些實施例中，R^{a10} 為 C_{3-10} 環烷基。在一些實施例中，-OR^{a10} 為  。在



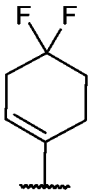
一些實施例中，$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 為 。在一些實施例中，R^{a14} 及 R^{a15} 各自獨立地為氫；C_{1-6} 烷基，其視情況經一個、兩個、三個、四個、五個或更多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、-OH、-O(C_{1-6} 烷基)、-S(C_{1-6} 烷基)及鹵基；C_{2-6} 烯基；C_{3-10} 環烷基，其視情況經一個、兩個、三個、四個、五個或更多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、鹵基、氰基、-OH、-O(C_{1-6} 烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$ 及視情況經一個、兩個、三個、四個、五個或更多個獨立地選自由-OH、-O(C_{1-6} 烷基)及鹵基組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基，其中 R^{1a1} 及 R^{1a2} 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；C_{3-10} 環烯基；或 3 員至 12 員雜環烷基，其視情況經一個、兩個、三個、四個、五個或更多個 C_{1-6} 烷基取代。在一些實施例中，R^{a14} 及 R^{a15} 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，R^{a14} 為氫且 R^{a15} 為丁基。在一些實施例中，R^{a15} 為第三丁基。在一些實施例中，$-S(O)_2R^{a16}$ 為  或  。在一些實施例中，R^{a16} 為 C_{3-10} 環烷基；或 3 員至 12 員雜環烷基，其視情況經一個、兩個、三個、四個、五個或更多個獨立地選自由 C_{1-6} 烷基或鹵基組成之群的取代基取代。

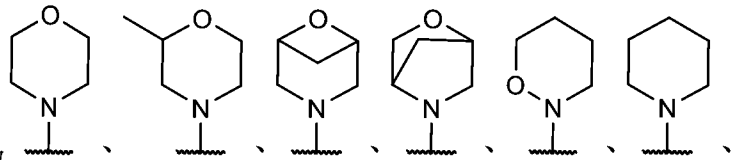
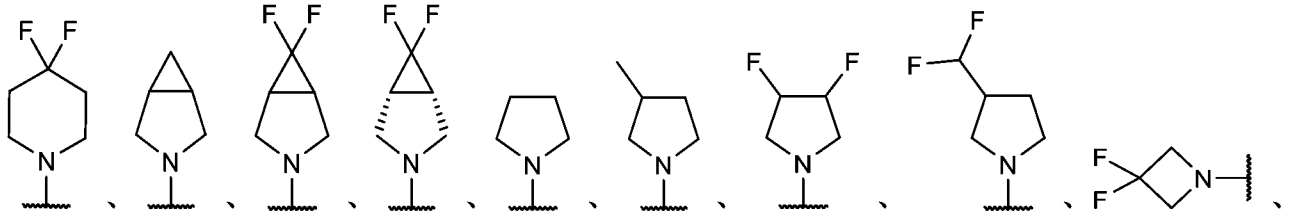
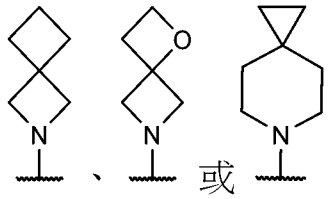
【0076】 在一些實施例中，R^1 為  、  或  。在一些實施例中，R^1 為  或  。在一些實施例中，R^1 為 C_1-C_6 烷基，其視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、側氧基、氰基、C_{3-10} 環烷基及視

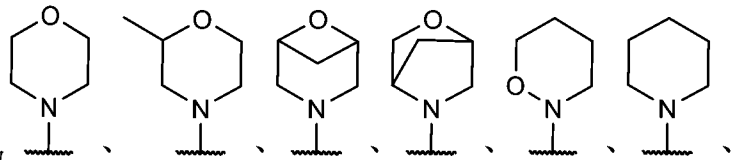
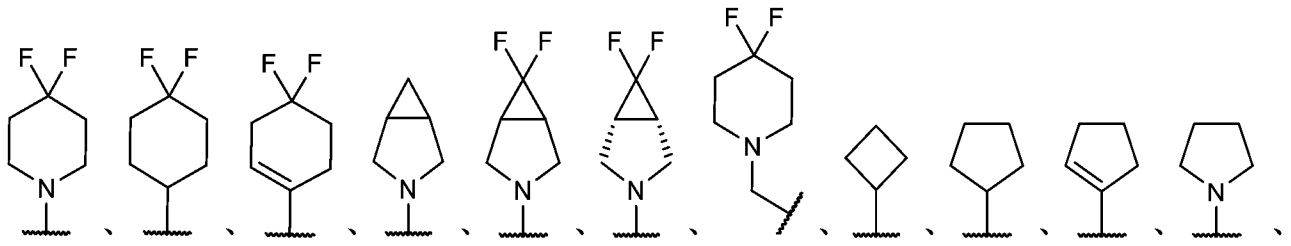
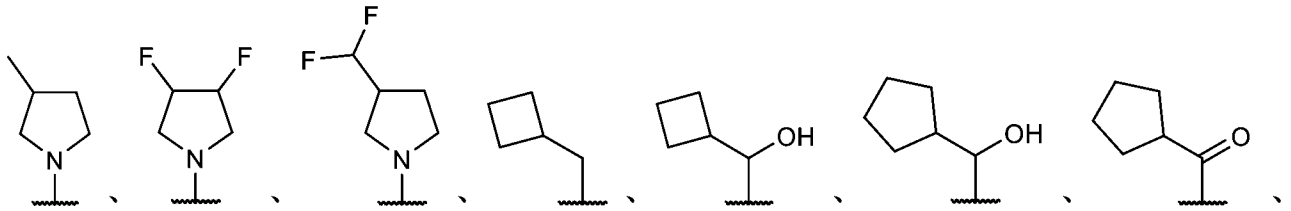
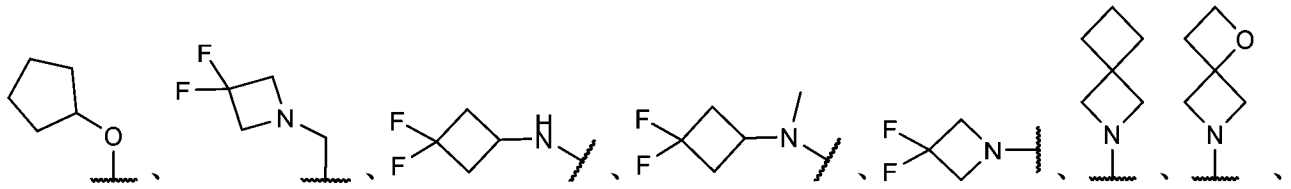
情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基。在一些實施例中，R^1 為 C_{1-6} 烷基，其視情況經一個、兩個、三個、四個、五個或更多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：-OH、氰基、C_{3-10} 環烷基及視情況經一個、兩個、三個、四個、五個或更多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基。在一些實施例中，該 3 員至 10 員雜環烷基為六氫吡啶基，其視情況經一個、兩個、三個、四個、五個或更多個鹵基取代。在其他實施例中，該 3 員至 10 員雜環烷基為吡咯啶基，其視情況經一個、兩個、三個、四個、五個或更多個鹵基取代。在其他實施例中，該 3 員至 10 員雜環烷基為氮雜環丁烷基，其視情況經一個、兩個、三個、四個、五個或更多個鹵基取代。在一些實施例中，該 3 員至 10 員雜環烷基視情況經一個、兩個、三個、四個、五個或更多個氟取代。在一些實施例中，該 3 員至 10 員雜環烷基為六氫吡啶基，其視情況經一個、兩個、三個、四個、五個或更多個氟取代。在一些實施例中，該 3 員至 10 員雜環烷基為吡咯啶基，其視情況經一個、兩個、三個、四個、五個或更多個氟取代。在一些實施例中，該 3 員至 10 員雜環烷基為氮雜環丁烷基，其視情況經一個、兩個、三個、四個、五個或更多個氟取代。

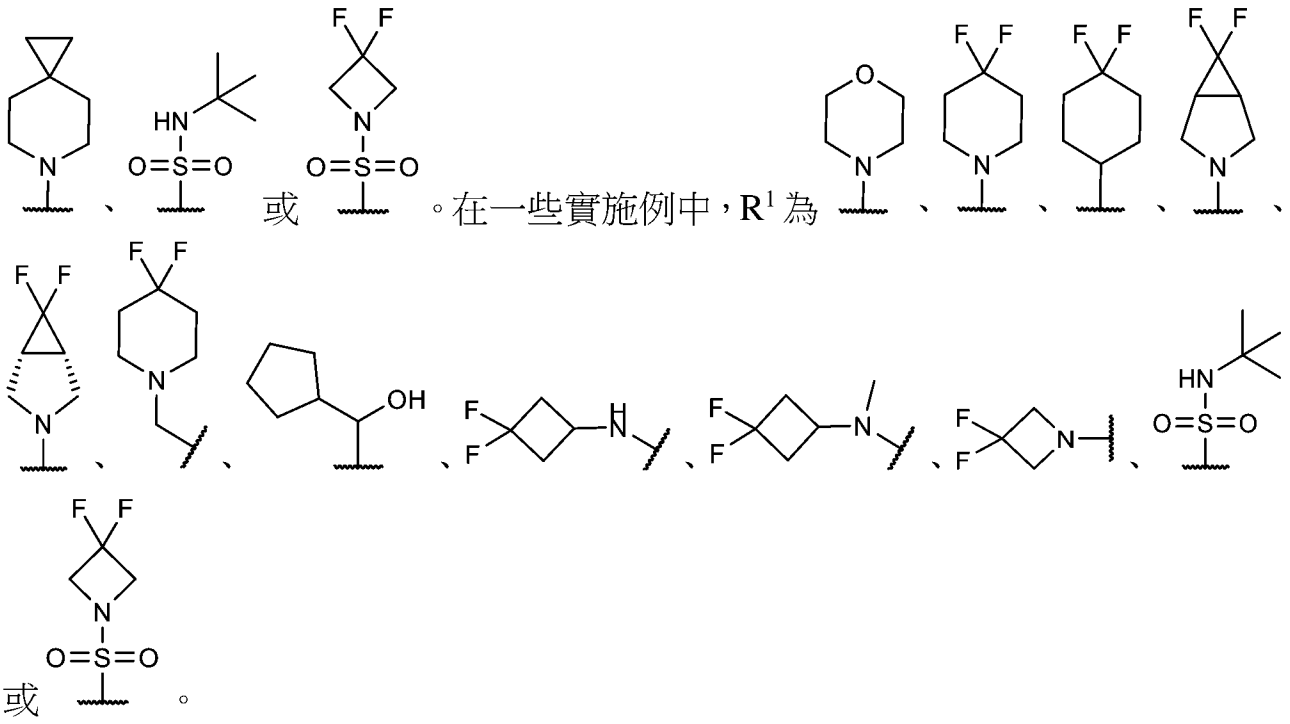
【0077】 在一些實施例中，R^1 為 

。在一些實施例中，R^1 為 C_{3-6} 環烷基，其視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、氰基、-OH、-O(C_{1-6} 烷基)、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、-S(C_{1-6} 烷基)、=$CR^{1a1}R^{1a2}$ 及視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-O(C_{1-6} 烷基)組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基，其中 R^{1a1} 及 R^{1a2} 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基。

【0078】 在一些實施例中，R^1 為  或 。在一些實施例中，R^1 為 C_{3-10} 環烯基，其視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代。

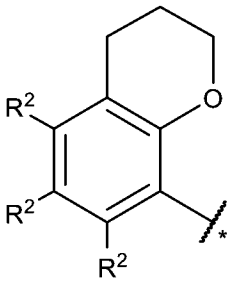
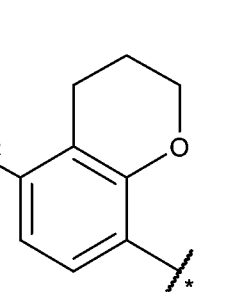
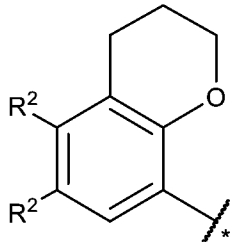
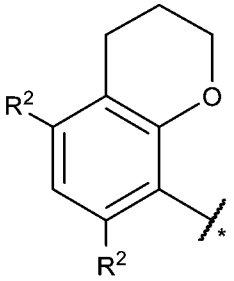
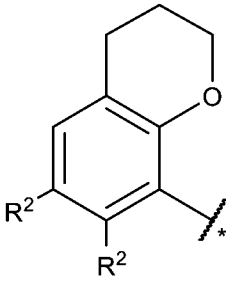
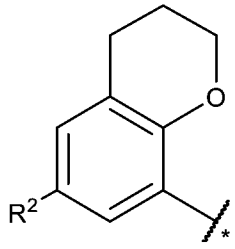
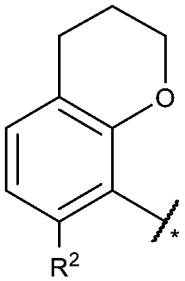
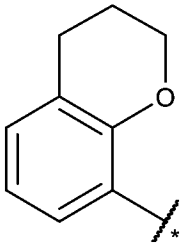
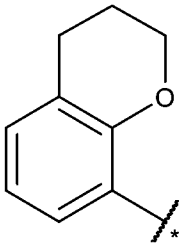
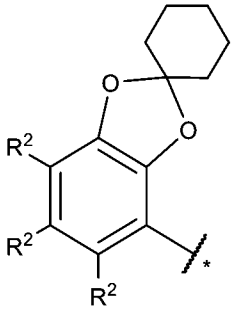
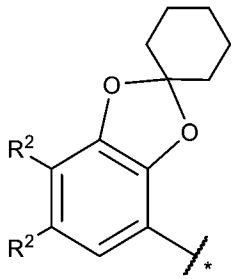
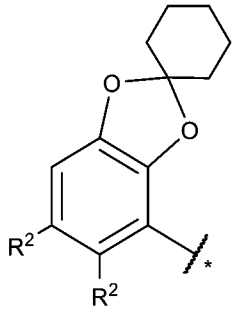
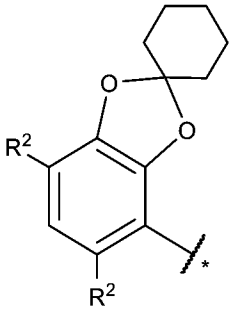
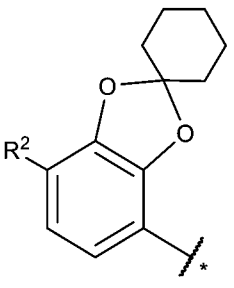
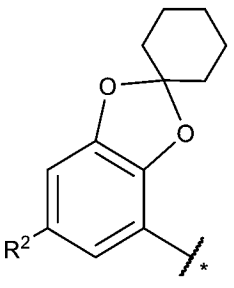
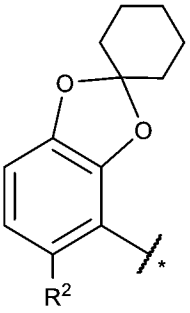
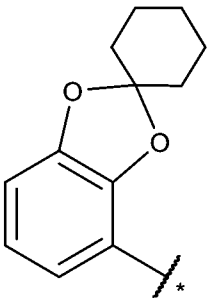
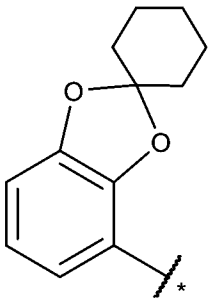
【0079】 在一些實施例中，R^1 為  、  、  或 。在一些實施例中，R^1 為 3 員至 10 員雜環烷基，其視情況經一或多個獨立地選自由鹵素、C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群的取代基取代。

【0080】 在一些實施例中，R^1 為  、  、  、  、 。



或 。在一些實施例中，R^1 為 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 或 。

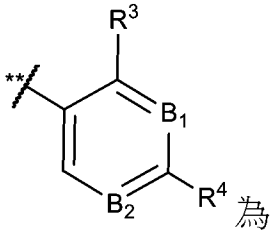
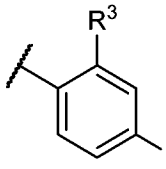
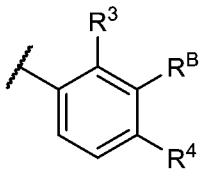
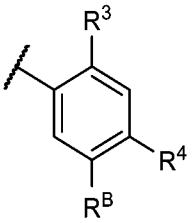
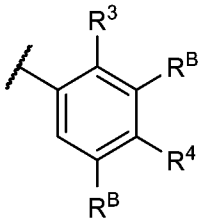
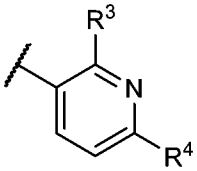
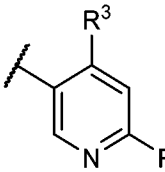
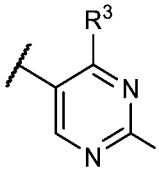
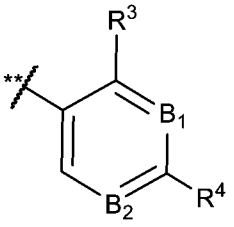
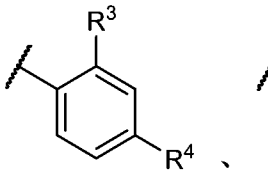
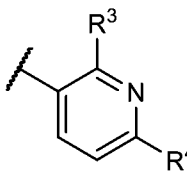
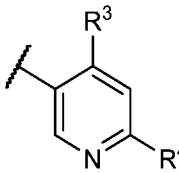
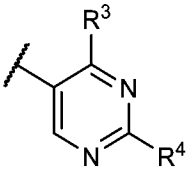
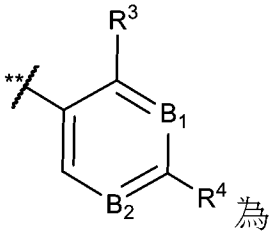
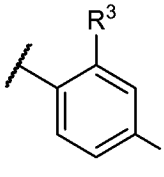
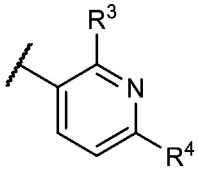
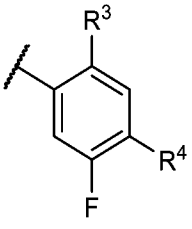
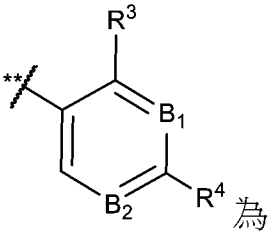
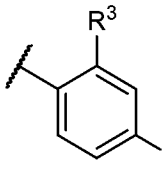
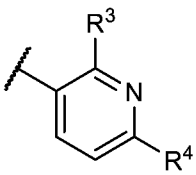
【0081】 在一些實施例中，每一 R^2 獨立地為鹵素、C_{1-3} 烷基、C_{3-5} 環烷基、氰基、C_{1-3} 烷基氧基、C_{3-5} 環烷基氧基、羥基或 $NR^{b1}R^{b2}$，其中 R^2 之該 C_{1-3} 烷基視情況經一或多個選自由-OH 及側氧基組成之群的取代基取代，且其中 R^{b1} 及 R^{b2} 獨立地視情況經 C_1-C_3 烷基取代，或 R^{b1} 及 R^{b2} 與其所連接之氮一起形成 3 員至 6 員環。在一些實施例中，每一 R^2 獨立地為鹵素、C_{1-3} 烷基、C_{3-5} 環烷基、氰基、C_{1-3} 烷基氧基、C_{3-5} 環烷基氧基、羥基或 $NR^{b1}R^{b2}$，其中 R^{b1} 及 R^{b2} 獨立地視情況經 C_1-C_3 烷基取代，或 R^{b1} 及 R^{b2} 與其所連接之氮一起形成 3 員至 6 員環。在一些實施例中，每一 R^2 獨立地為鹵素、C_{1-3} 烷基、氰基、羥基或 $NR^{b1}R^{b2}$，其中 R^{b1} 及 R^{b2} 獨立地視情況經 C_1-C_3 烷基取代。在一些實施例中，每一 R^2 獨立地為 C_{1-3} 烷基、C_{3-5} 環烷基、C_{1-3} 烷基氧基、C_{3-5} 環烷基氧基或 $NR^{b1}R^{b2}$，其中 R^{b1} 及 R^{b2} 與其所連接之氮一起形成 3 員至 6 員環。在一些實施例中，每一 R^2 為鹵素。在一些實施例中，每一 R^2 為氟。在一些實施例中，每一 R^2 獨立地為 C_{1-3} 烷基，其視情況經一或多個選自由-OH 及側氧基組成之群的取代基取代。在其他實施例中，每一 R^2 獨立地為 C_{1-3} 烷基。在某些實施例中，每一 R^2 獨立地為-CH_3。在一些實施例中，R^2 為-CH_2OH。在其他實施例中，每一 R^2 為-C(O)OH。

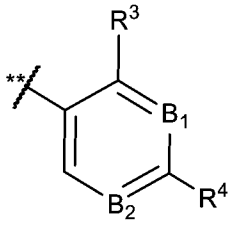
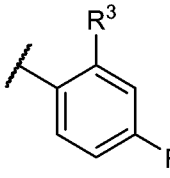
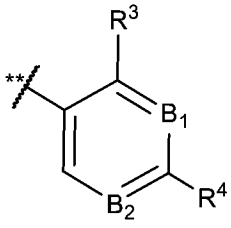
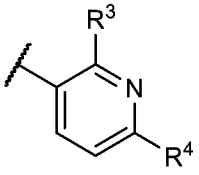
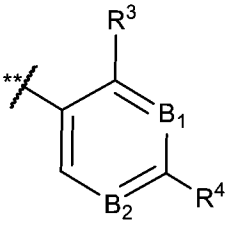
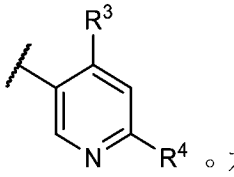
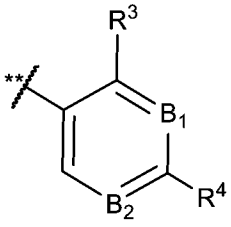
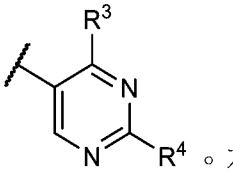
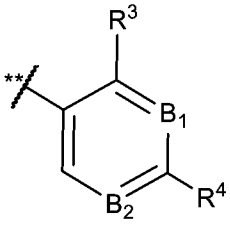
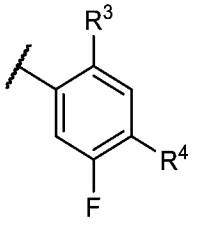
【0082】 在其他實施例中，R^1 及 A^5 之該 R^2 與其所連接之碳原子一起形成  C_3-C_6環烷基或 3 員至 6 員雜環烷基。在某些實施例中，環 A 為  、  、  、  、、  、  、  或。在某些其他實施例中，環 A 為  。在其他實施例中，環 A 為  、  、  、  、  、  、  、  或  。在某些其他實施例中，環 A 為 。I

【0083】　在一些實施例中，B^1及B^2各自獨立地為N、CH或CR^B，其中R^B為鹵素。在一些實施例中，B^1及B^2各自獨立地為N或CH。

【0084】　在一些實施例中，B^1為N或CH。在一些實施例中，B^1為N。在其他實施例中，B^1為CH。在一些實施例中，B^1為CR^B，其中R^B為鹵素。在某些實施例中，B^1為CR^B，其中R^B為氟。

【0085】　在一些實施例中，B^2為N或CH。在一些實施例中，B^2為N。在其他實施例中，B^2為CH。在一些實施例中，B^2為CR^B，其中R^B為鹵素。在某些實施例中，B^2為CR^B，其中R^B為氟。

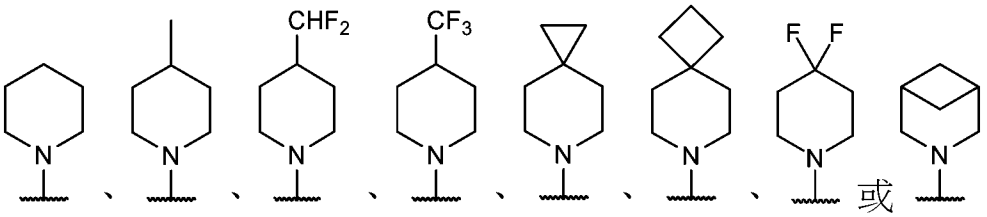
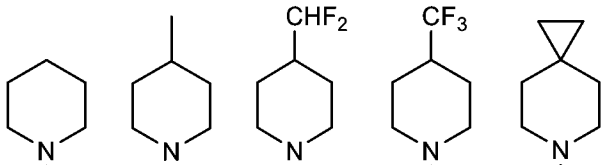
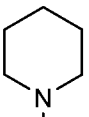
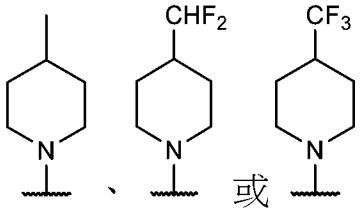
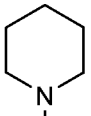
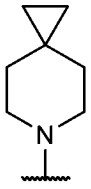
【0086】　在一些實施例中，環  為  、  、  、  、  、  、  或  。在一些實施例中，環  為  、、  或  。在某些實施例中，環  為  或  或  。在某些實施例中，環  為  或  。

在一些實施例中，環  為  。在一些實施例中，環  為  。在一些實施例中，環  為  。在一些實施例中，環  為  。在一些實施例中，環  為  。

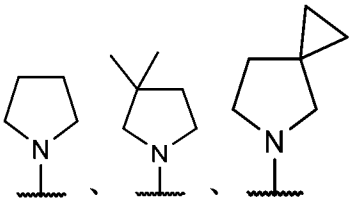
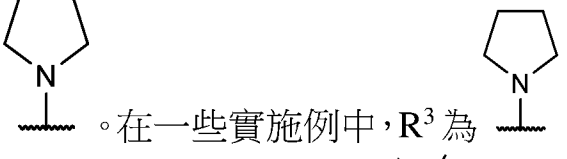
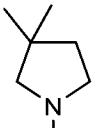
【0087】 在一些實施例中，R^3 為六氫吡啶基、吡咯啶基或氮雜環庚烷基，其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成螺環或稠合雙環系統，或其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基視情況經 C_{1-2} 伸烷基取代以形成橋聯六氫吡啶基、吡咯啶基或氮雜環庚烷基環系統，其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基、該氮雜環庚烷基或由該 C_{3-10} 環烷基、該 3 員至 10 員雜環烷基或該 C_{1-2} 伸烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成之該螺環、稠合或橋聯雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基及鹵基組成之群的取代基取代。在其他實施例中，R^3 為六氫吡啶基、吡咯啶基或氮雜環庚烷基，其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫

吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成螺環或稠合雙環系統，且其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基、該氮雜環庚烷基或由該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成之該螺環或稠合雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基及鹵基組成之群的取代基取代。

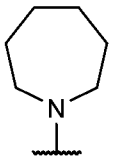
【0088】 在一些實施例中，R^3 為六氫吡啶基，其中該六氫吡啶基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基形成螺環或稠合雙環系統，或其中該六氫吡啶基視情況經 C_{1-2} 伸烷基取代以形成橋聯六氫吡啶基環系統，其中該六氫吡啶基或由該 C_{3-10} 環烷基、該 3 員至 10 員雜環烷基或該 C_{1-2} 伸烷基與該六氫吡啶基形成之該螺環、稠合或橋聯雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基及鹵基組成之群的取代基取代。在一些實施例中，R^3 為六氫吡啶基，其中該六氫吡啶基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基形成螺環或稠合雙環系統，且其中該六氫吡啶基或由該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基形成之該螺環或稠合雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基及鹵基組成之群的取代基取代。在一些實施例中，R^3 為六氫吡啶基，其中該六氫吡啶基視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基及鹵基組成之群的取代基取代。在其他實施例中，R^3 為經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代之六氫吡啶基，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基形成螺環或稠合雙環系統，且由該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基形成之該螺環或稠合雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基及鹵基組成之群的取代基取代。在一些實施例中，R^3

為  。在一些實施例中，R^3 為  。在一些實施例中，R^3 為  、  。在某些實施例中，R^3 為  。在某些其他實施例中，R^3 為  。

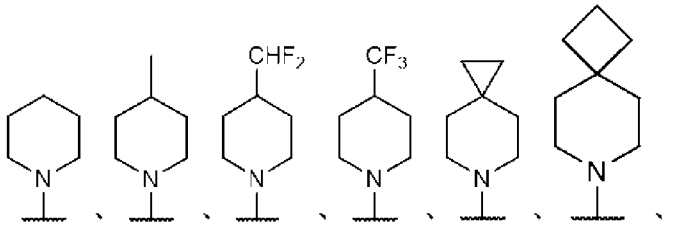
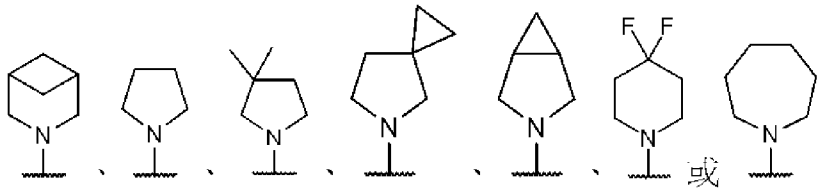
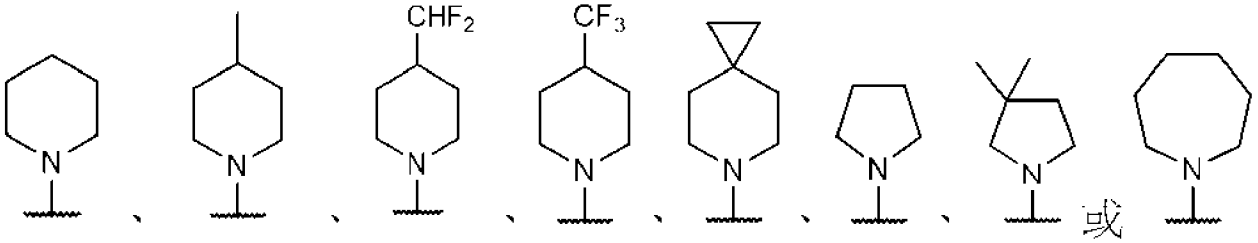
【0089】 在一些實施例中，R^3 為吡咯啶基，其中該吡咯啶基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該吡咯啶基形成螺環或稠合雙環系統，或其中該吡咯啶基視情況經 C_{1-2} 伸烷基取代以形成橋聯吡咯啶基環系統，其中該吡咯啶基或由該 C_{3-10} 環烷基、該 3 員至 10 員雜環烷基或該 C_{1-2} 伸烷基與該吡咯啶基形成之該螺環、稠合或橋聯雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基及鹵基組成之群的取代基取代。在其他實施例中，R^3 為吡咯啶基，其中該吡咯啶基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該吡咯啶基形成螺環或稠合雙環系統，且其中該吡咯啶基或由該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該吡咯啶基形成之該螺環或稠合雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基及鹵基組成之群的取代基取代。在一些實施例中，R^3 為吡咯啶基，其中該吡咯啶基視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基及鹵基組成之群的取代基取代。在

一些實施例中，R^3 為  或  。在一些實施例中，R^3 為 或  。在某些實施例中，R^3 為 。在某些其他實施例中，R^3 為 。在其他實施例中，R^3 為經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代之吡咯啶基，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該吡咯啶基形成螺環或稠合雙環系統，且由該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該吡咯啶基形成之該螺環或稠合雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基及鹵基組成之群的取代基取代。

【0090】 在其他實施例中，R^3 為氮雜環庚烷基，該氮雜環庚烷基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該氮雜環庚烷基形成螺環或稠合雙環系統，或其中該氮雜環庚烷基視情況經 C_{1-2} 伸烷基取代以形成橋聯氮雜環庚烷基環系統，其中該氮雜環庚烷基或由該 C_{3-10} 環烷基、該 3 員至 10 員雜環烷基或該 C_{1-2} 伸烷基與該氮雜環庚烷基形成之該螺環、稠合或橋聯雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基及鹵基組成之群的取代基取代。在一些實施例中，R^3 為氮雜環庚烷基，其中該氮雜環庚烷基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該氮雜環庚烷基形成螺環或稠合雙環系統，且其中該氮雜環庚烷基或由該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該氮雜環庚烷基形成之該螺環或稠合雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基及鹵基組成之群的取代基取代。在一些實施例中，R^3 為氮雜環庚烷基，其中該氮雜環庚烷基視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基及鹵基組成之群的取代基取代。在一些實施例中，R^3 為

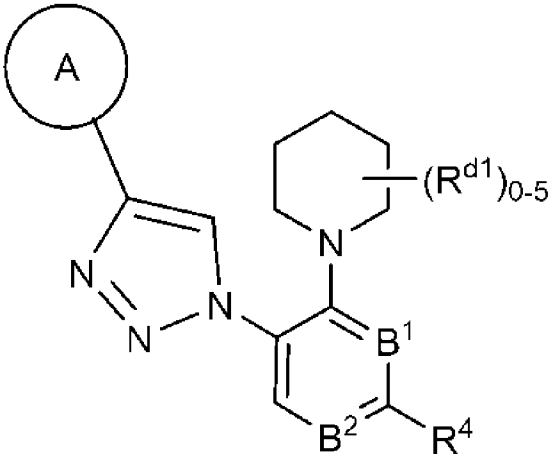


。在其他實施例中，R^3 為經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代之氮雜環庚烷基，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該氮雜環庚烷基形成螺環或稠合雙環系統，且由該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該氮雜環庚烷基形成之該螺環或稠合雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基及鹵基組成之群的取代基取代。

【0091】 在一些實施例中，R^3 為  、  或  。在一些實施例中，R^3 為

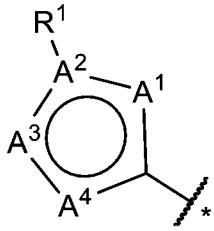
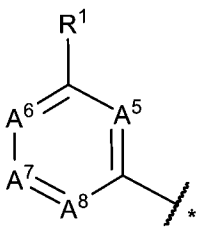
。

【0092】 在一態樣中，提供式(III)化合物：



(III)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 為  或  ，其中

A^1、A^3及 A^4中之一者、兩者或三者獨立地為 N、NR^{A1}、O 或 S，且 A^1、A^3及 A^4中之其餘一者或兩者若存在則獨立地為 CH 或 CR^2，其中 R^{A1}為 H 或 C_{1-3}烷基；

A^2為 N 或 C；

A^5至 A^8獨立地為 CH、CR^2、N 或 NR^{A2}，其中 A^5、A^6、A^7及 A^8中之至少兩者為 CH 或 CR^2，且 A^5、A^6、A^7及 A^8中之其餘一者或兩者若存在則為 N 或 NR^{A2}，其中 R^{A2}為=O；

其中「*」指示與 V 之連接點；

B^1及 B^2各自獨立地為 N、CH 或 CR^B，其中 R^B為鹵素；

R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基、C_{3-10} 環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$或$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$，

其中 R^1之該 C_1-C_6烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、側氧基、氰基、C_{3-10}環烷基及視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；其中 R^1之該 C_{3-6}環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；其中 R^1之該 C_{3-10}環烯基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；且其中 R^1之該 3 員至 10 員雜環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素、C_{1-6}烷基及 C_{1-6}鹵烷基組成之群的取代基取代；

R^{a1}至 R^{a20}各自獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}環烷基、C_{3-10}環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、3 員至 10 員雜環烯基、C_{6-14}芳基或 5 員至 12 員雜芳基，其各自視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、氰

基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}環烷基、-S(C_{1-6}烷基)、=$CR^{1a1}R^{1a2}$及視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-O(C_{1-6}烷基)組成之群的取代基取代之 C_{1-6}烷基，其中 R^{1a1} 及 R^{1a2} 各自獨立地為氫或 C_{1-6}烷基；或

R^{a14}及 R^{a15}與其所連接之氮一起形成視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；

每一 R^2 獨立地為鹵素、C_{1-3} 烷基、C_{3-5} 環烷基、氰基、C_{1-3} 烷基氧基、C_{3-5} 環烷基氧基、羥基或 $NR^{b1}R^{b2}$，其中 R^2 之該 C_{1-3} 烷基視情況經一或多個選自由-OH 及側氧基組成之群的取代基取代，且其中 R^{b1} 及 R^{b2} 獨立地視情況經 C_1-C_3 烷基取代，或 R^{b1} 及 R^{b2} 與其所連接之氮一起形成 3 員至 6 員環；或

R^1 及 A^5 之該 R^2 與其所連接之碳原子一起形成 C_3-C_6 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基；

其中每一 R^{d1} 獨立地選自由 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基及鹵基組成之群；或其中兩個 R^{d1} 一起形成 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基形成螺環或稠合雙環系統；或其中兩個 R^{d1} 一起形成 C_{1-2} 伸烷基，其中該 C_{1-2} 伸烷基形成橋聯六氫吡啶基環系統，

其中由該 C_{3-10} 環烷基、該 3 員至 10 員雜環烷基或該 C_{1-2} 伸烷基與該六氫吡啶基形成之該螺環、稠合或橋聯雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基及鹵基組成之群的取代基取代；

R^4 為 H、鹵基、氰基、-OH、-NO_2、-C(O)$NR^{c1}R^{c2}$、-$NR^{c3}R^{c4}$、-$NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、-P(O)$R^{c7}R^{c8}$、-N=S(O)$R^{c9}R^{c10}$、-S(O)(NR^{c11})R^{c12}、-$S(O)_2R^{c13}$ 或視情況經一或多個獨立地選自由鹵基及-OH 組成之群的取代基取代之 C_{1-6}烷基；且

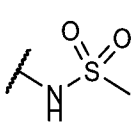
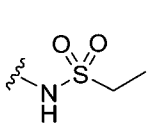
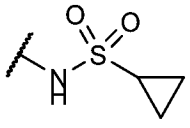
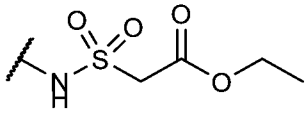
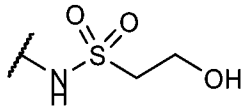
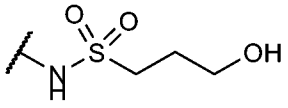
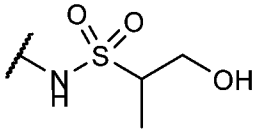
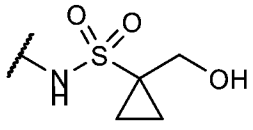
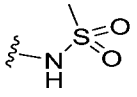
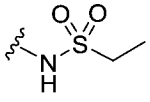
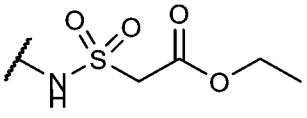
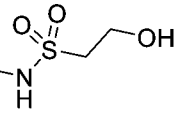
R^{c1} 至 R^{c13} 各自獨立地為氫、C_{3-10}環烷基或 C_{1-6}烷基，其中 R^{c1} 至 R^{c13} 之每一 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-C(O)-O-C_1-C_3 烷基組成之群的取代基取代，且其中每一 C_{3-10} 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_6

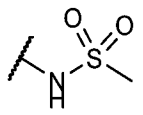
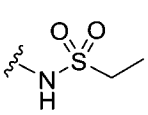
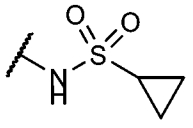
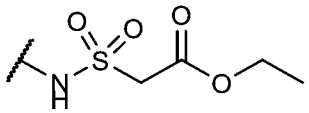
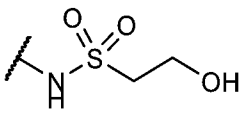
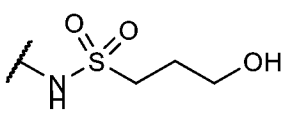
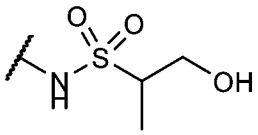
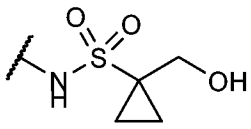
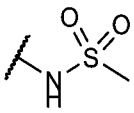
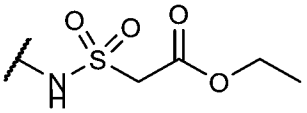
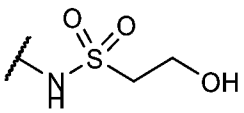
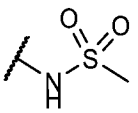
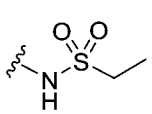
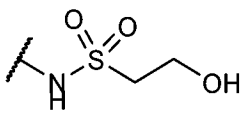
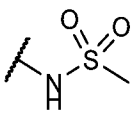
伸烷基-OH 組成之群的取代基取代。

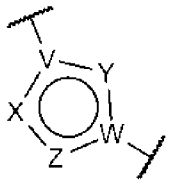
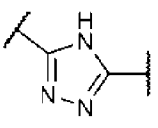
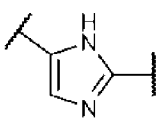
【0093】 在一些實施例中，R^4 為氫、鹵基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$ 或視情況經一或多個獨立地選自由鹵基及-OH 組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基。

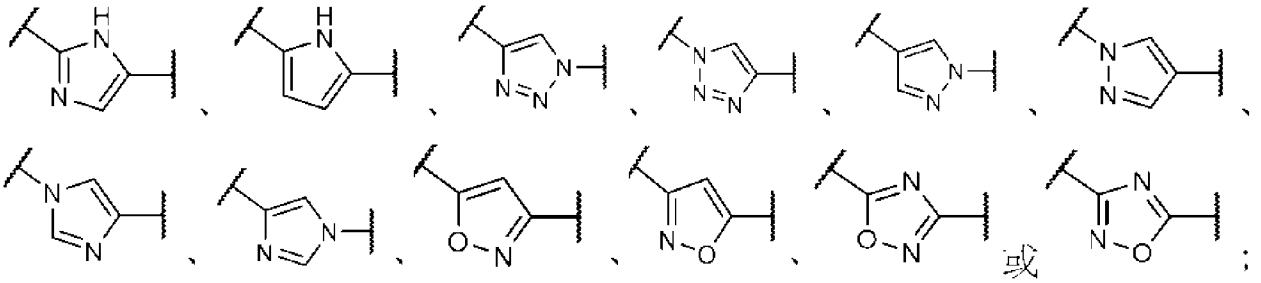
【0094】 在一些實施例中，R^{c1} 至 R^{c13} 各自獨立地為氫、C_{3-10} 環烷基或 C_{1-6} 烷基，其中 R^{c1} 至 R^{c13} 之每一 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-C(O)-O-C_1-C_3 烷基組成之群的取代基取代，且其中每一 C_{3-10} 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_6 伸烷基-OH 組成之群的取代基取代。在一些實施例中，R^{c1} 至 R^{c13} 各自獨立地為氫、C_{3-10} 環烷基或 C_{1-6} 烷基，其中 R^{c1} 至 R^{c13} 之每一 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-C(O)-O-C_1-C_3 烷基組成之群的取代基取代。

【0095】 在一些實施例中，R^4 為氫、鹵基或$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$。在一些實施例中，R^4 為氫。在其他實施例中，R^4 為鹵基。在一些實施例中，R^4 為$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$。在一些實施例中，R^{c5} 為氫或 C_{1-6} 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵基組成之群的取代基取代。在某些實施例中，R^{c5} 為氫。在一些實施例中，R^{c5} 為氫。在一些實施例中，R^{c6} 為 C_{1-6} 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-C(O)-O-C_1-C_3 烷基組成之群的取代基取代。在一些實施例中，R^{c6} 為 C_{1-6} 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-C(O)-O-C_1-C_3 烷基組成之群的取代基取代。在一些實施例中，R^{c6} 為 C_{1-6} 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由-OH 及-C(O)-O-C_1-C_3 烷基組成之群的取代基取代。在某些實施例中，R^{c6} 為 C_{1-6} 烷基，其視情況經一或多個獨立地選自由-OH 及-C(O)-O-C_1-C_3 烷基組成之群的取代基取代。在一些實施例中，R^{c6} 為甲基或乙基。在其他實施例中，R^{c6} 為經

-C(O)-O-C_1-C_3烷基取代之甲基。在一些實施例中，R^{c6}為經-OH取代之乙基或經-OH取代之丙基。在其他實施例中，R^{c6}為經-OH取代之乙基。在其他實施例中，R^{c6}為 C_{3-10}環烷基，其視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_6伸烷基-OH組成之群的取代基取代。在一些實施例中，R^{c6}為 C_{3-10}環烷基。在某些實施例中，R^{c6}為環丙基。在其他實施例中，R^{c6}為經一或多個獨立地選自由 C_1-C_6伸烷基-OH組成之群的取代基取代之 C_{3-10}環烷基。在一些實施例中，R^{c6}為經一或多個獨立地選自由-CH_2OH 組成之群的取代基取代之環丙基。在一些實施例中，R^4為  、  、  、  、  、  、  或  。在一些實施例中，$NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$為  、  、  或  。

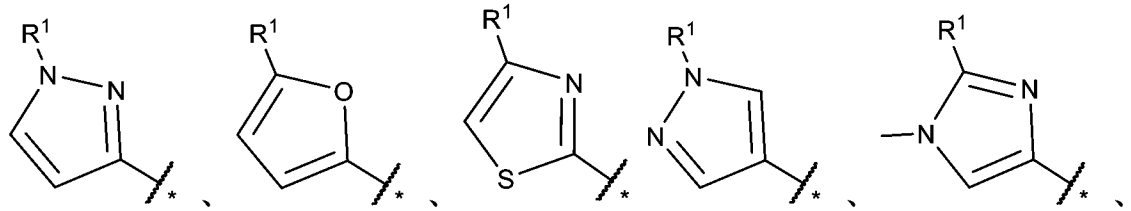
【0096】 在一些實施例中，R^4為 H、Br、  、  、  、  、  、  、  或  。在一些實施例中，R^4為 H、Br、  、  或  。在某些實施例中，R^4為  、  或  。在某些實施例中，R^4為  。

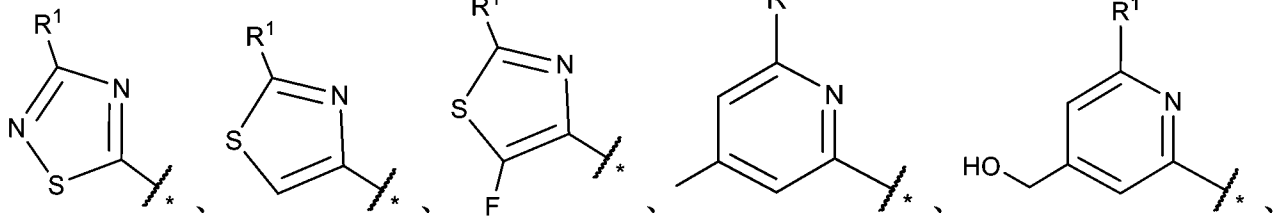
【0097】 在本態樣之一些實施例中，環  為  、  、

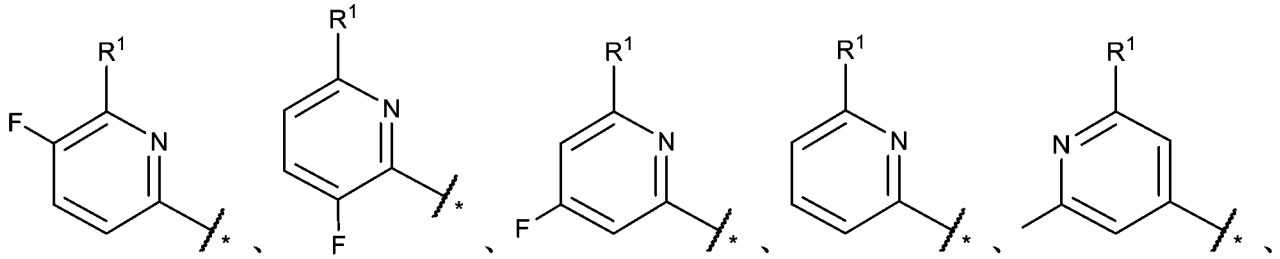


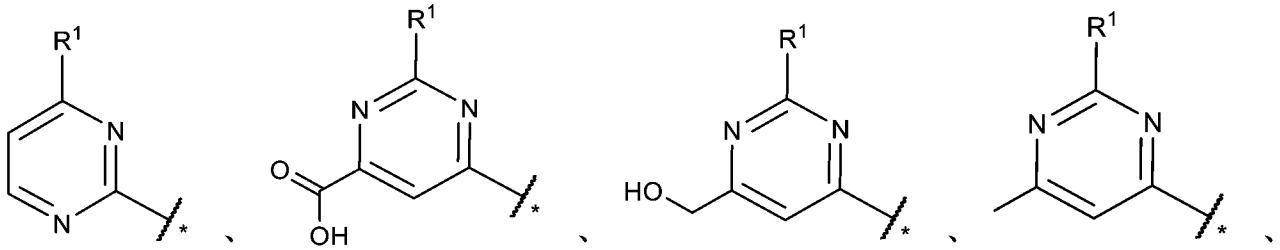
或；

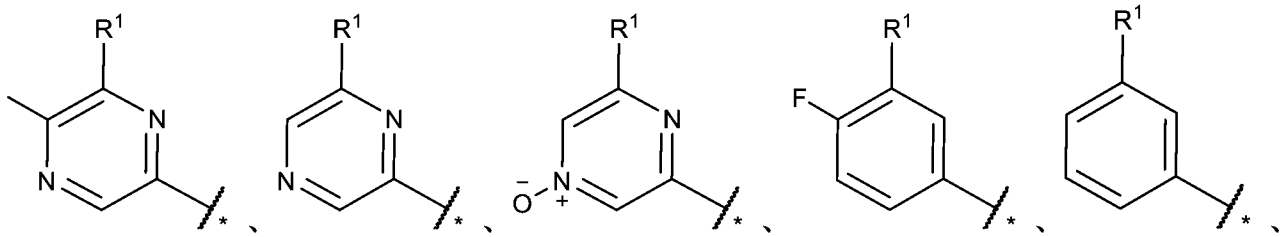
環 A 為

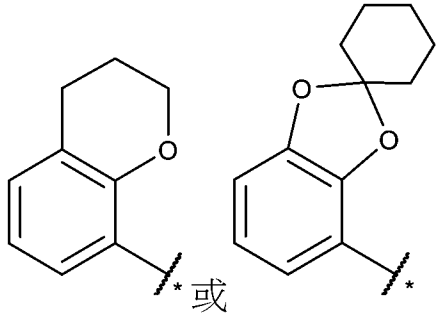




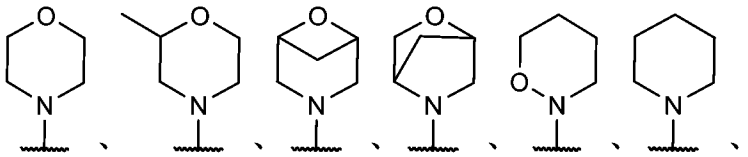


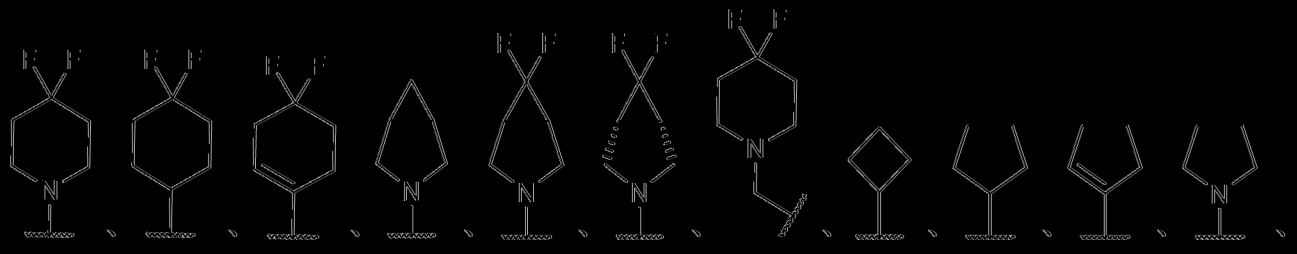


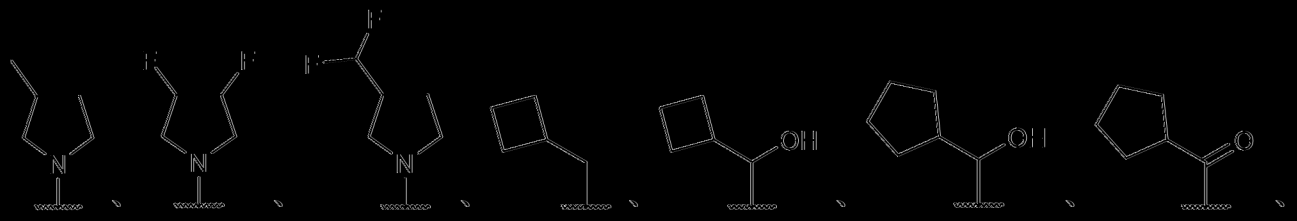


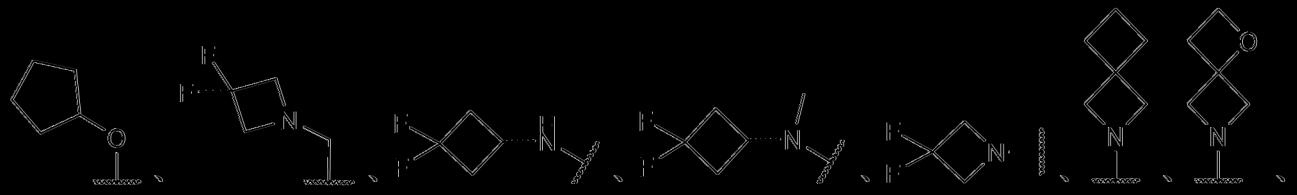


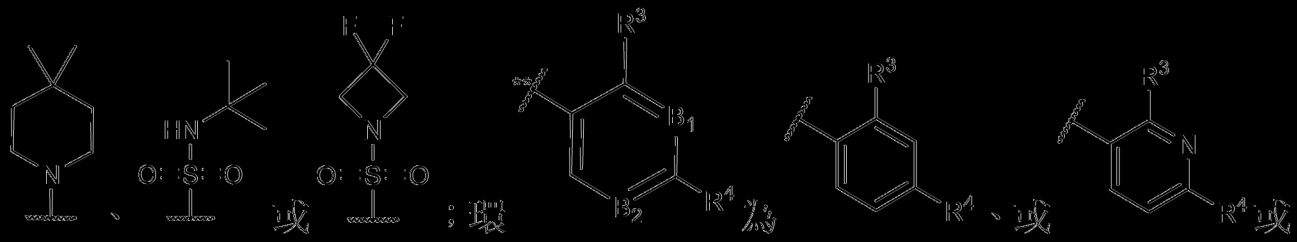
或；R^1 為







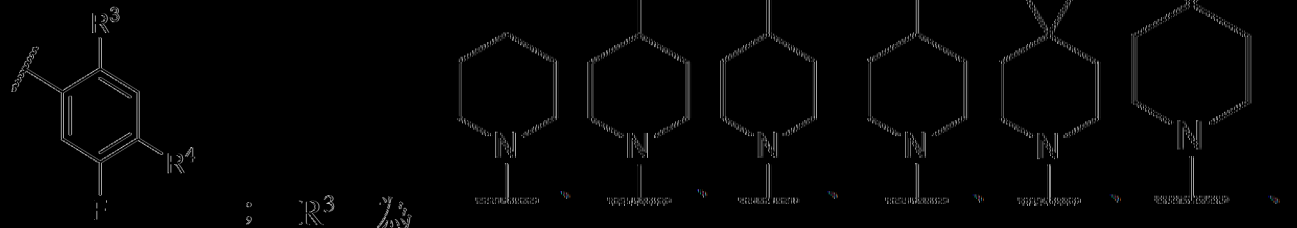




或

；環

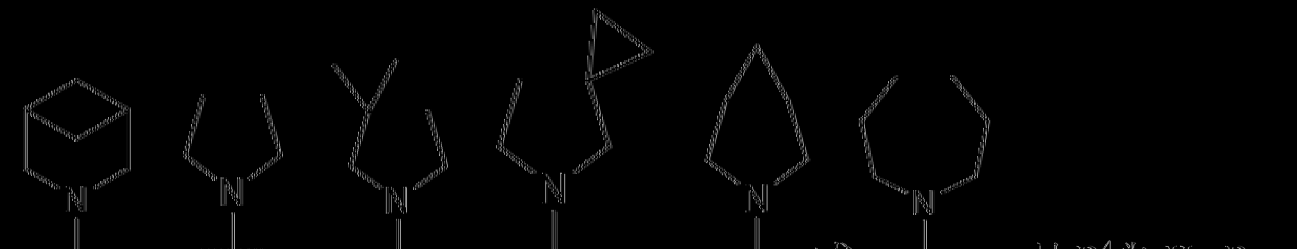
為



、或

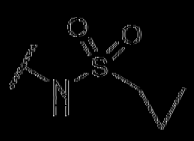
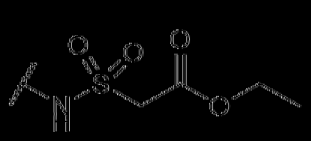
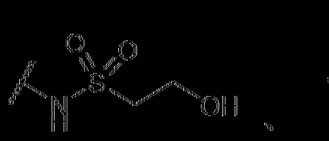
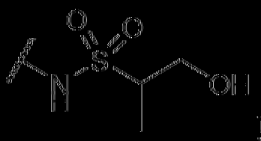
或

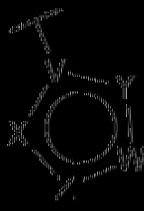
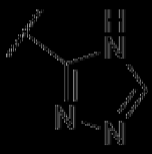
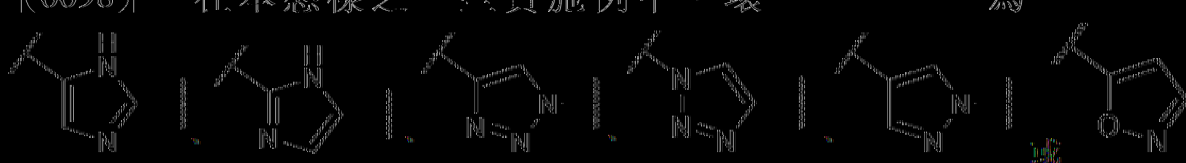
；R³為

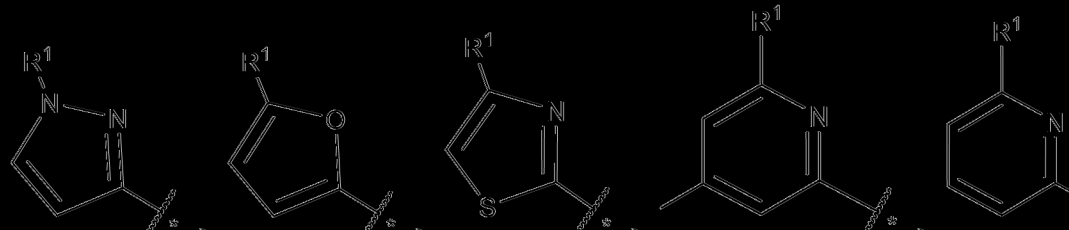


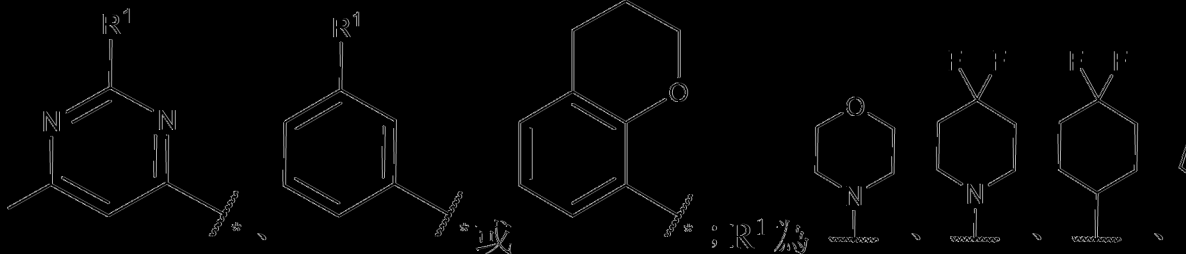
或

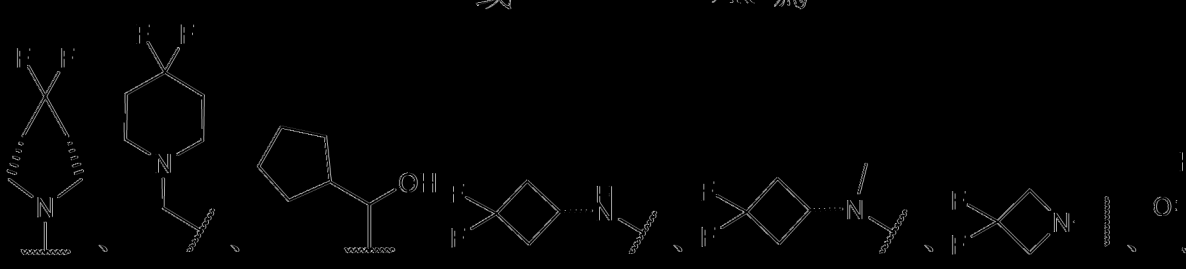
，且R⁴為H、Br、

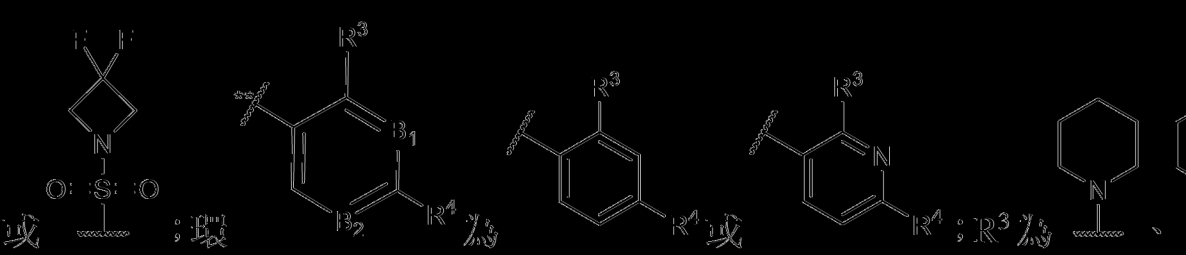
 、  、  、  或 。

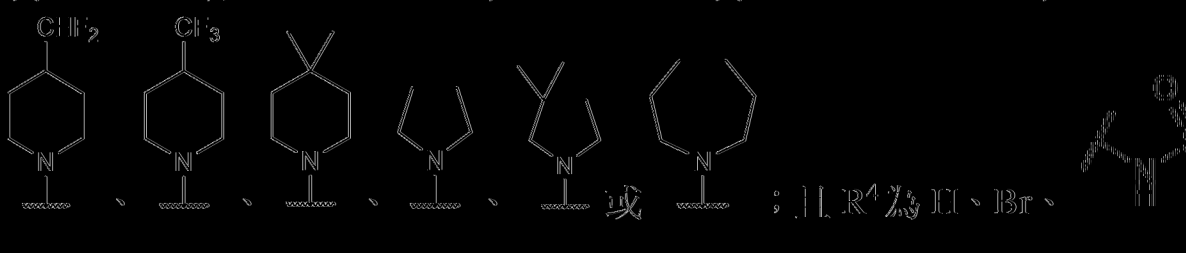
[0098] 在本態樣之一典實施例中，環  為  、  或；

環A為  ；

 ；R1為、

 、

 或

 ；環

為

或

；R3為

、

、

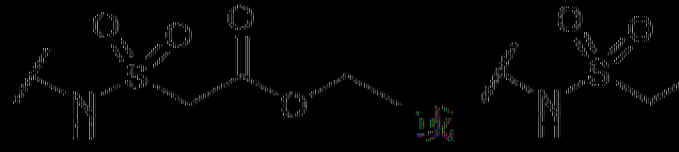
、

、

或

；且R4為H、Br、

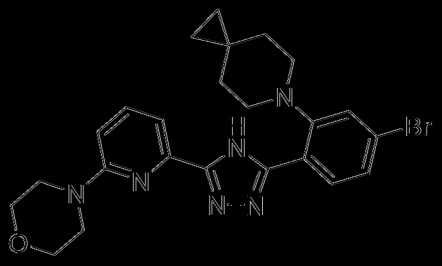
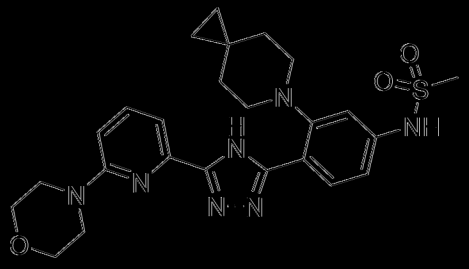
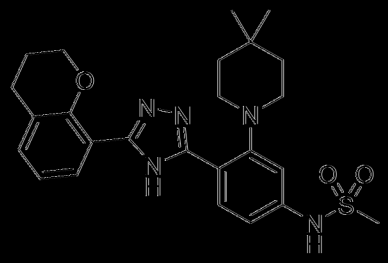
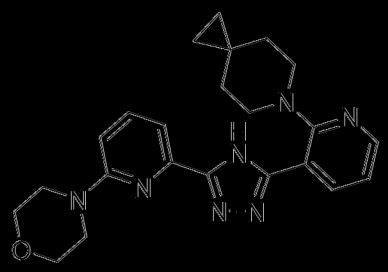
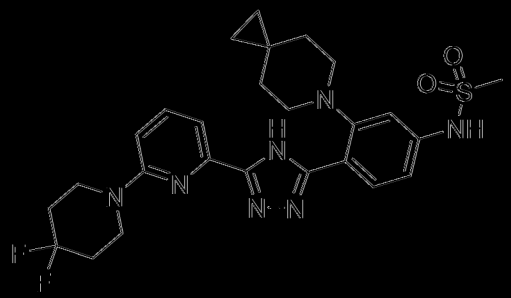
、

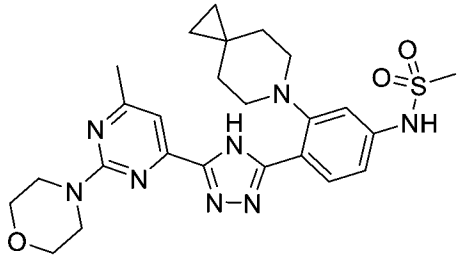
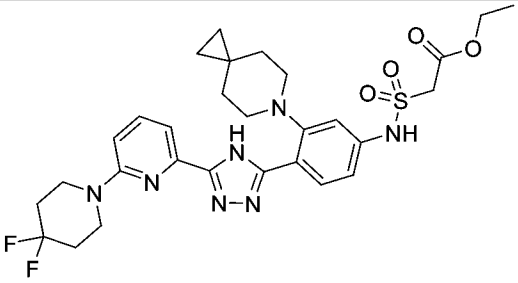
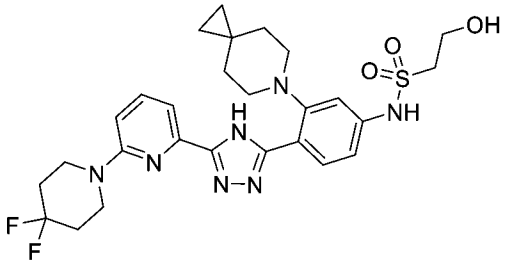
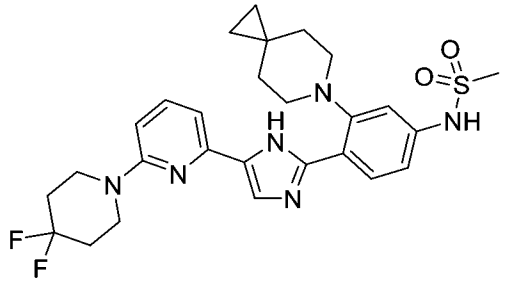
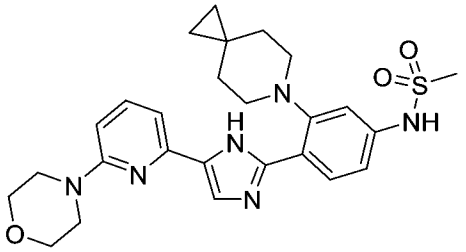
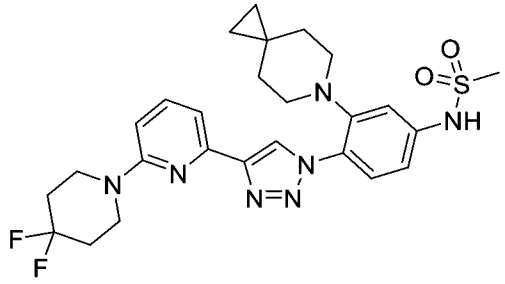


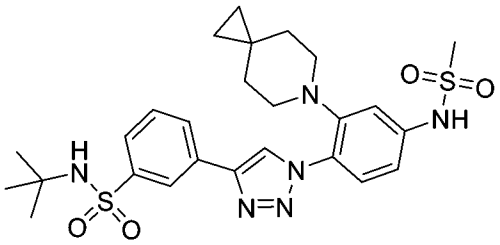
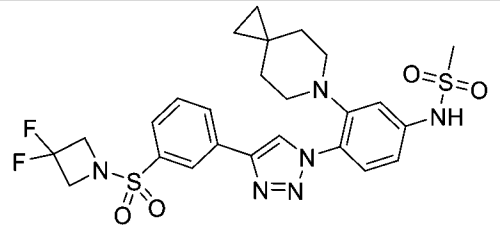
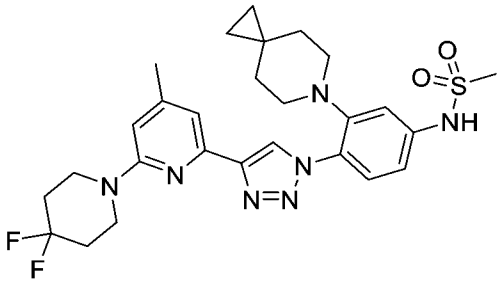
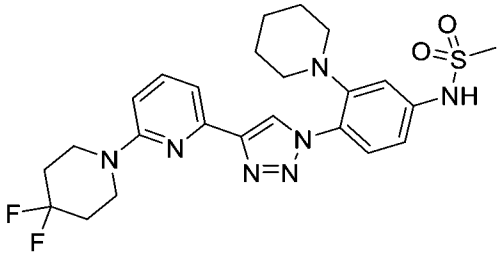
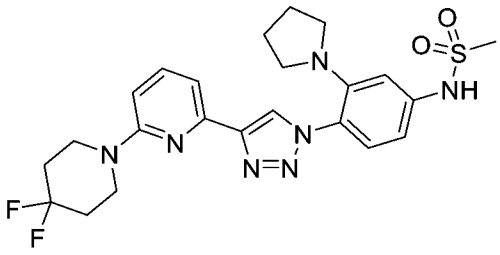
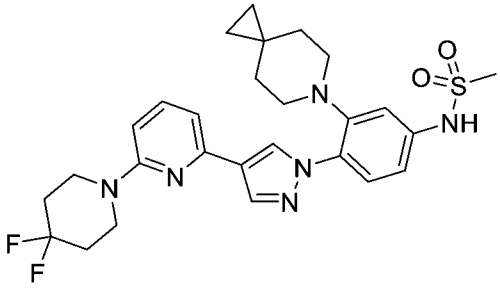
。

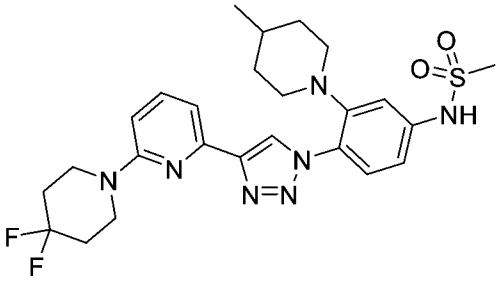
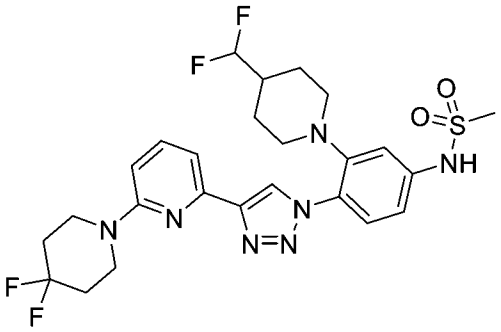
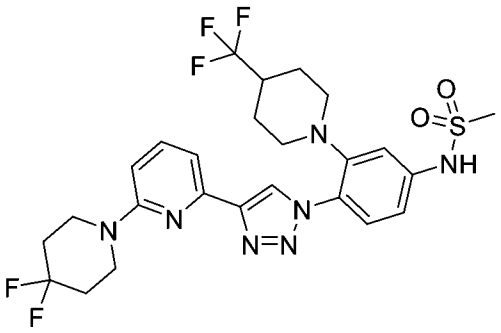
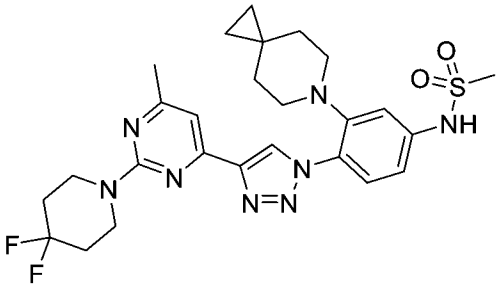
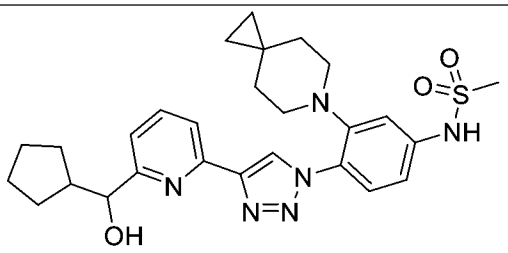
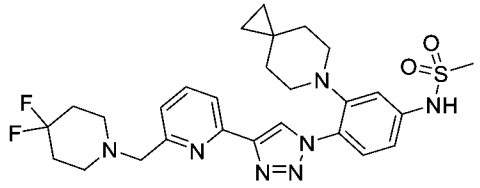
[0099] 在一些實施例中，本文提供表 1 中所闡述之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

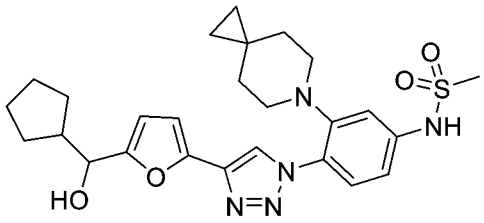
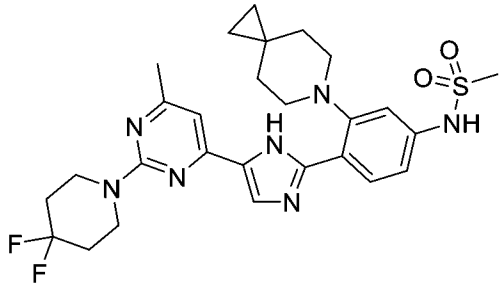
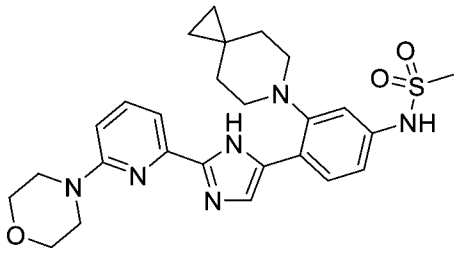
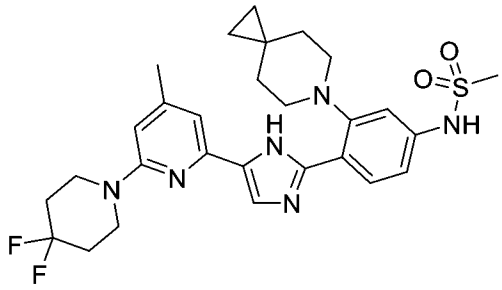
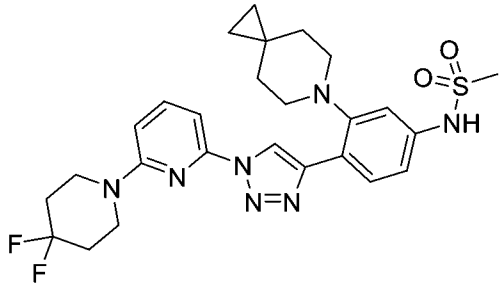
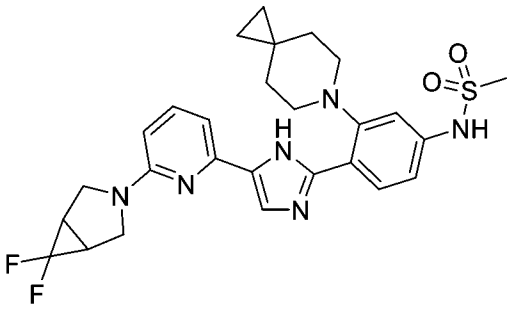
表 1.

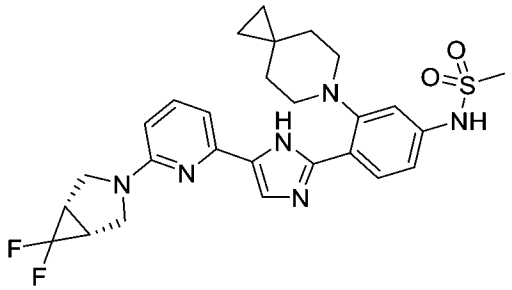
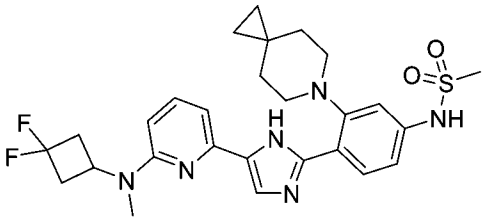
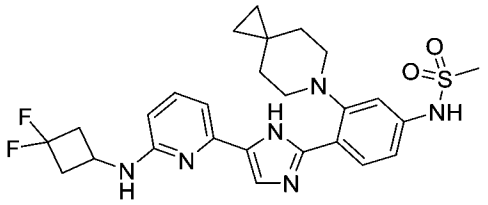
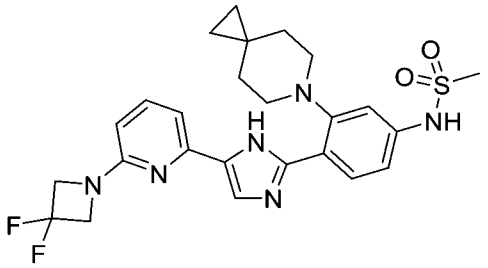
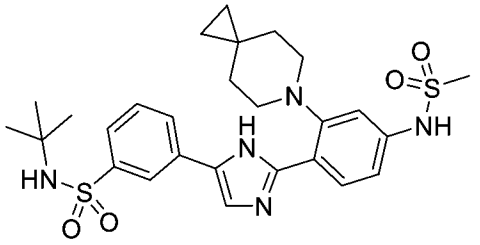
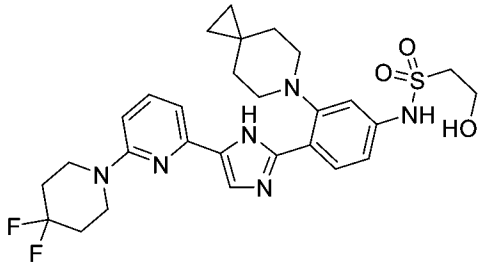
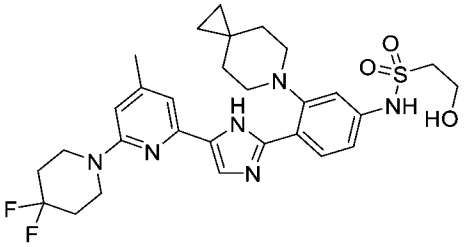
化合物編號	結構	名稱
化合物 1		4-(6-(5-(4-溴-2-(6-氧雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)嗎啉
化合物 2		N-(4-(5-(6-嗎啉基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-(6-氧雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 3		N-(4-(5-(色烷-8-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-(6-氧雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 4		4-(6-(5-(2-(6-氧雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)嗎啉
化合物 5		N-(4-(5-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-(6-氧雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺

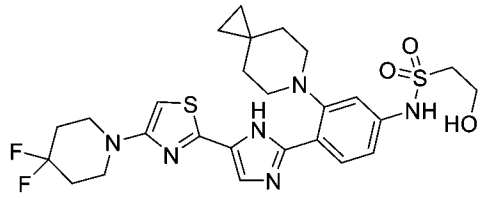
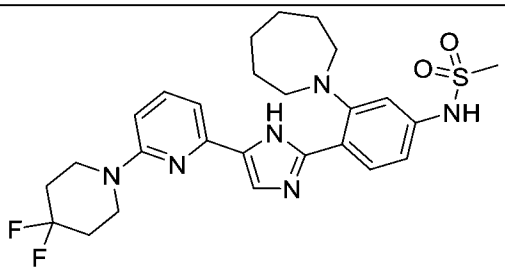
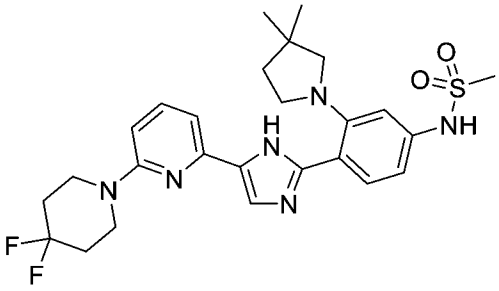
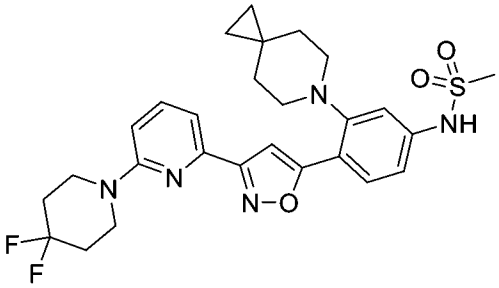
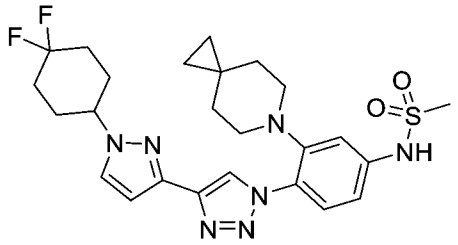
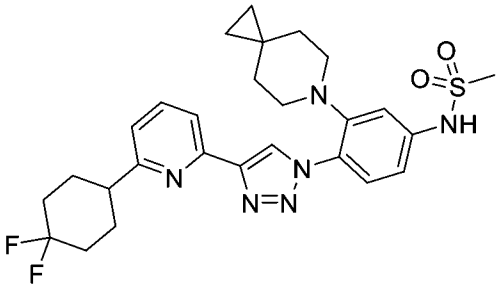
化合物編號	結構	名稱
化合物 6		N-(4-(5-(6-甲基-2-嗎啉基嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 7		2-(N-(4-(5-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)胺磺醯基)乙酸乙基酯
化合物 8		N-(4-(5-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 9		N-(4-(5-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 10		N-(4-(5-(6-嗎啉基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 11		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺

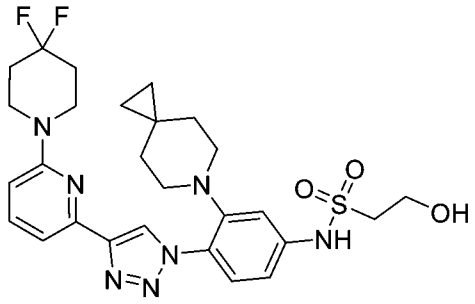
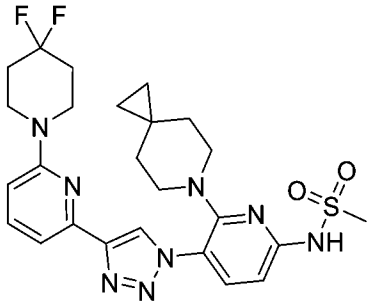
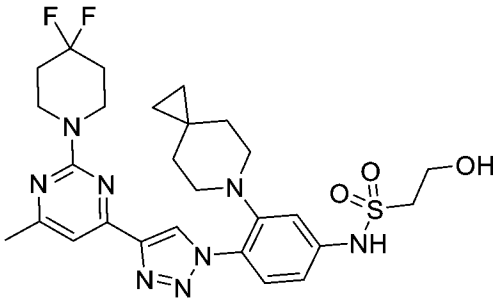
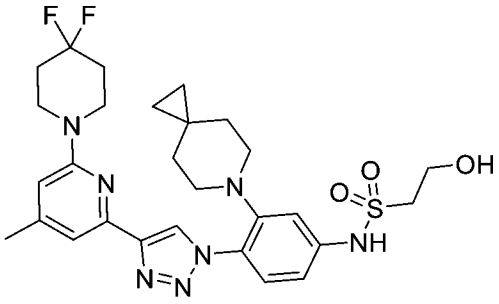
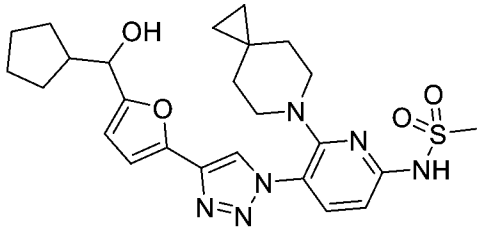
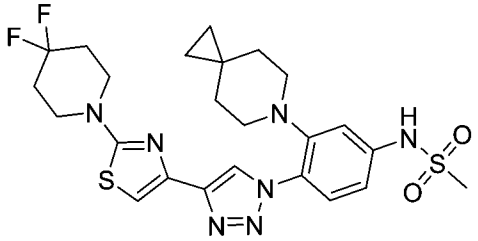
化合物編號	結構	名稱
化合物 12		N-(第三丁基)-3-(1-(4-(甲基磺醯胺基)-2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺醯胺
化合物 13		N-(4-(4-(3-((3,3-二氟氮雜環丁-1-基)磺醯基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 14		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 15		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(六氫吡啶-1-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 16		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(吡咯啶-1-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 17		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺

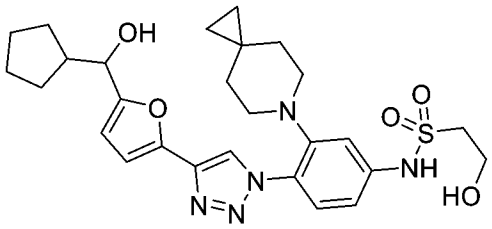
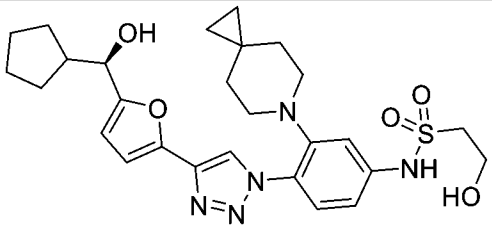
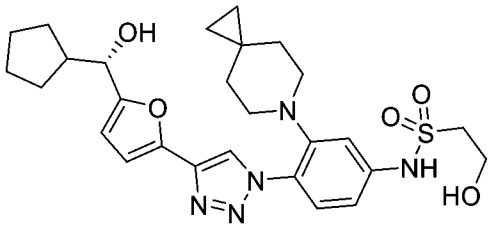
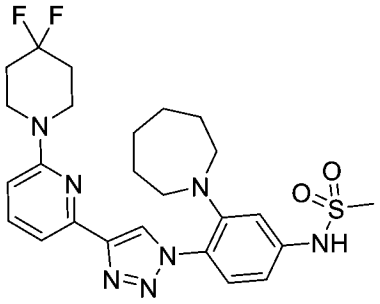
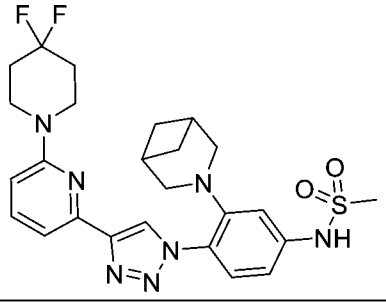
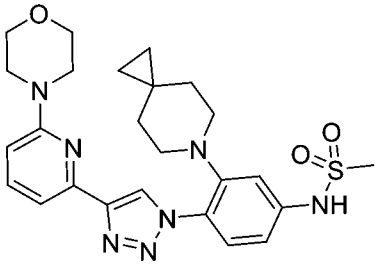
化合物編號	結構	名稱
化合物 18		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 19		N-(3-(4-(二氟甲基)六氫吡啶-1-基)-4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 20		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(4-(三氟甲基)六氫吡啶-1-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 21		N-(4-(4-(2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 22		N-(4-(4-(6-(環戊基(羥基)甲基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 23		N-(4-(4-(6-((4,4-二氟六氫吡啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺

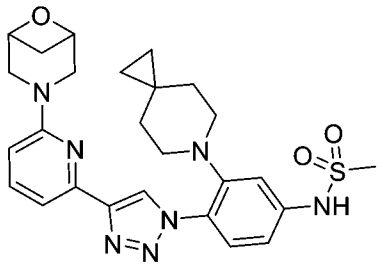
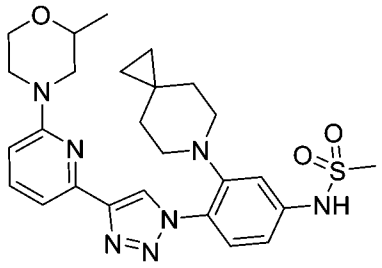
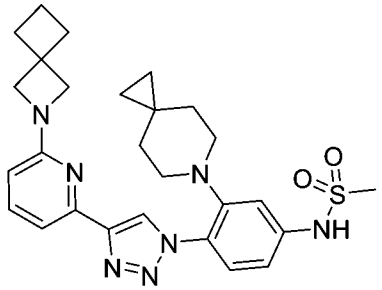
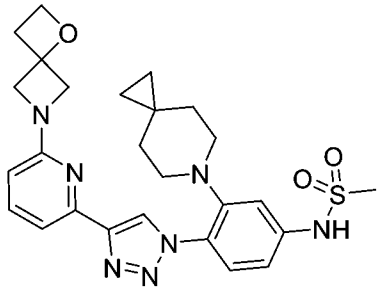
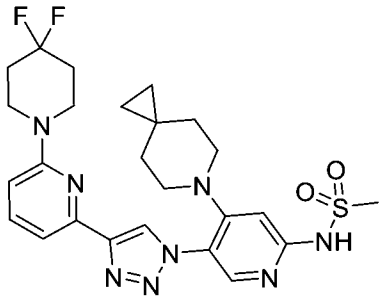
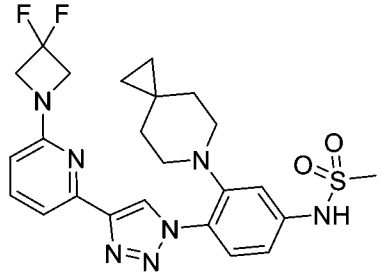
化合物編號	結構	名稱
化合物 25		N-(4-(4-(5-(環戊基(羥基)甲基)呋喃-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 26		N-(4-(5-(2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 27		N-(4-(2-(6-嗎啉基吡啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 28		N-(4-(5-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 29		N-(4-(1-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 30		N-(4-(5-(6-(6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺

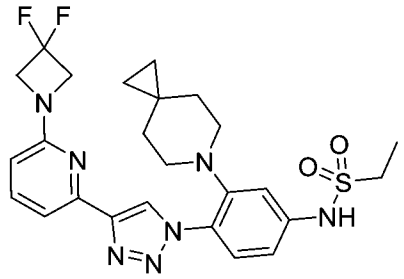
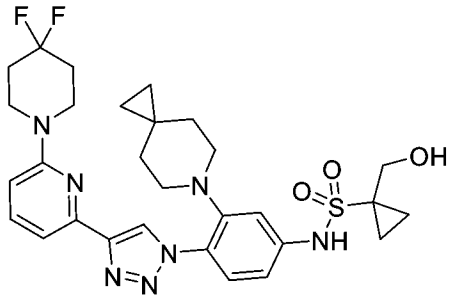
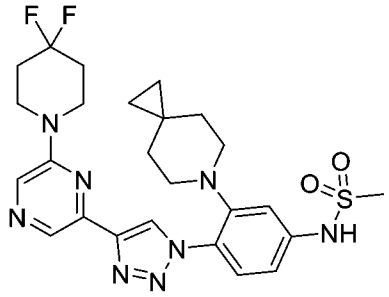
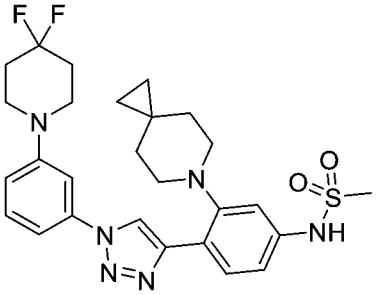
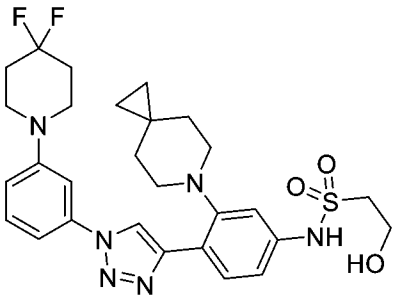
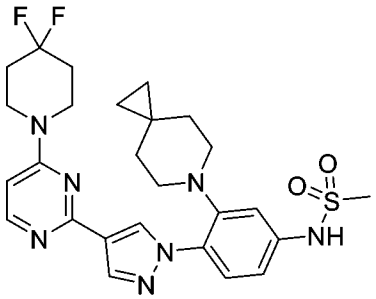
化合物編號	結構	名稱
化合物 **30-1**		N-(4-(5-(6-((1R,5S)-6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 **31**		N-(4-(5-(6-((3,3-二氟環丁基)(甲基)胺基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 **32**		N-(4-(5-(6-((3,3-二氟環丁基)胺基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 **33**		N-(4-(5-(6-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 **34**		N-(第三丁基)-3-(2-(4-(甲基磺醯胺基)-2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-1H-咪唑-5-基)苯磺醯胺
化合物 **35**		N-(4-(5-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 **36**		N-(4-(5-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺

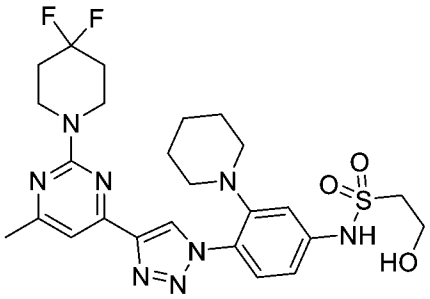
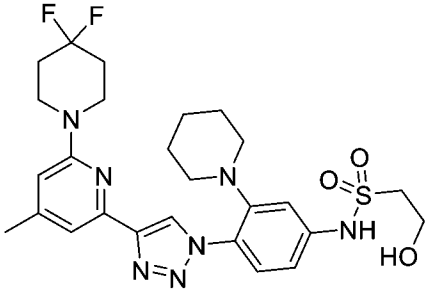
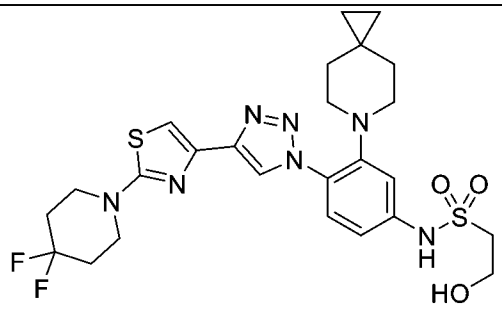
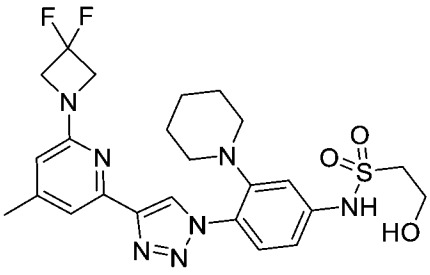
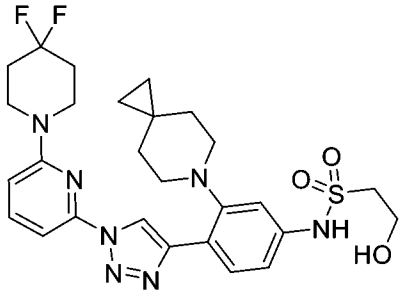
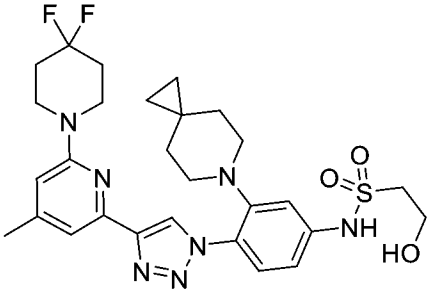
化合物編號	結構	名稱
化合物 37		N-(4-(5-(4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)噻唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 38		N-(3-(氮雜環庚-1-基)-4-(5-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 39		N-(4-(5-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基)-3-(3,3-二甲基吡咯啶-1-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 40		N-(4-(5-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)異噁唑-3-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 41		N-(4-(4-(1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 42		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟環己基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺

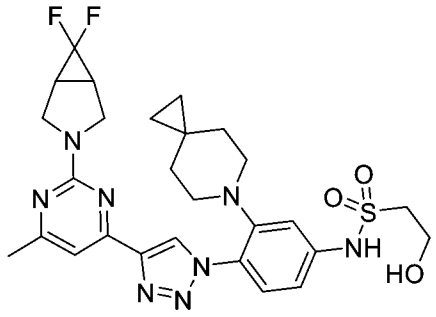
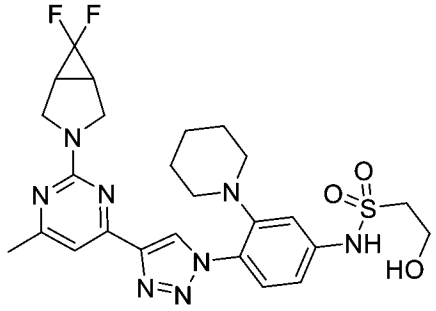
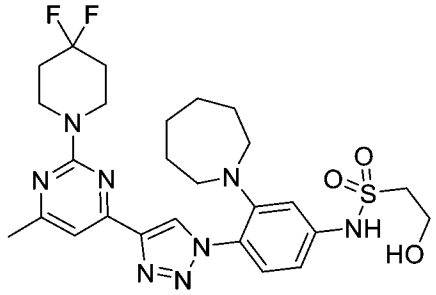
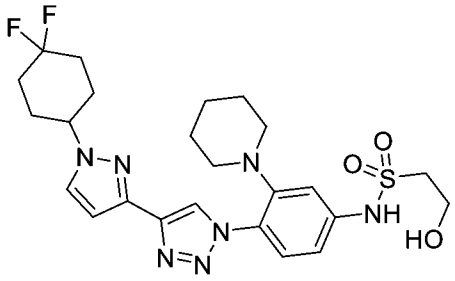
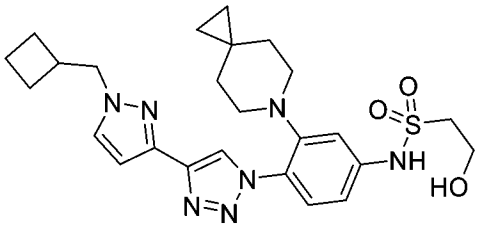
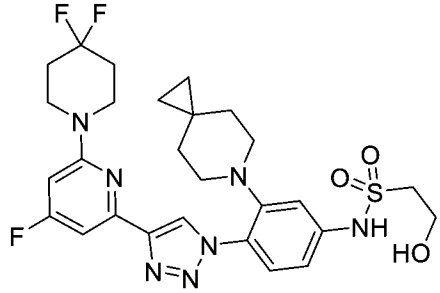
化合物編號	結構	名稱
化合物 45		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 46		N-(5-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-2-基)甲烷磺醯胺
化合物 47		N-(4-(4-(2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 48		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 49		N-(5-(4-(5-(環戊基(羥基)甲基)呋喃-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-2-基)甲烷磺醯胺
化合物 50		N-(4-(4-(2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺

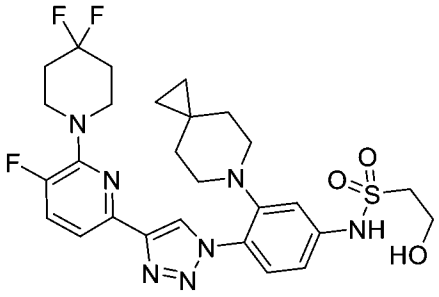
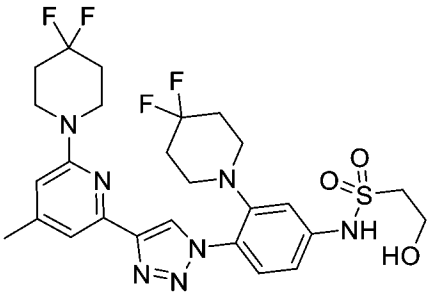
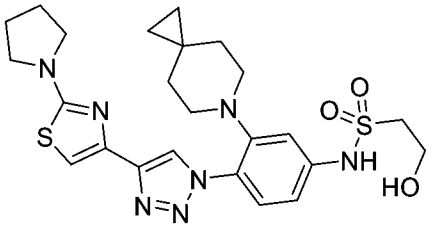
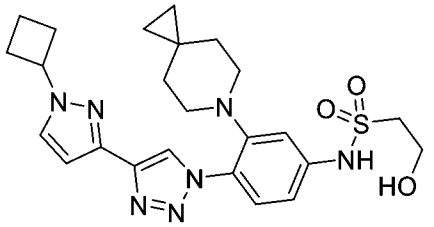
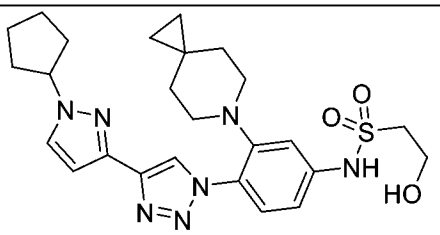
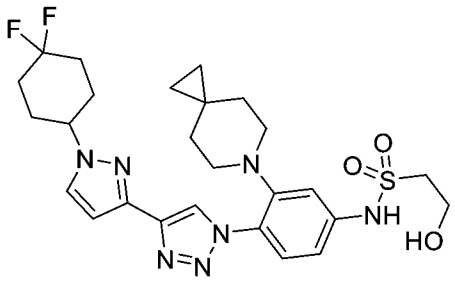
化合物編號	結構	名稱
化合物 51		N-(4-(4-(5-(環戊基(羥基)甲基)呋喃-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
(R)-化合物 51		(R)-N-(4-(4-(5-(環戊基(羥基)甲基)呋喃-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
(S)-化合物 51		(S)-N-(4-(4-(5-(環戊基(羥基)甲基)呋喃-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 52		N-(3-(氮雜環庚-1-基)-4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 53		N-(3-(3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 54		N-(4-(4-(6-嗎啉基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺

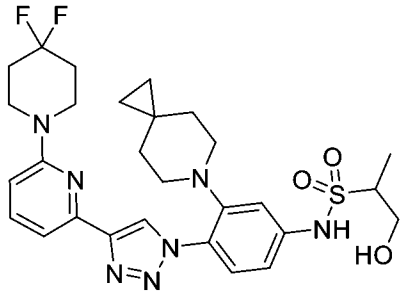
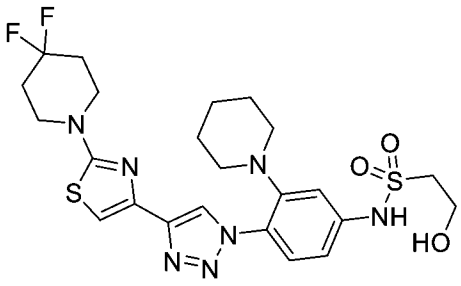
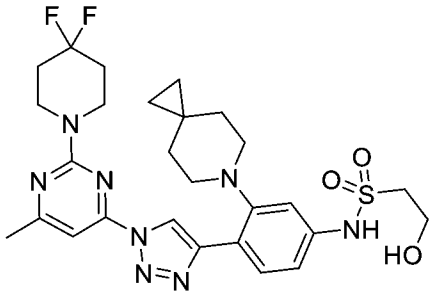
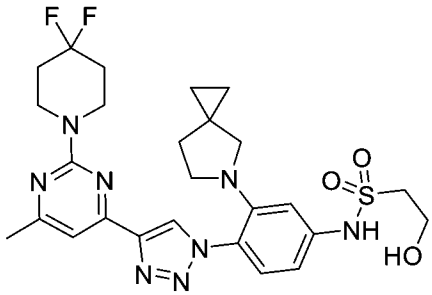
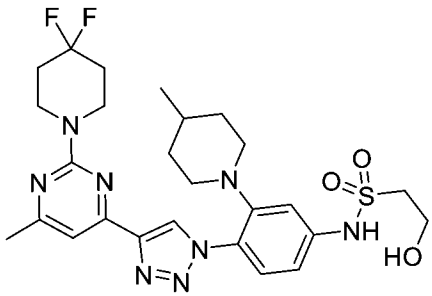
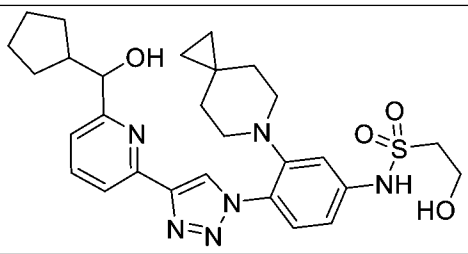
化合物編號	結構	名稱
化合物 55		N-(4-(4-(6-(6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 56		N-(4-(4-(6-(2-甲基嗎啉基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 57		N-(4-(4-(6-(2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 58		N-(4-(4-(6-(1-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 59		N-(5-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-2-基)甲烷磺醯胺
化合物 60		N-(4-(4-(6-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺

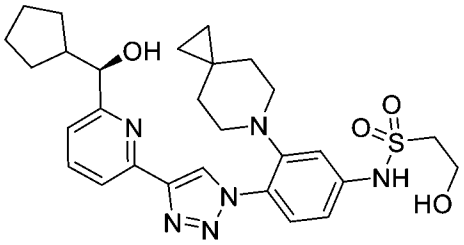
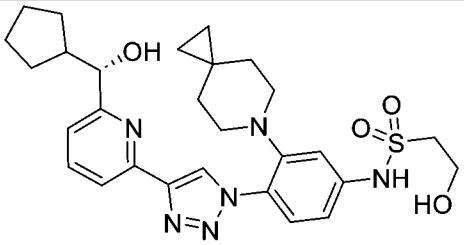
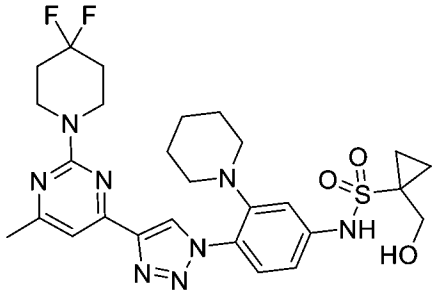
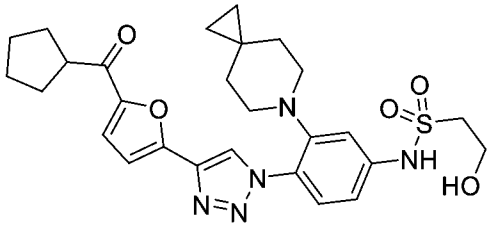
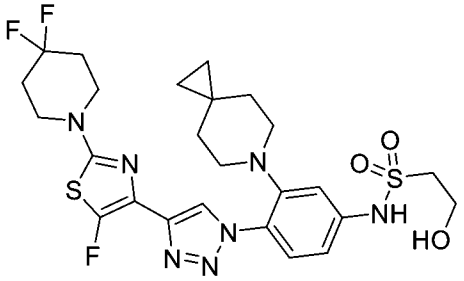
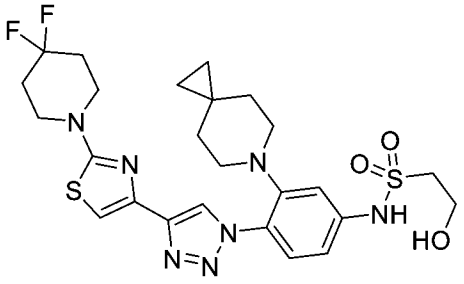
化合物編號	結構	名稱
化合物 61		N-(4-(4-(6-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)乙烷磺醯胺
化合物 62		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-1-(羥基甲基)環丙烷-1-磺醯胺
化合物 63		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡嗪-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 64		N-(4-(1-(3-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 65		N-(4-(1-(3-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 66		N-(4-(4-(4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺

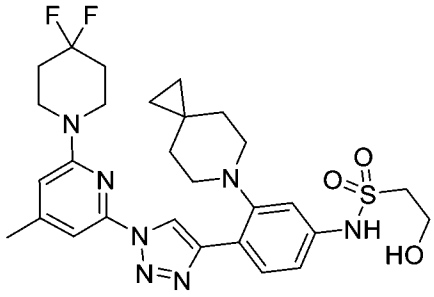
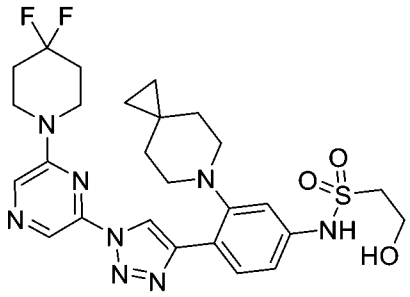
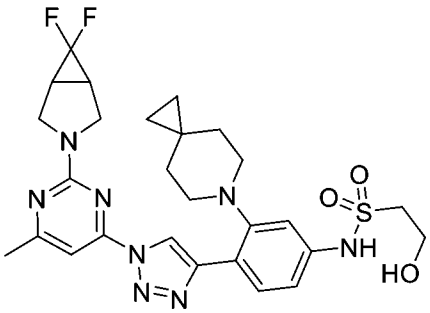
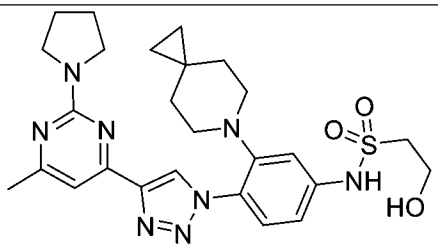
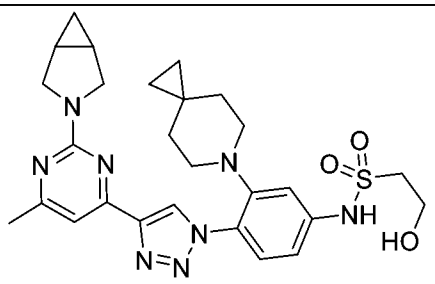
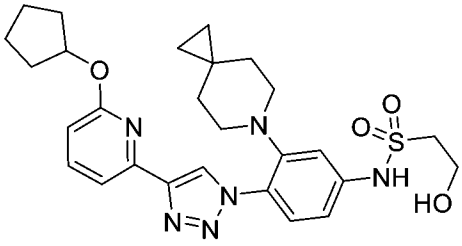
化合物編號	結構	名稱
化合物 67		N-(4-(4-(2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(六氫吡啶-1-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 68		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(六氫吡啶-1-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 69		N-(4-(4-(2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 70		N-(4-(4-(6-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(六氫吡啶-1-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 71		N-(4-(1-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 72		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺

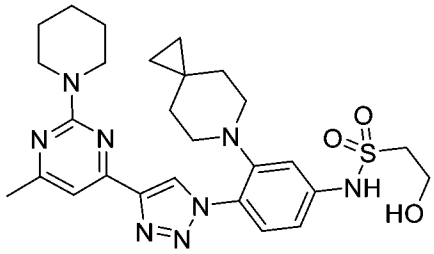
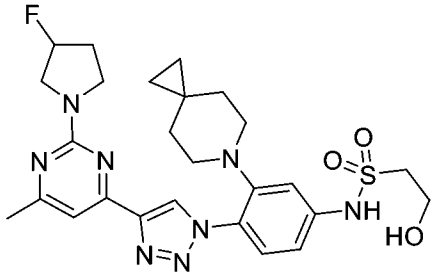
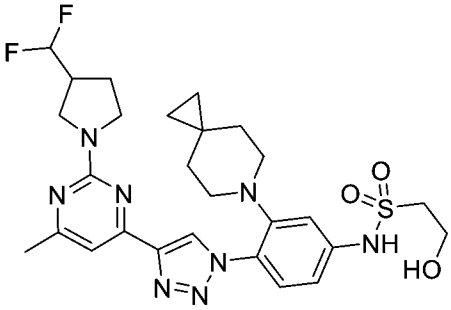
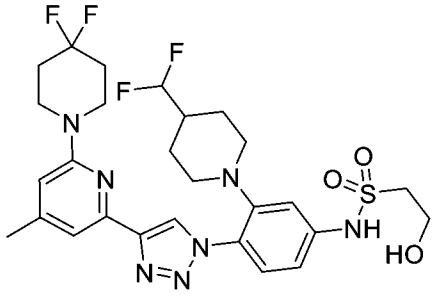
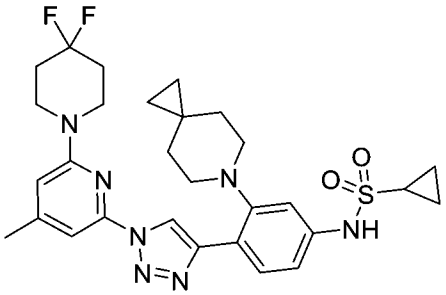
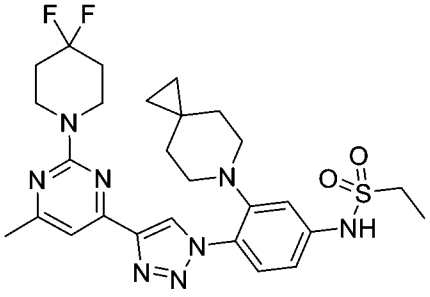
化合物編號	結構	名稱
化合物 73		N-(4-(4-(2-(6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 74		N-(4-(4-(2-(6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(六氫吡啶-1-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 75		N-(3-(氮雜環庚-1-基)-4-(4-(2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 76		N-(4-(4-(1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(六氫吡啶-1-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 77		N-(4-(4-(1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 78		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-4-氟吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺

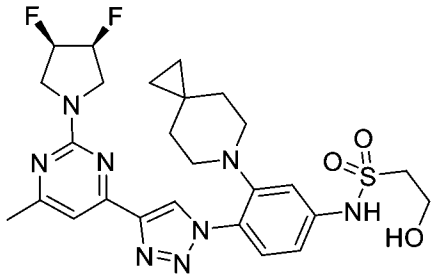
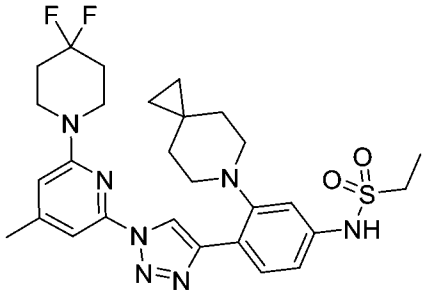
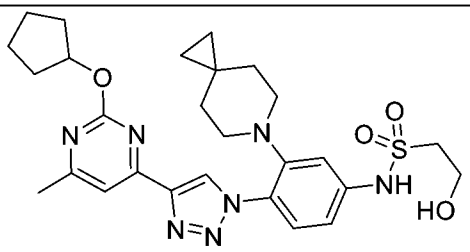
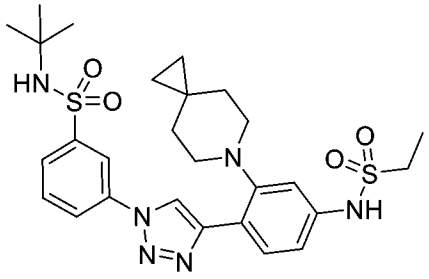
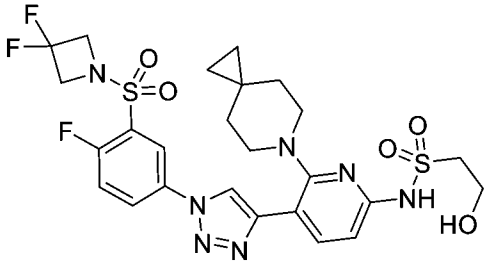
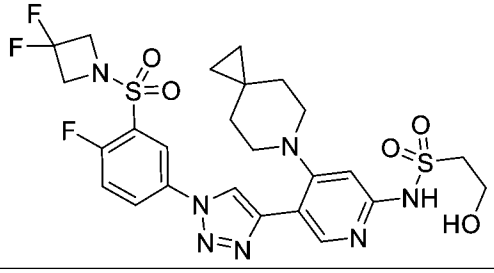
化合物編號	結構	名稱
化合物 79		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-5-氟吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 80		N-(3-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 81		2-羥基-N-(4-(4-(2-(吡咯啶-1-基)噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)乙烷-1-磺醯胺
化合物 82		N-(4-(4-(1-環丁基-1H-吡唑-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 83		N-(4-(4-(1-環戊基-1H-吡唑-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 84		N-(4-(4-(1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺

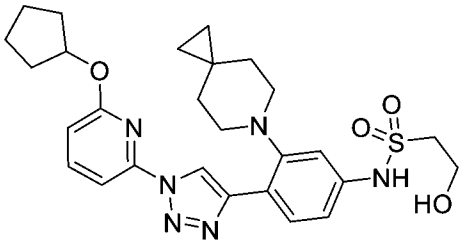
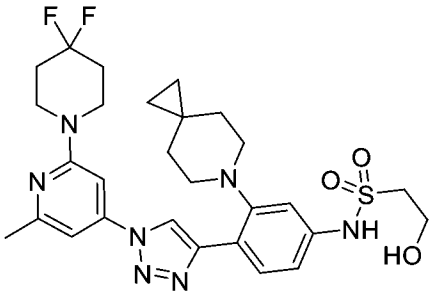
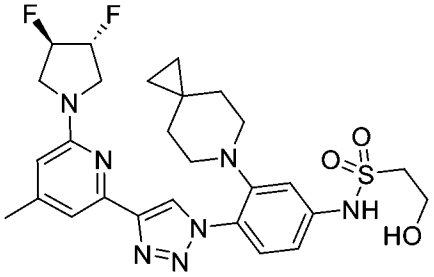
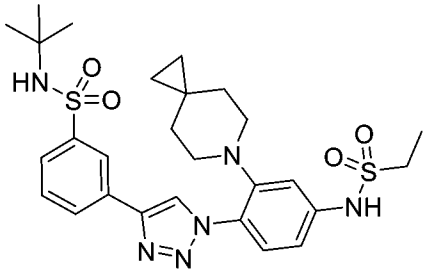
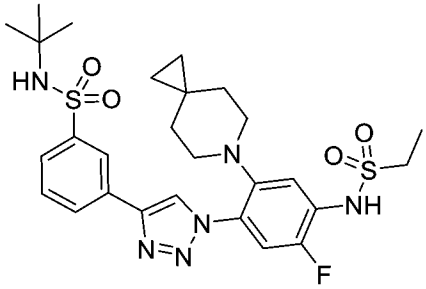
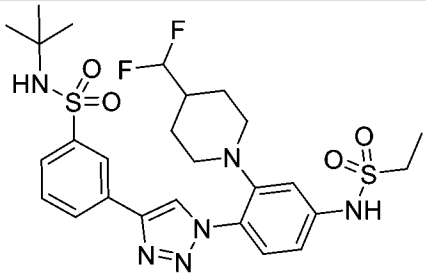
化合物編號	結構	名稱
化合物 85		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-1-羥基丙烷-2-磺醯胺
化合物 86		N-(4-(4-(2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(六氫吡啶-1-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 87		N-(4-(1-(2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 88		N-(4-(4-(2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(5-氮雜螺[2.4]庚-5-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 89		N-(4-(4-(2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 90		N-(4-(4-(6-(環戊基(羥基)甲基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺

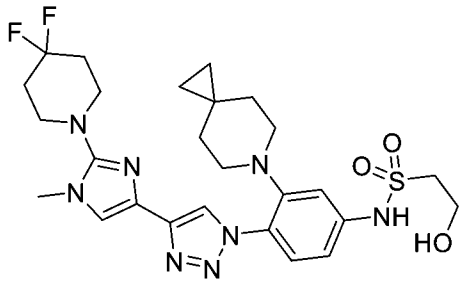
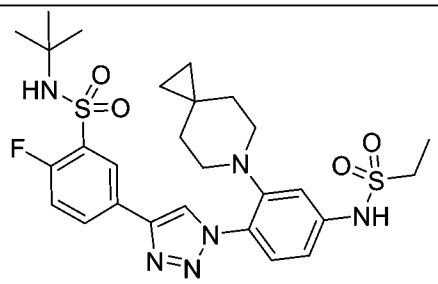
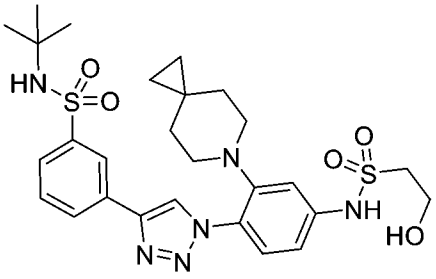
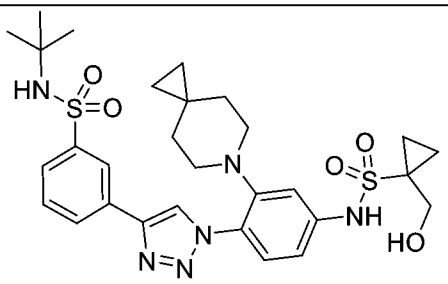
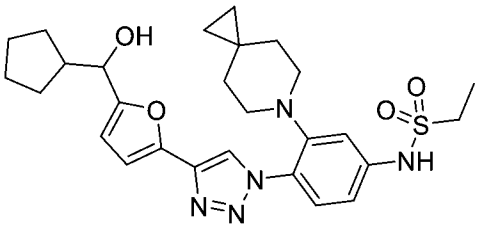
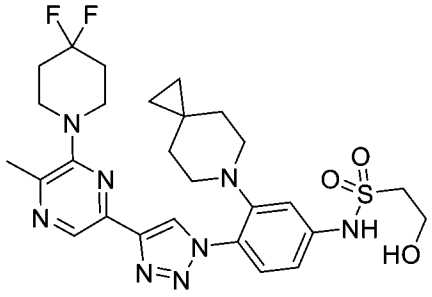
化合物編號	結構	名稱
(R)-化合物 90		(R)-N-(4-(4-(6-(環戊基(羥基)甲基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
(S)-化合物 90		(S)-N-(4-(4-(6-(環戊基(羥基)甲基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 91		N-(4-(4-(2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(六氫吡啶-1-基)苯基)-1-(羥基甲基)環丙烷-1-磺醯胺
化合物 92		N-(4-(4-(5-(環戊烷羰基)呋喃-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 93		N-(4-(4-(2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-5-氟噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 94		N-(4-(4-(2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺

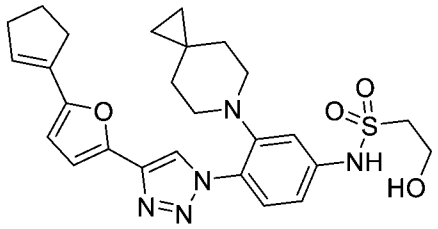
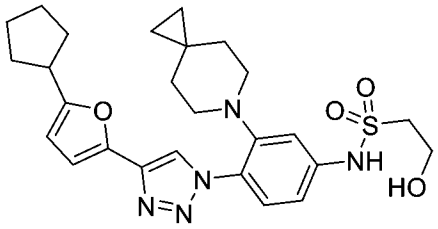
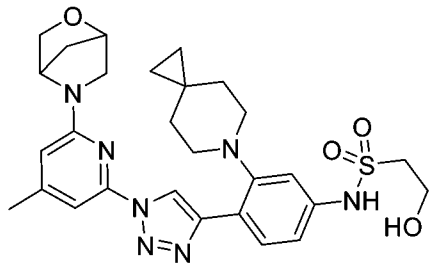
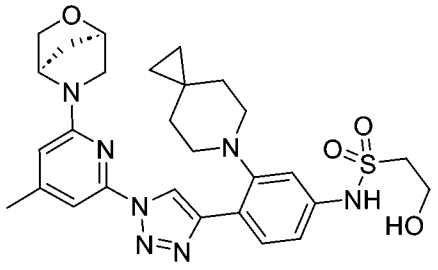
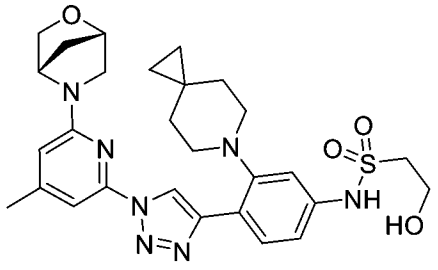
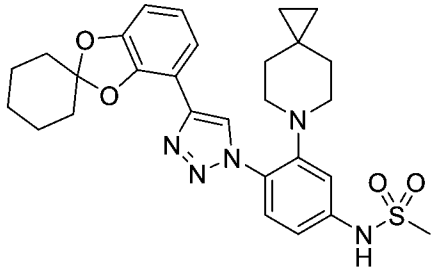
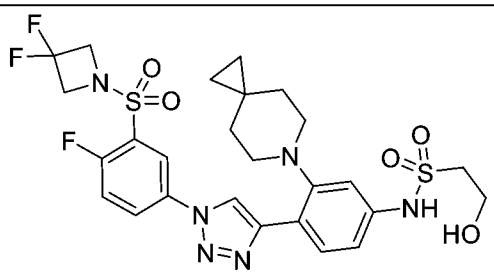
化合物編號	結構	名稱
化合物 95		N-(4-(1-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 96		N-(4-(1-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡嗪-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 97		N-(4-(1-(2-(6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 98		2-羥基-N-(4-(4-(6-甲基-2-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)乙烷-1-磺醯胺
化合物 99		N-(4-(4-(2-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 100		N-(4-(4-(6-(環戊基氧基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺

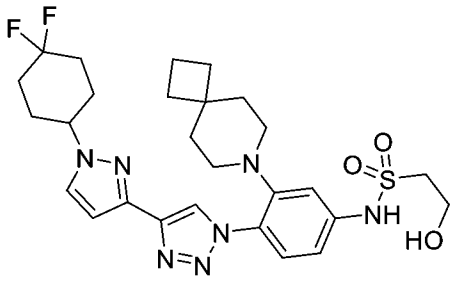
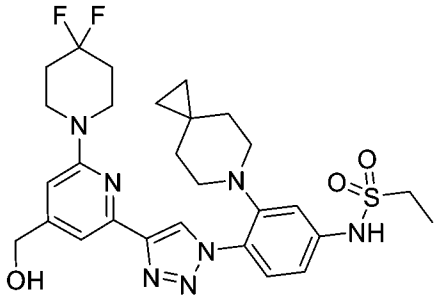
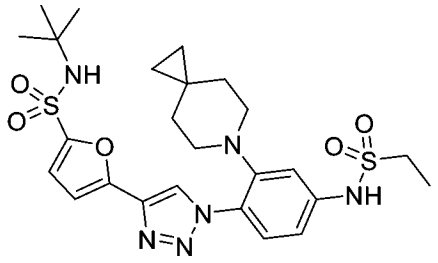
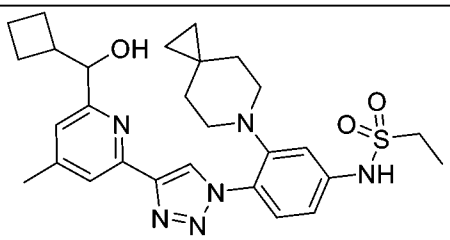
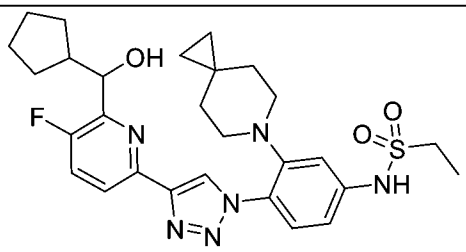
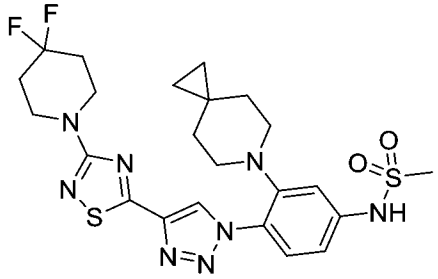
化合物編號	結構	名稱
化合物 **101**		2-羥基-N-(4-(4-(6-甲基-2-(六氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)乙烷-1-磺醯胺
化合物 **102**		N-(4-(4-(2-(3-氟吡咯啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 **103**		N-(4-(4-(2-(3-(二氟甲基)吡咯啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 **104**		N-(3-(4-(二氟甲基)六氫吡啶-1-基)-4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 **105**		N-(4-(1-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)環丙烷磺醯胺
化合物 **106**		N-(4-(4-(2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)乙烷磺醯胺

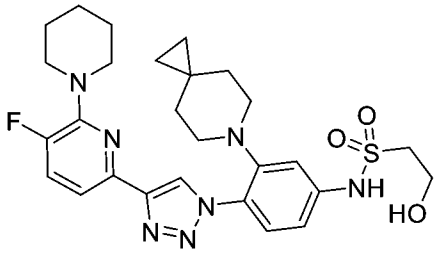
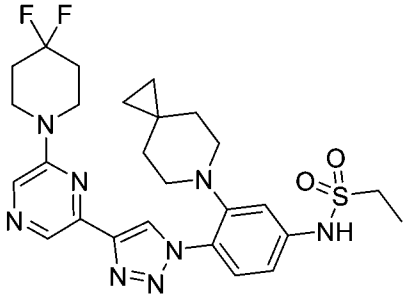
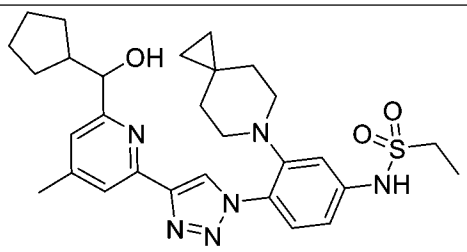
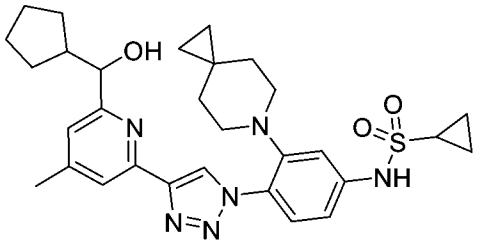
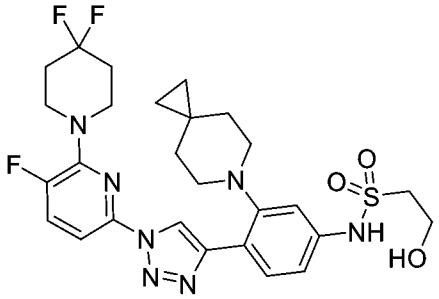
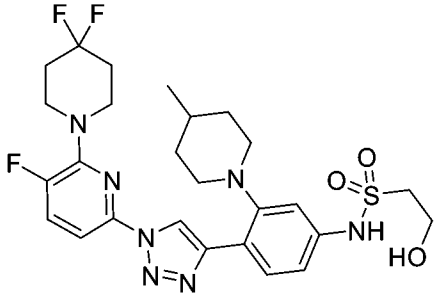
化合物編號	結構	名稱
化合物 **107**		N-(4-(4-(2-((3S,4R)-3,4-二氟吡咯啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 **108**		N-(4-(1-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)乙烷磺醯胺
化合物 **109**		N-(4-(4-(2-(環戊基氧基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 **110**		N-(第三丁基)-3-(4-(4-(乙基磺醯胺基)-2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯磺醯胺
化合物 **111**		N-(5-(1-(3-((3,3-二氟氮雜環丁-1-基)磺醯基)-4-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-2-基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 **112**		N-(5-(1-(3-((3,3-二氟氮雜環丁-1-基)磺醯基)-4-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-2-基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺

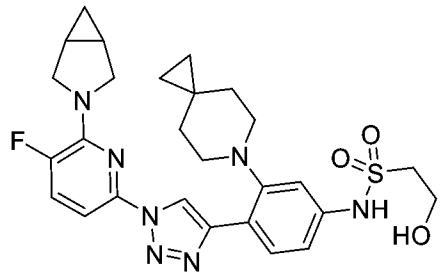
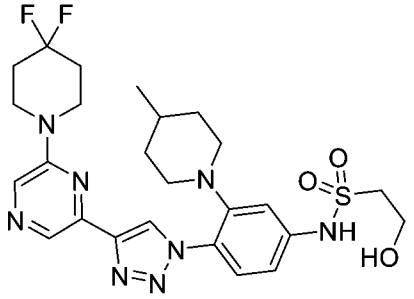
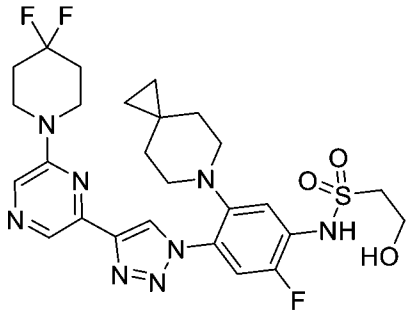
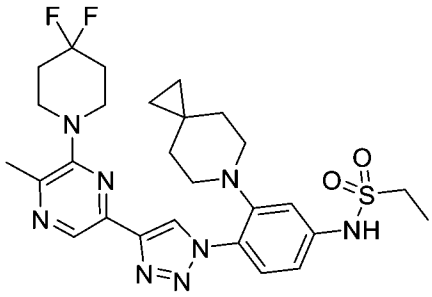
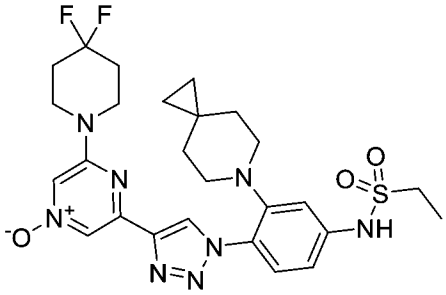
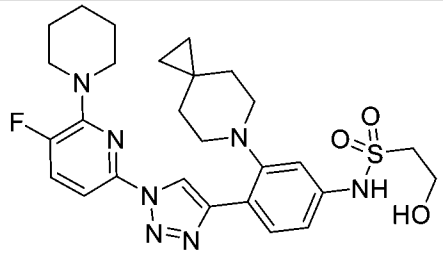
化合物編號	結構	名稱
化合物 **113**		N-(4-(1-(6-(環戊基氧基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 **114**		N-(4-(1-(2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 **115**		N-(4-(4-(6-((3R,4R)-3,4-二氟吡咯啶-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 **116**		N-(第三丁基)-3-(1-(4-(乙基磺醯胺基)-2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺醯胺
化合物 **117**		N-(第三丁基)-3-(1-(4-(乙基磺醯胺基)-5-氟-2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺醯胺
化合物 **118**		N-(第三丁基)-3-(1-(2-(4-(二氟甲基)六氫吡啶-1-基)-4-(乙基磺醯胺基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺醯胺

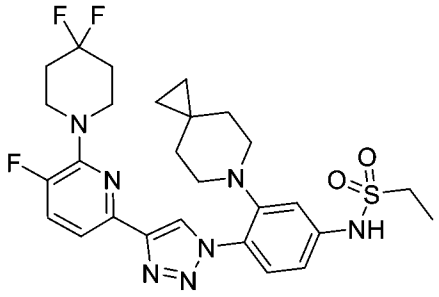
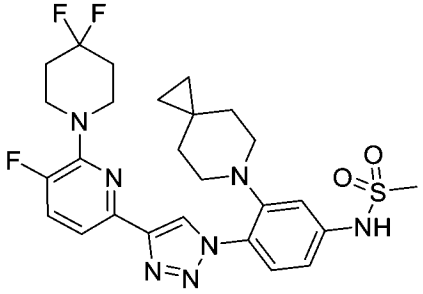
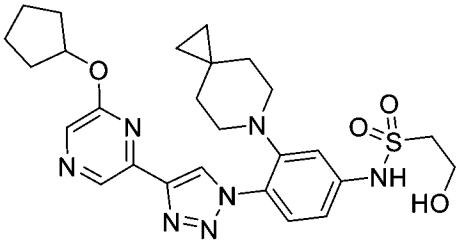
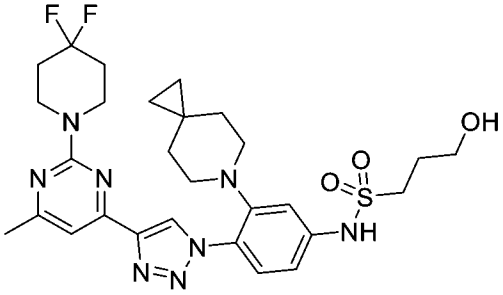
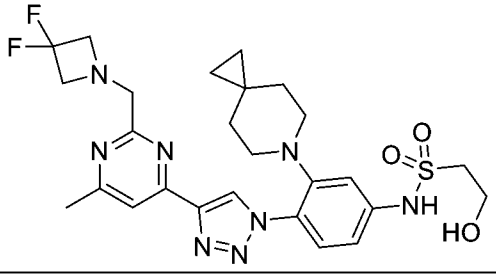
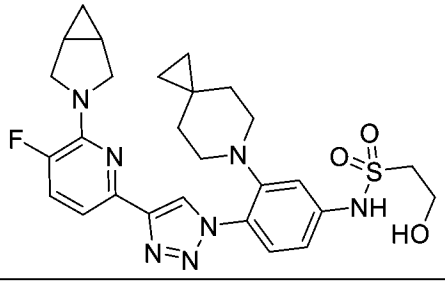
化合物編號	結構	名稱
化合物 **119**		N-(4-(4-(2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 **120**		N-(第三丁基)-5-(1-(4-(乙基磺醯胺基)-2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-氟苯磺醯胺
化合物 **121**		N-(第三丁基)-3-(1-(4-((2-羥基乙基)磺醯胺基)-2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺醯胺
化合物 **122**		N-(第三丁基)-3-(1-(4-((1-(羥基甲基)環丙烷)-1-磺醯胺基)-2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺醯胺
化合物 **123**		N-(4-(4-(5-(環戊基(羥基)甲基)呋喃-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)乙烷磺醯胺
化合物 **124**		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-5-甲基吡嗪-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺

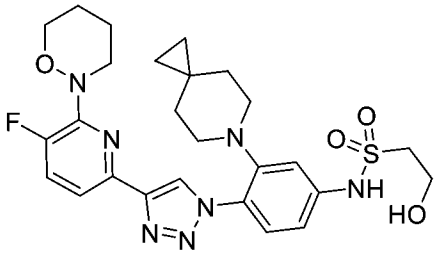
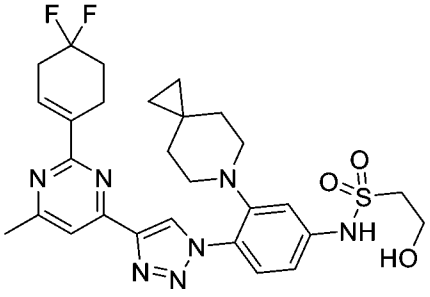
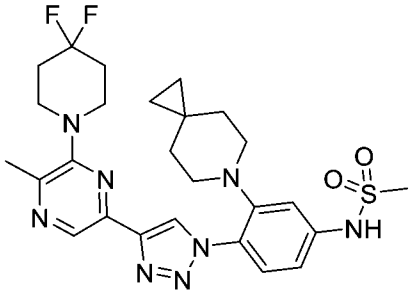
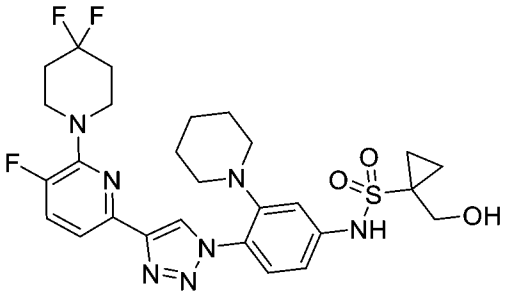
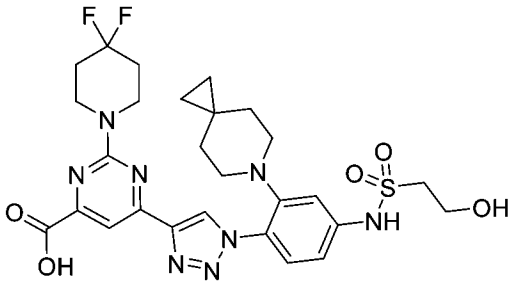
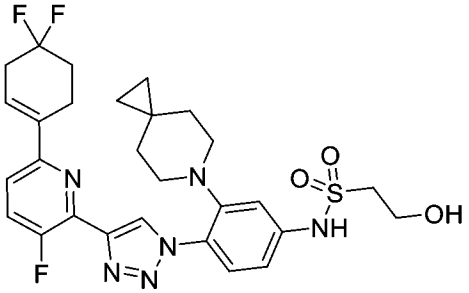
化合物編號	結構	名稱
化合物 **125**		N-(4-(4-(5-(環戊-1-烯-1-基)呋喃-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 **126**		N-(4-(4-(5-環戊基呋喃-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 **127**		N-(4-(1-(6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-4-甲基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
(1R,4R)-化合物 **127**		N-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-4-甲基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
(1S,4S)-化合物 **127**		N-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-4-甲基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 **128**		N-(3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-4-(4-(螺[苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-2,1'-環己烷]-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 **129**		N-(4-(1-(3-((3,3-二氟氮雜環丁-1-基)磺醯基)-4-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺

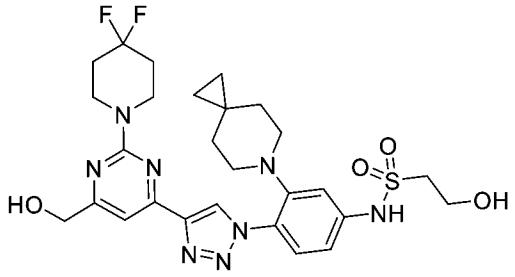
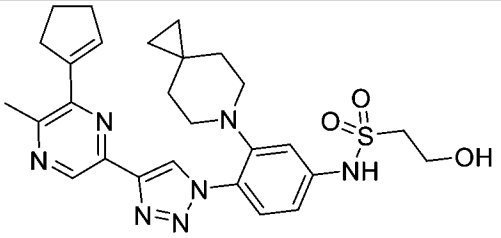
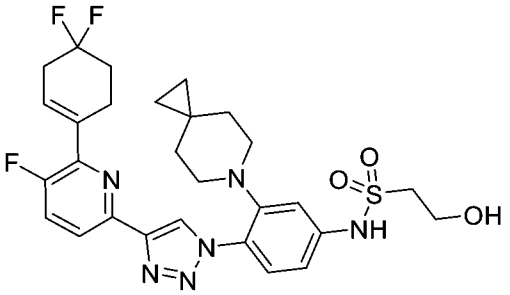
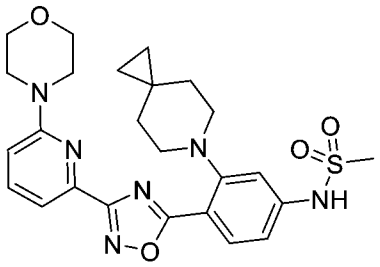
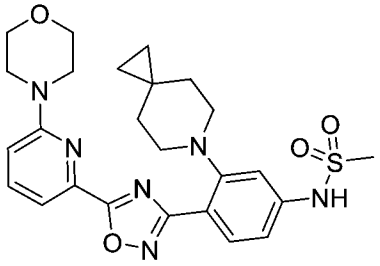
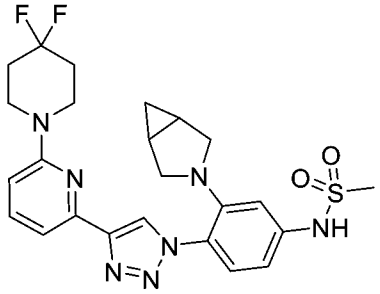
化合物編號	結構	名稱
化合物 **130**		N-(4-(4-(1-(4,4-二氟環已基)-1H-吡唑-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 **131**		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-4-(羥基甲基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)乙烷磺醯胺
化合物 **132**		N-(第三丁基)-5-(1-(4-(乙基磺醯胺基)-2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)呋喃-2-磺醯胺
化合物 **133**		N-(4-(4-(6-(環丁基(羥基)甲基)-4-甲基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)乙烷磺醯胺
化合物 **134**		N-(4-(4-(6-(環戊基(羥基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)乙烷磺醯胺
化合物 **135**		N-(4-(4-(3-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺

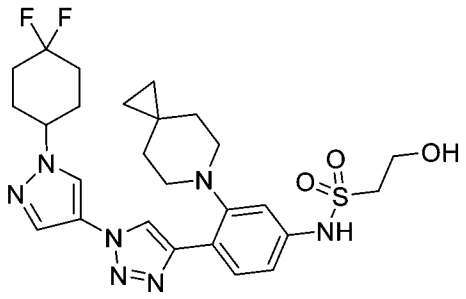
化合物編號	結構	名稱
化合物 **136**		N-(4-(4-(5-氟-6-(六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 **137**		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡嗪-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)乙烷磺醯胺
化合物 **138**		N-(4-(4-(6-(環戊基(羥基)甲基)-4-甲基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)乙烷磺醯胺
化合物 **139**		N-(4-(4-(6-(環戊基(羥基)甲基)-4-甲基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)環丙烷磺醯胺
化合物 **140**		N-(4-(1-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-5-氟吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 **141**		N-(4-(1-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-5-氟吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺

化合物編號	結構	名稱
化合物 **142**		N-(4-(1-(6-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-5-氟吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 **143**		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡嗪-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 **144**		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡嗪-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟-5-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 **145**		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-5-甲基吡嗪-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)乙烷磺醯胺
化合物 **146**		3-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-5-(1-(4-(乙基磺醯胺基)-2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡嗪 1-氧化物
化合物 **147**		N-(4-(1-(5-氟-6-(六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺

化合物編號	結構	名稱
化合物 **148**		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-5-氟吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)乙烷磺醯胺
化合物 **149**		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-5-氟吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 **150**		N-(4-(4-(6-(環戊基氧基)吡嗪-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 **151**		N-(4-(4-(2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-3-羥基丙烷-1-磺醯胺
化合物 **152**		N-(4-(4-(2-((3,3-二氟氮雜環丁-1-基)甲基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 **153**		N-(4-(4-(6-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-5-氟吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺

化合物編號	結構	名稱
化合物 **154**		N-(4-(4-(5-氟-6-(1,2-噁嗪烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 **155**		N-(4-(4-(2-(4,4-二氟環已-1-烯-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 **156**		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-5-甲基吡嗪-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 **157**		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-5-氟吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(六氫吡啶-1-基)苯基)-1-(羥基甲基)環丙烷-1-磺醯胺
化合物 **158**		2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-6-(1-(4-((2-羥基乙基)磺醯胺基)-2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-4-甲酸
化合物 **159**		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟環已-1-烯-1-基)-3-氟吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺

化合物編號	結構	名稱
化合物 **160**		N-(4-(4-(2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-6-(羥基甲基)嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 **161**		N-(4-(4-(6-(環戊-1-烯-1-基)-5-甲基吡嗪-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 **162**		N-(4-(4-(6-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-5-氟吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺
化合物 **163**		N-(4-(3-(6-嗎啉基吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 **164**		N-(4-(5-(6-嗎啉基吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺
化合物 **165**		N-(3-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)甲烷磺醯胺

化合物編號	結構	名稱
化合物 166		N-(4-(1-(1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺

【0100】 在一些變化形式中，本文所闡述之任一化合物(諸如式(I)、式(II)、式(III)之化合物或其任何變化形式，或**表 1** 化合物)可經氘化(例如氫原子經氘原子置換)。在該等變化形式中之一些變化形式中，化合物在單一位點處經氘化。在其他變化形式中，化合物在多個位點處經氘化。氘化化合物可以與相應非氘化化合物之製備類似之方式自氘化起始材料來製備。亦可使用此項技術中已知之其他方法用氘原子置換氫原子。

【0101】 本文所給出之任何式(諸如式(I)、式(II)或式(III))意欲表示具有由結構式繪示之結構之化合物，以及某些變化形式或形式。特定而言，本文所給出之任何式之化合物可具有不對稱中心，且因此以不同的鏡像異構或非鏡像異構形式存在。通式化合物之所有光學異構物及立體異構物以及其呈任何比率之混合物均視為在該式之範圍內。因此，本文所給出之任何式意欲表示外消旋物、一或多種鏡像異構形式、一或多種非鏡像異構形式、一或多種阻轉異構形式及其呈任何比率之混合物。此外，某些結構可以幾何異構物(亦即*順式*及*反式*異構物)、互變異構物或阻轉異構物之形式存在。另外，本文所給出之任何式意欲亦指此等化合物之水合物、溶劑合物以及非晶形及多晶型形式以及其混合物中之任一者，即使此等形式未明確列出。在一些實施例中，溶劑為水且溶劑合物為水合物。

【0102】 本文之表格中及別處繪示本文所詳述化合物之代表性實例(包括中間體及最終化合物)。應理解，在一態樣中，該等化合物中之任一者可用於本文

所詳述之方法中，包括(適當時)可分離且投與給個體之中間體化合物。

【0103】 如熟習此項技術者所充分理解，即使未繪示鹽，本文所繪示之化合物亦可以鹽形式呈現，且應理解，本文所提供之組合物及方法囊括本文所繪示化合物之所有鹽及溶劑合物以及該化合物之非鹽及非溶劑合物形式。在一些實施例中，本文所提供化合物之鹽為醫藥學上可接受之鹽。

【0104】 在一種變化形式中，本文化合物係經製備以供投與給個體之合成化合物。在另一變化形式中，提供含有呈實質上純的形式之化合物之組合物。在另一變化形式中，提供包含本文所詳述之化合物及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物。在另一變化形式中，提供投與化合物之方法。化合物之純化形式、醫藥組合物及投與方法適於本文所詳述之任何化合物或其形式。

【0105】 本文所提供之 V、W、X、Y、Z、環 A、A^1、A^2、A^3、A^4、A^5、A^6、A^7、A^8、R^{A1}、R^{A2}、B^1、B^2、R^B、R^1、R^2、R^3、R^4、R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}、R^{a4}、R^{a5}、R^{a6}、R^{a7}、R^{a8}、R^{a9}、R^{a10}、R^{a11}、R^{a12}、R^{a13}、R^{a14}、R^{a15}、R^{a16}、R^{a17}、R^{a18}、R^{a19}、R^{a20}、R^{1a1}、R^{1a2}、R^{b1}、R^{b2}、R^{c1}、R^{c2}、R^{c3}、R^{c4}、R^{c5}、R^{c6}、R^{c7}、R^{c8}、R^{c9}、R^{c10}、R^{c11}、R^{c12}、R^{c13}或 R^{d1}之任何變化形式或實施例可與 V、W、X、Y、Z、環 A、A^1、A^2、A^3、A^4、A^5、A^6、A^7、A^8、R^{A1}、R^{A2}、B^1、B^2、R^B、R^1、R^2、R^3、R^4、R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}、R^{a4}、R^{a5}、R^{a6}、R^{a7}、R^{a8}、R^{a9}、R^{a10}、R^{a11}、R^{a12}、R^{a13}、R^{a14}、R^{a15}、R^{a16}、R^{a17}、R^{a18}、R^{a19}、R^{a20}、R^{1a1}、R^{1a2}、R^{b1}、R^{b2}、R^{c1}、R^{c2}、R^{c3}、R^{c4}、R^{c5}、R^{c6}、R^{c7}、R^{c8}、R^{c9}、R^{c10}、R^{c11}、R^{c12}、R^{c13}或 R^{d1}之每一其他變化形式或實施例組合，如同每一組合已個別且明確地闡述一般。

【0106】 如本文所用，當任何變數在化學式中出現一次以上時，其每次出現時之定義均獨立於其在其他每種情況下出現時之定義。

【0107】 本文(包括**表 1** 中)所提供之化合物名稱係由 Chemaxon Marvin Structure to Name 20 或 ChemDraw Professional 21 提供。熟習此項技術者應理解，

可使用各種公認之命名系統及符號來命名或鑑別化合物。舉例而言，可利用常見名稱、系統或非系統名稱來命名或鑑別化合物。化學領域中公認之命名系統及符號包括(例如) Chemical Abstract Service (CAS)、ChemBioDraw Ultra 及 International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)。

組合物

【0108】 亦提供組合物(諸如醫藥組合物)，其包括本文所揭示及/或闡述之化合物及一或多種其他醫用劑、醫藥劑、佐劑、載劑、賦形劑及諸如此類。適宜醫用劑及醫藥劑包括本文所闡述之彼等劑。在一些實施例中，醫藥組合物包括醫藥學上可接受之賦形劑或佐劑及至少一種如本文所闡述之化學實體。醫藥學上可接受之賦形劑之實例包括(但不限於)甘露醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、滑石、纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、葡萄糖、明膠、蔗糖及碳酸鎂。在一些實施例中，提供組合物(諸如醫藥組合物)，其含有一或多種本文所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0109】 在一些實施例中，提供醫藥學上可接受之組合物，其包含式(I)、式(II)、式(III)之化合物或**表 1** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些態樣中，組合物可含有可用於製備本文所闡述化合物之合成中間體。本文所闡述之組合物可含有任何其他適宜活性劑或非活性劑。

【0110】 本文所闡述之任何組合物可為無菌的或含有無菌組分。可藉由此項技術中已知之方法達成滅菌。本文所闡述之任何組合物可含有一或多種實質上純之化合物。

【0111】 亦提供包裝醫藥組合物，其包含如本文所闡述之醫藥組合物及使用該組合物治療患有本文所闡述疾病或疾患之患者之說明書。

使用方法

【0112】 如本文所闡述，本揭示案之化合物為 KIF18A 抑制劑。在一態樣中，

本文之化合物及醫藥組合物可用於抑制 KIF18A。在另一態樣中，本文之化合物及醫藥組合物可用於治療或預防個體之疾病或疾患。

【0113】 本文所闡述之化合物對 KIF18A 之抑制性活性可藉由此項技術中已知之方法來測定及量測，包括(但不限於)在微管存在下抑制 ATP 水解(Hackney D.D., Jiang W. (2001) Assays for Kinesin Microtubule-Stimulated ATPase Activity. Vernos I. (編輯) Kinesin Protocols. Methods in Molecular Biology™，第 164 卷. Humana Press. https://doi.org/10.1385/1-59259-069-1:65)。

【0114】 在一態樣中，本文提供抑制 KIF18A 之方法，其包括使細胞與有效量的如本文所闡述之化合物或醫藥組合物接觸。在一些實施例中，本文提供抑制 KIF18A 之方法，其包括使細胞與有效量的式(I)、式(II)、式(III)之化合物或**表 1** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。在一些實施例中，本文提供抑制 KIF18A 之方法，其包括使細胞與有效量的醫藥組合物接觸，該醫藥組合物包含式(I)、式(II)、式(III)之化合物或**表 1** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在上文所提及實施例之一種變化形式中，使細胞在活體外接觸。在上文所提及實施例之其他變化形式中，使細胞在活體內接觸。

【0115】 在另一態樣中，本文之化合物及醫藥組合物可用於治療或預防個體之疾病或疾患，其包括投與有效量的如本文所闡述之化合物或醫藥組合物。當以預防性方式使用時，本文所揭示及/或闡述之化合物可預防處於發生疾病或病症風險下之個體發生該疾病或病症，或減輕可能發生之疾病或病症之程度。

【0116】 在一些實施例中，本文提供治療或預防個體之疾病或疾患之方法，其包括向受試者投與治療有效量的如本文所闡述之化合物或醫藥組合物。在一些實施例中，本文提供治療或預防個體之疾病或疾患之方法，其包括向受試者投與治療有效量的式(I)、式(II)、式(III)之化合物或**表 1** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，本文提供治療或預防個體之疾病或疾患之方法，

其包括向受試者投與治療有效量之醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(I)、式(II)、式(III)之化合物或**表 1** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0117】　在一些實施例中，該疾病或疾患由 KIF18A 介導。在一些實施例中，該疾病或疾患為癌症。在一些實施例中，該疾病或疾患為細胞增殖病症，包括不受控之細胞生長、異常細胞週期調控、中心體異常(結構及/或數量、片段化)、實體腫瘤、造血癌症及過度增殖性病症，諸如甲狀腺增生(尤其格雷氏病(Grave's disease))及囊腫(諸如卵巢基質血管增多，此為多囊卵巢症候群(斯-李二氏症候群(Stein-Leventhal syndrome))之特徵)。實體腫瘤及血液源性腫瘤(諸如癌)可包括(但不限於)肛門癌、膀胱癌、乳癌、結腸癌、小腸癌、闌尾癌、腎癌、腎盂癌、輸尿管癌、尿路上皮癌、肝癌、肺癌(包括鱗狀細胞及小細胞肺癌)、胸膜癌、食管癌、頭頸癌、鼻咽癌、口咽癌、下咽癌、口腔癌、喉癌、膽道癌、膽囊癌、卵巢癌、睪丸癌、生殖細胞癌、子宮癌、胰臟癌、胃癌、子宮頸癌、甲狀腺癌、前列腺癌、唾液腺癌及皮膚癌(包括鱗狀細胞癌)；淋巴樣譜系之造血腫瘤(包括白血病、急性淋巴球性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、B 細胞淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤、毛細胞淋巴瘤及柏基特氏淋巴瘤(Burkett's lymphoma))；骨髓樣譜系之造血腫瘤(包括急性及慢性骨髓性白血病、骨髓發育不良症候群及前骨髓細胞性白血病)；任何譜系之造血腫瘤；骨髓瘤；間質起源之腫瘤(包括纖維肉瘤及橫紋肌肉瘤，及其他肉瘤，例如軟組織及骨)；中樞及外周神經系統之腫瘤(包括星形細胞瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤及神經鞘瘤)；神經內分泌起源之腫瘤；內分泌起源之腫瘤；小細胞腫瘤；未知原發灶腫瘤；其他腫瘤(包括視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、精原細胞瘤、畸形癌、骨肉瘤、著色性乾皮病、角化棘皮瘤、甲狀腺濾泡性癌、尤恩氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma))；及其他癌症相關之病症，該等病症為癌症存在或進展之結果，諸如腫瘤誘發之胸腔或心包積

液，及惡性腹水。

【0118】　在一些實施例中，提供治療或預防個體之癌症之方法，其包括向有需要之個體投與式(I)、式(II)、式(III)之化合物或**表 1** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，提供治療或預防有需要之受試者之癌症的方法，其包括向該受試者投與治療有效量的至少一種如本文所闡述之化學實體。本文亦提供式(I)、式(II)、式(III)之化合物或**表 1** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療受試者之疾病之藥劑。

【0119】　在一些實施例中，本文提供治療癌症之方法，其包括向有需要之個體投與式(I)、式(II)、式(III)之化合物或**表 1** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本文亦提供式(I)、式(II)、式(III)之化合物或**表 1** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療癌症之藥劑。

【0120】　在一些實施例中，本文提供治療有需要之受試者的由 KIF18A 介導之疾病或疾患之方法，其包括向該受試者投與治療有效量的如本文所闡述之化合物或醫藥組合物。

【0121】　在一些實施例中，本文提供治療有需要之受試者之癌症的方法，其包括向該受試者投與治療有效量的如本文所闡述之化合物或醫藥組合物。在一些實施例中，癌症選自由以下組成之群：癌；肛門癌、膀胱癌、乳癌、結腸癌、小腸癌、闌尾癌、腎癌、腎盂癌、輸尿管癌、尿路上皮癌、肝癌、肺癌、胸膜癌、食管癌、頭頸癌、鼻咽癌、口咽癌、下咽癌、口腔癌、喉癌、膽道癌、膽囊癌、卵巢癌、睪丸癌、生殖細胞癌、子宮癌、胰臟癌、胃癌、子宮頸癌、甲狀腺癌、前列腺癌、唾液腺癌或皮膚癌；淋巴樣譜系之造血腫瘤；骨髓樣譜系之造血腫瘤；任何譜系之造血腫瘤；骨髓瘤；間質起源之腫瘤，包括肉瘤；中樞及外周神經系統之腫瘤；神經內分泌起源之腫瘤；內分泌起源之腫瘤；小細胞腫瘤；未知原發灶腫瘤；其他腫瘤，包含視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、精原

細胞瘤、畸形癌、骨肉瘤；及其他癌症相關之病症，該等病症為癌症存在或進展之結果。

劑量

【0122】　本文所揭示及/或闡述之化合物及組合物係以治療有效劑量投與，例如足以提供針對疾病狀態之治療之劑量。雖然尚未對本文所闡述之化學實體之人類劑量水準進行最佳化，但通常日劑量係在約 0.01 至 100 mg/kg 體重範圍內；在一些實施例中，在約 0.05 至 10.0 mg/kg 體重範圍內，且在一些實施例中，在約 0.10 至 1.4 mg/kg 體重範圍內。因此，對於向 70 kg 之人投與，在一些實施例中，劑量範圍將為約 0.7 至 7000 mg/天；在一些實施例中，為約 3.5 至 700.0 mg/天，且在一些實施例中，為約 7 至 100.0 mg/天。所投與化學實體之量將取決於(例如)所治療之受試者及疾病狀態、病痛之嚴重程度、投與方式及時間表以及開處醫師之判斷。舉例而言，各自取決於化合物藥物動力學，用於經口投與之例示性劑量範圍為約 5 mg/天至約 500 mg/天，且例示性靜脈內投與劑量為約 5 mg/天至約 500 mg/天。

【0123】　本文所揭示及/或闡述之化合物及組合物之投與可經由治療劑之任何接受之投與模式，包括(但不限於)經口、舌下、皮下、非經腸、靜脈內、鼻內、外用、經皮、腹膜內、肌內、肺內、經陰道、經直腸或眼內投與。在一些實施例中，經口或靜脈內投與該化合物或組合物。在一些實施例中，經口投與本文所揭示及/或闡述之化合物或組合物。

【0124】　醫藥學上可接受之組合物包括固體、半固體、液體及氣溶膠劑型，諸如錠劑、膠囊、粉末、液體、懸浮液、栓劑及氣溶膠形式。本文所揭示及/或闡述之化合物亦可以持續或受控釋放劑型(例如受控/持續釋放丸劑、積存注射、滲透幫浦或經皮(包括電轉運)貼劑形式)投與，以用於以預定速率延長、定時及/或脈衝投與。在一些實施例中，組合物係以適於單次投與精確劑量之單位劑型

提供。

【0125】 本文所揭示及/或闡述之化合物可單獨投與或與一或多種習用醫藥載劑或賦形劑(例如甘露醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、滑石、纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、葡萄糖、明膠、蔗糖、碳酸鎂)組合投與。若期望，則醫藥組合物亦可含有少量無毒輔助性物質，諸如潤濕劑、乳化劑、增溶劑、pH 緩衝劑及諸如此類(例如乙酸鈉、檸檬酸鈉、環糊精衍生物、去水山梨醇單月桂酸酯、三乙醇胺乙酸酯、三乙醇胺油酸酯)。通常，端視於預期投與模式而定，醫藥組合物將含有約 0.005 重量%至 95 重量%或約 0.5 重量%至 50 重量%之本文所揭示及/或闡述之化合物。熟習此項技術者已知或將明瞭製備此等劑型之實際方法；例如，參見 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania。

【0126】 在一些實施例中，組合物將採取丸劑或錠劑之形式，且因此組合物可含有本文所揭示及/或闡述之化合物以及以下中之一或多者：稀釋劑(例如乳糖、蔗糖、磷酸氫鈣)、潤滑劑(例如硬脂酸鎂)及/或黏合劑(例如澱粉、阿拉伯樹膠、聚乙烯基吡咯啶、明膠、纖維素、纖維素衍生物)。其他固體劑型包括囊封於明膠膠囊中之粉末、粒劑(marume)、溶液或懸浮液(例如於碳酸伸丙酯、植物油或甘油三酯中)。

【0127】 醫藥學上可投與之液體組合物可(例如)藉由將本文所揭示及/或闡述之化合物及視情況存在之醫藥添加劑於載劑(例如水、鹽水、水性右旋糖、甘油、二醇、乙醇或諸如此類)中溶解、分散或懸浮等以形成溶液或懸浮液來製備。可注射物可以習用形式作為液體溶液或懸浮液、作為乳液或以適於在注射之前溶解或懸浮於液體中之固體形式來製備。此等非經腸組合物中所含化合物之百分比取決於(例如)化合物之物理性質、化合物之活性及受試者之需要。然而，可在溶液中採用 0.01%至 10%之活性成分百分比，且若組合物為固體，則可更高，其

隨後將稀釋至另一濃度。在一些實施例中，組合物將在溶液中包含約 0.2%至 2%之本文所揭示及/或闡述之化合物。

【0128】　本文所揭示及/或闡述化合物之醫藥組合物單獨或與惰性載劑(諸如乳糖)組合亦可作為用於霧化器之氣溶膠或溶液向呼吸道投與，或作為微細粉末用於吹入。在此一情形下，醫藥組合物之顆粒直徑可小於 50 微米，或在一些實施例中，小於 10 微米。

【0129】　另外，醫藥組合物可包括本文所揭示及/或闡述之化合物及一或多種其他醫用劑、醫藥劑、佐劑及諸如此類。適宜醫用劑及醫藥劑包括本文所闡述之彼等劑。

套組

【0130】　亦提供含有本文所提供之任一化合物或醫藥組合物之製品及套組。該製品可包含具有標籤之容器。適宜容器包括(例如)瓶、小瓶及試管。容器可由多種材料(諸如玻璃或塑膠)形成。容器可容納本文所提供之醫藥組合物。容器上之標籤可指示醫藥組合物係用於預防、治療或抑制本文所闡述之疾患，且亦可指示活體內或活體外使用之說明書。

【0131】　在一態樣中，本文提供套組，其含有本文所闡述之化合物或組合物及使用說明。該等套組可含有用於治療有需要之個體的本文所闡述之任何疾病或疾患之說明。套組可另外含有可用於投與化合物或組合物之任何材料或器材，諸如小瓶、注射器或 IV 袋。套組亦可含有無菌包裝。

組合

【0132】　本文所闡述及/或揭示之化合物及組合物可單獨投與或與可用於治療上文所提及病症之其他療法及/或治療劑組合投與。

【0133】　本文所闡述及/或揭示之化合物及組合物可與一或多種其他療法組合，以治療本文所闡述之疾病或疾患。在一些實施例中，該疾病或疾患為癌症。

在一些實施例中，該疾病或疾患為細胞增殖病症，包括不受控之細胞生長、異常細胞週期調控、中心體異常(結構及/或數量、片段化)、實體腫瘤、造血癌症及過度增殖性病症，諸如甲狀腺增生(尤其格雷氏病)及囊腫(諸如卵巢基質血管增多，此為多囊卵巢症候群(斯-李二氏症候群)之特徵)。實體腫瘤及血液源性腫瘤(諸如癌)可包括(但不限於)肛門癌、膀胱癌、乳癌、結腸癌、小腸癌、闌尾癌、腎癌、腎盂癌、輸尿管癌、尿路上皮癌、肝癌、肺癌(包括鱗狀細胞及小細胞肺癌)、胸膜癌、食管癌、頭頸癌、鼻咽癌、口咽癌、下咽癌、口腔癌、喉癌、膽道癌、膽囊癌、卵巢癌、睪丸癌、生殖細胞癌、子宮癌、胰臟癌、胃癌、子宮頸癌、甲狀腺癌、前列腺癌、唾液腺癌及皮膚癌(包括鱗狀細胞癌)；淋巴樣譜系之造血腫瘤(包括白血病、急性淋巴球性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、毛細胞淋巴瘤及柏基特氏淋巴瘤)；骨髓樣譜系之造血腫瘤(包括急性及慢性骨髓性白血病、骨髓發育不良症候群及前骨髓細胞性白血病)；任何譜系之造血腫瘤；骨髓瘤；間質起源之腫瘤(包括纖維肉瘤及橫紋肌肉瘤，及其他肉瘤，例如軟組織及骨)；中樞及外周神經系統之腫瘤(包括星形細胞瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤及神經鞘瘤)；神經內分泌起源之腫瘤；內分泌起源之腫瘤；小細胞腫瘤；未知原發灶腫瘤；其他腫瘤(包括視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、精原細胞瘤、畸形癌、骨肉瘤、著色性乾皮病、角化棘皮瘤、甲狀腺濾泡性癌、尤恩氏肉瘤、卡波西氏肉瘤)；及其他癌症相關之病症，該等病症為癌症存在或進展之結果，諸如腫瘤誘發之胸腔或心包積液，及惡性腹水。

一般合成方法

【0134】　現將藉由參考下文之其一般製備之說明性合成方案及隨後之具體實例來闡述式(I)化合物。熟習此項技術者將認識到，為獲得本文中之各種化合物，可適當地選擇起始材料，使得最終期望之取代基若適當將在經保護或不經保護

之情形下在整個反應方案中攜帶以產生期望產物。或者，可能有必要或期望在最終期望取代基之位置採用適宜基團，該適宜基團可在整個反應方案中攜帶且若適當經期望取代基置換。另外，熟習此項技術者將認識到，保護基團可用於保護某些官能基(胺基、羧基或側鏈基團)免受反應條件之影響，且此等基團在適當時在標準條件下去除。除非另有指定，否則變數係如上文關於式(I)所定義。

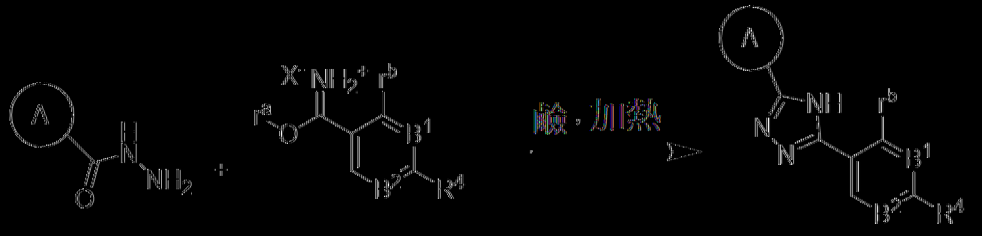
【0135】 倘若期望獲得化合物之特定鏡像異構物，則此可使用用於分離或拆分鏡像異構物之任何適宜習用程序自相應鏡像異構物混合物來完成。因此，舉例而言，非鏡像異構衍生物可藉由使鏡像異構物混合物(例如外消旋物)與適當手性化合物反應來產生。接著，可藉由任何便捷手段(例如藉由結晶)來分離非鏡像異構物，且回收期望鏡像異構物。在另一拆分製程中，可使用手性高效液相層析(HPLC)分離外消旋物。或者，若期望，則可在所闡述製程中之一者中藉由使用適當手性中間體來獲得特定鏡像異構物。

【0136】 倘若期望獲得化合物之特定異構物或以其他方式純化反應產物，則亦可針對中間體或終產物使用層析、再結晶及其他習用分離程序。

【0137】 製備本文所闡述化合物之一般方法繪示於下文之例示方法中。本文所提供方案中之可變基團係如針對式(I)或其任何變化形式所定義。本文所闡述之其他化合物可藉由類似方法來製備。

【0138】 在一些實施例中，本文所提供之化合物可根據方案 1、方案 2、方案 3、方案 4、方案 5、方案 6、方案 7、方案 8 及/或方案 9 來合成。如下文方案 1 至 9 中所示之環 A、A^1、A^2、A^3、A^4、A^5、A^6、A^7、V、W、X、Y、Z、R^1、R^2、R^3、R^4、B^1、B^2、R^{a1} 至 R^{a20} 及 R^{c1} 至 R^{c13} 係如針對式(I)化合物所定義。

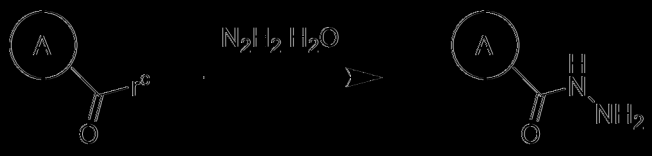
方案 1



A　　B　　C或I

[0139]　方案1概述當Y為「NH」且X及Z二者均為「N」時合成式I化合物之例示性途徑。醯肼A可與巴豆酸酯B及適當酸(諸如iPr2NEt)一起加熱以實現縮合，從而提供1,2,4-三唑產物。其中Rb可為針對R3所定義之基團之一，且直接生成式I化合物。或者，Rb可為鹵素，在該情形下，獲得中間體C。

方案2

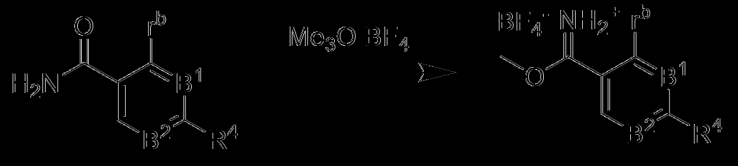


D　　A

[0140]　如方案2中所概述，醯肼A可自前體D製備，該前體D可為酯(Rc=O烷基)、活性氯(Rc=Cl)或羧酸(Rc=OH)。當D為酯時，A可藉由在醇系溶劑中加熱D與過量水合肼來製備。當D為醯氯時，A可藉由與過量水合肼及鹼如iPr2NEt反應來製備，或A可藉由與受保護肼(諸如Boc肼)反應，之後去保護(諸如藉由用酸處理)來製備。當D為羧酸時，D可經活化，例如用碳二亞胺(諸如1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺或二異丙基碳二亞胺)及活化基團(諸如4-二甲基胺基吡啶、羥基苯并三唑或五氟苯酚)。接著用水合肼處理原位生成之醯基轉移試劑，提供A。

方案3

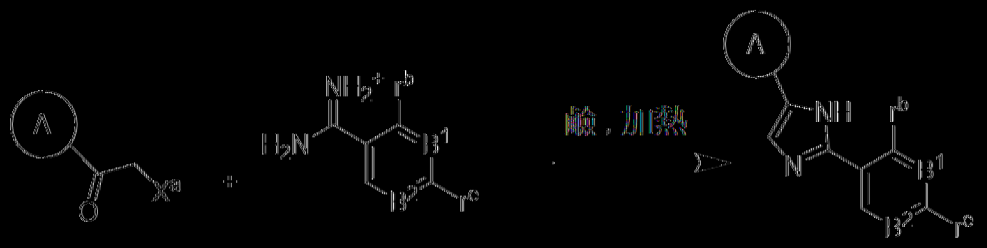
E　　Ba



F　　Bb

[0141]　亞胺酸酯 Ba 可藉由方案 3 中所概述之途徑來製備。腈化合物 E 可與 HCl 及接近化學計算量之烷基醇 rdOH 反應，其中 rd 為烷基，以提供呈鹽酸鹽形式之亞胺酸酯 Ba。醯胺 F 可與米爾文氏鹽(Meerwein's salt) ($Me_3O\ BF_4$)反應，以提供呈四氟硼酸鹽形式之亞胺酸甲酯 Bb。

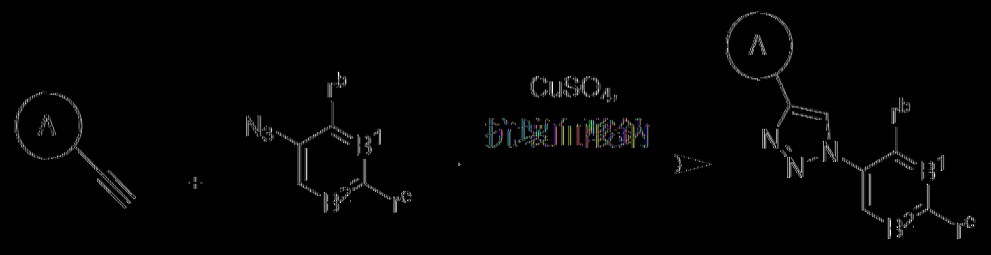
方案 4



G　　II　　J 或 I

[0142]　方案 4 概述當 Y 為「NH」且 Z 為「N」時合成式 I 化合物之例示性途徑。2-鹵基酮 G (其中 Xa 為鹵素)可與脒 B 及除酸劑(諸如 iPr_2NEt)一起加熱，以提供咪唑產物。當 rb 為針對 R3 所定義之基團之一且 rc 為針對 R4 所定義之基團之一時，直接生成式 I 化合物。或者，rb 可為鹵素及/或 rc 可為硝基，在該情形下，獲得中間體 J。

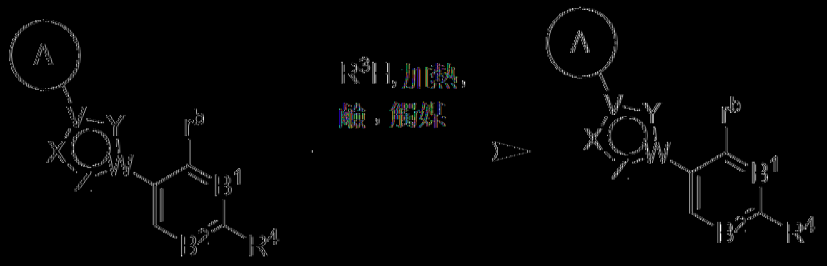
方案 5



K　　L　　M或I

[0143]　方案5概述當Y為「CH」且X、Z及W為「N」時，式I化合物之合成。炔烴K及疊氮化物L可與銅試劑(諸如$CuSO_4$)及抗壞血酸鈉反應，以提供1,2,3-三唑M。當r^b為針對R^3所定義之基團之一且r^c為針對R^4所定義之基團之一時，直接生成式I化合物。或者，r^b可為鹵素及/或r^c可為硝基，在該情形下，獲得中間體M。

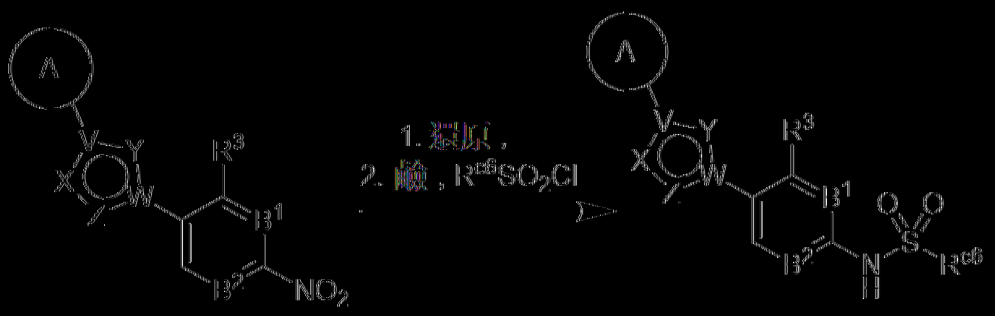
方案6



C、J或M　　I

[0144]　方案6及方案7闡述中間體C、J及M之衍生化，以提供式I化合物。方案6圖解說明當r^b為鹵素時，中間體C、J及M之衍生化；方案7圖解說明當r^c為硝基時，中間體C、J及M之衍生化。在方案6中，當中間體C、J或M之r^b為F或Cl時，中間體與胺(R^3H)或胺鹽酸鹽(R^3H·HCl)在適當鹼(諸如iPr_2NEt、Et_3N或K_2CO_3)存在下之反應經由S_NAr反應提供式I化合物。當R^b為溴或碘時，式I化合物可藉由交叉偶合來製備，該交叉偶合係藉由使C、J或M及R^3H在鹼及適宜觸媒存在下反應來實施，該適宜觸媒通常源自鈀鹽，諸如$Pd(OAc)_2$或$Pd(dba)_2$)及受阻膦配位體，諸如三(第三丁基)膦或2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘。

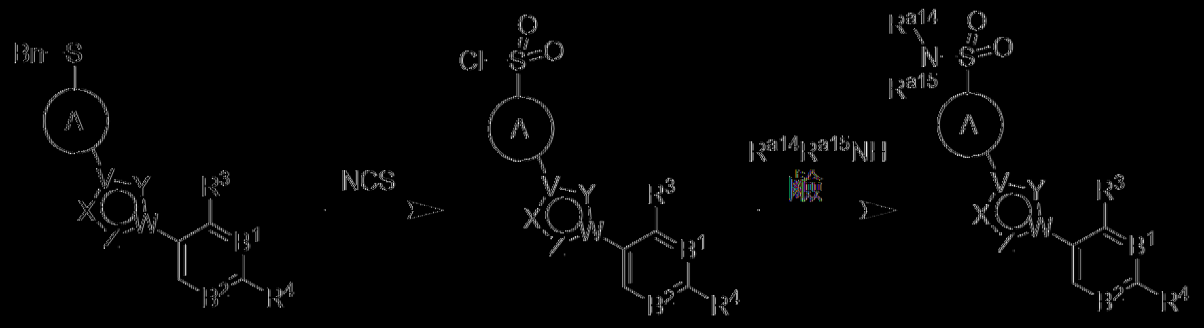
方案7



C、J或M　　I

[0145]　在方案7中，當中間體C、J或M之r^a為硝基時，該硝基可還原成苯胺，例如用H_2氣及觸媒如Pd/C，或用鋅及乙酸。該苯胺可與磺醯氯($R^{c6}SO_2Cl$)及除酸劑(諸如iPr_2NEt)反應，以提供式I化合物，其中R^4為$NHS(O)_2R^{c6}$。

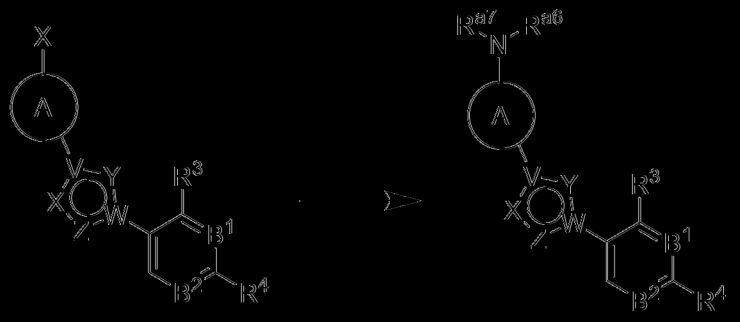
方案8



N　　O　　I

[0146]　如方案8中所示，環A上之取代基亦可攜帶取代基R^1之前體。在該情形下，可藉由彼等前體之轉變來製備式I化合物。舉例而言，藉由與N-氯琥珀醯亞胺(NCS)反應，硫醚N可轉化成磺醯氯O，且藉由與胺及適宜鹼(諸如iPr_2NEt)反應，O可轉化成具有磺醯胺R^1之式I化合物。

方案9



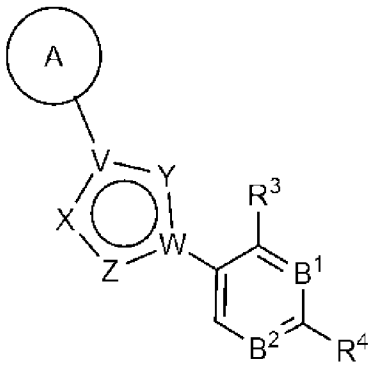
P　　I

【0147】 **方案 9** 中闡述環 A 上之取代基修飾之另一實例。對於其中 X 為 F 或 Cl 之結構 **P** 化合物而言，中間體與胺($R^{a7}R^{a6}NH$)在適當鹼(諸如 iPr_2NEt、Et_3N 或 K_2CO_3)存在下之反應經由 S_NAr 反應提供式 **I** 化合物。當 X 為溴或碘時，式 **I** 化合物可藉由交叉偶合來製備，該交叉偶合係藉由使 **P** 及 $R^{a7}R^{a6}NH$ 在鹼及適宜觸媒存在下反應來實施，該適宜觸媒通常源自鈀鹽，諸如 $Pd(OAc)_2$ 或 $Pd(dba)_2$ 及受阻膦配位體，諸如三(第三丁基)膦或 2,2'-雙-(二苯基膦基)-1,1'-聯萘。

所列舉實施例

【0148】 以下所列舉之實施例代表本發明之一些態樣。

【0149】 A1. 一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(I)，

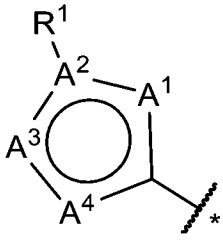
其中：

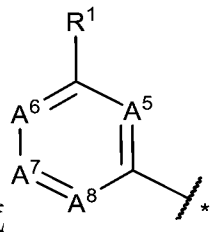
X 及 Z 獨立地為 O、N 或 CH；

Y 為 NH 或 CH；

V 及 W 獨立地為 N 或 C；

其中 X 及 Z 中之至少一者為 N 或 Y 為 NH；

環 A 為 

或 

，其中

A^1、A^3 及 A^4 中之一者或兩者獨立地為 N、O 或 S，且 A^1、A^3 及 A^4 中之其餘一者或兩者獨立地為 CH 或 CR^2；

A^2 為 N 或 C；

A^5 至 A^8 獨立地為 CH、CR^2 或 N，其中 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之至少兩者為 CH 或 CR^2，且 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之其餘一者或兩者若存在則為 N；

其中「*」指示與 V 之連接點；

B^1 及 B^2 各自獨立地為 N 或 CH；

R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基、3 員至 10 員雜環烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$ 或 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$，

其中 R^1 之該 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、氰基、C_{3-10} 環烷基及視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；其中 R^1 之該 C_{3-6} 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；且其中 R^1 之該 3 員至 10 員雜環烷基視情況經一或多個鹵素取代；

R^{a1} 至 R^{a20} 各自獨立地為氫、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、C_{3-10} 環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、3 員至 10 員雜環烯基、C_{6-14} 芳基或 5 員至 12 員雜芳基，其各自視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、氰基、-OH、$-O(C_{1-6}$ 烷基)、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、$-S(C_{1-6}$ 烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$ 及視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及 $-O(C_{1-6}$ 烷基)組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基，其中 R^{1a1} 及 R^{1a2} 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；

或 R^{a14} 及 R^{a15} 與其所連接之氮一起形成視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；

每一 R^2 獨立地為鹵素、C_{1-3} 烷基、C_{3-5} 環烷基、氰基、C_{1-3} 烷基氧基、C_{3-5} 環烷基氧基、羥基或 $NR^{b1}R^{b2}$，其中 R^{b1} 及 R^{b2} 獨立地視情況經 C_1-C_3 烷基取代，或 R^{b1} 及 R^{b2} 與其所連接之氮一起形成 3 員至 6 員環；或

R^1 及 A^4 之該 R^2 與其所連接之碳原子一起形成 C_3-C_6 環烷基或 3 員至 6 員雜環烷基；

R^3 為六氫吡啶基、吡咯啶基或氮呼基，其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮呼基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮呼基形成螺環或稠合雙環系統，且

其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基、該氮呼基或由該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮呼基形成之該螺環或稠合雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 鹵烷基組成之群的取代基取代；

R^4 為氫、鹵基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$ 或視情況經一或多個獨立地選自由鹵基及-OH 組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基；且

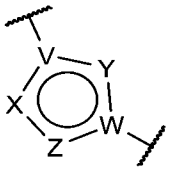
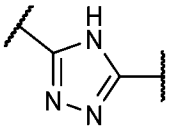
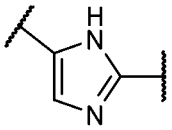
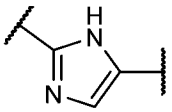
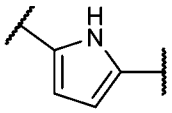
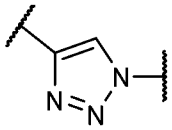
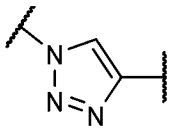
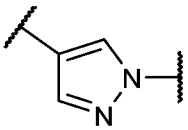
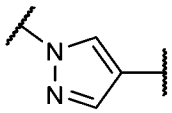
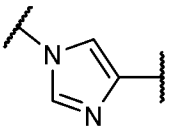
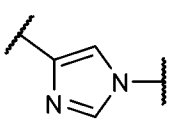
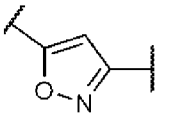
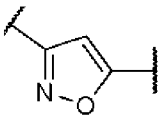
R^{c1} 至 R^{c13} 各自獨立地為氫、C_{3-10} 環烷基或 C_{1-6} 烷基，其中 R^{c1} 至 R^{c13} 之每一 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-C(O)-O-C_1-C_3 烷基組成之群的取代基取代。

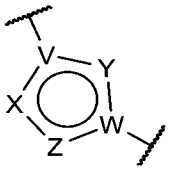
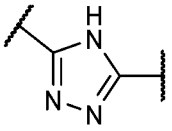
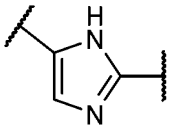
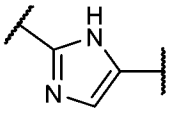
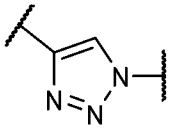
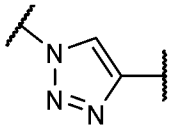
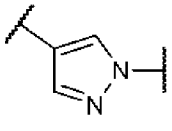
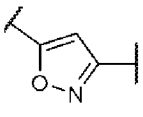
【0150】 A2. 如實施例 A1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 為 N。

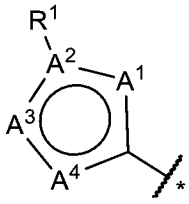
【0151】 A3. 如實施例 A1 或 A2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Z 為 N。

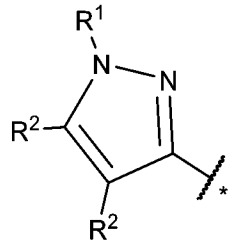
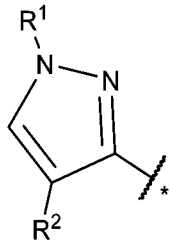
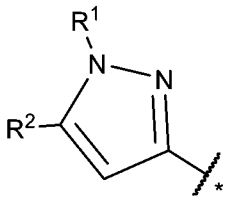
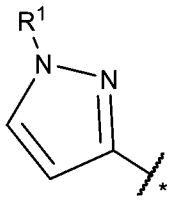
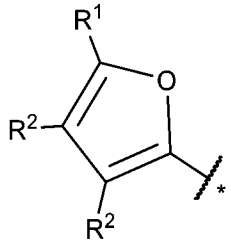
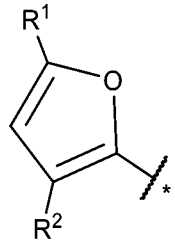
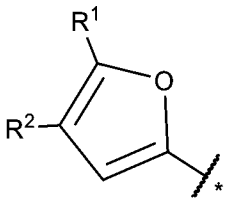
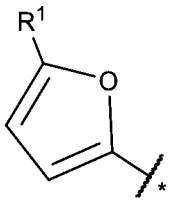
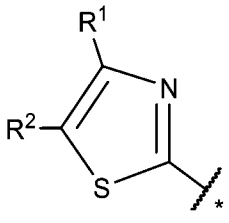
【0152】 A4. 如實施例 A1 至 A3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Y 為 NH。

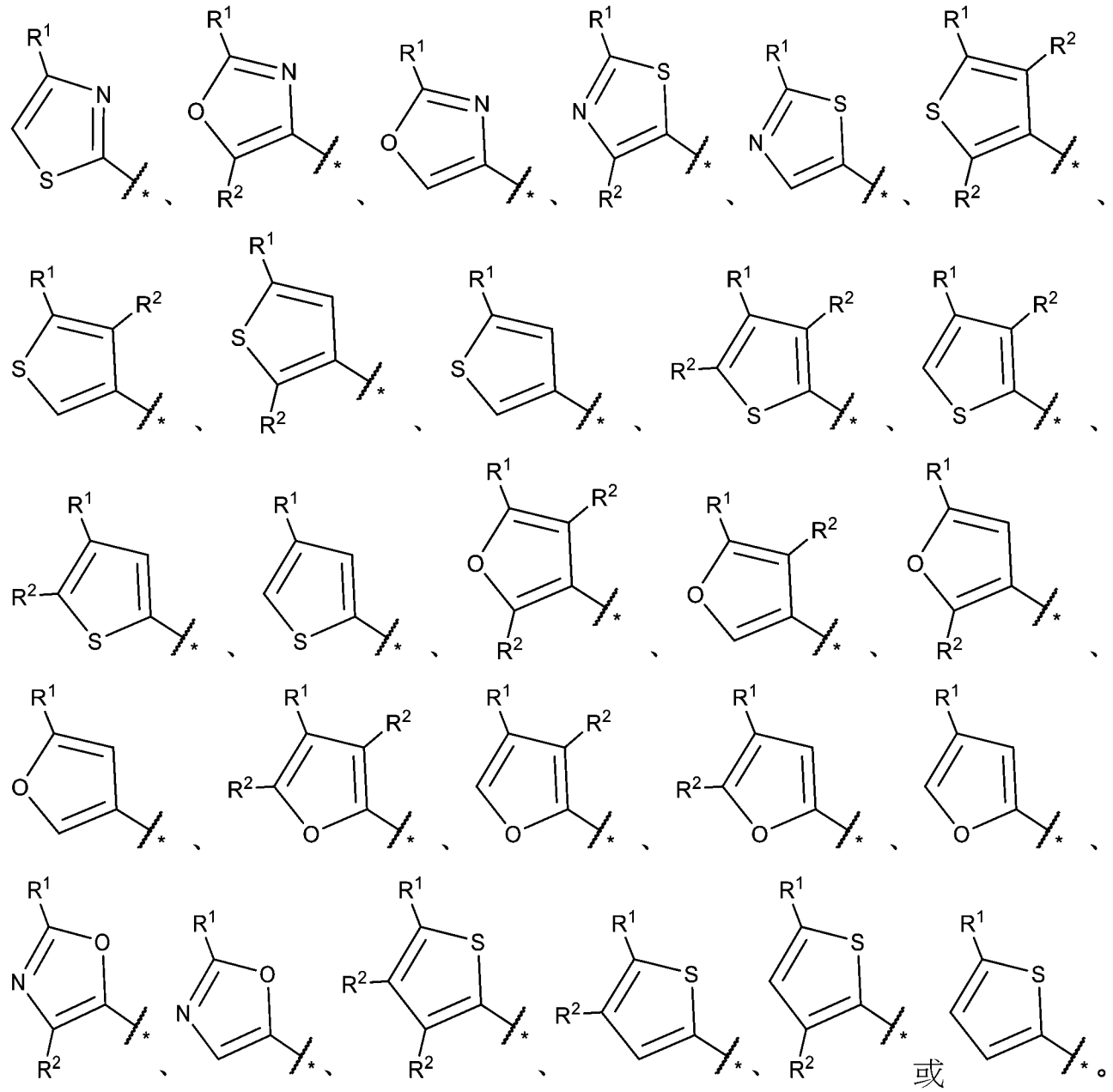
【0153】 A5. 如實施例 A1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該環


為

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

或

。

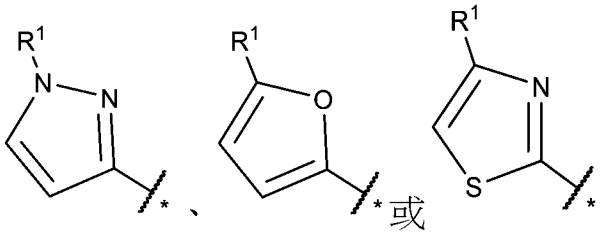
【0154】 A6. 如實施例 A1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該環

為

、

、

、

、

、

或

。

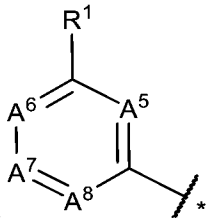
【0155】 A7. 如實施例 A1 至 A6 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之

鹽，其中環 A 為 。

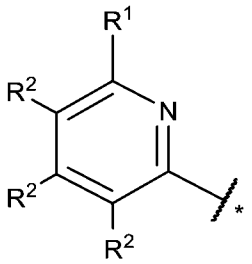
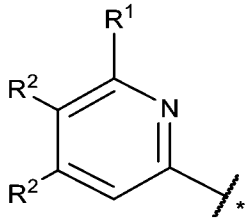
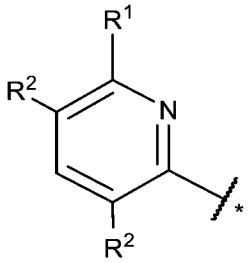
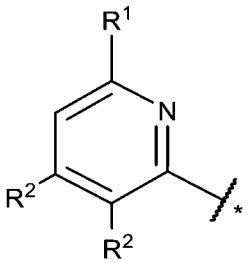
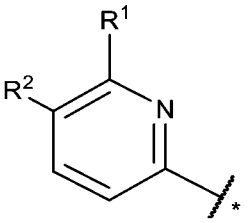
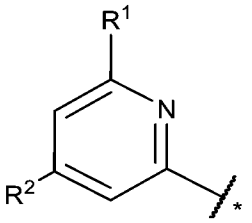
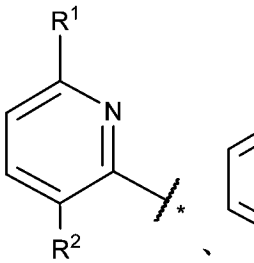
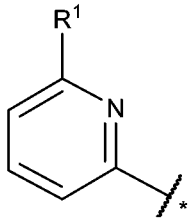
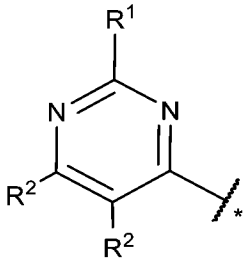
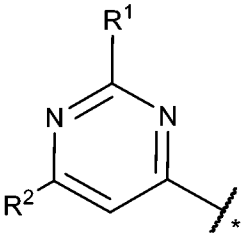
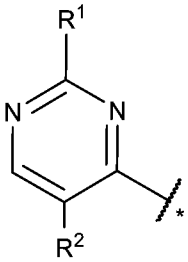
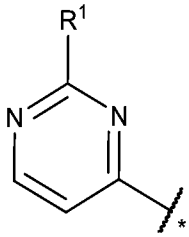
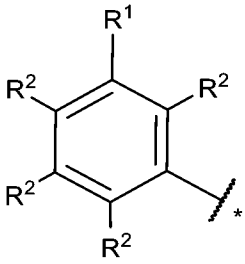
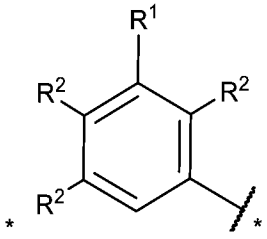
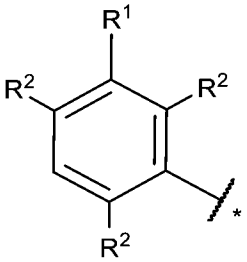
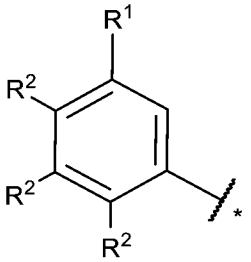
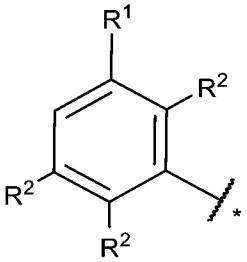
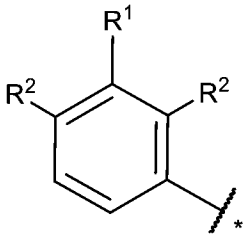
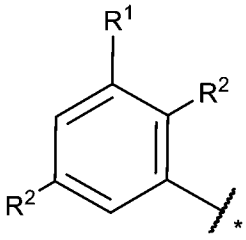
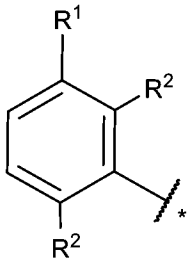
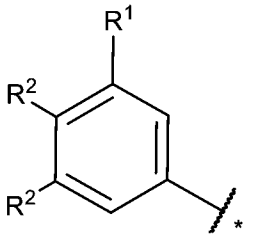
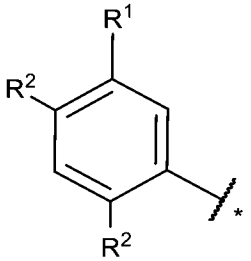
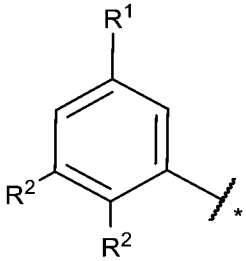
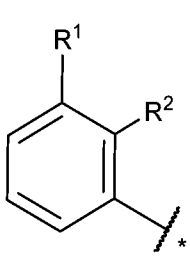
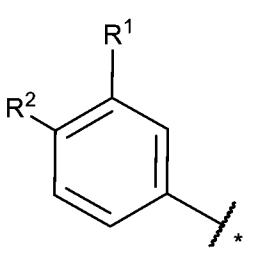
【0156】 A8. 如實施例 A1 至 A7 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之

、

、

、

、
鹽，其中環 A 為

、

、

、

、

、

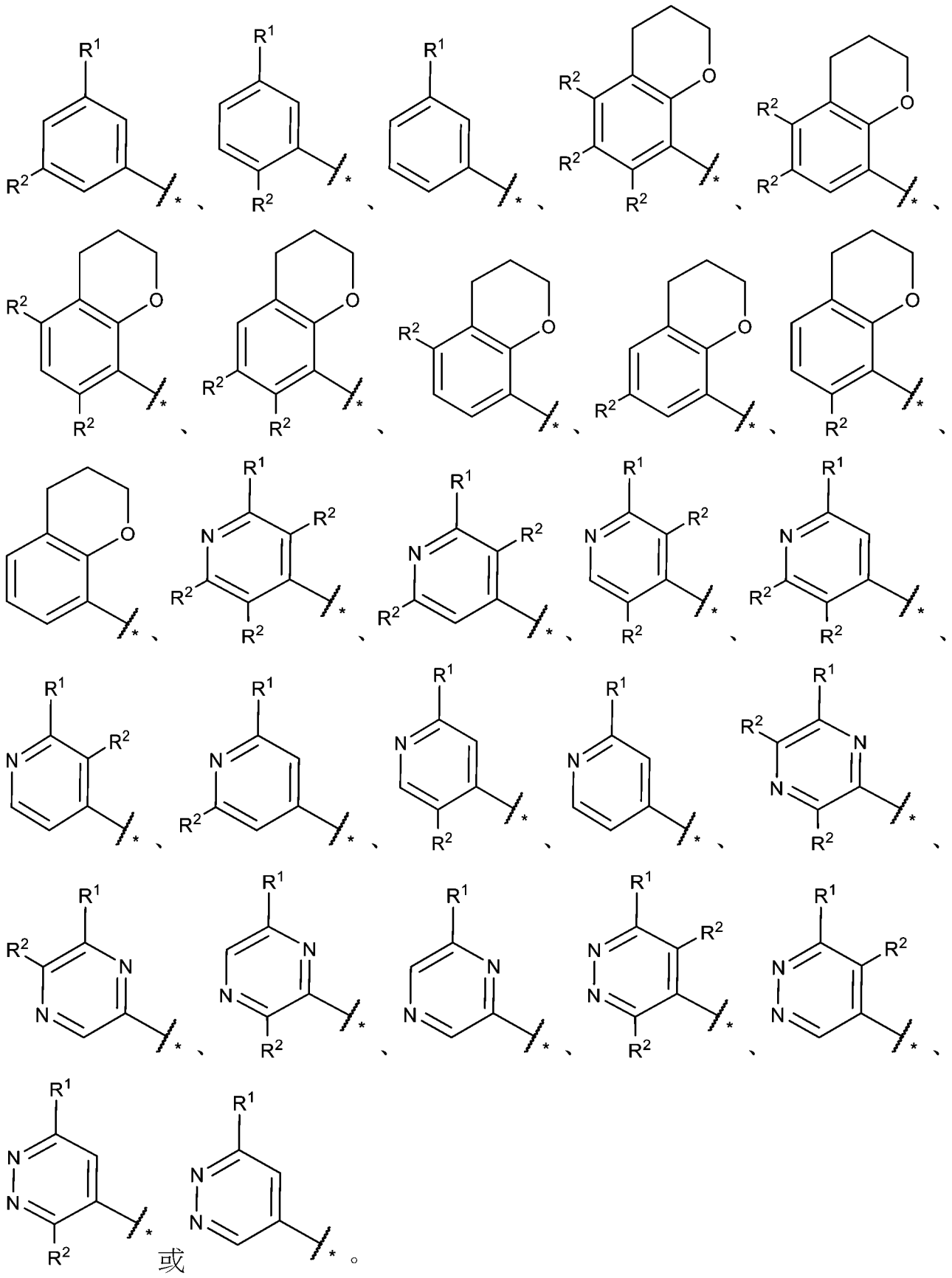


或。

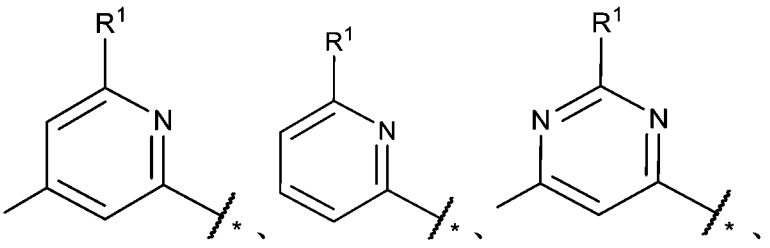
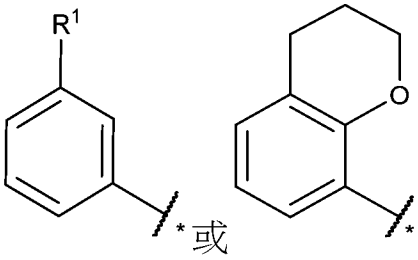
【0157】 A9. 如實施例 A1 至 A8 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 為  或 。

【0158】 A10. 如實施例 A1 至 A6 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 為  。

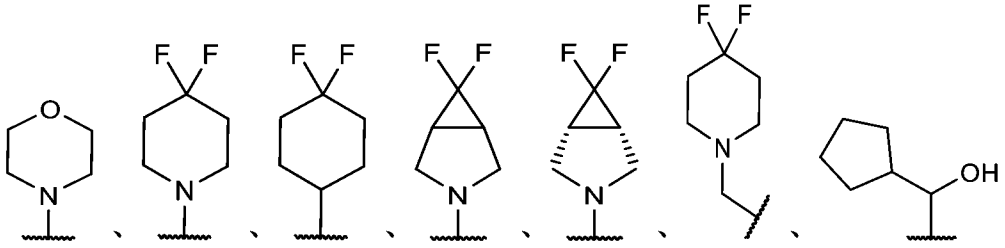
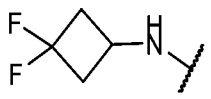
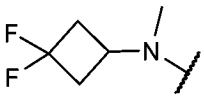
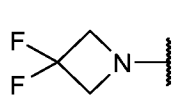
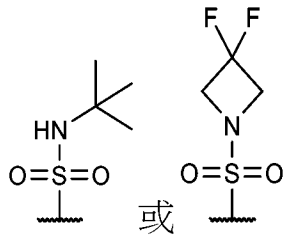
【0159】 A11. 如實施例 A1 至 A6 及 A10 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 為  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、



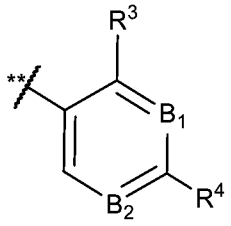
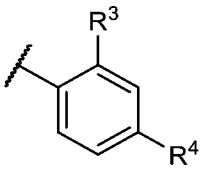
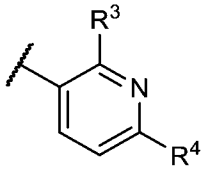
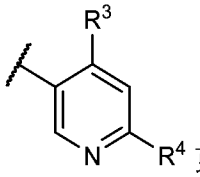
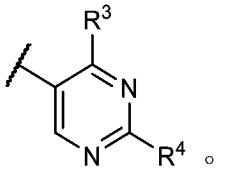
【0160】 A12. 如實施例 A1 至 A6 及 A10 至 A11 中任一項之化合物或其醫

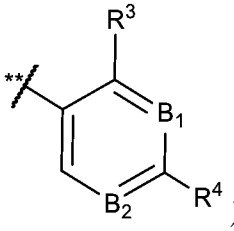
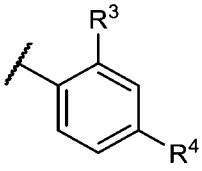
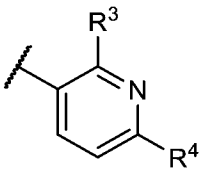
藥學上可接受之鹽，其中環 A 為   或 。

【0161】 A13. 如實施例 A1 至 A12 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基、3 員至 10 員雜環烷基、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 或 $-S(O)_2R^{a16}$，其中 R^1 之該 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、氰基、C_{3-10} 環烷基及視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；其中 R^1 之該 C_{3-6} 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；且其中 R^1 之該 3 員至 10 員雜環烷基視情況經一或多個鹵素取代。

【0162】 A14. 如實施例 A1 至 A13 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為  、  、  、  或  。

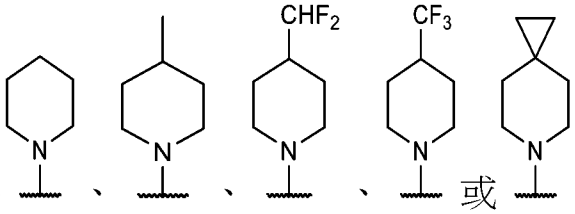
【0163】 A15. 如實施例 A1 至 A14 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受

之鹽，其中該環  為  、  、  或  。

【0164】 A16. 如實施例 A1 至 A15 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該環  為  或  。

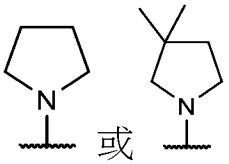
【0165】 A17. 如實施例 A1 至 A15 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為六氫吡啶基，其中該六氫吡啶基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基形成螺環或稠合雙環系統，且

其中該六氫吡啶基或由該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基形成之該螺環或稠合雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 鹵烷基組成之群的取代基取代。

【0166】 A18. 如實施例 A1 至 A16 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為  、 、 、 或 。

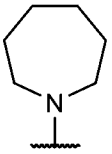
【0167】 A19. 如實施例 A1 至 A15 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為吡咯啶基，其中該吡咯啶基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該吡咯啶基形成螺環或稠合雙環系統，且

其中該吡咯啶基或由該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該吡咯啶基形成之該螺環或稠合雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 鹵烷基組成之群的取代基取代。

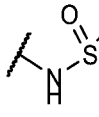
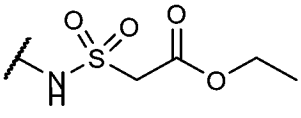
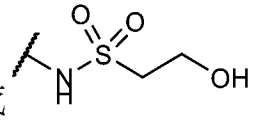
【0168】 A20. 如實施例 A1 至 A15 及 A19 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為  或 。

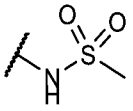
【0169】 A21. 如實施例 A1 至 A15 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為氮呼基，其中該氮呼基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該氮呼基形成螺環或稠合雙環系統，且

其中該氮呼基或由該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該氮呼基形成之該螺環或稠合雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 鹵烷基組成之群的取代基取代。

【0170】 A22. 如實施例 A1 至 A15 及 A21 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為  。

【0171】 A23. 如實施例 A1 至 A22 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為氫、鹵基或-$NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$。

【0172】 A24. 如實施例 A1 至 A23 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為 H、Br、  、  或  。

【0173】 A25. 如實施例 A1 至 A24 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為  。

【0174】 A26. 如實施例 A1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物選自由**表 1** 之化合物 1 至 48 組成之群。

【0175】 A27. 一種醫藥組合物，其包含如實施例 A1 至 A26 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

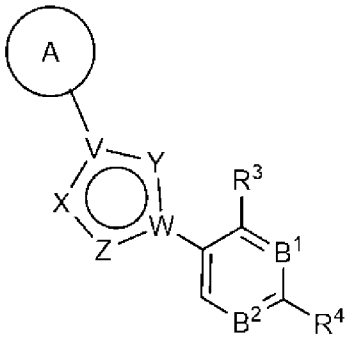
【0176】 A28. 一種抑制 KIF18A 之方法，其包括使細胞與有效量的如實施例 A1 至 A26 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 A27 之醫藥組合物接觸。

【0177】 A29. 一種治療有需要之受試者的由 KIF18A 介導之疾病或疾患之方法，其包括向該受試者投與治療有效量的如實施例 A1 至 A26 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 A27 之醫藥組合物。

【0178】 A30. 一種治療有需要之受試者之癌症的方法，其包括向該受試者投與治療有效量的如實施例 A1 至 A26 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 A27 之醫藥組合物。

【0179】 A31. 如實施例 A30 之方法，其中該癌症選自由以下組成之群：癌；肛門癌、膀胱癌、乳癌、結腸癌、小腸癌、闌尾癌、腎癌、腎盂癌、輸尿管癌、尿路上皮癌、肝癌、肺癌、胸膜癌、食管癌、頭頸癌、鼻咽癌、口咽癌、下咽癌、口腔癌、喉癌、膽道癌、膽囊癌、卵巢癌、睪丸癌、生殖細胞癌、子宮癌、胰臟癌、胃癌、子宮頸癌、甲狀腺癌、前列腺癌、唾液腺癌或皮膚癌；淋巴樣譜系之造血腫瘤；骨髓樣譜系之造血腫瘤；任何譜系之造血腫瘤；骨髓瘤；間質起源之腫瘤，包括肉瘤；中樞及外周神經系統之腫瘤；神經內分泌起源之腫瘤；內分泌起源之腫瘤；小細胞腫瘤；未知原發灶腫瘤；其他腫瘤，包含視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、精原細胞瘤、畸形癌、骨肉瘤；及其他癌症相關之病症，該等病症為癌症存在或進展之結果。

【0180】 B1. 一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(I)，

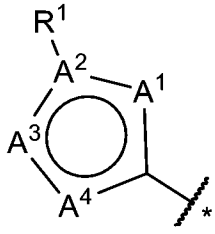
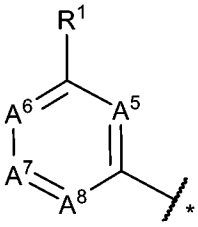
其中：

X 及 Z 獨立地為 O、N 或 CH；

Y 為 NH 或 CH；

V 及 W 獨立地為 N 或 C；

其中 X 及 Z 中之至少一者為 N 或 Y 為 NH；

環 A 為  或  ，其中

A^1、A^3 及 A^4 中之一者、兩者或三者獨立地為 N、NR^a、O 或 S，且 A^1、A^3 及 A^4 中之其餘一者或兩者若存在則獨立地為 CH 或 CR^2，其中 R^{A1} 為 H 或 C_{1-3} 烷基；

A^2 為 N 或 C；

A^5 至 A^8 獨立地為 CH、CR^2、N 或 NR^{A2}，其中 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之至少兩者為 CH 或 CR^2，且 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之其餘一者或兩者若存在則為 N 或 NR^{A2}，其中 R^{A2} 為=O；

其中「*」指示與 V 之連接點；

B^1 及 B^2 各自獨立地為 N、CH 或 CR^B，其中 R^B 為鹵素；

R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基、C_{3-10} 環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$ 或 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$，

其中 R^1 之該 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、側氧基、氰基、C_{3-10} 環烷基及視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；其中 R^1 之該 C_{3-6} 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；其中 R^1 之該 C_{3-10} 環烯基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；且其中 R^1 之該 3 員至 10 員雜環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素、C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群的取代基取代；R^{a1} 至 R^{a20} 各自獨立地為氫、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、C_{3-10} 環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、3 員至 10 員雜環烯基、C_{6-14} 芳基或 5 員至 12 員雜芳基，其各自視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、氰基、-OH、-O(C_{1-6} 烷基)、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、-S(C_{1-6} 烷基)、=$CR^{1a1}R^{1a2}$ 及視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-O(C_{1-6} 烷基)組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基，其中 R^{1a1} 及 R^{1a2} 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；或

R^{a14} 及 R^{a15} 與其所連接之氮一起形成視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；

每一 R^2 獨立地為鹵素、C_{1-3} 烷基、C_{3-5} 環烷基、氰基、C_{1-3} 烷基氧基、C_{3-5} 環烷基氧基、羥基或 $NR^{b1}R^{b2}$，其中 R^2 之該 C_{1-3} 烷基視情況經一或多個選自由-OH 及側氧基組成之群的取代基取代，且其中 R^{b1} 及 R^{b2} 獨立地視情況經 C_1-C_3 烷基取代，或 R^{b1} 及 R^{b2} 與其所連接之氮一起形成 3 員至 6 員環；或

R^1 及 A^5 之該 R^2 與其所連接之碳原子一起形成 C_3-C_6 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基；

R^3 為六氫吡啶基、吡咯啶基或氮雜環庚烷基，其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成螺環或稠合雙環系統，或

其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基視情況經 C_{1-2} 伸烷基取代以形成橋聯六氫吡啶基、吡咯啶基或氮雜環庚烷基環系統，

其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基、該氮雜環庚烷基或由該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成之該螺環、稠合或橋聯雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 鹵烷基組成之群的取代基取代；

R^4 為 H、鹵基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$ 或視情況經一或多個獨立地選自由鹵基及-OH 組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基；且

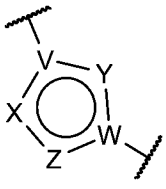
R^{c1} 至 R^{c13} 各自獨立地為氫、C_{3-10} 環烷基或 C_{1-6} 烷基，其中 R^{c1} 至 R^{c13} 之每一 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-C(O)-O-C_1-C_3 烷基組成之群的取代基取代，且其中每一 C_{3-10} 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_6 伸烷基-OH 組成之群的取代基取代。

【0181】 B2. 如實施例 B1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 為 N。

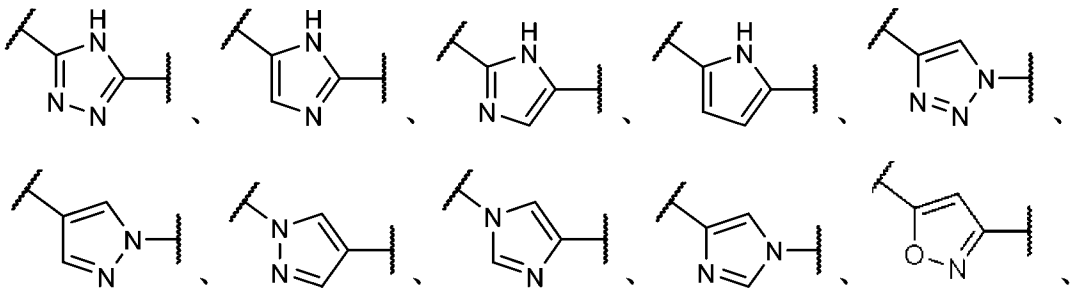
【0182】 B3. 如實施例 B1 或 B2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Z 為 N。

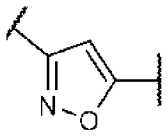
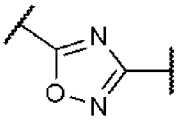
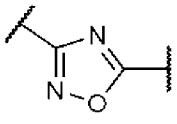
【0183】 B4. 如實施例 B1 至 B3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Y 為 NH。

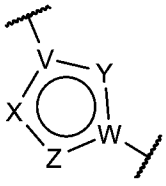
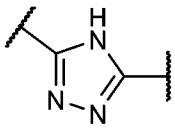
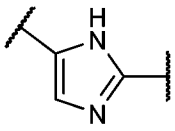
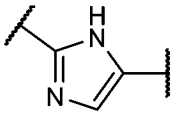
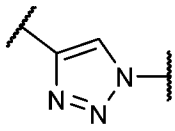
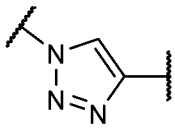
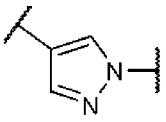
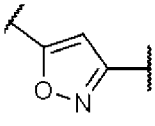
【0184】 B5. 如實施例 B1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該環



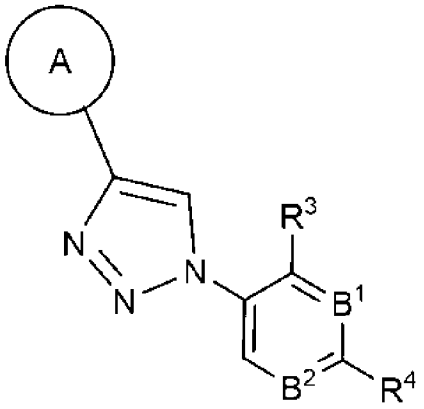
為



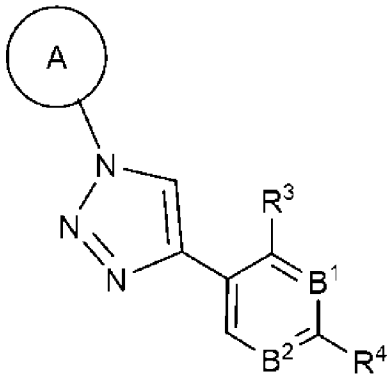
 、  或  。

【0185】 B6. 如實施例 B1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該環  為  、  、  、  、  、  或  。

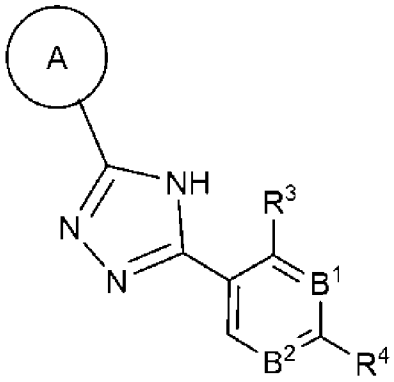
【0186】 B7. 如實施例 B1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式(I)化合物為式(I-a)化合物：

 (I-a)。

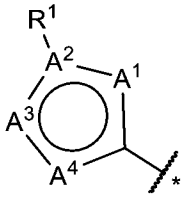
【0187】 B8. 如實施例 B1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式(I)化合物為式(I-b)化合物：

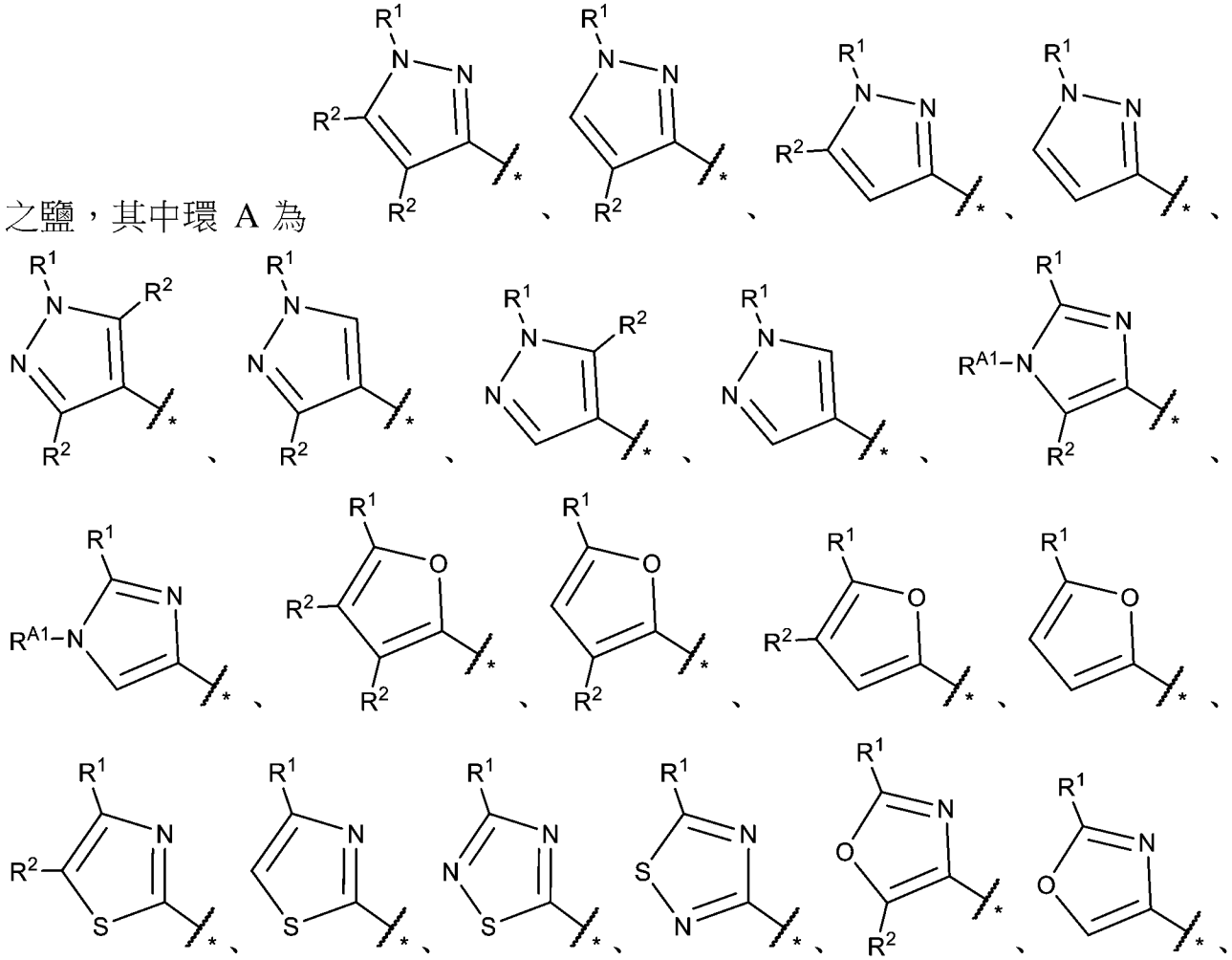
 (I-b)。

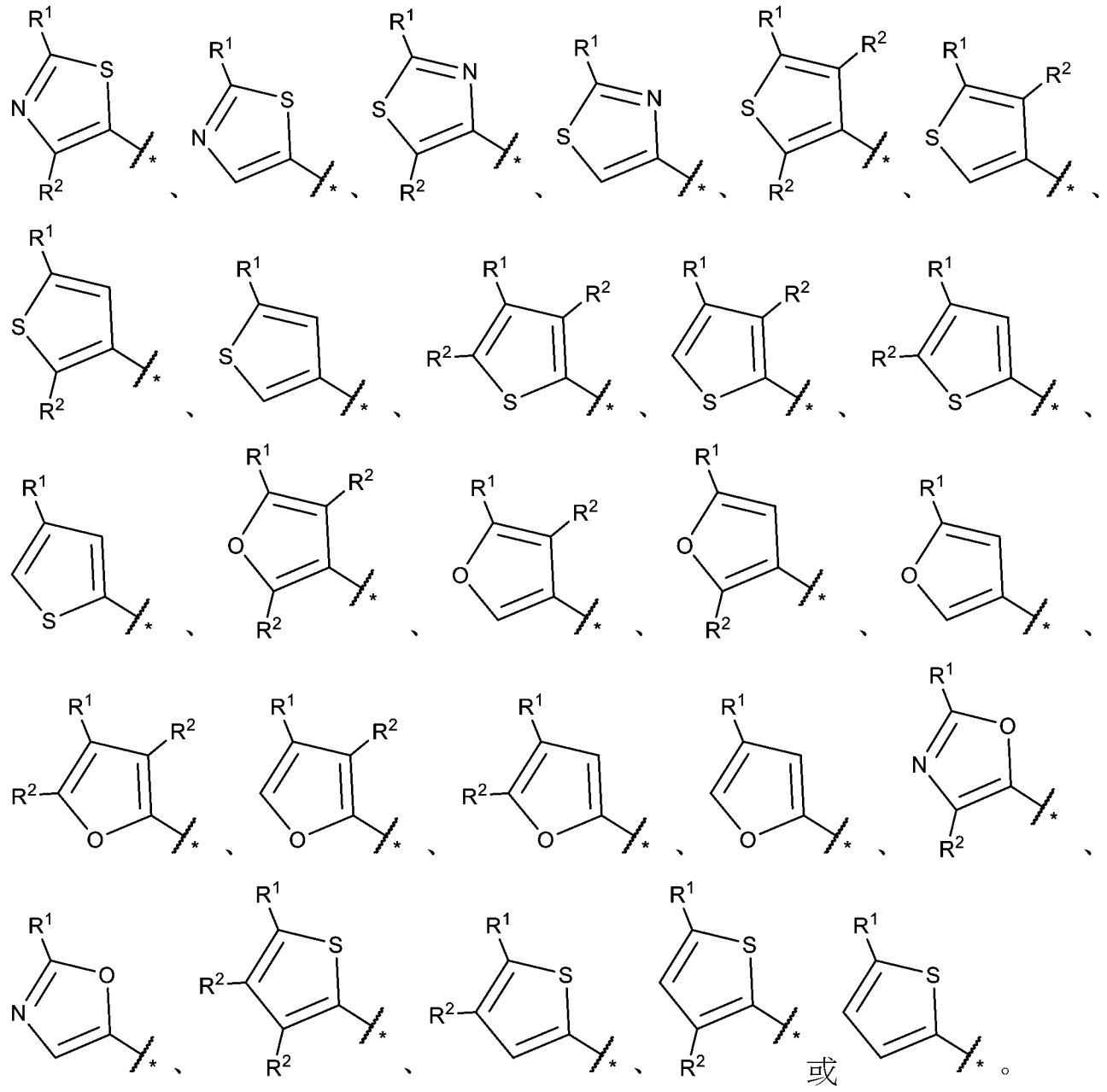
【0188】 B9. 如實施例 B1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式(I)化合物為式(I-c)化合物：



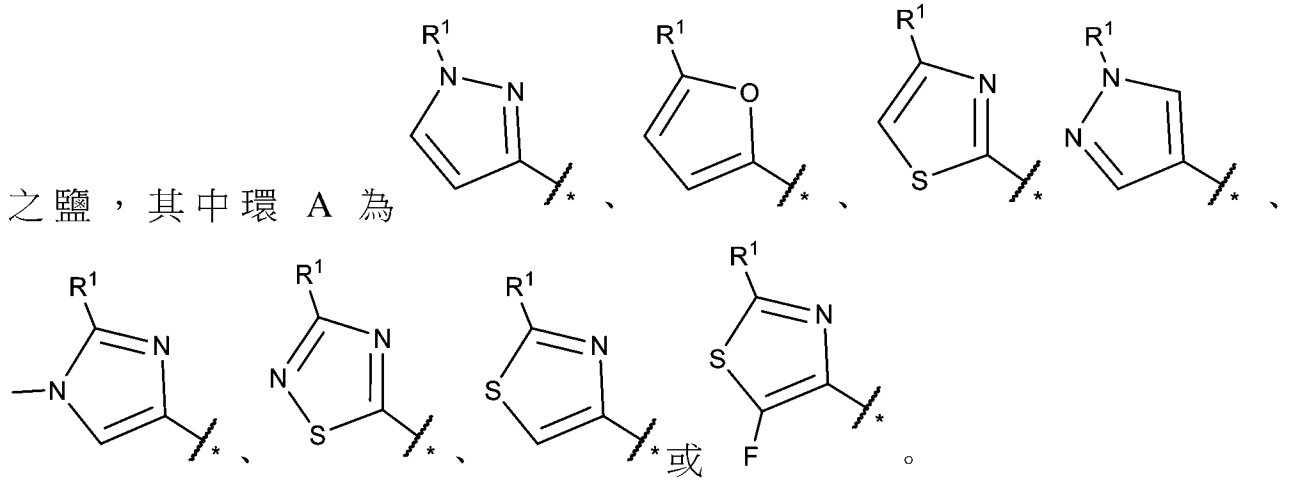
(I-c)。

【0189】 B10. 如實施例B1至B9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A為  。

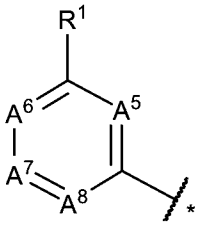
【0190】 B11. 如實施例B1至B10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A為 

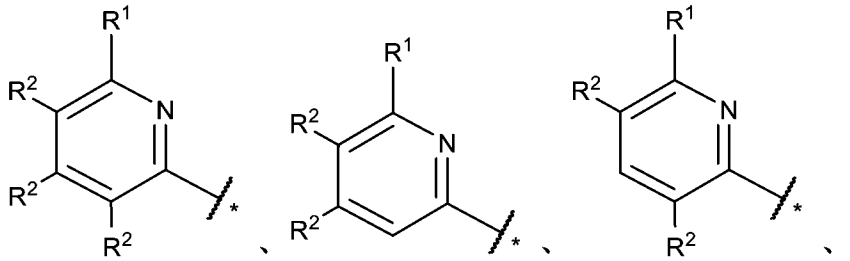
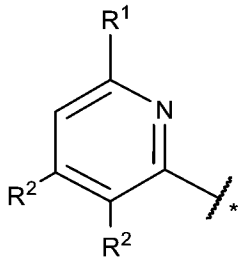
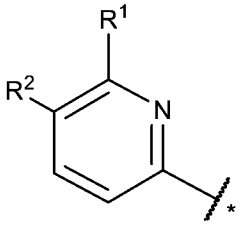
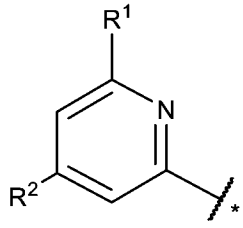
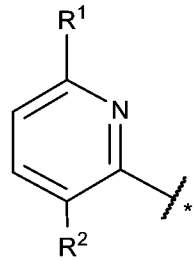
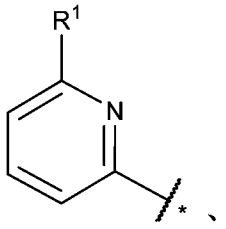
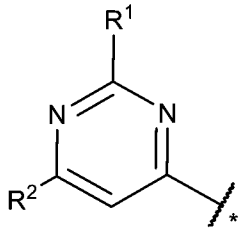
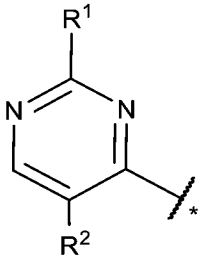
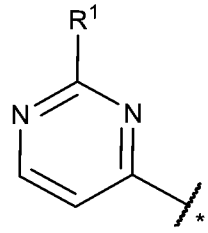
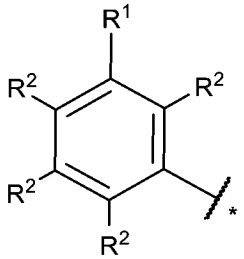
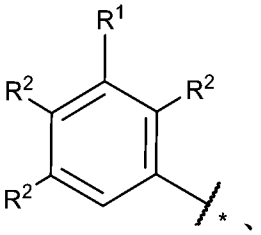
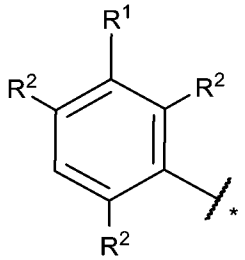
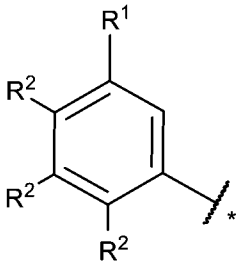
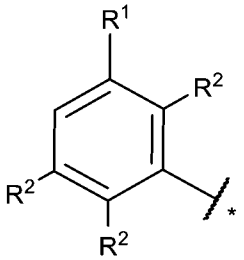
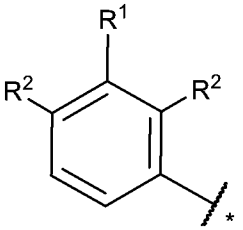
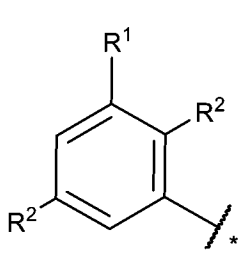
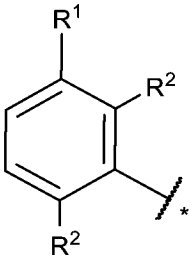
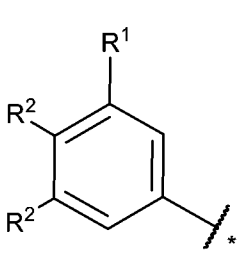
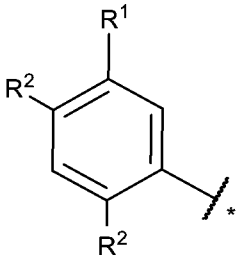
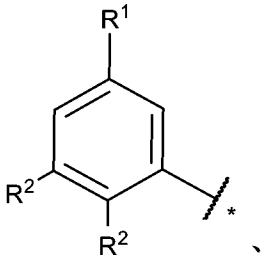


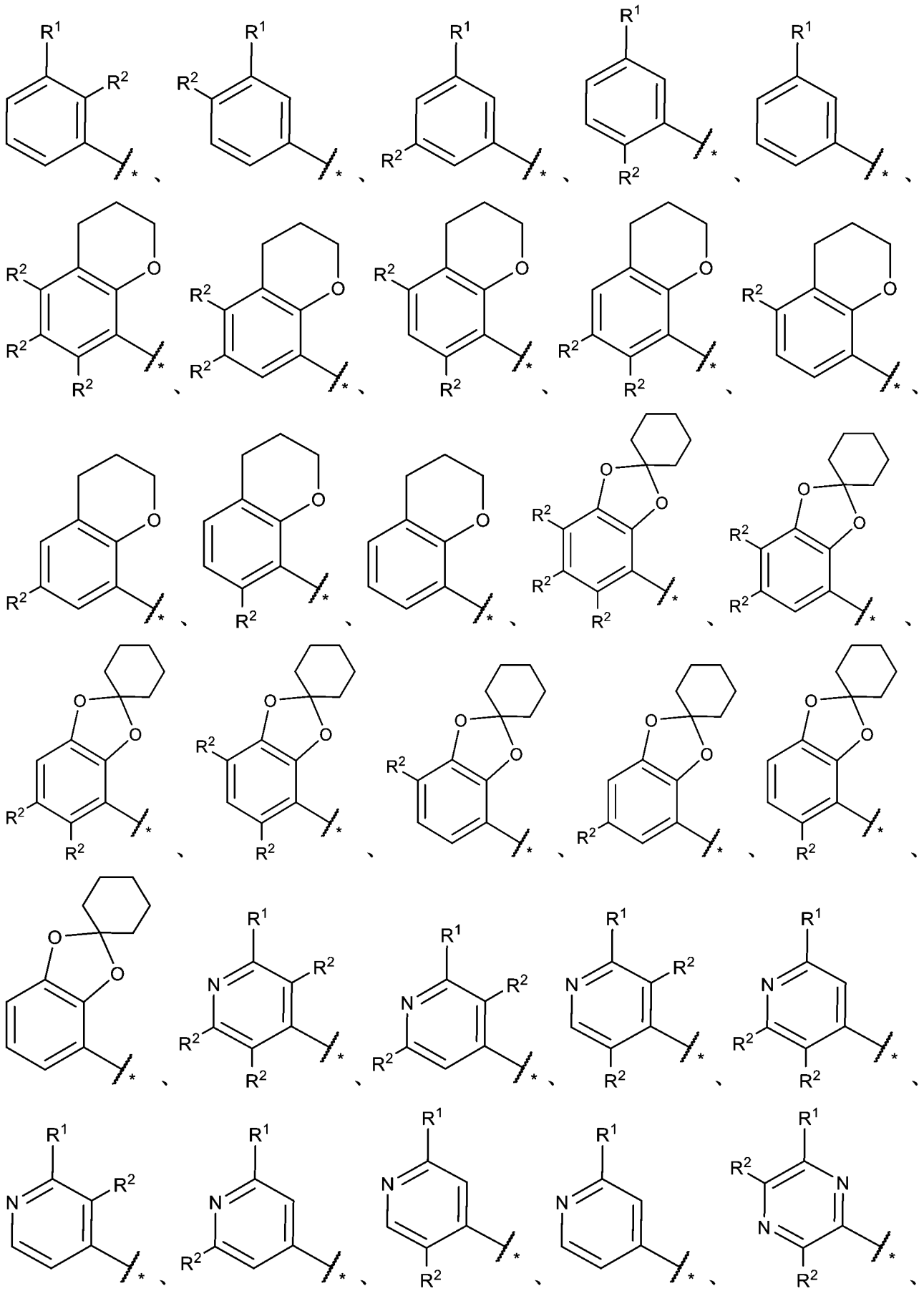
【0191】 B12. 如實施例 B1 至 B11 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 為

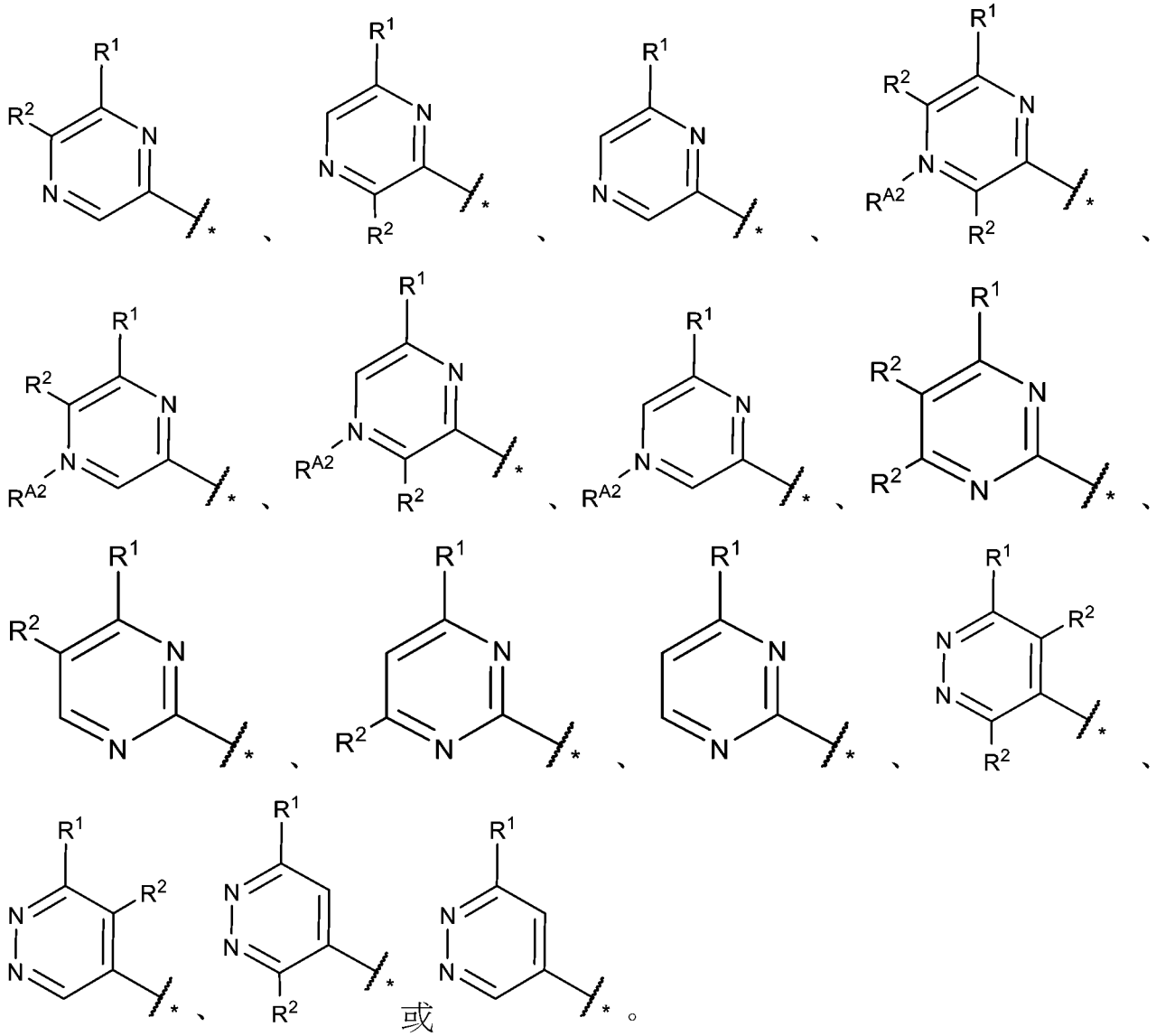


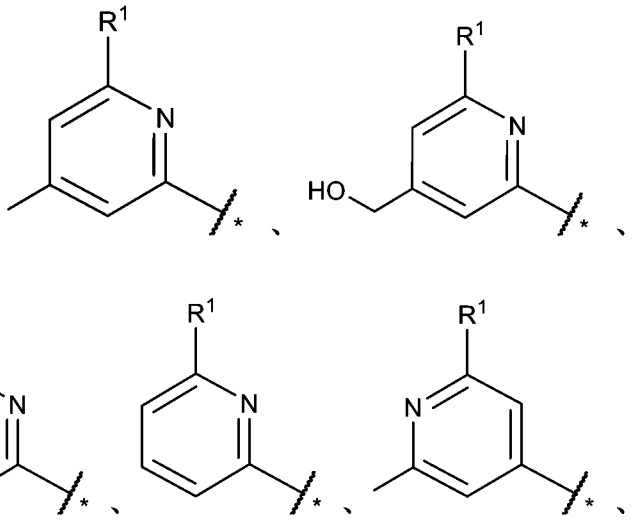
【0192】 B13. 如實施例B1至B9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之

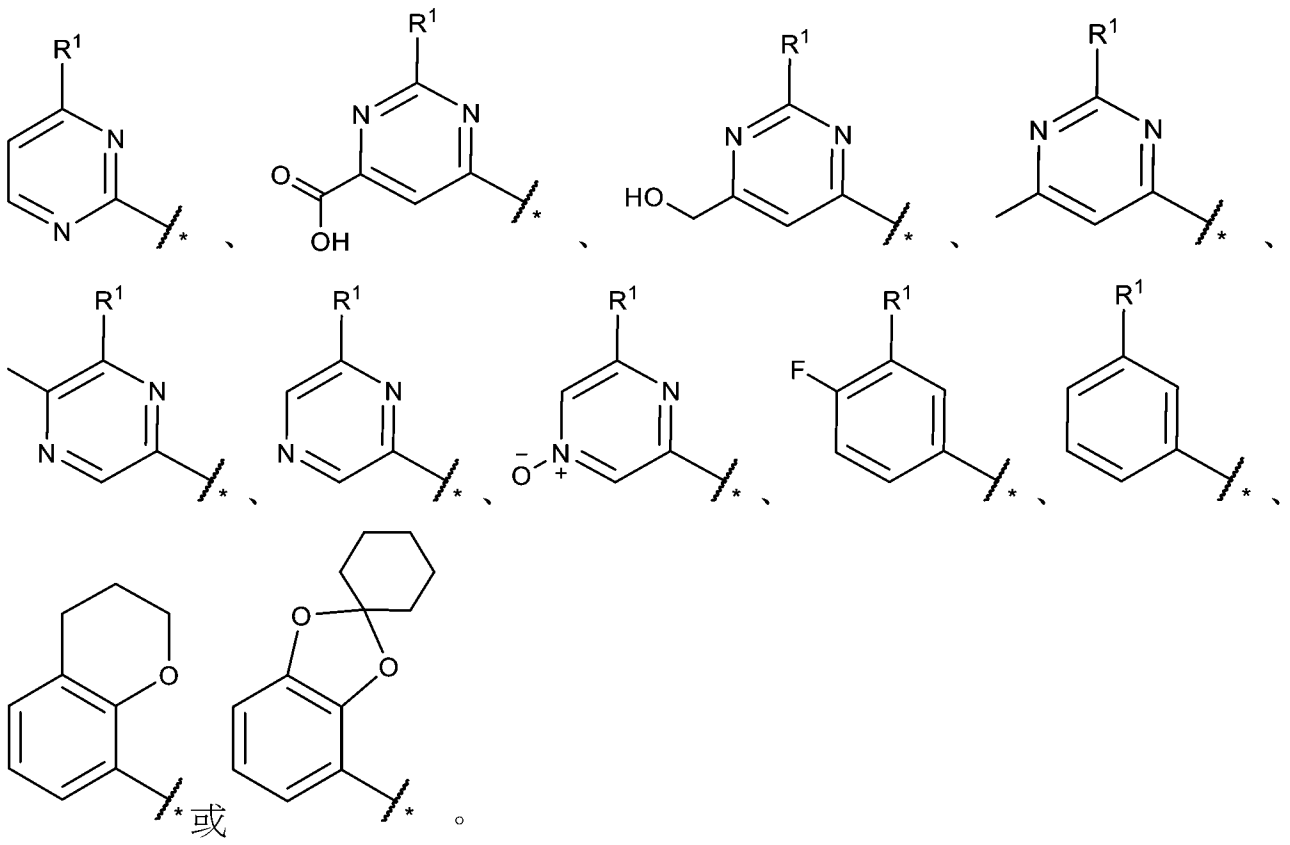
鹽，其中環 A 為  。

【0193】 B14. 如實施例 B1 至 B9 及 B13 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 為  、、、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、



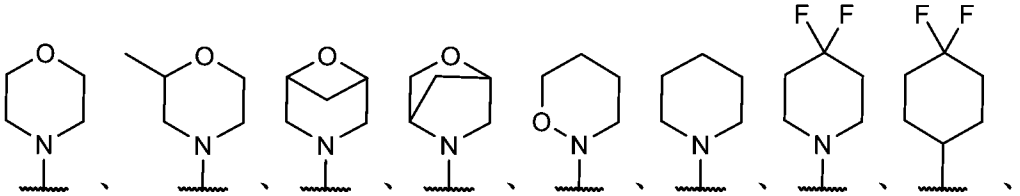


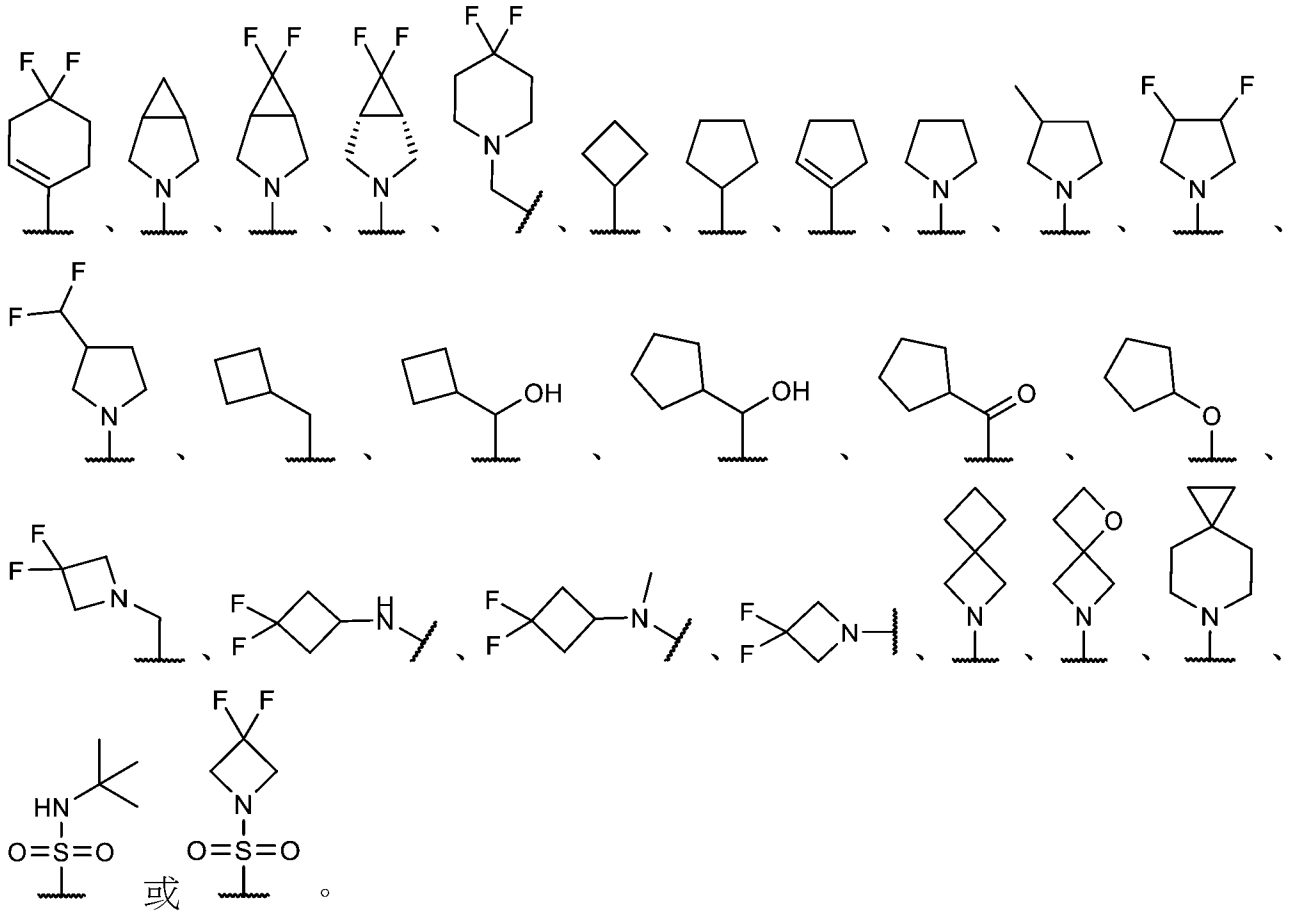
【0194】 B15. 如實施例 B1 至 B9 及 B13 至 B14 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 為 

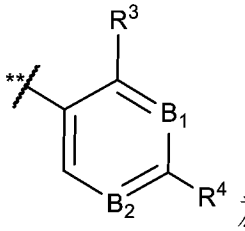
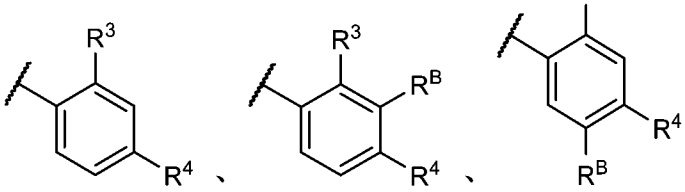


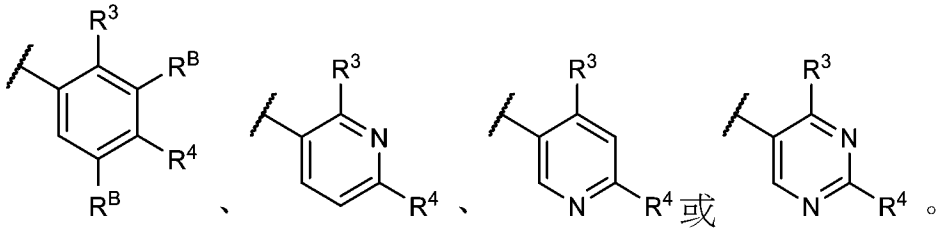
【0195】 B16. 如實施例 B1 至 B15 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為 C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{3-10}環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$或$-S(O)_2R^{a16}$，

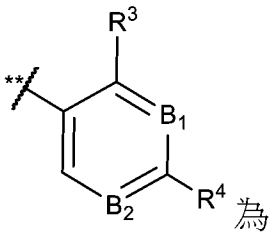
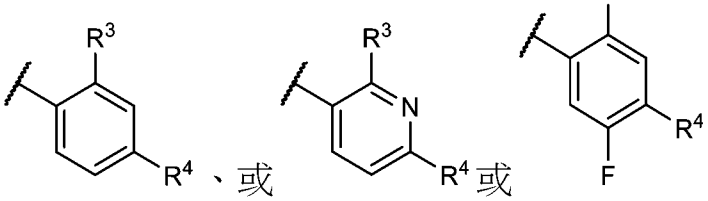
其中 R^1 之該 C_1-C_6烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、側氧基、氰基、C_{3-10}環烷基及視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；其中 R^1 之該 C_{3-6}環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；其中 R^1 之該 C_{3-10}環烯基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；且其中 R^1 之該 3 員至 10 員雜環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素、C_{1-6}烷基及 C_{1-6}鹵烷基組成之群的取代基取代。

【0196】 B17. 如實施例 B1 至 B16 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為 



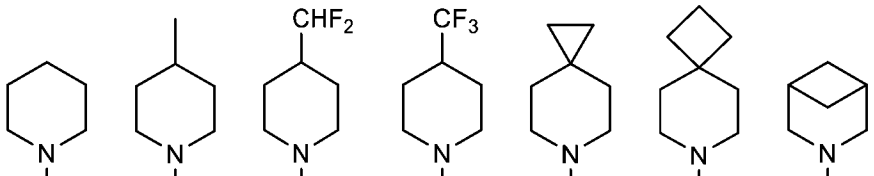
【0197】 B18. 如實施例 B1 至 B17 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該環  為 



【0198】 B19. 如實施例 B1 至 B18 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該環  為 

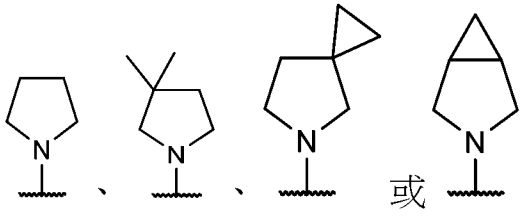
【0199】 B20. 如實施例 B1 至 B19 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受

之鹽，其中 R^3 為六氫吡啶基，其中該六氫吡啶基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基形成螺環或稠合雙環系統，或其中該六氫吡啶基視情況經 C_{1-2} 伸烷基取代以形成橋聯六氫吡啶基環系統，其中該六氫吡啶基或由該 C_{3-10} 環烷基、該 3 員至 10 員雜環烷基或該 C_{1-2} 伸烷基與該六氫吡啶基形成之該螺環、稠合或橋聯雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 鹵烷基組成之群的取代基取代。

【0200】 B21. 如實施例 B1 至 B20 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為 

、 、 、 、 、 、 或 。

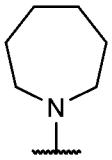
【0201】 B22. 如實施例 B1 至 B19 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為吡咯啶基，其中該吡咯啶基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該吡咯啶基形成螺環或稠合雙環系統，或其中該吡咯啶基視情況經 C_{1-2} 伸烷基取代以形成橋聯吡咯啶基環系統，其中該吡咯啶基或由該 C_{3-10} 環烷基、該 3 員至 10 員雜環烷基或該 C_{1-2} 伸烷基與該吡咯啶基形成之該螺環、稠合或橋聯雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 鹵烷基組成之群的取代基取代。

【0202】 B23. 如實施例 B1 至 B19 及 B22 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為 

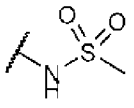
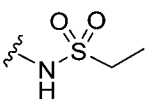
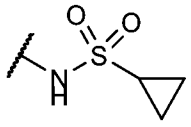
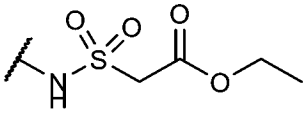
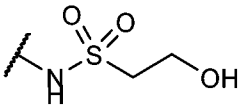
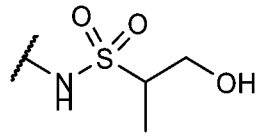
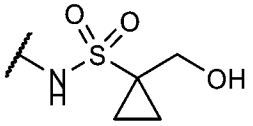
、 、 或 。

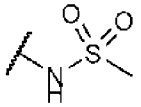
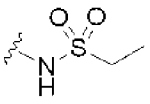
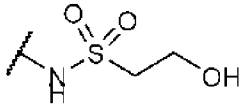
【0203】 B24. 如實施例 B1 至 B19 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為氮雜環庚烷基，該氮雜環庚烷基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至

10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該氮雜環庚烷基形成螺環或稠合雙環系統，或其中該氮雜環庚烷基視情況經 C_{1-2} 伸烷基取代以形成橋聯氮雜環庚烷基環系統，其中該氮雜環庚烷基或由該 C_{3-10} 環烷基、該 3 員至 10 員雜環烷基或該 C_{1-2} 伸烷基與該氮雜環庚烷基形成之該螺環、稠合或橋聯雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 鹵烷基組成之群的取代基取代。

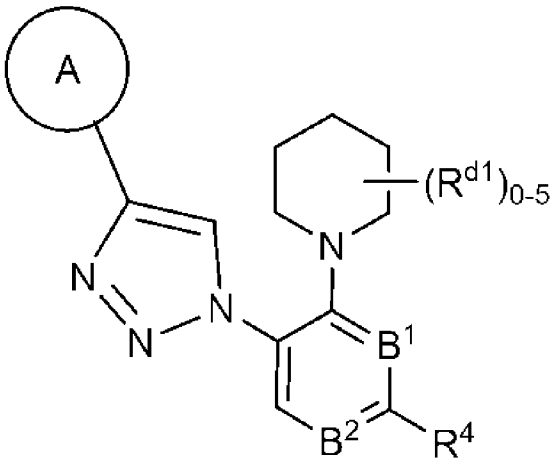
【0204】 B25. 如實施例 B1 至 B19 及 B24 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為  。

【0205】 B26. 如實施例 B1 至 B25 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為氫、鹵基或-$NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$。

【0206】 B27. 如實施例 B1 至 B26 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 H、Br、  、  、  、  、  、  或  。

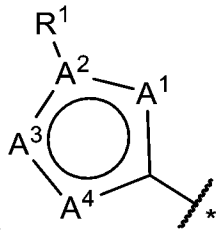
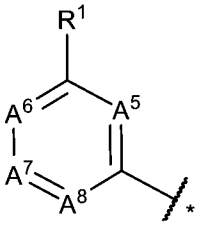
【0207】 B28. 如實施例 B1 至 B27 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為  、  或  。

【0208】 B29. 一種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(III)，

其中：

環 A 為  或  ，其中

A^1、A^3 及 A^4 中之一者、兩者或三者獨立地為 N、NR^a、O 或 S，且 A^1、A^3 及 A^4 中之其餘一者或兩者若存在則獨立地為 CH 或 CR^2，其中 R^{A1} 為 H 或 C_{1-3} 烷基；

A^2 為 N 或 C；

A^5 至 A^8 獨立地為 CH、CR^2、N 或 NR^{A2}，其中 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之至少兩者為 CH 或 CR^2，且 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之其餘一者或兩者若存在則為 N 或 NR^{A2}，其中 R^{A2} 為=O；

其中「*」指示與 V 之連接點；

B^1 及 B^2 各自獨立地為 N、CH 或 CR^B，其中 R^B 為鹵素；

R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基、C_{3-10} 環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$ 或 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$，

其中 R^1 之該 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、側氧基、氰基、C_{3-10} 環烷基及視情況經一或多個鹵基取代之

3 員至 10 員雜環烷基；其中 R^1 之該 C_{3-6} 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；其中 R^1 之該 C_{3-10} 環烯基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；且其中 R^1 之該 3 員至 10 員雜環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素、C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群的取代基取代；R^{a1} 至 R^{a20} 各自獨立地為氫、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、C_{3-10} 環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、3 員至 10 員雜環烯基、C_{6-14} 芳基或 5 員至 12 員雜芳基，其各自視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、氰基、-OH、-O(C_{1-6} 烷基)、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、-S(C_{1-6} 烷基)、=$CR^{1a1}R^{1a2}$ 及視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-O(C_{1-6} 烷基)組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基，其中 R^{1a1} 及 R^{1a2} 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；或

R^{a14} 及 R^{a15} 與其所連接之氮一起形成視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；

每一 R^2 獨立地為鹵素、C_{1-3} 烷基、C_{3-5} 環烷基、氰基、C_{1-3} 烷基氧基、C_{3-5} 環烷基氧基、羥基或 $NR^{b1}R^{b2}$，其中 R^2 之該 C_{1-3} 烷基視情況經一或多個選自由-OH 及側氧基組成之群的取代基取代，且其中 R^{b1} 及 R^{b2} 獨立地視情況經 C_1-C_3 烷基取代，或 R^{b1} 及 R^{b2} 與其所連接之氮一起形成 3 員至 6 員環；或

R^1 及 A^5 之該 R^2 與其所連接之碳原子一起形成 C_3-C_6 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基；

其中每一 R^{d1} 獨立地選自由 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 鹵烷基組成之群；或其中兩個 R^{d1} 一起形成 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基形成螺環或稠合雙環系統；或其中兩個 R^{d1} 一起形成 C_{1-2} 伸烷基，其中該 C_{1-2} 伸烷基形成橋聯六氫吡啶基環系統，

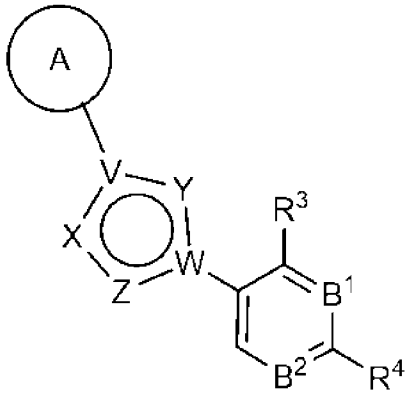
其中由該 C_{3-10} 環烷基、該 3 員至 10 員雜環烷基或該 C_{1-2} 伸烷基與該六氫吡啶基形成之該螺環、稠合或橋聯雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基

及 C_1-C_3 鹵烷基組成之群的取代基取代；

R^4 為 H、鹵基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$ 或視情況經一或多個獨立地選自由鹵基及-OH 組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基；且

R^{c1} 至 R^{c13} 各自獨立地為氫、C_{3-10} 環烷基或 C_{1-6} 烷基，其中 R^{c1} 至 R^{c13} 之每一 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-C(O)-O-C_1-C_3 烷基組成之群的取代基取代，且其中每一 C_{3-10} 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_6 伸烷基-OH 組成之群的取代基取代。

【0209】 B30. 一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(II)，

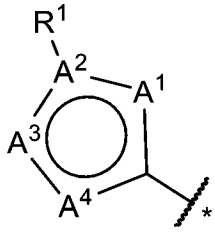
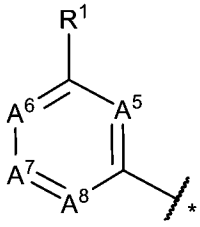
其中：

X 及 Z 獨立地為 O、N 或 CH；

Y 為 NH 或 CH；

V 及 W 獨立地為 N 或 C；

其中 X 及 Z 中之至少一者為 N 或 Y 為 NH；

環 A 為  或  ，其中

A^1、A^3 及 A^4 中之一者或兩者獨立地為 N、O 或 S，且 A^1、A^3 及 A^4 中之其餘一

者或兩者獨立地為 CH 或 CR^2；

A^2 為 N 或 C；

A^5 至 A^8 獨立地為 CH、CR^2 或 N，其中 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之至少兩者為 CH 或 CR^2，且 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之其餘一者或兩者若存在則為 N；

其中「*」指示與 V 之連接點；

B^1 及 B^2 各自獨立地為 N 或 CH；

R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基、3 員至 10 員雜環烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$ 或 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$，

其中 R^1 之該 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、氰基、C_{3-10} 環烷基及視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；其中 R^1 之該 C_{3-6} 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；且其中 R^1 之該 3 員至 10 員雜環烷基視情況經一或多個鹵素取代；

R^{a1} 至 R^{a20} 各自獨立地為氫、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、C_{3-10} 環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、3 員至 10 員雜環烯基、C_{6-14} 芳基或 5 員至 12 員雜芳基，其各自視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、氰基、-OH、$-O(C_{1-6}$ 烷基)、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、$-S(C_{1-6}$ 烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$ 及視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及 $-O(C_{1-6}$ 烷基)組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基，其中 R^{1a1} 及 R^{1a2} 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；

或 R^{a14} 及 R^{a15} 與其所連接之氮一起形成視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；

每一 R^2 獨立地為鹵素、C_{1-3} 烷基、C_{3-5} 環烷基、氰基、C_{1-3} 烷基氧基、C_{3-5} 環烷基氧基、羥基或 $NR^{b1}R^{b2}$，其中 R^{b1} 及 R^{b2} 獨立地視情況經 C_1-C_3 烷基取代，或

R^{b1} 及 R^{b2} 與其所連接之氮一起形成 3 員至 6 員環；或

R^1 及 A^5 之該 R^2 與其所連接之碳原子一起形成 C_3-C_6 環烷基或 3 員至 6 員雜環烷基；

R^3 為六氫吡啶基、吡咯啶基或氮雜環庚烷基，其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成螺環或稠合雙環系統，且

其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基、該氮雜環庚烷基或由該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成之該螺環或稠合雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 鹵烷基組成之群的取代基取代；

R^4 為氫、鹵基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N{=}S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$ 或視情況經一或多個獨立地選自由鹵基及-OH 組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基；且

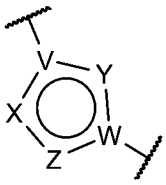
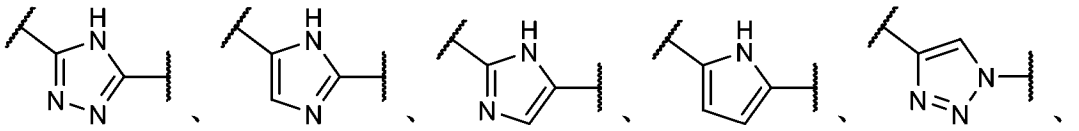
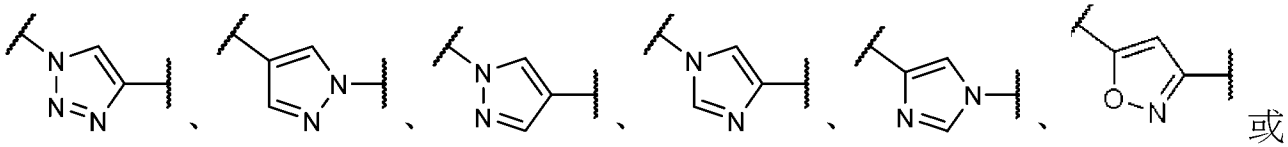
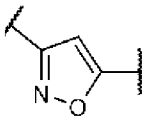
R^{c1} 至 R^{c13} 各自獨立地為氫、C_{3-10} 環烷基或 C_{1-6} 烷基，其中 R^{c1} 至 R^{c13} 之每一 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-C(O)-O-C_1-C_3 烷基組成之群的取代基取代。

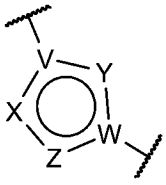
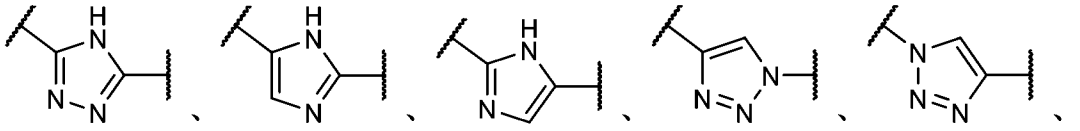
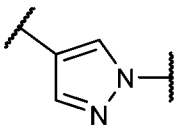
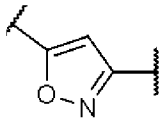
【0210】 B31. 如實施例 B30 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 為 N。

【0211】 B32. 如實施例 B30 或 B31 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Z 為 N。

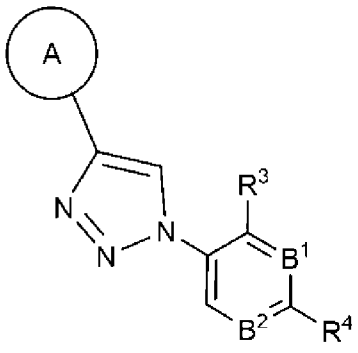
【0212】 B33. 如實施例B30至B32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Y 為 NH。

【0213】 B34. 如實施例 B30 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該環

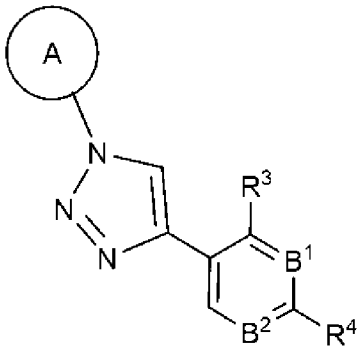

為 


。

【0214】 B35. 如實施例 B30 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該環 
為 

或 
。

【0215】 B36. 如實施例 B30 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式(II)化合物為式(II-a)化合物：

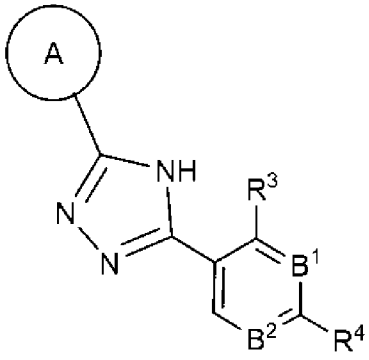

(II-a)。

【0216】 B37. 如實施例 B30 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式(II)化合物為式(II-b)化合物：

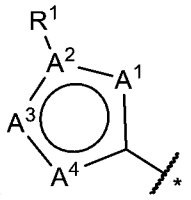


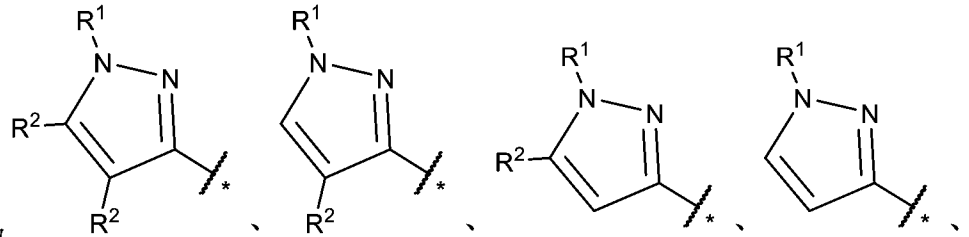
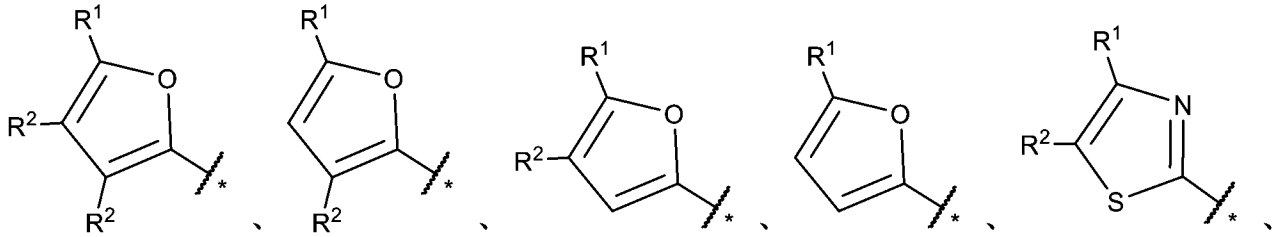
(II-b)。

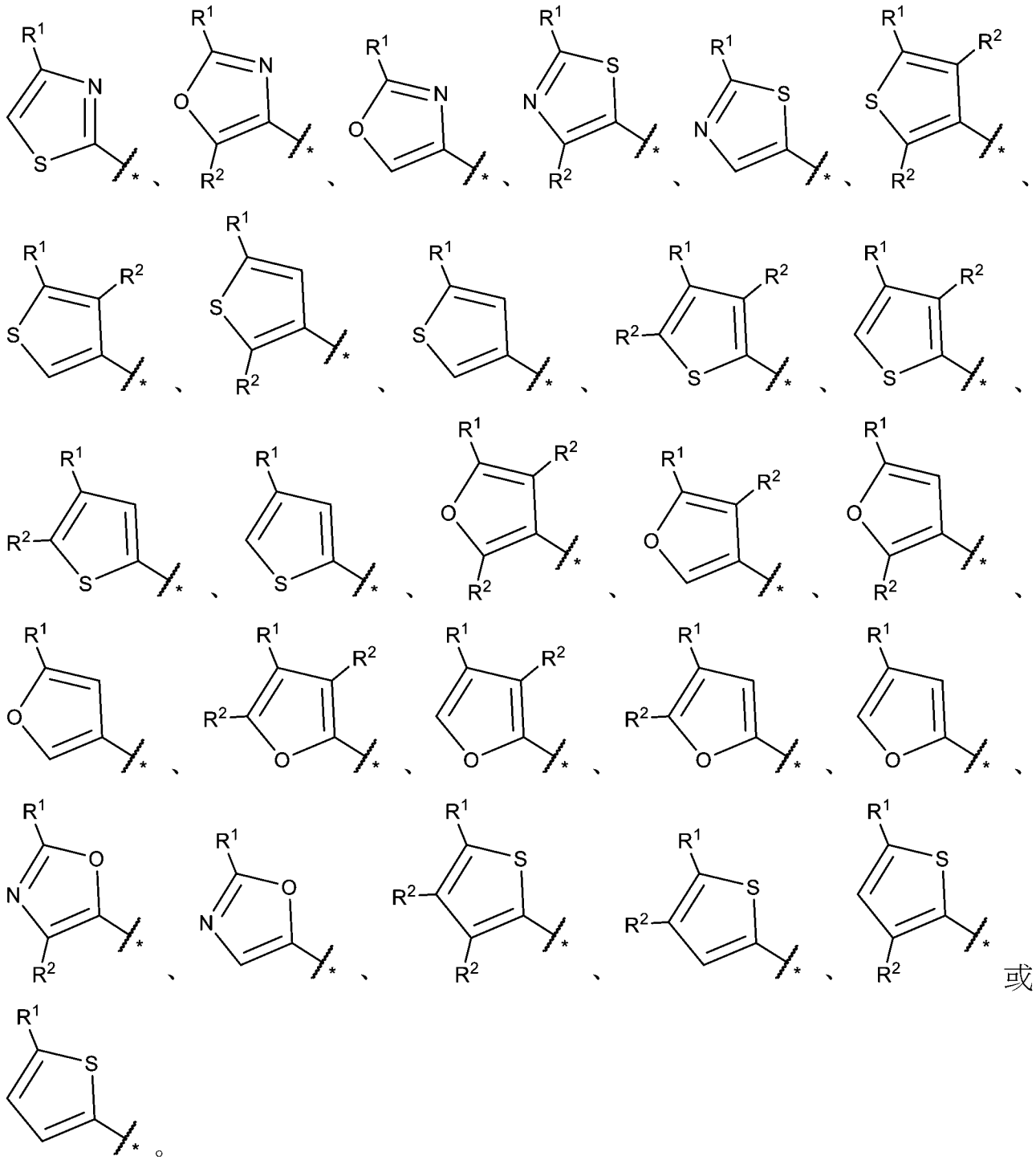
【0217】 B38. 如實施例 B30 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式(II)化合物為式(II-c)化合物：

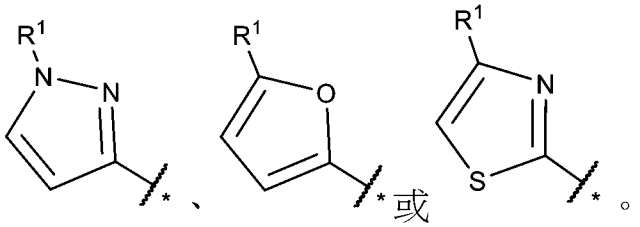


(II-c)。

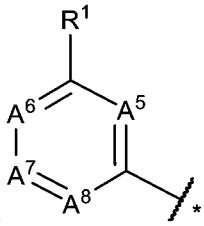
【0218】 B39. 如實施例B30至B38中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 為  。

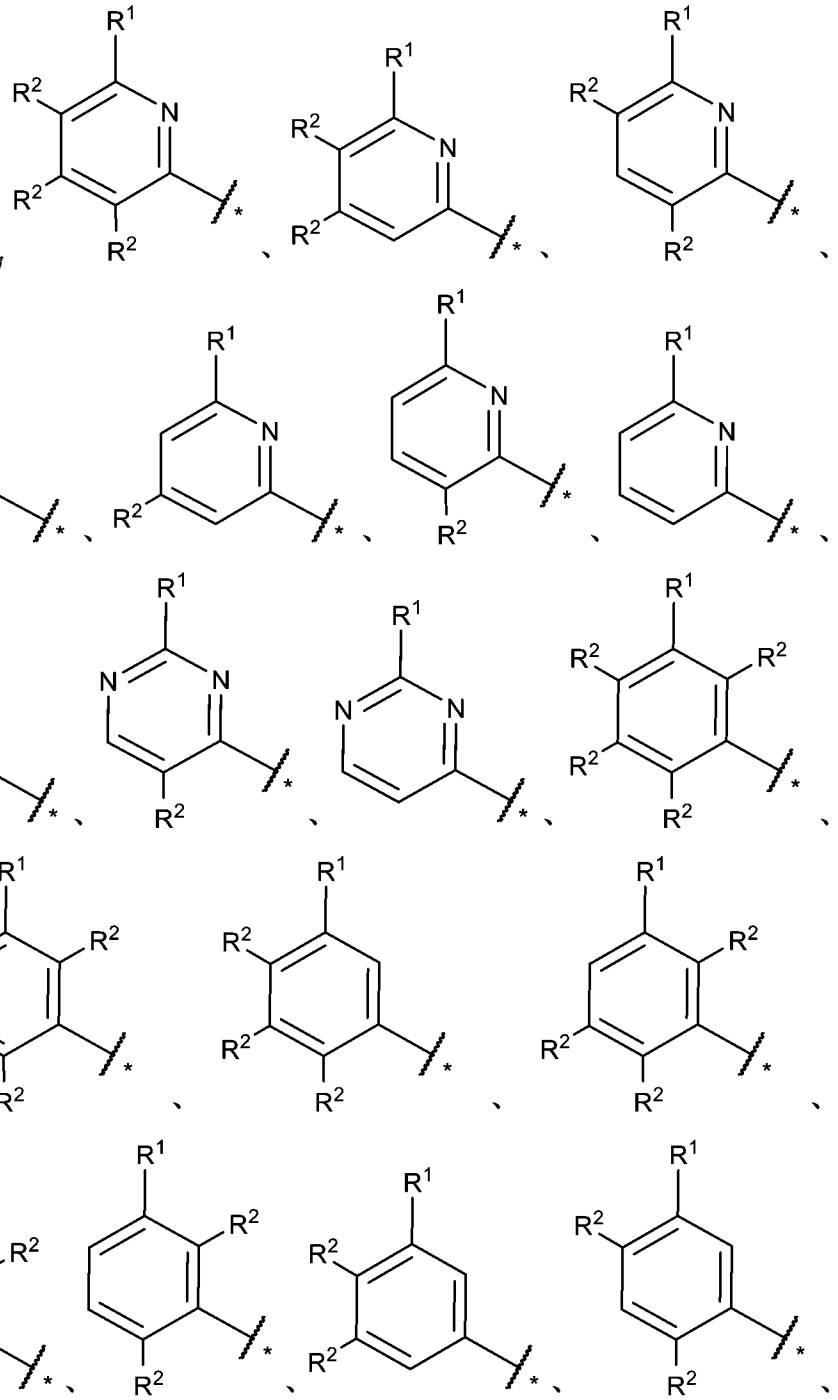
【0219】 B40. 如實施例B30至B39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 為  、  、

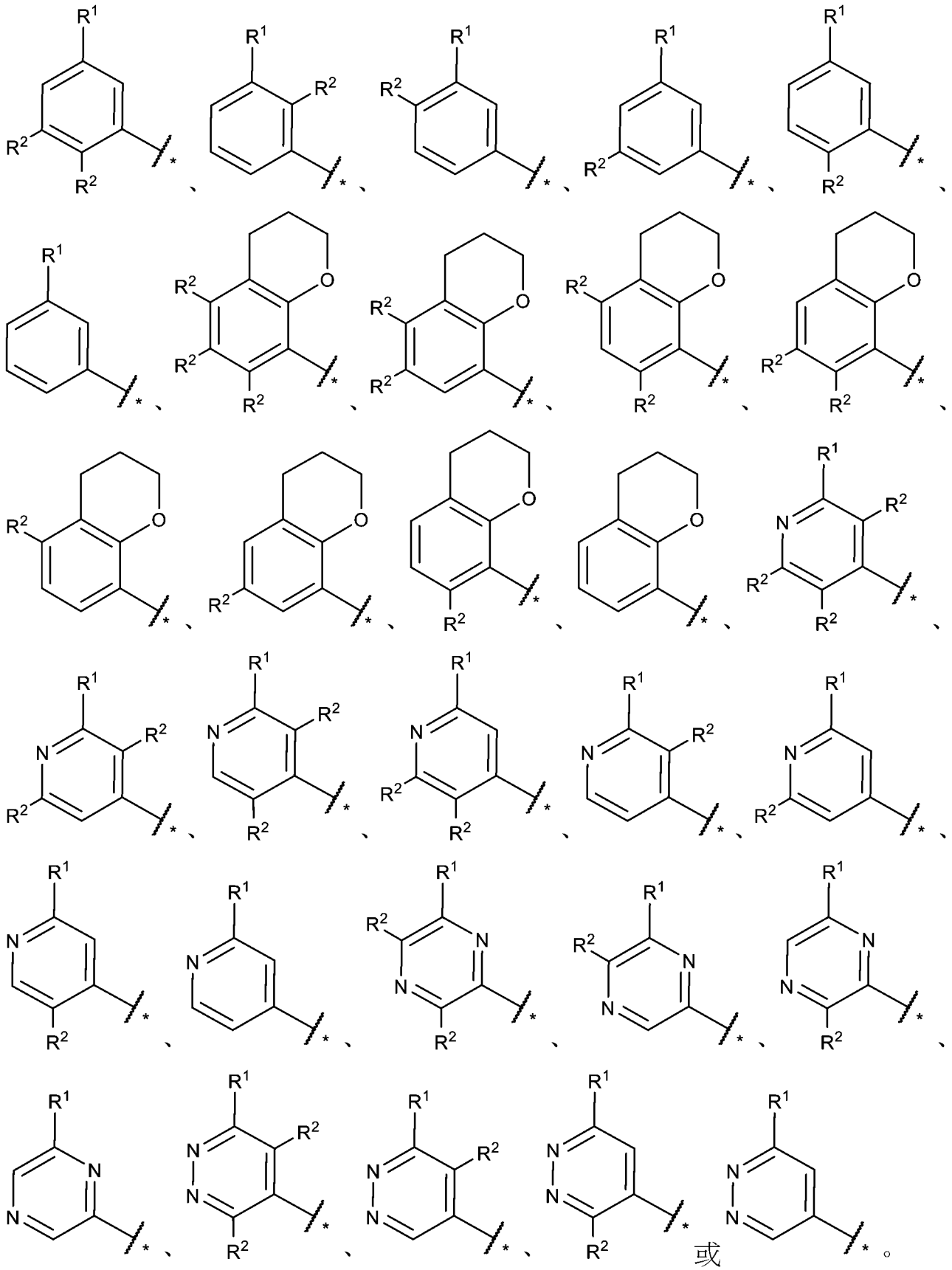


【0220】 B41. 如實施例B30至B40中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 為  。

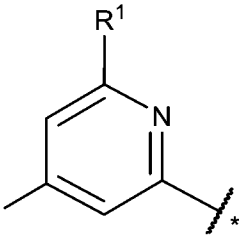
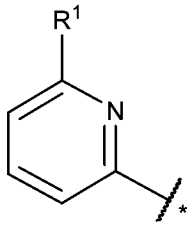
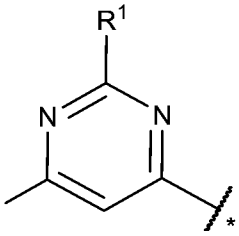
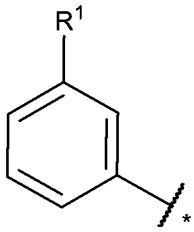
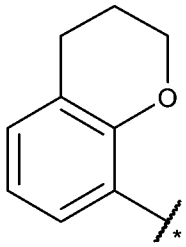
【0221】 B42. 如實施例B30至B38中任一項之化合物或其醫藥學上可接受

之鹽，其中環 A 為  。

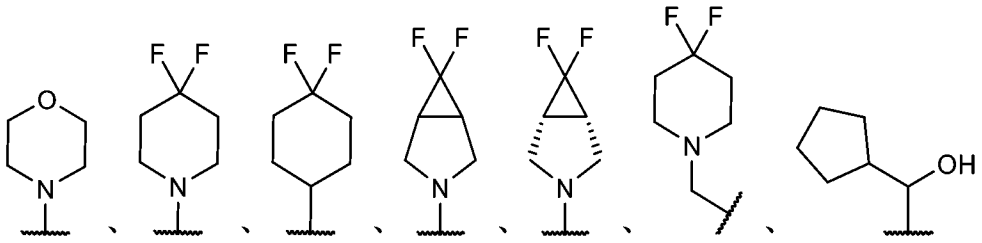
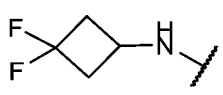
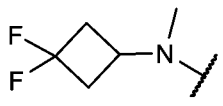
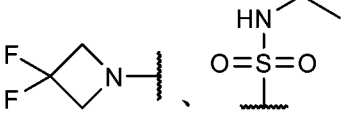
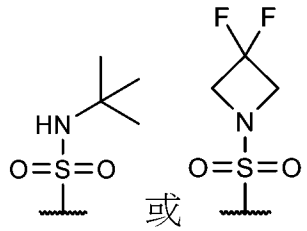
【0222】 B43. 如實施例 B30 至 B38 及 B42 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 為 



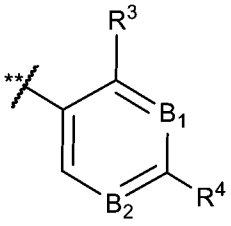
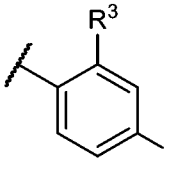
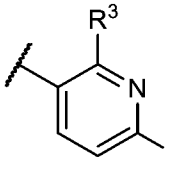
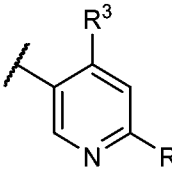
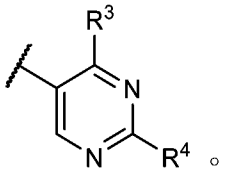
【0223】 B44. 如實施例 B30 至 B38 及 B42 至 B43 中任一項之化合物或其

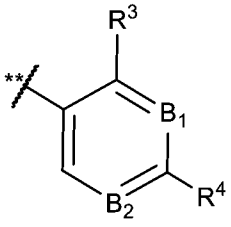
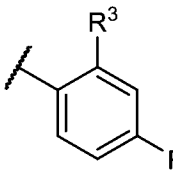
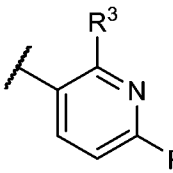
醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 為  、  、  、  或  。

【0224】 B45. 如實施例B30至B44中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基、3 員至 10 員雜環烷基、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 或 $-S(O)_2R^{a16}$，其中 R^1 之該 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、氰基、C_{3-10} 環烷基及視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；其中 R^1 之該 C_{3-6} 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；且其中 R^1 之該 3 員至 10 員雜環烷基視情況經一或多個鹵素取代。

【0225】 B46. 如實施例B30至B45中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為  、  、  、  或  。

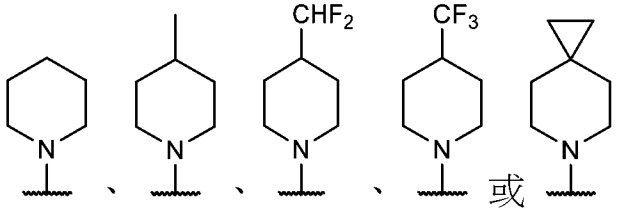
【0226】 B47. 如實施例B30至B46中任一項之化合物或其醫藥學上可接受

之鹽，其中該環  為  、  、  或  。

【0227】 B48. 如實施例B30至B47中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該環  為  或  。

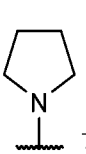
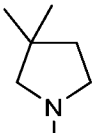
【0228】 B49. 如實施例B30至B48中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為六氫吡啶基，其中該六氫吡啶基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基形成螺環或稠合雙環系統，且

其中該六氫吡啶基或由該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基形成之該螺環或稠合雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 鹵烷基組成之群的取代基取代。

【0229】 B50. 如實施例B30至B49中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為  。

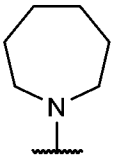
【0230】 B51. 如實施例B30至B48中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為吡咯啶基，其中該吡咯啶基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該吡咯啶基形成螺環或稠合雙環系統，且

其中該吡咯啶基或由該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該吡咯啶基形成之該螺環或稠合雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 鹵烷基組成之群的取代基取代。

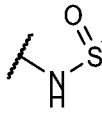
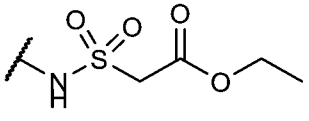
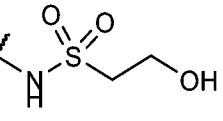
【0231】 B52. 如實施例 B30 至 B48 及 B51 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為  或  。

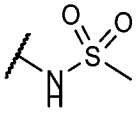
【0232】 B53. 如實施例B30至B48中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為氮雜環庚烷基，其中該氮雜環庚烷基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該氮雜環庚烷基形成螺環或稠合雙環系統，且

其中該氮雜環庚烷基或由該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該氮雜環庚烷基形成之該螺環或稠合雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 鹵烷基組成之群的取代基取代。

【0233】 B54. 如實施例 B30 至 B48 及 B53 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為  。

【0234】 B55. 如實施例B30至B54中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為氫、鹵基或-$NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$。

【0235】 B56. 如實施例B30至B55中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為 H、Br、  、  或  。

【0236】 B57. 如實施例B30至B56中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為  。

【0237】 B58. 如實施例 B1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物選自由**表 1** 化合物組成之群。

【0238】 B59. 一種醫藥組合物，其包含如實施例 B1 至 B58 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0239】 B60. 一種抑制 KIF18A 之方法，其包括使細胞與有效量的如實施例 B1 至 B58 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 B59 之醫藥組合物接觸。

【0240】 B61. 一種治療有需要之受試者的由 KIF18A 介導之疾病或疾患之方法，其包括向該受試者投與治療有效量的如實施例 B1 至 B58 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 B59 之醫藥組合物。

【0241】 B62. 一種治療有需要之受試者之癌症的方法，其包括向該受試者投與治療有效量的如實施例 B1 至 B58 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例 B59 之醫藥組合物。

【0242】 B63. 如實施例 B62 之方法，其中該癌症選自由以下組成之群：癌；肛門癌、膀胱癌、乳癌、結腸癌、小腸癌、闌尾癌、腎癌、腎盂癌、輸尿管癌、尿路上皮癌、肝癌、肺癌、胸膜癌、食管癌、頭頸癌、鼻咽癌、口咽癌、下咽癌、口腔癌、喉癌、膽道癌、膽囊癌、卵巢癌、睪丸癌、生殖細胞癌、子宮癌、胰臟癌、胃癌、子宮頸癌、甲狀腺癌、前列腺癌、唾液腺癌或皮膚癌；淋巴樣譜系之造血腫瘤；骨髓樣譜系之造血腫瘤；任何譜系之造血腫瘤；骨髓瘤；間質起源之腫瘤，包括肉瘤；中樞及外周神經系統之腫瘤；神經內分泌起源之腫瘤；內分泌起源之腫瘤；小細胞腫瘤；未知原發灶腫瘤；其他腫瘤，包含視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、精原細胞瘤、畸形癌、骨肉瘤；及其他癌症相關之病症，該等病症為癌症存在或進展之結果。

實例

【0243】 提供以下實例以說明但不限制本文所提供之組合物、用途及方法。使用上文所闡述之一般方法來製備化合物。

縮寫：

BSA：牛血清白蛋白

DMF：二甲基甲醯胺

ESI MS：電噴霧質譜

HPLC：高效液相層析

IC_{50}：50%抑制性濃度

Ms：甲磺醯基

MsCl：甲磺醯氯

NBS：N-溴琥珀醯亞胺

NCS：N-氯琥珀醯亞胺

NMP：N-甲基吡咯啶酮

NMR：核磁共振

PE：石油醚

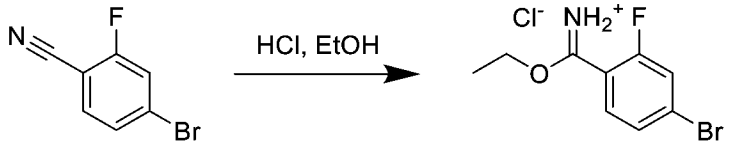
TBAF：四-正丁基氟化銨

THF：四氫呋喃

TFA：三氟乙酸

中間體之合成

4-溴-2-氟苯甲亞胺酸乙基酯鹽酸鹽(I01.01)之合成



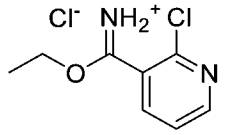
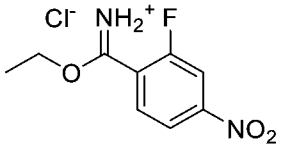
I01.01

【0244】 使 HCl 氣體在 15 psi 下鼓泡 2 h 穿過 4-溴-4-氟-苯甲腈(1.0 g, 5.0

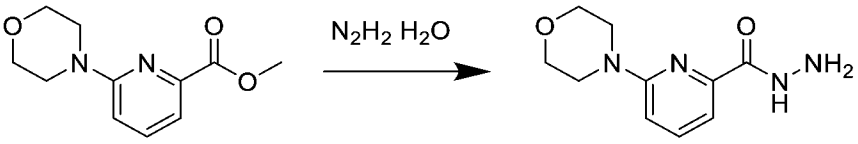
mmol)、CH_2Cl_2 (20 mL)及 EtOH (10 mL)之 0°C混合物。將混合物在 0°C下攪拌 2 h，接著在 20°C下攪拌 12 h 並濃縮，提供 1.2 g 4-溴-2-氟苯甲亞胺酸乙基酯鹽酸鹽(I01.01)。

【0245】　表 2 中之亞胺酸酯係以與 I01.01 相同之方式自相應腈製備。

表 2.

名稱	結構	腈
I01.02		2-氯-3-氰基吡啶
I01.03		2-氟-4-硝基-苯甲腈

6-嗎啉基吡啶甲醯肼(I02.01)之合成

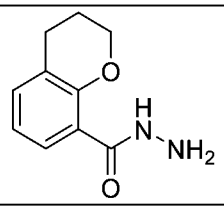


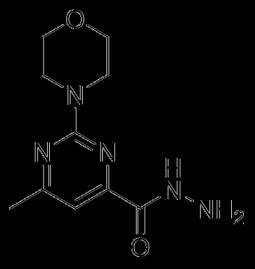
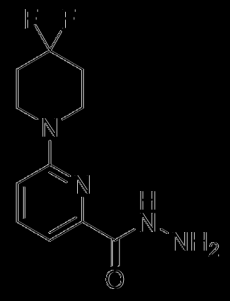
I02.01

【0246】　將 6-嗎啉基吡啶-2-甲酸甲基酯(4.0 g, 18 mmol)、EtOH (20 mL)及水合肼(3.1 mL, 63 mmol)之混合物在 80°C下攪拌 6 h。使混合物冷卻至 0°C且使其靜置 1 h。過濾所得沈澱物，用 EtOH (3 × 2 mL)洗滌且在真空下乾燥，提供 3.0 g 6-嗎啉基吡啶甲醯肼(I02.01)。^{1}H NMR (DMSO-d^6, 400 MHz) δ 9.65 (s, 1H), 7.75-7.60 (m, 1H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.49 (br s, 2H), 3.80-3.63 (m, 4H), 3.60-3.49 (m, 4H)。

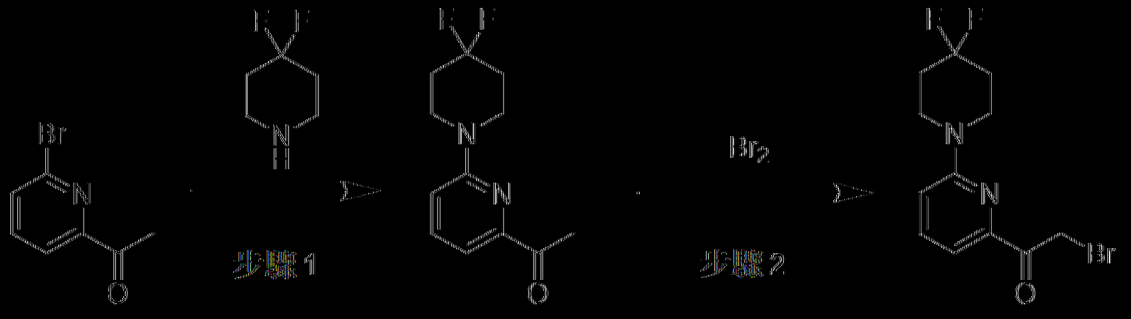
【0247】　表 3 中之化合物係以與 I02.01 相同之方式自相應甲基酯製備。

表 3.

名稱	結構
I02.02	

名稱	結構	名稱	結構
102.03		102.04	

2-溴-1-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)乙-1-酮(103.02)之合成



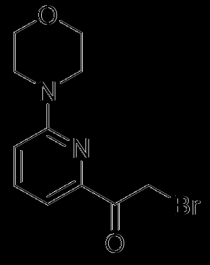
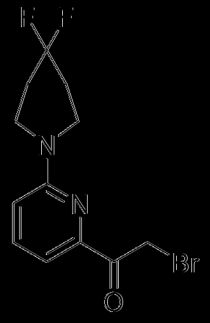
103.01　　103.02

[0248]　步驟 1. 將 1-(6-溴-2-吡啶基)乙酮(2.0 g, 10 mmol)、DMF (20 mL)、K_2CO_3 (2.7 g, 20 mmol)及 4,4-二氟六氫吡啶鹽酸鹽(1.6 g, 10 mmol)之混合物在 130°C 下攪拌 12 h。將混合物傾倒至 30 mL H_2O 中，且用 EtOAc (2×20 mL)萃取。將萃取物合併，用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 1.6 g 1-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)乙-1-酮(103.01)。

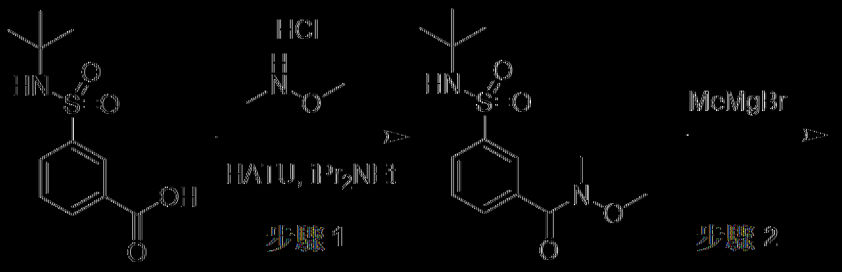
[0249]　步驟 2. 將 Br_2 (0.31 mL, 6.0 mmol)添加至 103.01 (1.6 g, 6.7 mmol)、HBr (12 mL)及二噁烷(6 mL)中。將混合物在 60°C 下攪拌 12 h。添加 $NaHSO_3$ 水溶液(10 mL)，且添加 Na_2CO_3 以使 pH 達到 7，且將混合物與 30 mL 水合併並用 EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc 於 PE 中)、之後反相 HPLC (C18，30%-70% MeCN 於 H_2O 與 0.1%甲酸中)進行純化，提供 0.54 g 2-溴-1-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)乙-1-酮(103.02)。

[0250] 表4中之化合物係以與103.02相同之方式自相應酮製備。

表4。

名稱	結構		名稱	結構
103.03			103.10	

3-(2-溴乙醯基)-N-(第三丁基)苯磺醯胺(103.06)之合成。



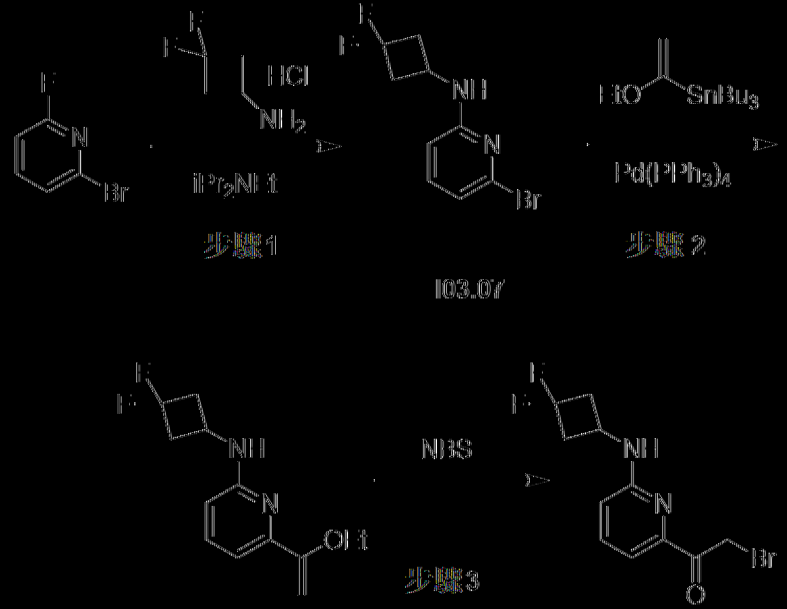
[0251] 步驟1. 將3-(第三丁基胺磺醯基)苯甲酸(2.0 g, 7.8 mmol)、DMF (20 mL)、HATU (4.5 g, 12 mmol)及 iPr_2NEt (5.4 mL, 31 mmol)之混合物在20°C下攪拌0.5 h。添加N-甲氧基甲胺鹽酸鹽(1.1 g, 11 mmol)，且將混合物在20°C下攪拌12 h並與EtOAc (30 mL)合併且用 H_2O (15 mL × 2)及鹽水(15 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮且藉由二氧化矽層析(0-50% EtOAc/PE)進行純化，提供3-(第三丁基胺磺醯基)-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺(103.04, 2.1 g)。^1H NMR: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 8.24 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.25 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H),

7.55 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.65 (br s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.24 (s, 9H)。

[0252] 步驟 2. 向 I03.04 (1.0 g, 3.3 mmol)、THF (15 mL)之 0°C混合物中添加 MeMgBr (3 M, 3.3 mL)。將混合物在 20°C下攪拌 5 h，且在 0°C下添加飽和 NH4Cl (20 mL)。添加 EtOAc (40 mL)，且分離有機相，用鹽水(15 mL)洗滌，經 Na2SO4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-30% EtOAc/PE)進行純化，提供 3-乙醯基-N-第三丁基苯磺醯胺(I03.05, 0.75 g)。1H NMR: (CDCl3, 400 MHz) δ ppm 8.51-8.41 (m, 1 H), 8.18-8.04 (m, 2H), 7.67-7.56 (m, 1H), 4.72 (s, 1 H) 2.66 (s, 3 H) 1.26 (s, 9 H)。

[0253] 步驟 3. 向 I03.05 (0.5 g, 2.0 mmol)與 THF (15 mL)之混合物中添加苯基三甲基過溴化銨(0.77 g, 2.1 mmol)，且將混合物在 20°C下攪拌 12 h。過濾混合物，且將濾液濃縮並藉由二氧化矽層析(0-40% EtOAc/PE)進行純化，提供 3-(2-溴乙醯基)-N-第三丁基苯磺醯胺(I03.06, 0.55 g)。1H NMR (CDCl3, 400 MHz) δ ppm 8.49 (s, 1 H) 8.16 (br t, J= 9.19 Hz, 2 H) 7.66 (t, J= 7.82 Hz, 1 H) 4.85 (br s, 1 H) 4.47 (s, 2 H) 1.26 (s, 9 H)。

2-溴-1-[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-吡啶基]乙酮(I03.09)之合成

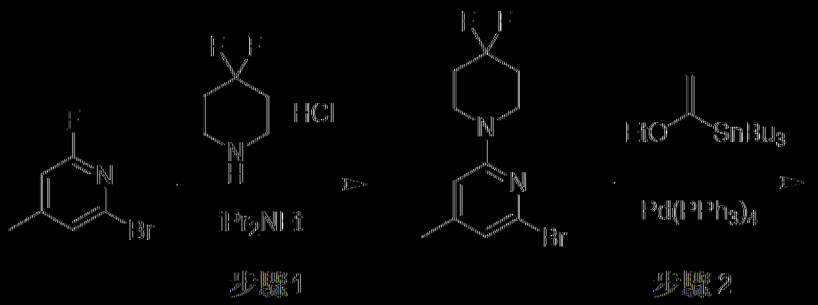


【0254】 **步驟 1**. 將 3,3-二氟環丁胺鹽酸鹽(4.9 g, 34 mmol)、iPrOH (15 mL)、iPr_2NEt (5.9 mL, 34 mmol)及 2-溴-6-氟-吡啶(2.0 g, 11 mmol)之混合物在 90°C下攪拌 12 h，傾倒至水(10 mL)中且用 EtOAc (2 × 10 mL)萃取。將有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，且藉由二氧化矽層析(10%-50% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 6-溴-N-(3,3-二氟環丁基)吡啶-2-胺(I03.07, 1.6 g)。

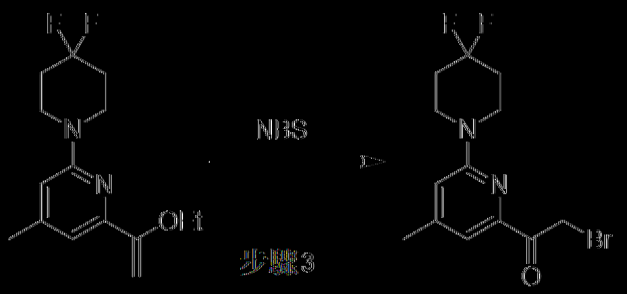
【0255】 **步驟 2**. 將 **I03.07** (0.60 g, 2.3 mmol)及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(1.2 mL, 3.4 mmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物、CsF (0.69 mg, 4.6 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (0.13 g, 0.11 mmol)在 130°C下攪拌 2 h。向反應混合物中添加 KF (0.4 g)於水(50 mL)中之溶液，且將混合物在 20°C下攪拌 0.5 h。將混合物用 EtOAc (10 mL)稀釋，用鹽水(10 mL × 2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(10%-50% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 N-(3,3-二氟環丁基)-6-(1-乙氧基乙烯基)吡啶-2-胺(I03.08, 0.55 g)。

【0256】 **步驟 3**. 向 I03.08 (0.55 g, 2.2 mmol)、THF (5 mL)及 H_2O (2 mL)之混合物中添加NBS (0.31 g, 1.7 mmol)。將混合物在20°C下攪拌2 h，傾倒至水(10 mL)中，且用 EtOAc (2 × 10 mL)萃取。將有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，且藉由二氧化矽層析(10%-50% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 2-溴-1-[6-[(3,3-二氟環丁基)胺基]-2-吡啶基]乙酮(I03.09, 0.25 g)。

2-溴-1-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)乙-1-酮(I03.13)之合成



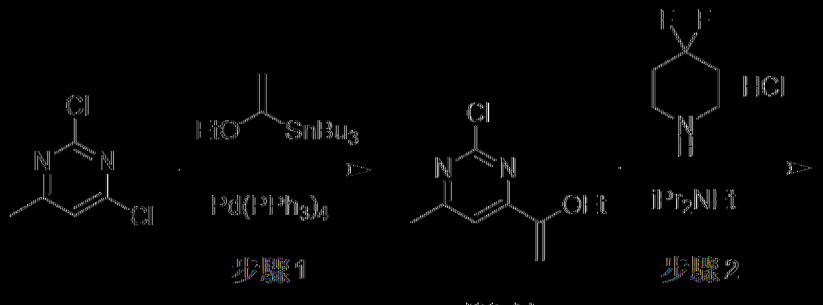
103.11



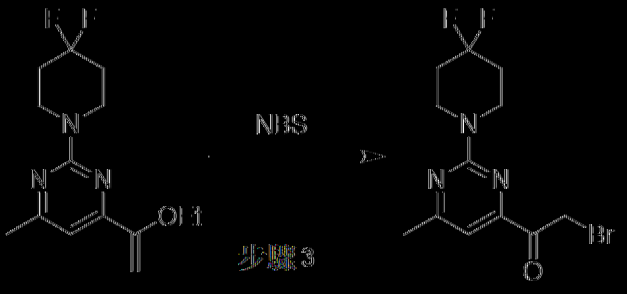
103.12 103.13

[0257] 103.13 係以與 103.09 相同之方式，藉由用 4,4-二氟六氫吡啶鹽酸鹽替代 3,3-二氟環丁胺鹽酸鹽且用 2-溴-4-甲基-6-氟-吡啶替代 2-溴-6-氟-吡啶來製備。

2-溴-1-(2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)乙-1-酮(103.16)之合成



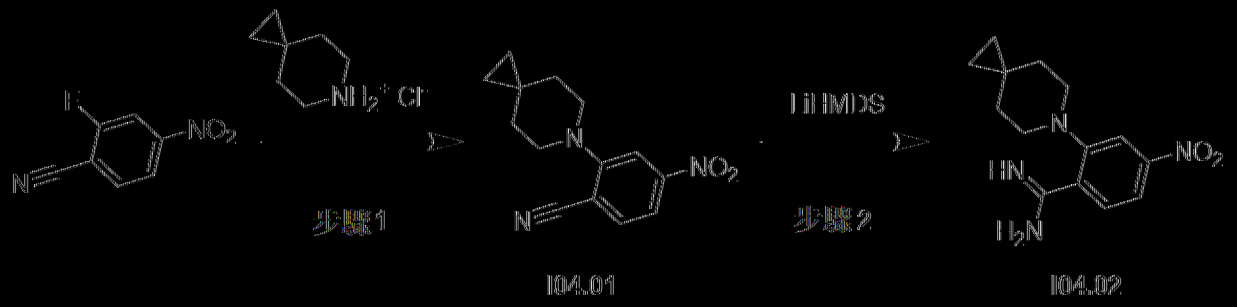
103.14



103.15 103.16

[0258] 103.16 係以與 103.09 相同之方式，藉由用 2,6-二氯-4-甲基嘧啶替代 2-溴-6-氟-吡啶，且藉由改變如上文方案中所指示之反應順序來製備。

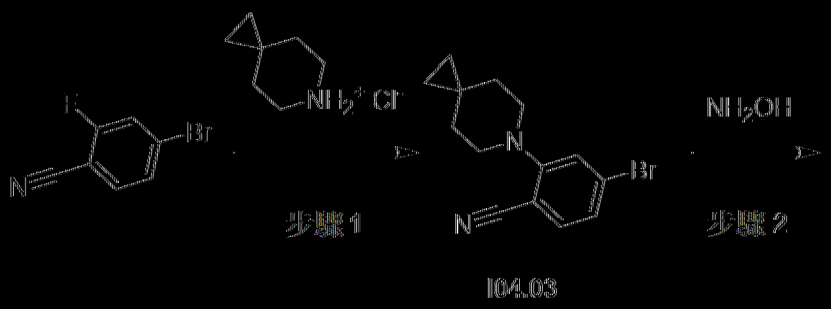
4-硝基-2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯甲腈(104.02)之合成

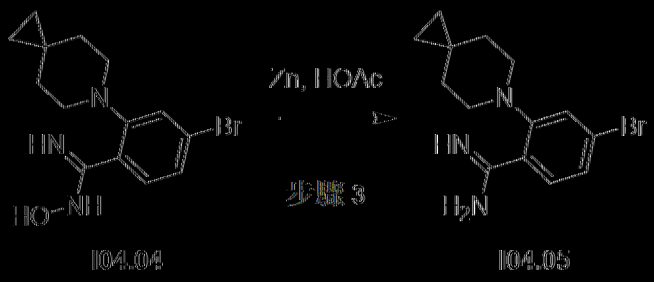


[0259] 步驟 1. 將 2-氟-4-硝基苯甲腈(5.0 g, 30 mmol)、DMF (30 mL)、K_2CO_3 (8.3 g, 60 mmol)及 6-氮雜螺[2.5]辛烷鹽酸鹽(4.4 g, 30 mmol)之混合物在 120°C 下攪拌 12 h。將混合物傾倒至 H_2O (80 mL)中，用 EtOAc (2 × 100 mL)萃取，且將合併的萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且與 MeOH (25 mL) 一起研磨 0.5 h，提供 6.8 g 4-硝基-2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯甲腈(104.01)。^{1}H NMR (DMSO-d^6, 400 MHz) ppm δ 8.04 - 7.92 (m, 1 H), 7.86 - 7.73 (m, 2 H), 3.36 - 3.28 (m, 4 H), 1.58 - 1.47 (m, 4 H), 0.37 (s, 4 H)。

[0260] 步驟 2. 向 104.01 (6.5 g, 25 mmol)與 THF (60 mL)之混合物中添加 1 M LiHMDS (130 mL, 130 mmol)。將混合物在 20°C 下攪拌 12 h，且以維持內部溫度低於 30°C之速率添加 2 M HCl (40 mL)。將混合物部分濃縮，且接著用 EtOAc 洗滌，且藉由緩慢添加飽和 $NaHCO_3$ (30 mL)將 pH 調整至 8。收集所得有機相並濃縮，提供 1.7 g 4-硝基-2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯甲脒(104.02)。

4-溴-2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯甲脒(104.05)之合成。





[0261] 步驟 1. 將 6-氮雜螺[2.5]辛烷鹽酸鹽(2.7 g, 18 mmol)、iPr_2NEt (13 mL, 75 mmol)、DMSO (30 mL)及 4-溴-2-氟-苯甲腈(3.0 g, 15 mmol)之混合物在 140°C 下攪拌 12，傾倒至水(100 mL)中，且用 EtOAc (2 × 10 mL)萃取。將有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4乾燥，濃縮，且藉由急速二氧化矽層析(0-20% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-4-溴-苯甲腈(104.03, 4.0 g)。

[0262] 步驟 2. 將 104.03 (4.0 g, 14 mmol)、羥胺(50%於 H_2O 中，1.8 g, 28 mmol)、EtOH (40 mL)之混合物在 100°C 下攪拌 12 h，傾倒至水(150 mL)中，且用 EtOAc (2 × 150 mL)萃取。將有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4乾燥，濃縮，且與 CH_2Cl_2 (20 mL) 一起在 20°C 下研磨 0.5 h，提供 2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-4-溴-N-羥基-苯甲脒(104.04, 3.0 g)。

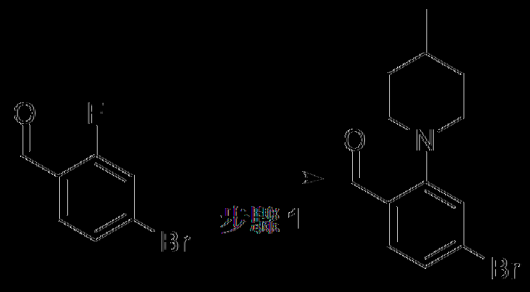
[0263] 步驟 3. 使 104.04 (3.0 g, 9.3 mmol)、Zn (6.1 g, 93 mmol)、HOAc (30 mL)之脫氣混合物脫氣，在 N_2氣氛下在 80°C 下攪拌 0.5 小時。使混合物冷卻，經由矽藻土墊過濾，且傾倒至水(50 mL)中，用 EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4乾燥，濃縮，且與 10:1 EtOAc/PE 一起在 20°C 下研磨 30 min，提供 2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-4-溴-苯甲脒(104.05, 2.1 g)。

4-溴-2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯甲醯胺(104.06)之合成

104.03 104.06

[0264] 在 5°C 下向 104.03 (2.2 g, 7.6 mmol)與 CH_2Cl_2 (30 mL)之混合物中添加 DIBAL-H (1 M, 11 mL)，接著將混合物在 N_2 氣氛下在 5°C 下攪拌 2 h。向混合物中緩慢添加 HCl 水溶液(2 N, 10 mL)，且接著將混合物傾倒至飽和 Na_2CO_3 (50 mL)中。用 CH_2Cl_2 (2 × 50 mL)萃取所得混合物，且將合併的萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-50% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 4-溴-2-(6-氧雜螺[2.5]辛-6-基)苯甲醛(104.06, 1.5 g，91%純度)。

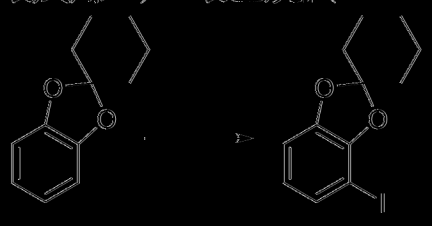
4-溴-2-(4-甲基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯甲醛(104.08)之合成



104.08

[0265] 將 4-溴-2-氟苯甲醛(2.0 g, 10 mmol)、4-甲基六氫吡啶(1.0 mL, 10 mmol)、DMF (40 mL)、K_2CO_3 (4 g, 30 mmol)之混合物在 100°C 下攪拌 12 h，冷卻，與 H_2O (100 mL)合併，且用 EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將萃取物合併，用鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(5%-50% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 4-溴-2-(4-甲基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯甲醛(104.08, 2.3 g)。

4'-碘螺[苯并[d][1,3]二氧雜戊烯-2,1'-環丙烷] (104.07)之合成



104.07

[0266] 在 Ar_2 下在 -75°C 下向螺[1,3-苯并二氧雜環戊烯-2,1'-環丁烷] (2.0 g, 11 mmol)與 THF (20 mL)之混合物中添加或 sBuLi (1.3 M, 12 mL, 16 mmol)。將混合物在 Ar_2 下攪拌 2 h，接著在 -75°C 下添加 I_2 (2.7 g, 11 mmol)。將混合物在 -75°C 下攪拌 2 h，升溫，且傾倒至 H_2O (30 mL)中，且用 EtOAc (2 × 30.0 mL)萃取所得混合物。將萃取物合併，用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 4'-碘螺[1,3-苯并二氧雜環戊烯-2,1'-環丁烷] (104.07, 0.73 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ ppm 7.03 - 7.13 (m, 1 H) 6.76 - 6.89 (m, 1 H) 6.50 - 6.64 (m, 1 H) 1.80 - 1.97 (m, 4 H) 1.56 - 1.72 (m, 4 H) 1.39 - 1.50 (m, 2 H)

炔烴合成方法 105A：

2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-6-乙炔基吡啶(105.03)之合成

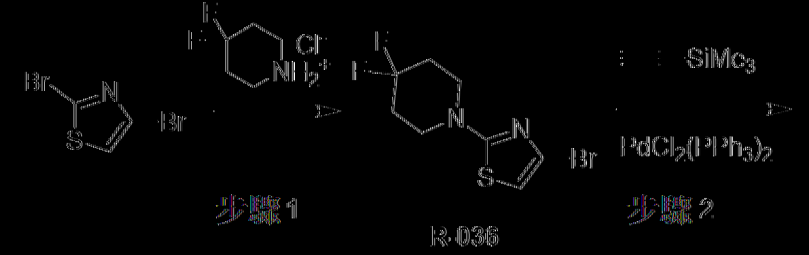
[0267] 步驟 1. 將 2-溴-6-氟吡啶(2.0 g, 11 mmol)、4,4-二氟六氫吡啶鹽酸鹽(2.7 g, 17 mmol)、K_2CO_3 (4.7 g, 34 mmol)及 DMF (20 mL)之脫氣混合物在 N_2 下在 130°C 下攪拌 12 h。使混合物冷卻，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-30% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 2.0 g 2-溴-6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶(105.01)。

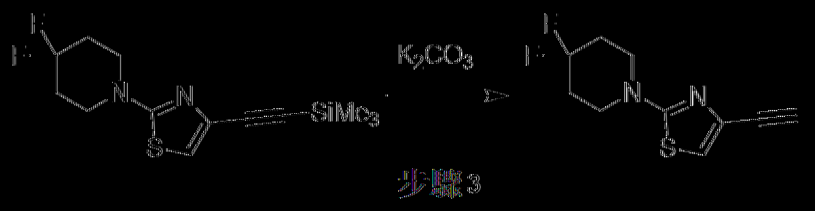
[0268] 步驟 2. 將 105.01 (1.1 g, 4.0 mmol)、乙炔基三甲基矽烷(1.7 mL, 12 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.28 g, 0.40 mmol)、CuI (75 mg, 0.40 mmol)、Et_3N (1.7 mL, 12 mmol)及 THF (15 mL)之脫氣混合物在 N_2 下在 55°C 下攪拌 12 h。將混合物濃縮且藉由二氧化矽層析(0-30% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 0.50 g 2-(4,4-二

氟六氫吡啶-1-基)-6-((三甲基矽基)乙炔基)吡啶(105.02)。

[0269] 步驟3. 將105.02 (0.46 g, 1.6 mmol)、K_2CO_3 (0.43 g, 3.1 mmol)及MeOH之混合物在20°C下攪拌12 h。將混合物濃縮且藉由二氧化矽層析(0-30% EtOAc於PE中)進行純化，提供0.25 g 2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-6-乙炔基吡啶(105.03)。

2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-4-乙炔基噻唑(R-038)之合成

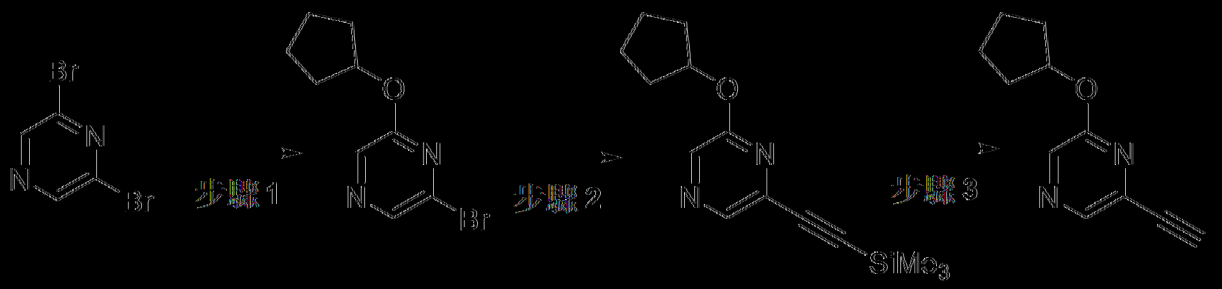




[0270] 步驟1. 將2,4-二溴噻唑(1.0 g, 4.1 mmol)、4,4-二氟六氫吡啶鹽酸鹽(1.3 g, 8.2 mmol)、DMF (10 mL)及Et_3N (2.3 g, 17 mmol)之混合物在80°C下攪拌16 h。將混合物與H_2O (50 mL)合併，且用EtOAc (30 mL × 3)萃取。將合併的萃取物用鹽水(30 mL × 3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-5% EtOH於PE中)進行純化，提供4-溴-2-(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)噻唑(R-036；1.0 g)。

[0271] 步驟2至3. 2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-4-乙炔基噻唑(R-038)係如炔烴製備方法105A之步驟2及步驟3所闡述，藉由用R-036取代105.01分兩步製備。

2-(環戊基氧基)-6-乙炔基吡嗪(105.66)之合成



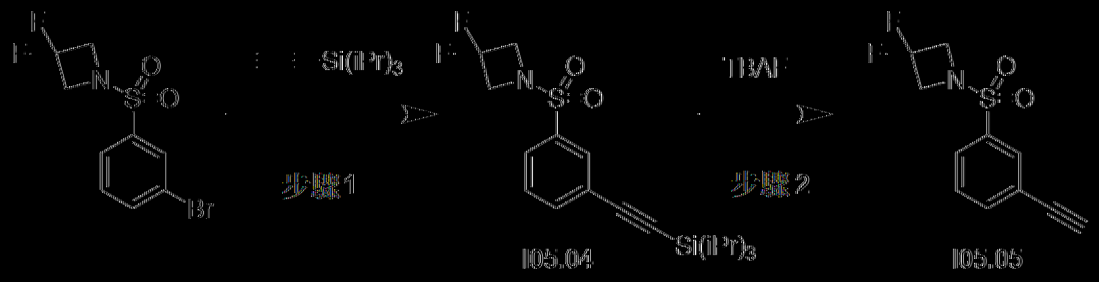
I05.64　　I05.65　　I05.66

[0272]　步驟 1. 將 2,6-二溴吡啶(1.5 g, 6.3 mmol)、環戊醇(0.57 mL, 6.3 mmol)、DMF (20 mL)、Cs_2CO_3 (4.1 g, 13 mmol)之混合物在 100°C 下攪拌 6 h，接著傾倒至 H_2O (50 mL)中，且用 EtOAc (2 × 25 mL)萃取。將萃取物合併，用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，且藉由二氧化矽層析(10% 50% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 2-溴-6-(環戊氧基)吡啶(105.64, 0.59 g)。

[0273]　步驟 2.至 3. 2-(環戊基氧基)-6-乙炔基吡啶(105.66)係如炔烴製備方法 105A 之步驟 2 及步驟 3 所闡述，藉由用 105.64 取代 105.01 分兩步製備。

炔烴合成方法 105B：

1-((3-乙炔基苯基)磺醯基)-3,3-二氟氮雜環丁烷(105.05)之合成



I05.04　　I05.05

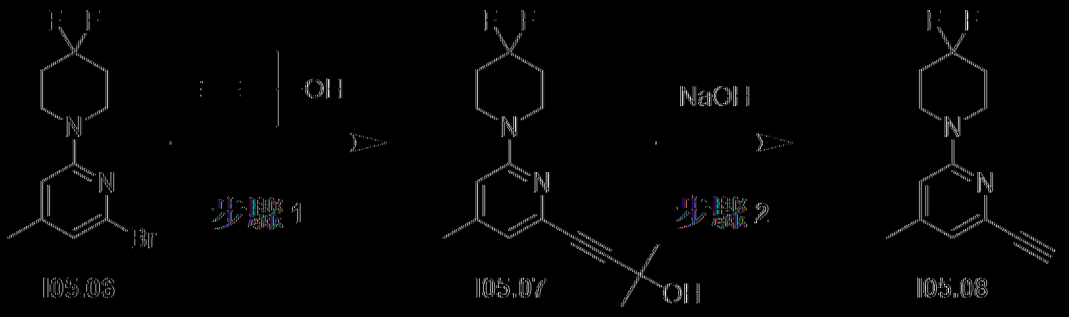
[0274]　步驟 1. 將 1-(3-溴苯基)磺醯基-3,3-二氟-氮雜環丁烷(0.87 g, 2.8 mmol)、MeCN (3 mL)、Xantphos Pd G4 (0.27 g, 0.28 mmol)、Cs_2CO_3 (2.7 g, 8.4 mmol)、乙炔基(三異丙基)矽烷(3.1 mL, 14 mmol)、CuI (53 mg, 0.28 mmol)之混合物在 100°C 下攪拌 12 h。將混合物傾倒至 H_2O (30 mL)中，且用 EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，提供 2-[3-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)磺醯基苯基]乙炔基-三異丙基-矽烷(105.04, 3.2 g)。

[0275]　步驟 2. 將 105.04 (1.2 g, 2.2 mmol)、THF (10 mL)及 TBAF (1 M, 11 mL,

11 mmol)之混合物在 25°C 下攪拌 2 h。將混合物傾倒至 H_2O (30 mL)中，用 EtOAc (30 mL × 3)萃取，且將合併的萃取物用鹽水(30 mL × 2)洗滌，經 Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。以相同方式自 0.2 g 105.04 製備單獨的殘餘物。藉由二氧化矽層析(5%–10% EtOAc 於 PE 中)純化合併的殘餘物，提供 1-(3-乙炔基苯基)螺[3,3-二氟-氮雜環丁烷](105.05, 0.37 g)。

炔經合成方法 105C：

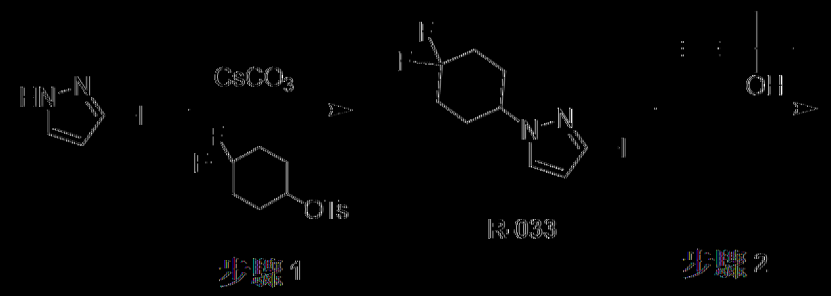
2-(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)-6-乙炔基-4-甲基吡啶(105.08)之合成

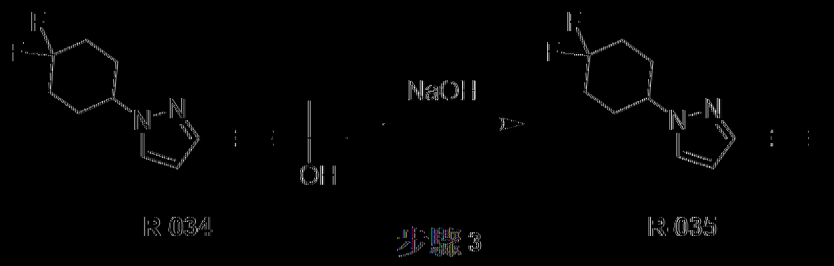


[0276] 步驟 1. 2-溴-6-(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)-4-甲基吡啶(105.06)係以與 105.01 所闡述相同之方式自 2-溴-6-氟-4-甲基吡啶製備。於微波反應器中將 105.06 (1.0 g, 3.4 mmol)、2-甲基-3-炔-2-醇(2.0 mL, 21 mmol)、CuI (65 mg, 0.34 μmol)、Et_3N (1.4 mL, 10 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.24 g, 0.34 mmol)及 DMF (10 mL)之脫氣混合物在 140°C 下攪拌 1.2 h。濃縮混合物且藉由二氧化矽層析(0-30% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 4-[6-(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)-4-甲基-2-吡啶基]-2-甲基-3-炔-2-醇(105.07, 0.50 g)。

[0277] 步驟 2. 向 105.07 (0.50 g, 1.7 mmol)與甲苯(1 mL)之混合物中添加 NaOH (0.10 g, 2.5 mmol)。將混合物在 110°C 下攪拌 12 h，接著濃縮，用水(50 mL)稀釋，且用 EtOAc (50 mL × 3)萃取。將合併的有機物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，提供 2-(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)-6-乙炔基-4-甲基吡啶(105.08, 0.40 mg)。

1-(4,4-二氟環己基)-3-乙炔基-1H-吡唑(105.24)之合成



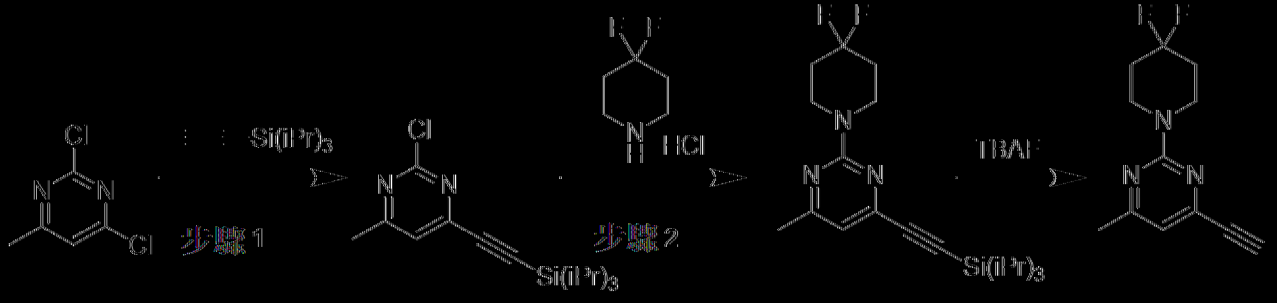


[0278] 步驟 1. 將 3-碘-1*H*-吡唑(2.0 g, 10 mmol)、DMF (20 mL)、Cs_2CO_3 (10 g, 31 mmol)及苯磺酸(4,4-二氟環己基)-4-甲基酯(4.5 g, 16 mmol)之混合物在 90°C 下攪拌 12 h。濃縮混合物，與 H_2O (50 mL)合併且用 EtOAc (50 mL × 3)萃取。將合併的萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(5% 至 25% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 1-(4,4-二氟環己基)-3-碘-吡唑(R-033, 2.0 g)。

[0279] 使用炔烴合成方法 105C，使用 R-033 代替 105.06 進行步驟 2 至 3，以提供 105.24。

炔烴合成方法 105D：

2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-4-乙炔基-6-甲基嘧啶(105.11)之合成



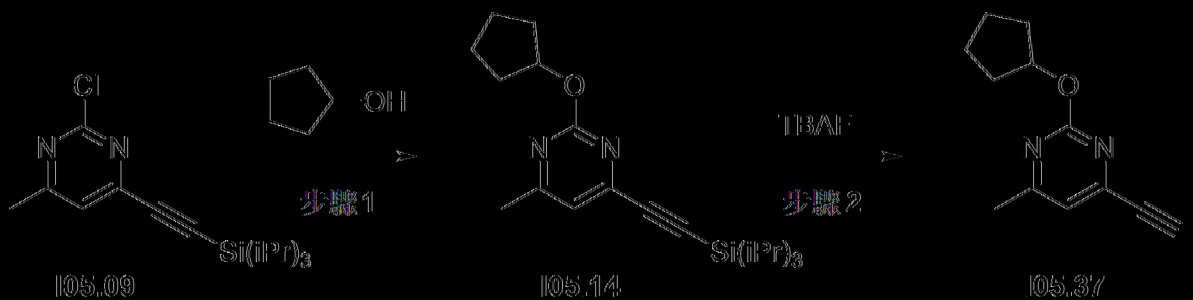
[0280] 步驟 1. 將 2,4-二氯-6-甲基-嘧啶(2.0 g, 12 mmol)及乙炔基(三異丙基)矽烷(8.3 mL, 37 mmol)、THF (20 mL)、所添加之 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.43 g, 0.61 mmol)、

CuI (0.23 mg, 1.2 mmol)及 Et_3N (5.1 mL, 37 mmol)之混合物在 50°C 下攪拌 12 h。將混合物傾倒至 H_2O (10 mL)中，且用 EtOAc (2 × 10 mL)萃取。將萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4乾燥，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-10% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 2-(2-氯-6-甲基嘧啶-4-基)乙炔基-三異丙基矽烷(105.09, 1.2 g)。

[0281] 步驟 2. 將 4,4-二氟六氫吡啶(0.57 g, 4.7 mmol)、DMF (5 mL)、iPr_2NEt (2.0 mL, 12 mmol)及 105.09 (1.2 g, 3.9 mmol)之混合物在 120°C 下攪拌 1 h。將混合物傾倒至水(10 mL)中，且用 EtOAc (2 × 10 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 2-[2-(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)-6-甲基嘧啶-4-基]乙炔基-三異丙基矽烷(105.10, 1.5 g)。

[0282] 步驟 3. 將 105.10 (1.5 g, 3.8 mmol)、THF (5 mL)及 TBAF (1 M, 19 mL, 19 mmol)之混合物在 20°C 下攪拌 4 h。將混合物傾倒至 H_2O (10 mL)中，且用 EtOAc (2 × 10 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4乾燥，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-10% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 2-(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)-4-乙炔基-6-甲基嘧啶(105.11, 0.60 g)。

2-(環戊基氧基)-4-乙炔基-6-甲基嘧啶(105.37)之合成



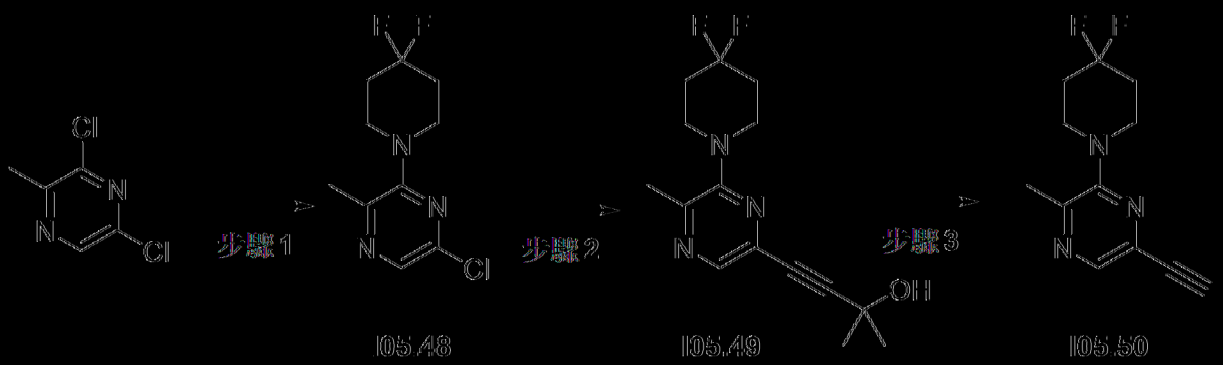
[0283] 步驟 1. 將 105.09 (1.0 g, 4.0 mmol)、環戊醇(0.96 g, 11 mmol)、1,4-二噁烷(25 mL)及 Cs_2CO_3 (3.0 g, 9.2 mmol)之脫氣混合物在 N_2氣氛下在 100°C 下攪拌 12

h。用 EtOAc (40 mL)稀釋混合物並過濾。將濾液用 H_2O (20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-10% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 2-(環戊基氧基)-4-甲基-6-((三異丙基矽基)乙炔基)嘧啶(105.14, 1.0 g)。

[0284] 步驟 2. 2-(環戊基氧基)-4-乙炔基-6-甲基嘧啶(105.3')係以 105.11 之合成步驟 3 中所制述之方式，藉由用 TBAF 處理 105.14 來製備。

炔烴合成方法 105E：

3-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-5-乙炔基-2-甲基吡啶之合成



105.48 105.49 105.50

[0285] 步驟 1. 將 3,5-二氯-2-甲基吡啶(2.0 g, 12 mmol)、4,4-二氟六氫吡啶鹽酸鹽(1.9 g, 12 mmol)、DMSO (40 mL)、K_2CO_3 (5.1 g, 37 mmol)之混合物在 100°C 下攪拌 12 h，接著冷卻並傾倒至 H_2O (20 mL)中，且用 EtOAc (2 × 25 mL)萃取所得混合物。將合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(10%-50% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 5-氯-3-(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)-2-甲基吡啶(105.48, 1.0 g)。

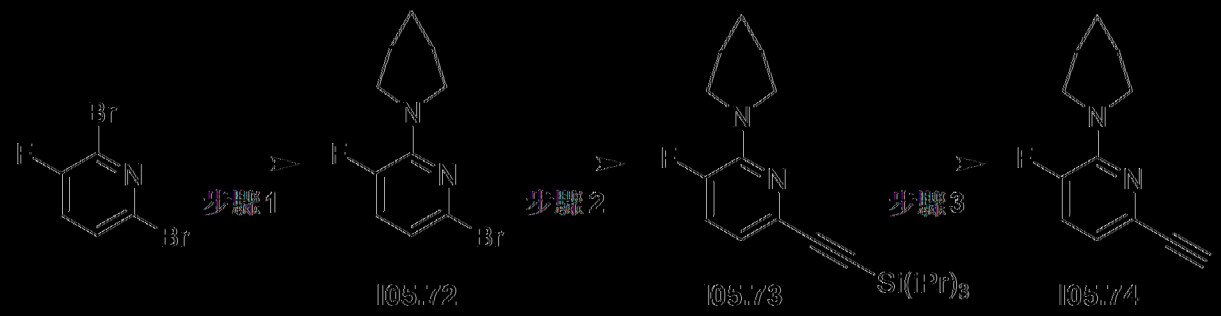
[0286] 步驟 2. 將 105.48 (0.81 g, 3.3 mmol)、2-甲基-3-炔-2-醇(0.96 mL, 9.8 mmol)、CuI (62 mg, 0.33 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (0.24 g, 0.33 mmol)、KF (0.38 g, 6.5 mmol)、PPh_3 (86 mg, 0.33 mmol)、iPr_2NEt (1.1 mL, 6.5 mmol)、DMF (16 mL)之脫氣混合物在 N_2氣氛下在 120°C 下攪拌 2 h。將反應混合物傾倒至水(20 mL)中，用 EtOAc (2 × 15 mL)萃取，且將萃取物合併，用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4乾燥，

濃縮，且藉由二氧化矽層析(10%-100% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 4-[6-(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)-5-甲基-吡啶-2-基]-2-甲基-丁-3-炔-2-醇(105.49, 0.68 g)。

[0287] 步驟 3. 將 105.49 (0.68 g, 2.3 mmol)、甲苯(7 mL)及 NaOH (0.18 g, 4.6 mmol)之混合物在 120°C 下攪拌 1 h。將混合物傾倒至 H_2O (10 mL)中，用 EtOAc (2 × 15 mL)萃取，且將萃取物合併，用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，提供 3-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-5-乙炔基-2-甲基吡啶(105.50, 0.39 g)。

炔烴合成方法 105F：

3-(6-乙炔基-3-氟吡啶-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷(105.74)之合成



105.72 105.73 105.74

[0288] 步驟 1. 將 2,6-二溴-3-氟-吡啶(1.0 g, 4.0 mmol)、3-氮雜雙環[3.1.0]己烷磺酸鹽(0.48 g, 4.0 mmol)、DMF (15 mL)及 K_2CO_3 (1.6 g, 12 mmol)之混合物在 100°C 下攪拌 12 h，傾倒至 H_2O (30 mL)中，且用 EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 3-(6-溴-3-氟-2-吡啶基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷(105.72, 0.95 g)。

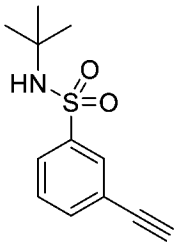
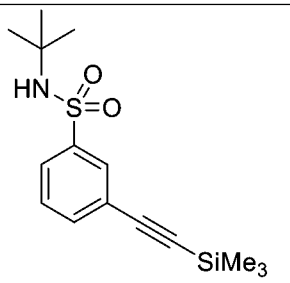
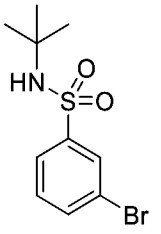
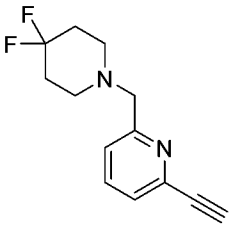
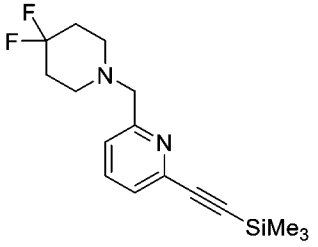
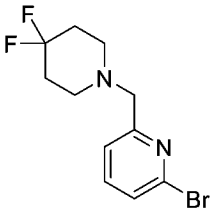
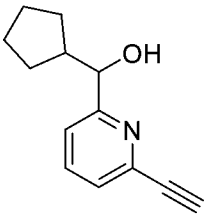
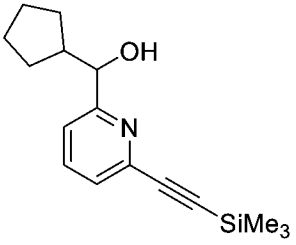
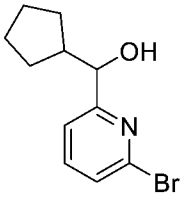
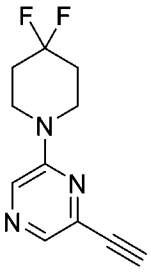
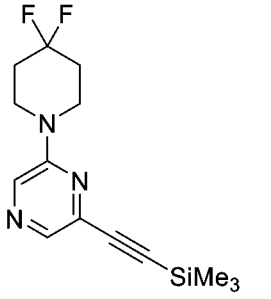
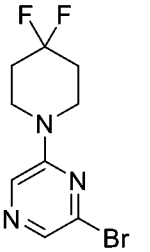
[0289] 步驟 2. 於微波反應器中將 105.72 (0.50 g, 2.0 mmol)、乙炔基(三異丙基)矽烷(1.0 mL, 6.0 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.14 g, 0.19 mmol)、Et_3N (0.81 mL, 6.0 mmol)、CuI (74 mg, 0.39 mmol)及 THF (10 mL)之混合物在 60°C 下加熱 2 h。將混合物傾倒至 H_2O (100 mL)中，且用 EtOAc (2 × 100 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮且藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 2-[6-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-5-氟-2-吡啶基]

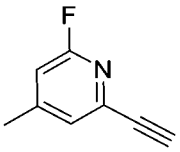
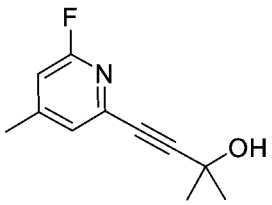
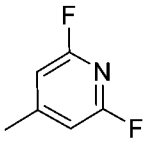
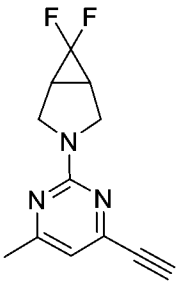
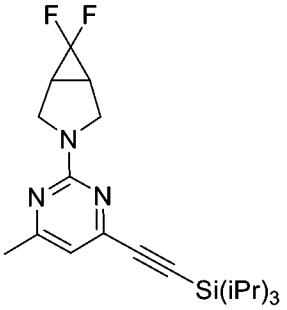
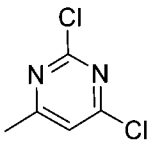
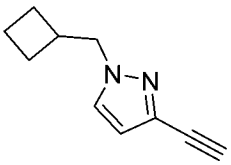
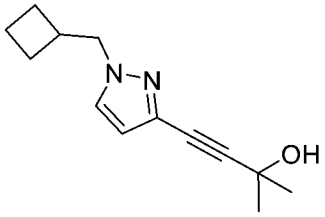
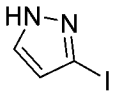
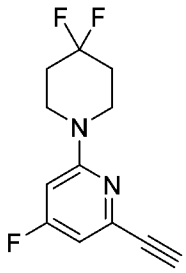
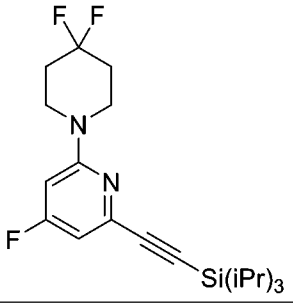
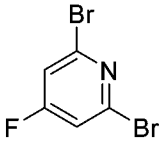
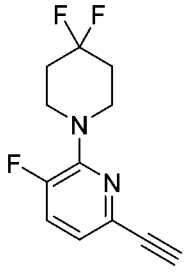
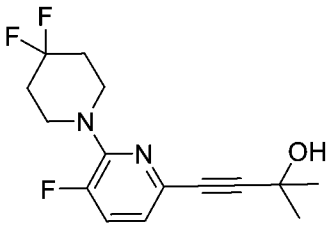
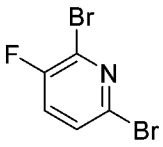
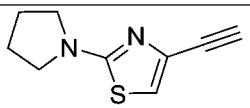
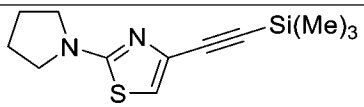
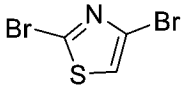
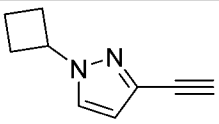
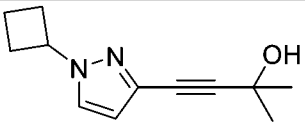
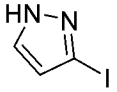
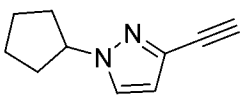
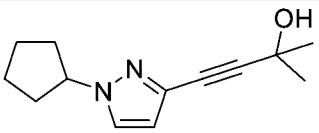
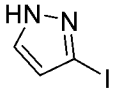
乙炔基-三異丙基-矽烷(**I05.73**, 1.2 g)。

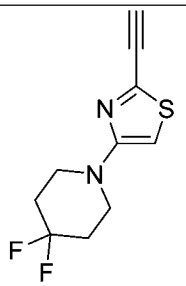
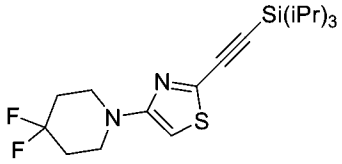
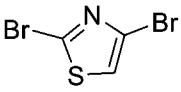
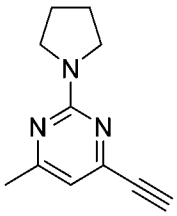
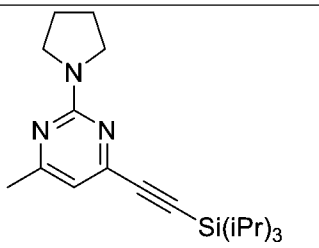
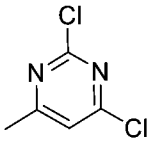
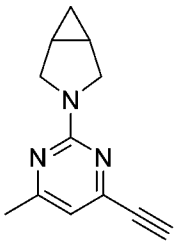
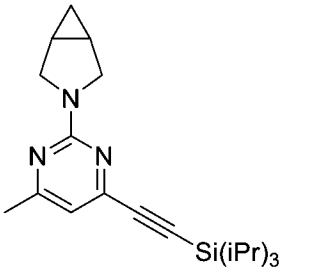
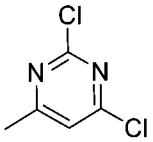
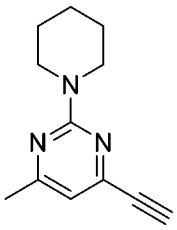
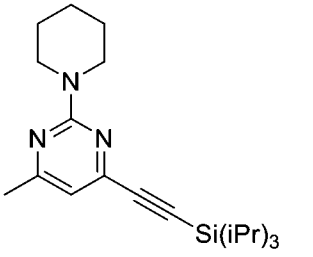
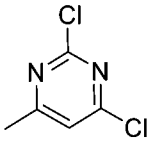
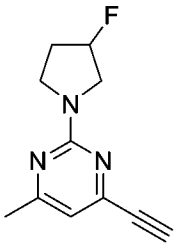
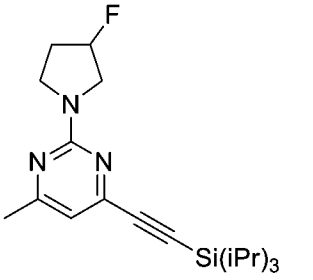
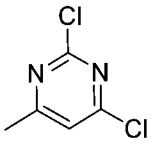
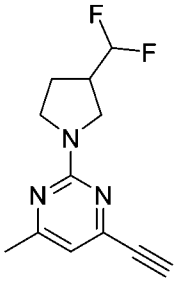
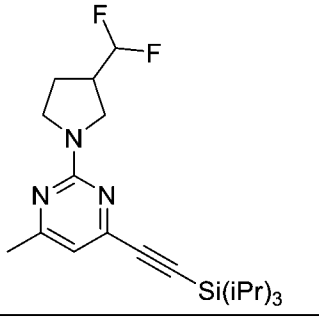
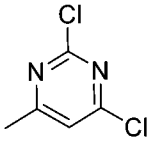
【0290】 **步驟 3**. 將 **I05.73** (1.1 g, 3.0 mmol)、THF (12 mL)及 TBAF (1 M, 9 mL, 9 mmol)之混合物在 20°C下攪拌 2 h，接著傾倒至 H_2O (30 mL)中且用 EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-50% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 3-(6-乙炔基-3-氟吡啶-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷(**I05.74**, 0.33 g)。

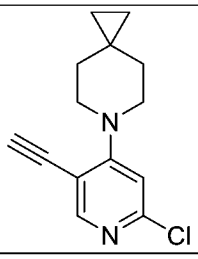
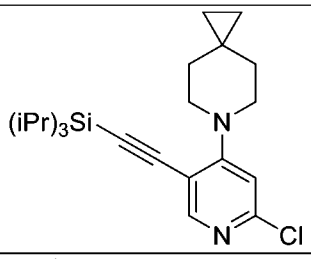
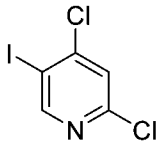
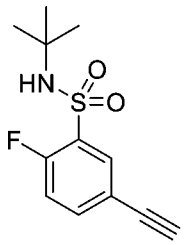
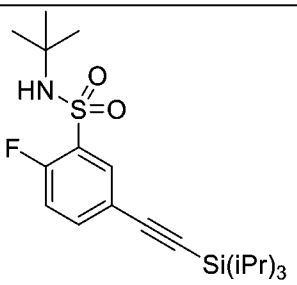
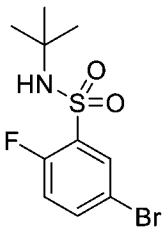
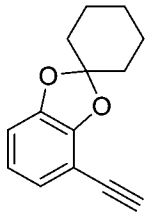
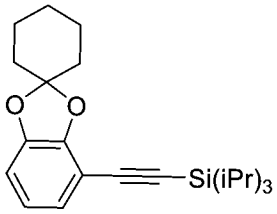
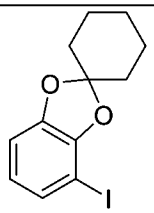
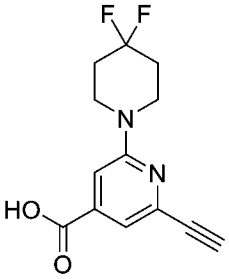
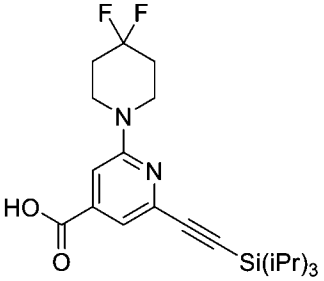
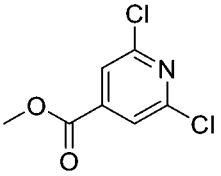
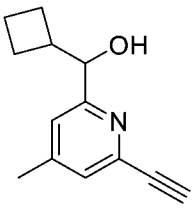
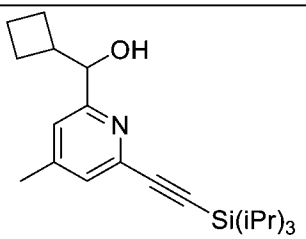
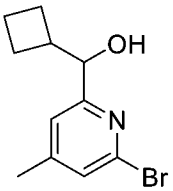
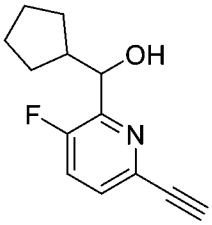
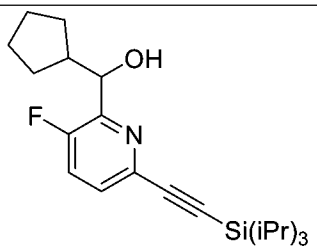
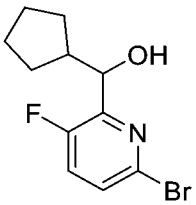
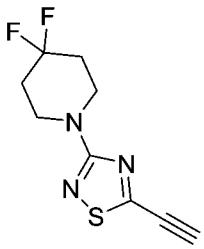
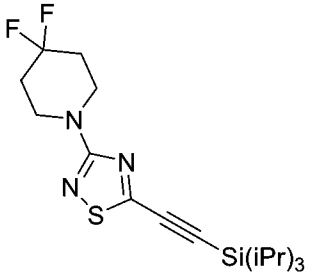
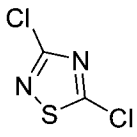
【0291】 藉由如所指示之方法 AI05-E 製備表 4A 中之炔烴。

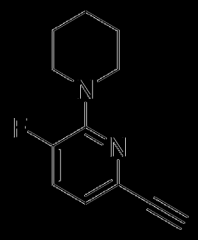
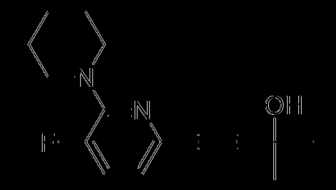
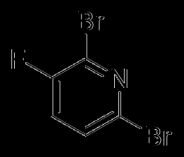
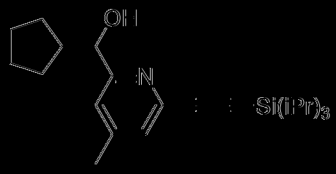
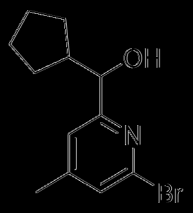
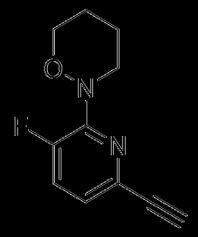
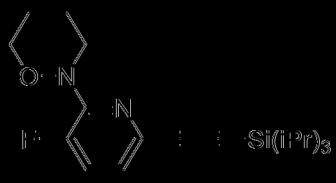
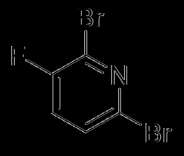
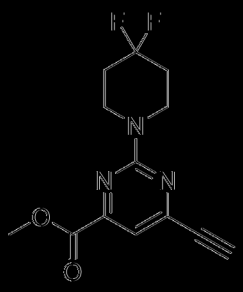
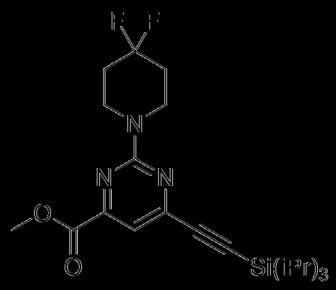
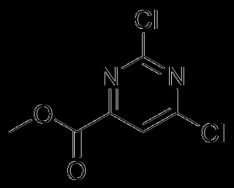
表 4A

名稱	方法	結構	受保護炔烴	芳基鹵化物
I05.13	I05A			
I05.15	I05A			
I05.16	I05A			
I05.21	I05A			

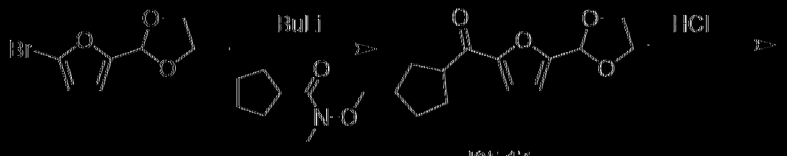
名稱	方法	結構	受保護炔烴	芳基鹵化物
I05.22	I05C			
I05.23	I05D			
I05.25	I05C			
I05.26	I05D			
I05.27	I05C			
I05.28	I05A			
I05.29	I05C			
I05.30	I05C			

名稱	方法	結構	受保護炔烴	芳基鹵化物
I05.31	I05D			
I05.32	I05D			
I05.33	I05D			
I05.34	I05D			
I05.35	I05D			
I05.36	I05D			

名稱	方法	結構	受保護炔烴	芳基鹵化物
I05.43	I05B			
I05.47	I05B			
I05.53	I05B			 **I04.07**
I05.54	I05D			
I05.58	I05B			
I05.59	I05B			
I05.60	I05D			

名稱	方法	結構	受保護炔烴	芳基鹵化物
105.61	105C			
105.62	105B			
105.75	105F			
105.82	105D			

1-苄基-4-溴-2-氟苯(105.19)之合成



步驟 1　　步驟 2

步驟 3

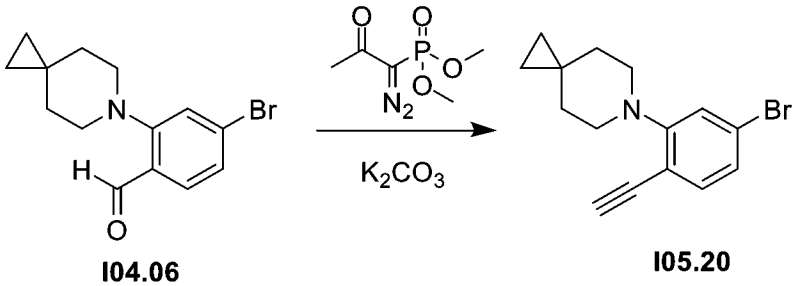
[0292]　　步驟 1. 在 -70°C 下向 2-(5-溴-2-呋喃基)-1,3-二氧雜環戊烷(1.4 g, 6.4 mmol)、*N,N,N',N'*-四甲基乙烷-1,2-二胺(0.97 mL, 6.4 mmol)及 THF (20 mL)之混合物中添加 BuLi (1 M, 9.6 mL)，且接著在 -70°C 下逐滴添加於 THF (20 mL)中之 *N*-甲氧基-*N*-甲基環戊烷甲醯胺(1.5 g, 9.6 mmol)。將混合物在 20°C 下攪拌 1 h，

傾倒至飽和 NH_4Cl (10 mL)中，且用 EtOAc (2 × 10 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供環戊基-[5-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-2-呋喃基]甲酮(**I05.17**, 0.25 g)。

【0293】 **步驟 2.** 將 **I05.17** (0.25 g, 1.0 mmol)、THF (0.8 mL)、H_2O (0.5 mL)及 3 M HCl (1.0 mL, 3.0 mmol)之混合物在 20°C下攪拌 4 h。將混合物傾倒至水(10 mL)中，且用 EtOAc (2 × 10 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 5-(環戊烷羰基)呋喃-2-甲醛(**I05.18**, 0.19 g)。

【0294】 **步驟 3.** 將 **I05.18** (0.19 g, 0.99 mmol)、MeOH (0.5 mL)、K_2CO_3 (0.27 g, 2.0 mmol)及 1-重氮基-1-二甲氧基磷醯基-丙-2-酮(0.23 g, 1.2 mmol)之混合物在 20°C下攪拌 12 h。將混合物傾倒至 H_2O (10 mL)中，且用 EtOAc (2 × 10 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由製備型 TLC (20% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供環戊基-(5-乙炔基-2-呋喃基)甲酮(**I05.19**, 0.18 g)。

4-溴-2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯甲醛(I05.20)之合成

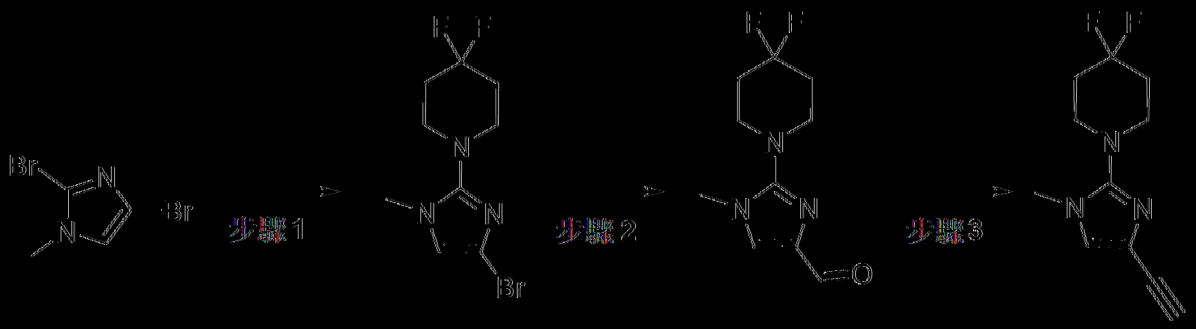


I04.06 **I05.20**

【0295】 將 **I04.06** (0.50 g, 1.7 mmol)、MeOH (10 mL)、1-重氮基-1-二甲氧基磷醯基-丙-2-酮(0.39 g, 2.0 mmol)及 K_2CO_3 (0.47 g, 3.4 mmol)之混合物在 20°C下攪拌 12 h。將混合物傾倒至 H_2O (30 mL)中，且用 EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽

析(0-30% EtOAc 於 PE 中)進行純化，得到 4-溴-2-(6-氨基雜環[2.5]辛-6-基)苯甲醛(105.20, 0.33 g)。

1-(4-乙炔基-1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-4,4-二氟六氫吡啶(105.46)之合成



105.44　　105.45　　105.46

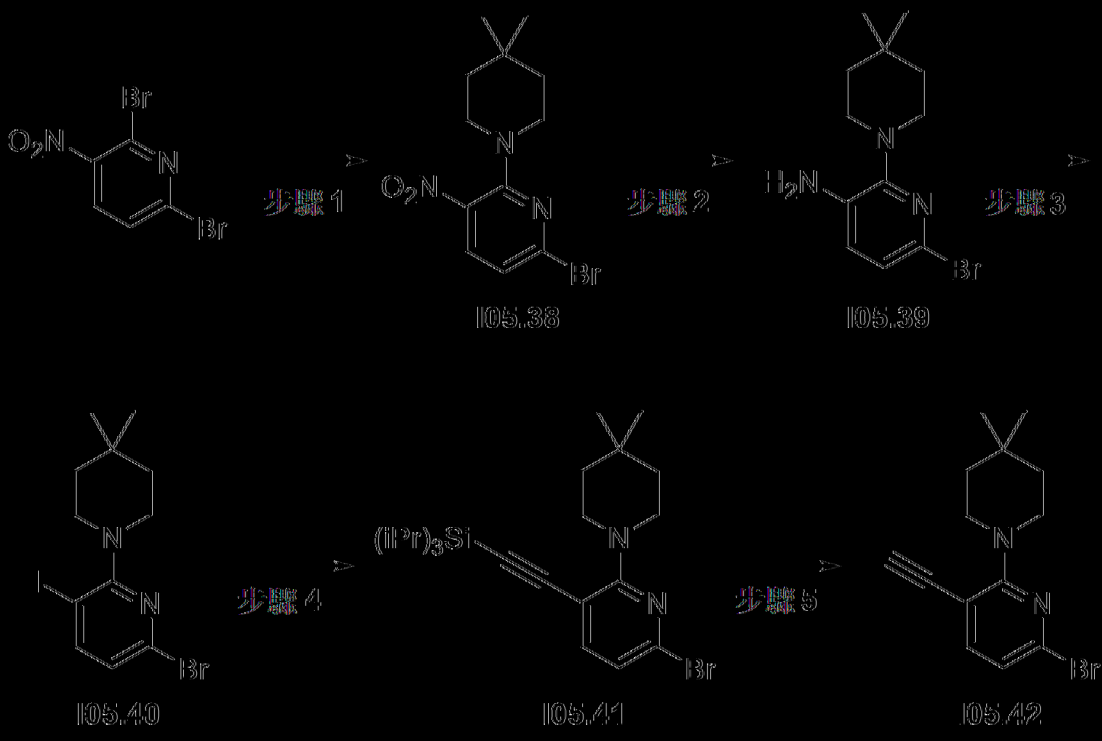
[0296]　步驟 1. 將 2,4-二溴-1-甲基-1*H*-咪唑(1.2 g, 5.0 mmol)、NMP (1 mL)、DBU (14 mL, 96 mmol)及 4,4-二氟六氫吡啶鹽酸鹽(4.8 g, 31 mmol)之混合物在 220°C 下攪拌 3 小時，冷卻，且傾倒至 H_2O (100 mL)中。用 EtOAc (2 × 100 mL)萃取所得混合物，且將萃取物合併，用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽析(0-25% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 1-(4-溴-1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-4,4-二氟六氫吡啶(105.44, 0.96 g)。

[0297]　步驟 2. 在 N_2 及 -78°C 下向 105.44 (0.70 g, 2.5 mmol)於 THF (10 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加 n-BuLi (2.5 M, 1.1 mL, 2.8 mmol)。在 -78°C 下攪拌 20 min 後，逐滴添加 DMF (0.60 mL, 7.5 mmol)，且將混合物在 -78°C 下攪拌 15 min，升溫至 25°C 並攪拌 1 h。用 H_2O 及飽和 NH_4Cl 淬滅反應，且用 EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽析(0-80% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-1-甲基-1*H*-咪唑-4-甲醛(105.45, 0.18 g)。

[0298]　步驟 3. 向 105.45 (0.17 g, 0.74 mmol)與 MeOH (2 mL)之混合物中添加 1-重氮基-1-二甲氧基磷醯基-丙-2-酮(0.17 g, 0.89 mmol)及 K_2CO_3 (0.2 g, 1.5 mmol)。將混合物在 25°C 下攪拌 12 h，傾倒至 H_2O (30 mL)中，用 EtOAc (2 × 30

mL)萃取，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，提供 1-(4-乙炔基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-4,4-二氟六氫吡啶(105.46, 0.15 g)。

6-(6-溴-3-乙炔基吡啶-2-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷(105.42)之合成



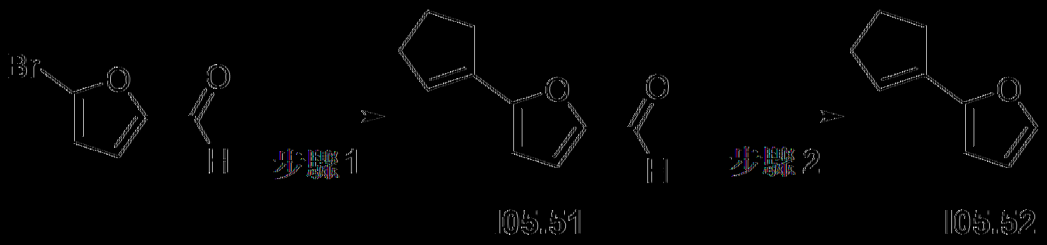
[0299] 步驟 1. 將 2,6-二溴-3-硝基吡啶(1.0 g, 3.5 mmol)、6-氮雜螺[2.5]辛烷鹽酸鹽(0.42 g, 3.5 mmol)、EtOH (30 mL)、Et_3N (1.5 mL, 11 mmol)之混合物在 25°C 下攪拌 12 h，且接著用 EtOAc (30 mL)稀釋並用 H_2O (40 mL)洗滌。用 EtOAc (20 mL)萃取水性洗液。將合併的萃取物用 H_2O (20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-8% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 6-(6-溴-3-硝基吡啶-2-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷(105.38, 0.90 g)。

[0300] 步驟 2. 向 105.38 (0.80 g, 2.6 mmol)、EtOH (24 mL)及 H_2O (6 mL)之混合物中添加 Fe 粉(1.5 g, 27 mmol)及 NH_4Cl (1.4 g, 26 mmol)。將混合物在 70°C 下攪拌 2 h，冷卻，經由矽藻土過濾且用 MeOH (15 mL × 3)洗滌濾餅。將濾液濃縮且藉由二氧化矽層析(0-20% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 6-溴-2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-胺(105.39, 0.60 g)。

[0301] 步驟 3. 經 15 min 向 105.39 (0.430 g, 1.5 mmol)於 6 M HCl (2.6 mL, 16 mmol)中之 0°C混合物中添加 $NaNO_2$ (0.14 g, 2.1 mmol)於 H_2O (1 mL)中之溶液。在 0°C下攪拌 15 min 後，經 15 min 添加於 H_2O (4.5 mL)中之 KI (1.0 g, 6.2 mmol)。使混合物升溫至 25°C並攪拌 1.3 h，且用 EtOAc (25 mL × 2)萃取。將合併的萃取物用飽和 $NaHCO_3$ (15 mL × 2)、H_2O (15 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，且接著經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-18% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 6-(6-溴-3-碘吡啶-2-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷(105.40, 0.22 g)。

[0302] 如炔烴合成方法 105B 中所闡述實施步驟 4 及步驟 5，以化合物 105.40 製備 6-(6-溴-3-乙炔基吡啶-2-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷(105.42)。

2-(環戊-1-烯-1-基)-5-乙炔基吡啶(105.52)之合成

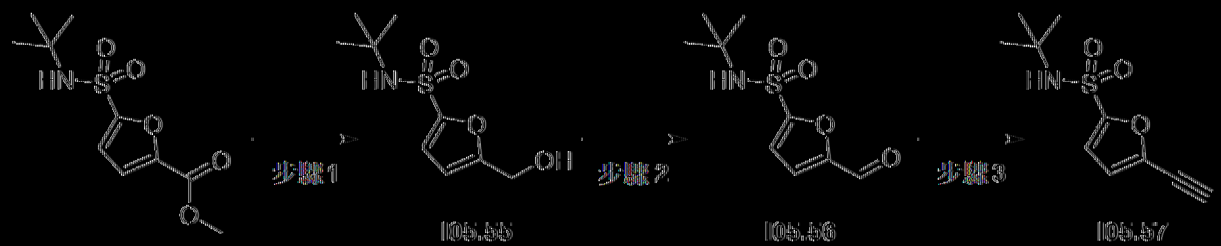


105.51 105.52

[0303] 步驟 1. 將 5-溴吡啶-2-甲醛(2.0 g, 11 mmol)、環戊烯-1-基硼酸(1.4 g, 13 mmol)、K_2CO_3 (3.8 g, 27 mmol)、RuPhos (0.53 g, 1.1 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (77 mg, 034 mmol)、甲苯(18 mL)、H_2O (2 mL)之脫氣混合物在 N_2 氣氛下在 120°C下攪拌 12 h。將反應物傾倒至水(30 mL)中並用 EtOAc (2 × 30.0 mL)萃取所得混合物，且將萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-30% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 5-(環戊烯-1-基)吡啶-2-甲醛(105.51, 1.4 g)。

[0304] 如合成 105.20 所闡述實施步驟 2，以化合物 105.51 製備 105.52。

N-(第三丁基)-5-乙炔基吡啶-2-磺醯胺(105.57)之合成

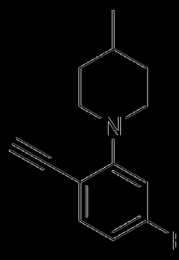
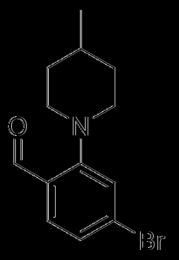


[0305] 步驟1. 向5-(第三丁基胺磺基)吡啶-2-甲酸甲酯(0.56 g, 2.1 mmol)與THF (6 mL)之0°C混合物中分多次添加LiBH4 (0.14 g, 6.4 mmol)。將混合物在40°C下攪拌1 h，冷卻至0°C，添加飽和NH4Cl (8 mL)及H2O (10 mL)，用EtOAc (2 × 15 mL)萃取混合物。將合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經Na2SO4乾燥並濃縮，提供N-第三丁基5-(羥基甲基)吡啶-2-磺醯胺(105.55, 0.54 g)。

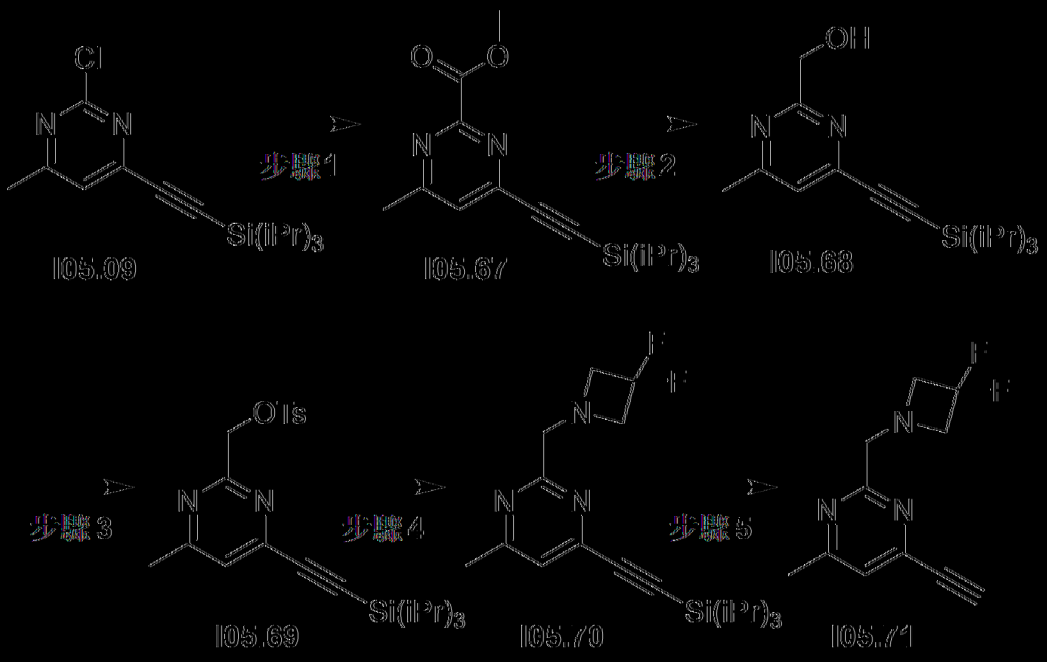
[0306] 步驟2. 將105.55 (0.30 g, 1.3 mmol)、二氯甲烷(3 mL)及MnO2 (1.7 g, 19 mmol)之混合物在100°C下攪拌1 h，冷卻，過濾，與H2O (15 mL)合併，用EtOAc (15 mL × 2)萃取。將合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾並濃縮，提供N-第三丁基5-甲醯基吡啶-2-磺醯胺(105.56, 0.16 g)。

[0307] 如合成105.20所闡述實施步驟3，以自105.56製備105.57。

[0308] 下表中之化合物係以與105.20相同之方式，自所指示之醛製備。

化合物	結構	醛
105.63		

2-((3,3-二氟環丁-1-基)甲基)-4-乙炔基-6-甲基嘧啶(105.71)之合成



[0309] 步驟 1. 向 I05.09 (4.7 g, 15 mmol)與 MeOH (10 mL)之混合物中添加 $PdCl_2$ (0.14 g, 0.76 mmol)、[1-(2-二苯基膦烷基-1-萘基)-2-萘基]-二苯基-膦烷(947 mg, 1.5 mmol)及 Et_3N (6.4 mL, 46 mmol)。將混合物在 CO (50 psi)下在 80°C 下攪拌 12 h，接著將混合物添加至 H_2O (10 mL)中且用 EtOAc (2×10 mL)萃取。將萃取物合併，用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-30% EtOAc 於 PE 中)進行純化，得到 4-甲基 6-((三異丙基矽基)乙炔基)嘧啶-2-甲酸甲酯(I05.67, 1.9 g)。

[0310] 步驟 2. 將 I05.67 (1.0 g, 3.0 mmol)、EtOH (10 mL)及 $NaBH_4$ (0.23 g, 6.0 mmol)之混合物在 0°C 下攪拌 0.5 h，接著在 25°C 下攪拌 1.5 h。將混合物傾倒至 H_2O (30 mL)中，且用 EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將萃取物合併，用鹽水(30 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-30% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供(4-甲基-6-((三異丙基矽基)乙炔基)嘧啶-2-基)甲醇(I05.68, 0.90 g)。

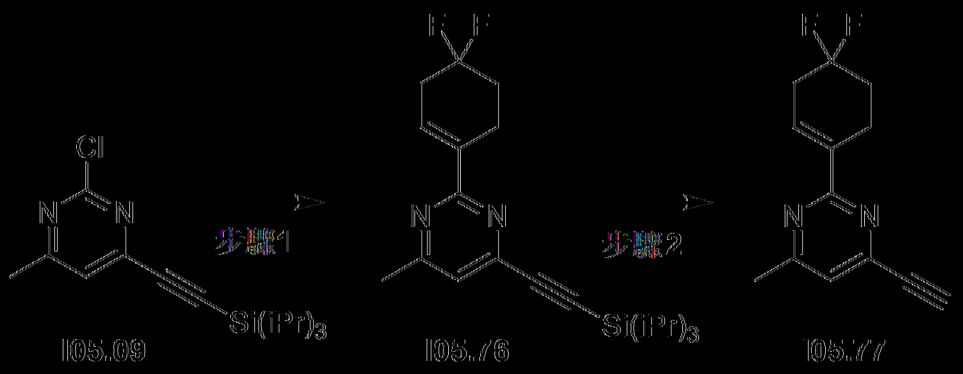
[0311] 步驟 3. 將 I05.68 (0.60 g, 2.0 mmol)、CH_2Cl_2 (1.0 mL)、Et_3N (0.55 mL, 4.0 mmol)、4-甲苯磺醯氯(0.75 g, 4.0 mmol)之混合物在 0°C 下攪拌 0.5 h，接著在 25°C 下攪拌 3.5 h。將混合物與 H_2O (10 mL)合併，且用 EtOAc (10 mL × 2)萃

取。將萃取物合併，用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，提供 4-甲氧苯磺酸(4-甲基-6-((三異內基矽基)乙炔基)嘧啶-2-基)甲基酯(105.69, 1.3 g)。

[0312] 步驟 4. 將 105.69 (1.2 g, 3.0 mmol)、3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(0.36 g, 3.0 mmol)、CH_3CN (10 mL)、Cs_2CO_3 (1.7 g, 5.0 mmol)之混合物在 80°C 下攪拌 12 h，用 H_2O (30 mL)稀釋，且用 EtOAc (30 mL × 2)萃取。將萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經 Na2SO4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(49% 60% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 2-((3,3-二氟氮雜環丁-1-基)甲基)-4-甲基-6-((三異內基矽基)乙炔基)嘧啶(105.70, 0.35 g)。

[0313] 步驟 5. 將 105.70 (0.15 g, 0.40 mmol)、TBAF (3.0 mL, 4.0 mmol)之混合物在 25°C 下攪拌 2 h，用 H_2O (10 mL)稀釋，且用 EtOAc (10 mL × 2)萃取。將合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，提供 2-((3,3-二氟氮雜環丁-1-基)甲基)-4-乙炔基-6-甲基嘧啶(105.71, 60 mg)。

合成 2-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-4-乙炔基-6-甲基嘧啶(105.77)

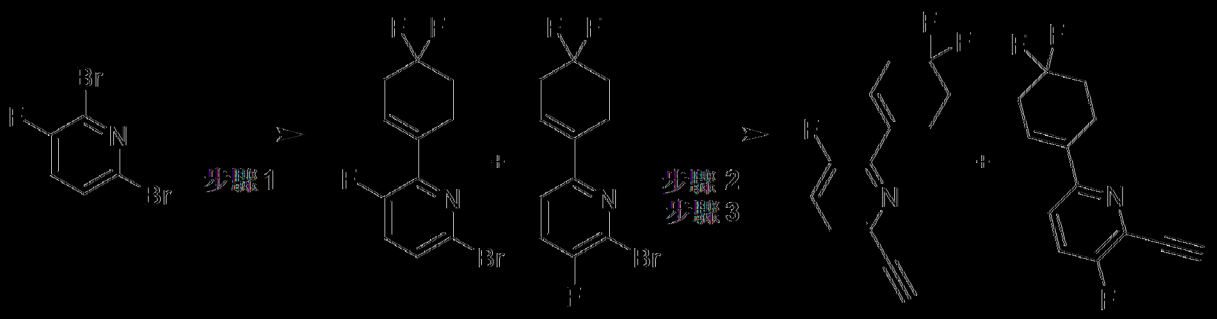


105.09　　105.76　　105.77

[0314] 步驟 1. 將 105.09 (0.50 g, 2.1 mmol)、二噁烷(20 mL)、H_2O (4.0 mL)、Na_2CO_3 (0.65 g, 6.2 mmol)及 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.17 g, 0.21 mmol)之混合物在 100°C 下攪拌 2 h，接著傾倒至 H_2O (30 mL)中，且用 EtOAc (2 × 25 mL)萃取。將萃取物合併，用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(5% 50% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 2-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-4-甲基-6-((三異內基矽基)乙炔基)嘧啶(105.76, 0.89 g)。

[0315] 步驟 2. 將 105.76 (0.20 g, 0.51 mmol)、THF (2 mL)、TBAF (1 M, 1.5 mL, 1.5 mmol)之混合物在 0°C 下攪拌 2 h，用 30 mL 水稀釋，且用 EtOAc (2 × 30 mL) 萃取。將萃取物合併，用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，提供 2-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-4-乙炔基-6-甲基嘧啶(105.77, 0.20 g)。

2-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-6-乙炔基-3-氟吡啶(105.80)與 6-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-2-乙炔基-3-氟吡啶(105.81)之混合物之合成



105.78　105.79　105.80　105.81

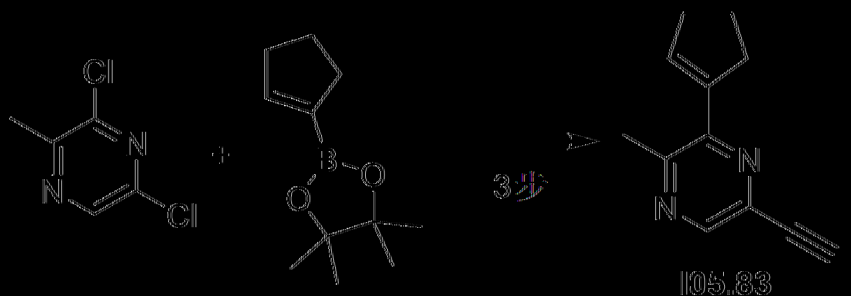
[0316] 步驟 1. 將 2,6-二溴-3-氟吡啶(1.0 g, 3.9 mmol)、2-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(0.96 g, 3.9 mmol)、Na_2CO_3 (1.3 g, 12 mmol)、H_2O (1 mL)、二噁烷(5 mL)、$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.32 g, 0.39 mmol)之脫氣混合物在 100°C 下攪拌 4 h，傾倒至 H_2O (50 mL)中，且用 EtOAc (2 × 50 mL) 萃取。將合併的萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，且藉由製備型 HPLC (40%-70% EtOAc 於 H_2O 與 NH_4HCO_3 中)進行純化，提供 0.27 g 6-溴-2-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-3-氟吡啶(105.78)與 2-溴-6-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-3-氟吡啶(105.79)之混合物。

[0317] 步驟 2. 於微波反應器中將 105.78 及 105.79 (0.25 g, 0.86 mmol)、乙炔基(三異丙基)矽烷(0.58 mL, 2.6 mmol)、CuI (33 mg, 0.17 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (60 mg, 86 μmol)、Et_3N (0.35 mL, 2.6 mmol)及 DMF (3 mL)之混合物在 60°C 下加熱 2 h。將混合物傾倒至 H_2O (30 mL)中，用 EtOAc (2 × 30 mL)萃取，且將萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-30% EtOAc

於 PE 中)進行純化，提供 0.26 g 2-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-3-氟-6-((三異內其矽基)乙炔基)吡啶與 2-溴-6-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-3-((三異內其矽基)乙炔基)吡啶之混合物。

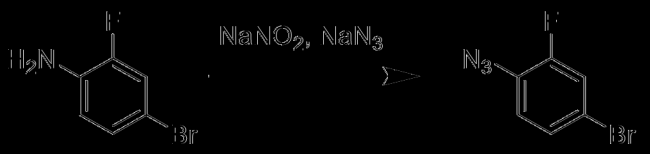
[0318] 步驟 3. 將來自步驟 2 之產物混合物實質於合成 105.77 之步驟 2 中所闡述之條件下，提供 105.80 與 6-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-2-乙炔基-3-氟吡啶(105.81)之混合物。

[0319] 3-(環戊-1-烯-1-基)-5-乙炔基-2-甲基吡啶(105.83)係以與合成 105.80 及 105.81 所闡述相同的三步程序自 3,5-二氟-2-甲基吡啶及 2-(環戊-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷製備。



105.83

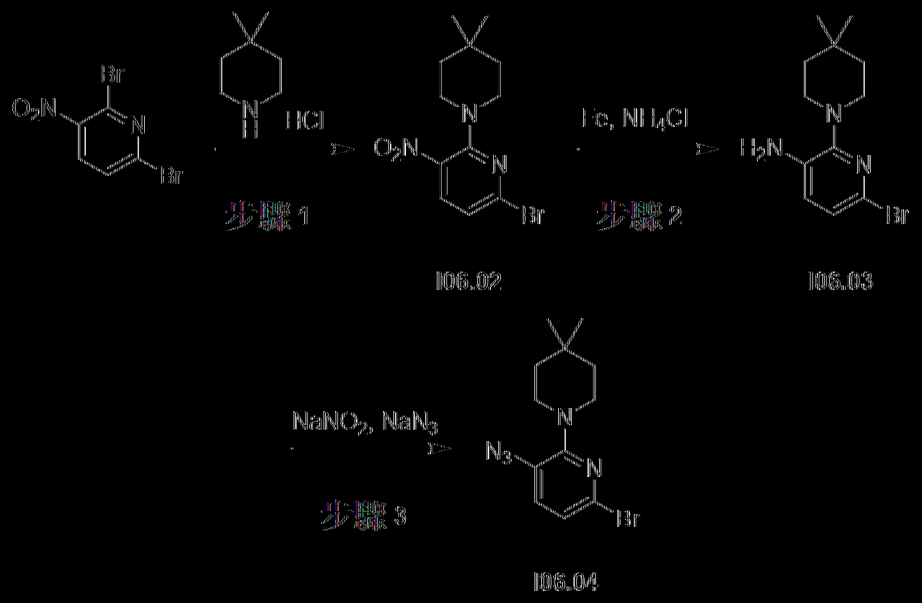
1-疊氮基-4-溴-2-氟苯(106.01)之合成



106.01

[0320] 向 4-溴-2-氟苯胺(0.20 g, 1.1 mmol)與 TFA (3 mL)之 0°C 混合物中分多次緩慢添加 $NaNO_2$ (80 mg, 1.2 mmol)。在 0°C 下攪拌 0.5 h 後，緩慢添加於 1.5 mL H_2O 中之 NaN_3 (80 mg, 1.2 mmol)。將混合物在 0°C 下攪拌 1 h，添加 CH_2Cl_2 (15 mL)，且藉由添加飽和 Na_2CO_3 水溶液將 pH 調整至 9。將有機萃取物用飽和 Na_2CO_3 水溶液(2 × 5 mL)、鹽水(2 × 5 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，提供 0.22 mg 1-疊氮基-4-溴-6-氟苯(106.01)。

6-(3-疊氮基-6-溴吡啶-2-基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷(106.04)之合成



I06.02　　I06.03　　I06.04

[0321]　　步驟 1. 將 2,6-二溴-3-硝基吡啶(2.0 g, 7.1 mmol)、EtOH (20 mL)、Et_3N (2.0 mL, 14 mmol)及 6-氮雜螺[2.5]辛烷鹽酸鹽(1.1 g, 7.1 mmol)之混合物在 20°C 下攪拌 12 h。將混合物傾倒至水(50 mL)中，並用 EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，並藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 6-(6-溴-3-硝基-2-吡啶基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷(I06.02, 1.80 g)。

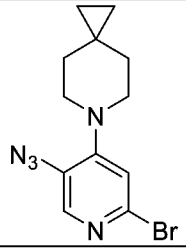
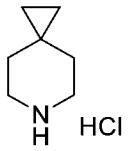
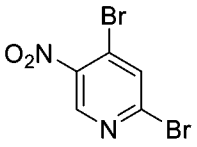
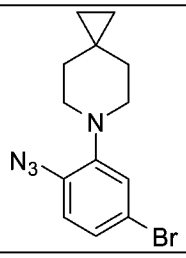
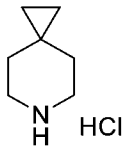
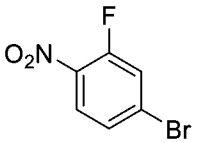
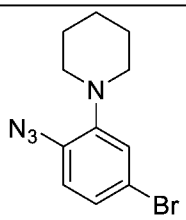
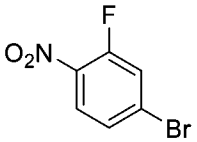
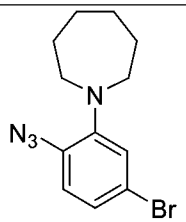
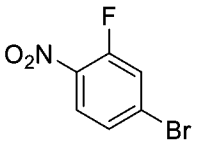
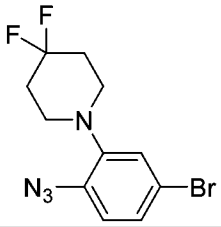
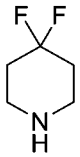
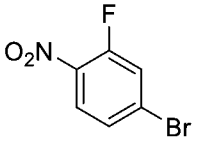
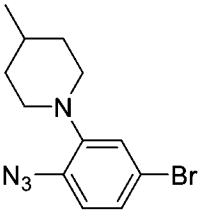
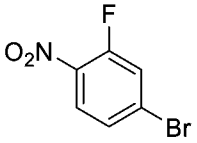
[0322]　　步驟 2. 將 I06.02 (0.40 g, 1.3 mmol)、EtOH (3.2 mL)、H_2O (0.8 mL)、Fe (0.72 g, 13 mmol)及 NH_4Cl (0.55 g, 10 mmol)之混合物在 80°C 下攪拌 4 h。添加 THF (20 mL)，經由矽藻土過濾混合物，並將濾液傾倒至水(30 mL)中並用 EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc 於 Pe 中)進行純化，提供 2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-6-溴-吡啶-3-胺(I06.03, 0.29 g)。

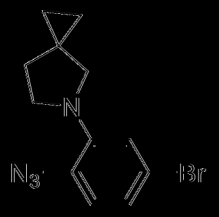
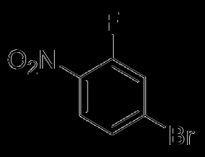
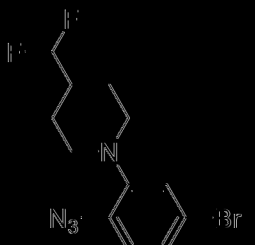
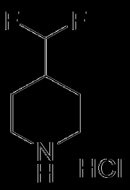
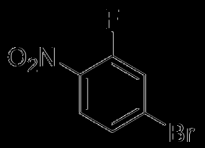
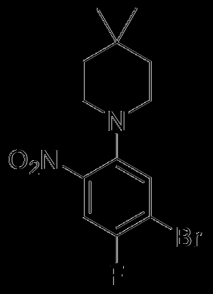
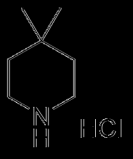
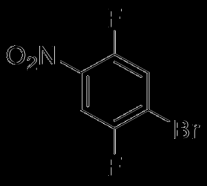
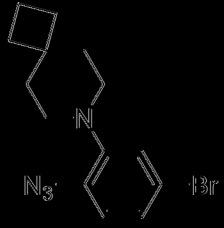
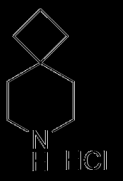
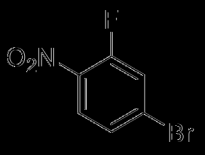
[0323]　　步驟 3. 向 I06.03 (0.28 mg, 0.99 mmol)、TFA (4.2 mL)之 0°C混合物中分多次添加 $NaNO_2$ (75 mg, 1.1 mmol)。將混合物在 0°C 下攪拌 0.75 h，並逐滴添加 NaN_3 (80 mg, 1.2 mmol)於冷卻 H_2O (1.4 mL)中之溶液。將混合物在 0°C 下攪拌 2.3 小時，CH_2Cl_2 (20 mL)，並藉由添加飽和 Na_2CO_3 溶液將 pH 調整至>9。分

離有機相，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(20 mL × 2)及鹽水(20 mL × 2)洗滌，且經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(10%-100% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 6-(3-疊氮基-6-溴-2-吡啶基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷(I06.04, 100 mg)。

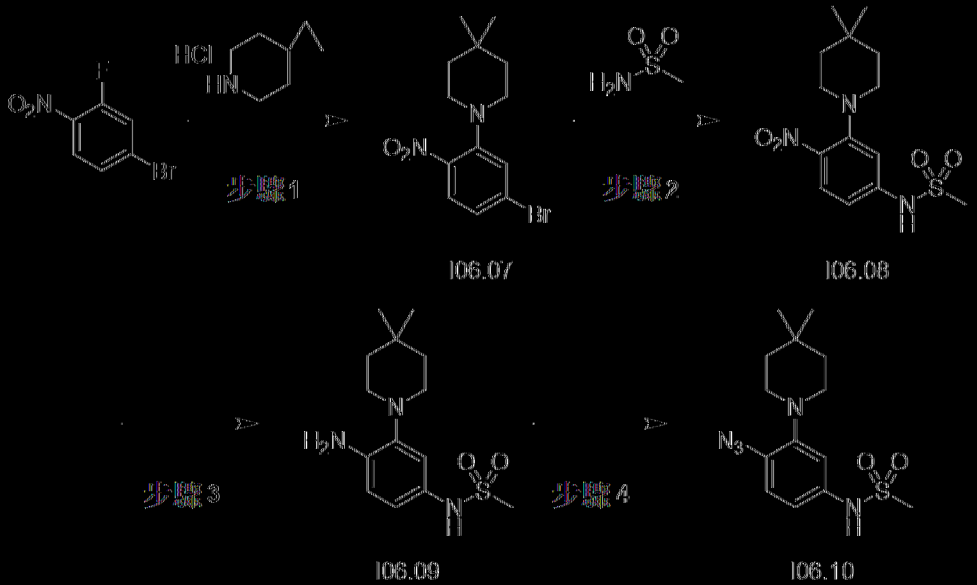
【0324】 **表 4B** 中之芳基疊氮化物係以合成 **I06.04** 所闡述之方式，自所指示之 2-鹵基-硝基芳烴製備。

表 4B

中間體	結構	胺	2-鹵基-硝基芳烴
I06.05			
I06.06			
I06.11		六氫吡啶	
I06.12		高六氫吡啶	
I06.13			
I06.17		4-甲基六氫吡啶	

中間體	結構	胺	2-碘基硝基苯
106.18			
106.26			
106.27			
106.30			

6-(5-溴-2-硝基苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷(106.10)之合成



[0325] 步驟1. 將6-氮雜螺[2.5]辛烷鹽酸鹽(0.85 g, 5.8 mmol)、4-溴-2-氟-1-硝基苯(1.0 g, 4.6 mmol)、DMF (15 mL)及 K_2CO_3 (1.9 g, 14 mmol)之混合物在120°C下攪拌4 h。將混合物與 H_2O (40 mL)合併，且用EtOAc (20 mL × 2)萃取。

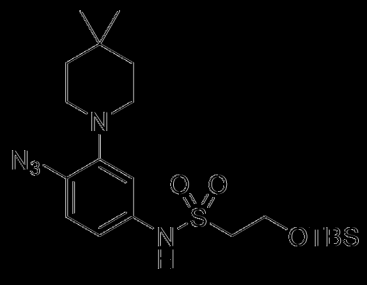
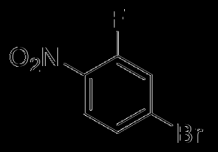
將合併的萃取物用水(20 mL × 3)及鹽水(20 mL)洗滌，且經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-15% EtOAc/PE)進行純化，提供 6-(5-溴-2-硝基-苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷(R-029, 1.3 g，75%純度)。

【0326】 **步驟 2**. 將 **R-029** (1.2 g, 4.0 mmol)、甲烷磺醯胺(1.2 g, 13 mmol)、CuI (0.84 g, 4.4 mmol)、N^1,N^2-二甲基環己烷-1,2-二胺(0.64 g, 4.5 mmol)、K_3PO_4 (2.6 g, 12 mmol)及 DMF (15 mL)之混合物在 N_2 下在 140°C下攪拌 2.5 h。將混合物與 EtOAc (40 mL)及 H_2O (30 mL)合併並過濾。分離濾液，且將有機相用 H_2O (20 mL × 2)、鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-50% EtOAc/PE)進行純化，提供 N-[3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-4-硝基-苯基]甲烷磺醯胺(**R-030**, 0.6 g)。

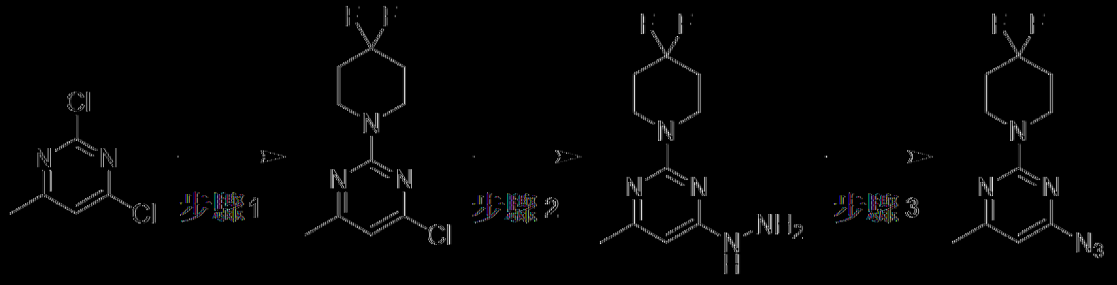
【0327】 **步驟 3**. 將 R-030 (0.55 g, 1.7 mmol)、EtOH (25 mL)、H_2O (5 mL)、Fe (0.80 g, 14 mmol)及 NH_4Cl (1.0 g, 19 mmol)之混合物在 90°C下攪拌 3 h。經由矽藻土過濾混合物且將濾液濃縮，與 EtOAc (30 mL)合併，並用 H_2O (15 mL × 2)及鹽水(15 mL)洗滌，且經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，提供 N-[4-胺基-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基]甲烷磺醯胺(**R-031**, 0.51 g)。

【0328】 **步驟 4**. 在 0°C下向 **R-031** (0.45 mg, 1.5 mmol)與 MeCN (35 mL)之混合物中添加於 MeCN (2.5 mL)中之 $TMSN_3$ (0.48 mL, 3.7 mmol)。在 0°C下攪拌 0.5 h 後，逐滴添加於 MeCN (2.5 mL)中之亞硝酸第三丁基酯(0.44 mL, 3.7 mmol)。將混合物在 20°C下攪拌 9.5 h，用 H_2O (40 mL)稀釋，用 CH_2Cl_2 (40 mL × 2)萃取，且將合併的萃取物用 H_2O (20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，提供 N-[3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-4-疊氮基-苯基]甲烷磺醯胺(**I06.10**, 0.48 g)。

【0329】 以下化合物係以與 **I06.10** 所闡述相同的四步程序，自所指示之 2-鹵基-硝基芳烴製備。

化合物	結構	2-碘基芳烴
106.34		

4-疊氮基-2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶(106.16)之合成。



106.14　　106.15　　106.16

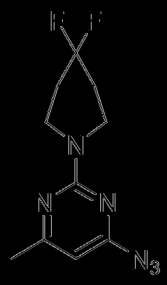
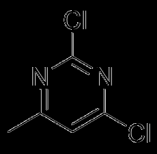
[0330]　步驟 1. 將 2,4-二氯-6-甲基嘧啶(3.0 g, 18 mmol)、DMF (30 mL)、Cs_2CO_3 (18 g, 55 mmol)及 4,4-二氟六氫吡啶(2.2 g, 18 mmol)之混合物在 100°C 下攪拌 12 h，接著傾倒至 H_2O (50 mL)中且用 EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，且藉由二氧化矽層析(10:1 至 1:1 EtOAc/PE)進行純化，提供 4-氯-2-(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)-6-甲基嘧啶(106.14, 0.64 g)。

[0331]　步驟 2. 將 106.14 (0.10 g, 0.40 mmol)、二噁烷(1.5 mL)及 NH_2NH_2 · 水合物(40 μL, 0.81 mmol)之混合物在 110°C 下攪拌 4 h。利用 2 M HCl 將 pH 調整至 2，且添加 H_2O (10 mL)。用 EtOAc (20 mL × 2)萃取混合物，且將合併的萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，提供 2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-4-肼基-6-甲基嘧啶(106.15, 85 mg)。

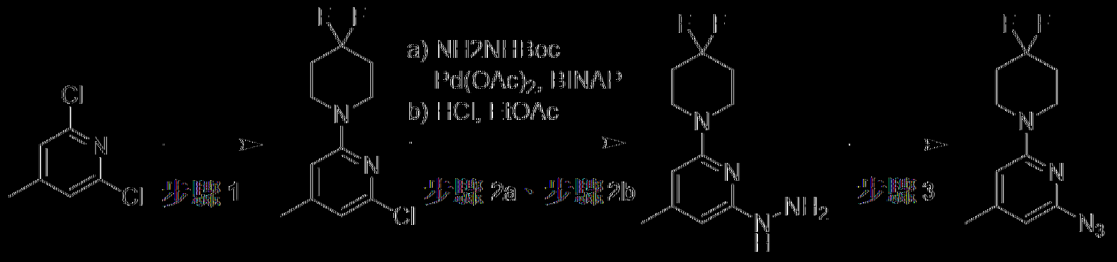
[0332]　步驟 3. 向 106.15 (85 mg, 0.35 mmol)、HOAc (0.5 mL)及 H_2O (0.5 mL)之混合物中添加 $NaNO_2$ (36 mg, 0.52 mmol)。將混合物在 0°C 下攪拌 4 h，接著傾倒至冰水(20 mL)中，且用 CH_2Cl_2 (2 × 20 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，提供 4-疊氮基-2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-

基)-6-甲基嘧啶(106.16, 80 mg)。

[0333] 以下雜環胺化物係以與 106.16 所闡述相同之方式，自所指示之雜環鹵化物及胺製備。

名稱	結構	雜環	胺
106.25			

2-疊氮基-6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-4-甲基吡啶(106.22)之合成



[0334] 步驟 1. 將 2,6-二氯-4-甲基吡啶(1.0 g, 6.2 mmol)、4,4-二氟六氫吡啶鹽酸鹽(1.1 g, 6.8 mmol)、NMP (20 mL)、iPr_2NEt (4.3 mL, 25 mmol)之混合物在 140°C 下攪拌 12 h，傾倒至 25 mL H_2O 中，且用 EtOAc (2 × 25 mL)萃取。將萃取物合併，用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(9%-17% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 2-氯-6-(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)-4-甲基吡啶(106.20, 0.95 g)。

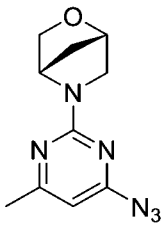
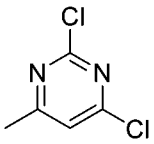
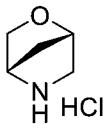
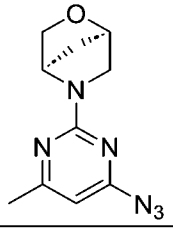
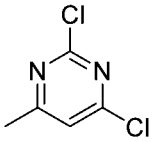
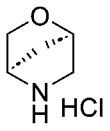
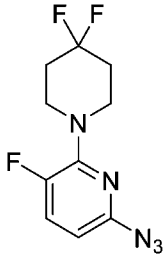
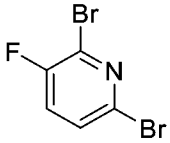
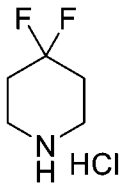
[0335] 步驟 2a. 將 106.20 (0.50 g, 2.0 mmol)、BINAP (0.13 g, 0.20 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (45 mg, 0.20 mmol)、Cs_2CO_3 (1.3 g, 4.1 mmol)、$BocNHNH_2$ (0.40 g, 3.0 mmol)於二噁烷(10 mL)中之脫氣混合物在 N_2 氣氛下在 100°C 下攪拌 12 h。將混合物傾倒至 15 mL H_2O 中，且用 EtOAc (2 × 15 mL)萃取。將萃取物合併，用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(9%-17% EtOAC 於 PE 中)進行純化，提供 N-[6-(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)-4-甲基-2-吡啶基]

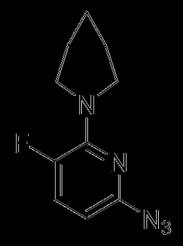
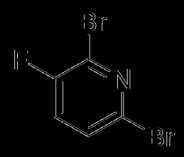
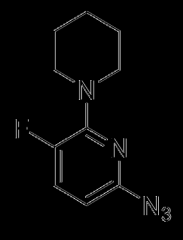
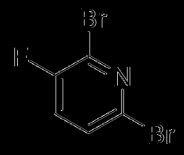
胺基]胺基甲酸第三丁基酯(0.32 g)。

【0336】 **步驟 2b**. 向 N-[[6-(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)-4-甲基-2-吡啶基]胺基]胺基甲酸第三丁基酯(0.27 g, 0.79 mmol)與 EtOAc (1 mL)之混合物中添加 HCl/EtOAc (4 M, 20 mL)，且將混合物在25°C下攪拌2 h。將反應物傾倒至$NaHCO_3$ (15 mL)中，且用 EtOAc (2 × 15 mL)萃取。將萃取物合併，用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(9%-50% MeOH 於 CH_2Cl_2 中)進行純化，提供[6-(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)-4-甲基-2-吡啶基]肼(**I06.21**, 0.18 g,)。

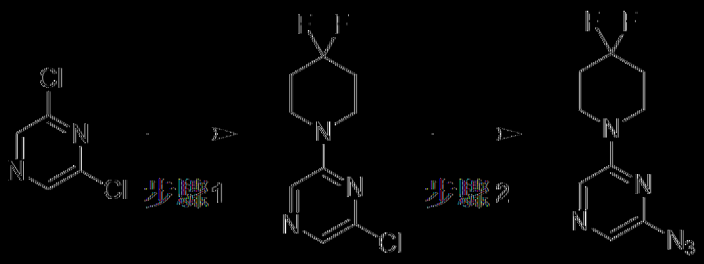
【0337】 **步驟 3**. 2-疊氮基-6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-4-甲基吡啶(**I06.22**)係以與 **I06.16** (步驟 3)所闡述相同之方式，自 **I06.21** 製備。

【0338】 以下雜環疊氮化物係以與 **I06.22** 所闡述相同之方式，自所指示之雜環鹵化物及胺製備。

名稱	結構	雜環	胺
I06.28			
I06.29			
I06.31			

名稱	結構	雜環	酸
106.32			
106.33			六氟吡啶

2-疊氮基-6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶(106.24)之合成



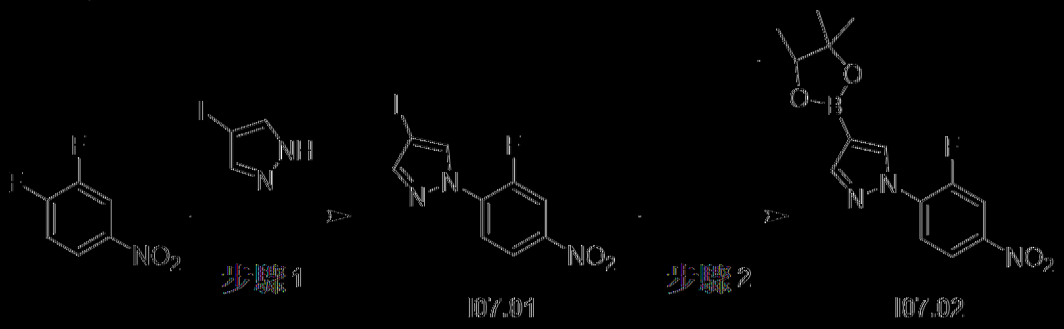
106.23　　106.24

[0339]　步驟 1. 將 2,6-二氯吡啶(1.0 g, 6.7 mmol)、4,4-二氟六氫吡啶鹽酸鹽(1.2 g, 7.4 mmol)、K_2CO_3 (2.8 g, 20 mmol)及 DMF (10 mL)之混合物在 25°C 下攪拌 2 h，接著與 50 mL H_2O 合併，且用 EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將萃取物合併，用鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 2-氯-6-(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)吡啶(106.23, 0.77 g)。

[0340]　步驟 2. 將 106.23 (0.20 g, 0.86 mmol)、DMF (5 mL)、NaN_3 (0.17 g, 2.6 mmol)之脫氣混合物在 N_2 氣氛下在 120°C 下攪拌 12 h。將混合物傾倒至 H_2O (30 mL)中，且用 EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將萃取物合併，用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮至體積為 2 mL。將添加 10 mL CH_2Cl_2 且濃縮至 2 mL 之循環重複三次，提供約 0.86 mmol 2-疊氮基-6-(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)吡啶(106.24)於 2 mL CH_2Cl_2 中之粗製溶液。

1-(2-氟-4-硝基-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑

(107.02)之合成



I07.01　　I07.02

[0341]　步驟 1. 在 20°C 下向 4-碘-1H-吡唑(2.4 g, 13 mmol)與 DMSO (40 mL)之混合物中添加 K_2CO_3 (3.5 g, 25 mmol)及 1,2-二氟-4-硝基苯(1.4 mL, 13 mmol)。將混合物在 90°C 下攪拌 2.5 h，接著傾倒至 H_2O (100 mL)中，且用 EtOAc (40 mL × 3)萃取。將合併的萃取物用鹽水(100 mL × 3)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-10% EtOH 於 PE 中)進行純化，提供 1-(2-氟-4-硝基苯基)-4-碘-1H-吡唑(107.01, 3.8 g)。

[0342]　步驟 2. 向 107.01 (1.0 g, 3.0 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(1.1 g, 4.5 mmol)及 DMF (10 mL)之混合物中添加 KOAc (0.88 g, 9.0 mmol)及 Pd(dppf)Cl_2 (0.22 g, 0.30 mmol)。將混合物在 N_2 下在 90°C 下攪拌 2 h，且傾倒至 H_2O (50 mL)中，並用 EtOAc (20 mL × 3)萃取。將合併的萃取物用鹽水(30 mL × 3)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-15% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 1-(2-氟-4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑(107.02, 0.64 g)。

1-(3-疊氮基-4-氟苯基)-4,4-二氟六氫吡啶(109.03)之合成

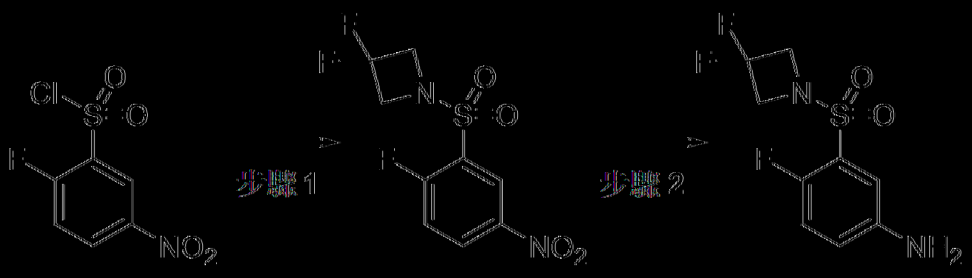
I09.01　　I09.02　　I09.03

[0343] 步驟 1. 將 1-氟-3-硝基-苯(各自 1.5 mL，14 mmol 及)、DMSO (各自 20 mL)、K_2CO_3 (各自 5.9 g，43 mmol)及 4,4-二氟六氫吡啶鹽酸鹽(各自 2.7 g，17 mmol)之兩種混合物在 90°C 下攪拌 12 h。使混合物冷卻，合併，且傾倒至 H_2O (300 mL)中，並用 EtOAc (2 × 300 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 4,4-二氟-1-(3-硝基苯基)六氫吡啶(I09.01, 1.3 g)。

[0344] 步驟 2. 向 I09.01 (1.2 g, 5.0 mmol)、EtOH (10 mL)及 H_2O (2 mL)之混合物中添加 Fe (2.8 g, 50 mmol)及 NH_4Cl (1.3 g, 25 mmol)。將混合物在 80°C 下攪拌 2 h，添加 THF (20 mL)，且過濾混合物，並用 THF (50 mL×2)洗滌墊。將合併的濾液濃縮，提供 3-(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)苯胺(I09.02, 1.0 g)。

[0345] 步驟 3. 在 0°C 下向 I09.02 (1.0 g, 4.7 mmol)、MeCN (10 mL)之 0°C 混合物中添加 $TMSN_3$ (1.5 mL, 11 mmol)於 MeCN (2 mL)中之溶液。在 0°C 下攪拌 0.5 h 後，緩慢添加 tBuONO (1.3 mL, 11 mmol)於 MeCN (2 mL)中之溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 12 h，傾倒至冰水(300 mL)中，部分濃縮，且用 EtOAc (2 × 100 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，提供 1-(3-疊氮基苯基)-4,4-二氟六氫吡啶(I09.03, 1.0 g)。

1-((5-疊氮基-2-氟苯基)磺醯基)-3,3-二氟氮雜環丁烷(I09.07)之合成

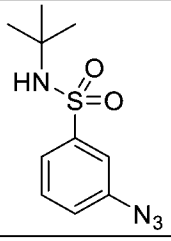
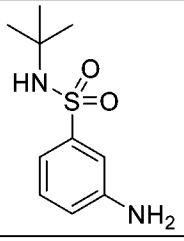
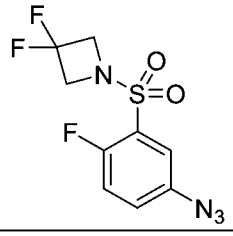
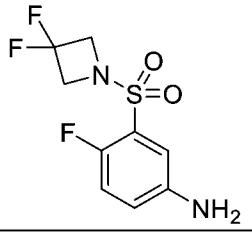
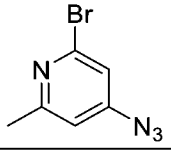
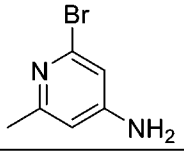


[0346] 步驟 1. 將 2-氟-5-硝基-苯磺醯氯(0.80 g, 3.3 mmol)、Et_3N (0.47 mL, 3.3 mmol)及 CH_2Cl_2 (20 mL)之 0°C 混合物緩慢添加至 3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(0.42 g, 3.2 mmol)、Et3N (1.4 mL, 10 mmol)及 CH_2Cl_2 (10 mL)之攪拌中的混合物

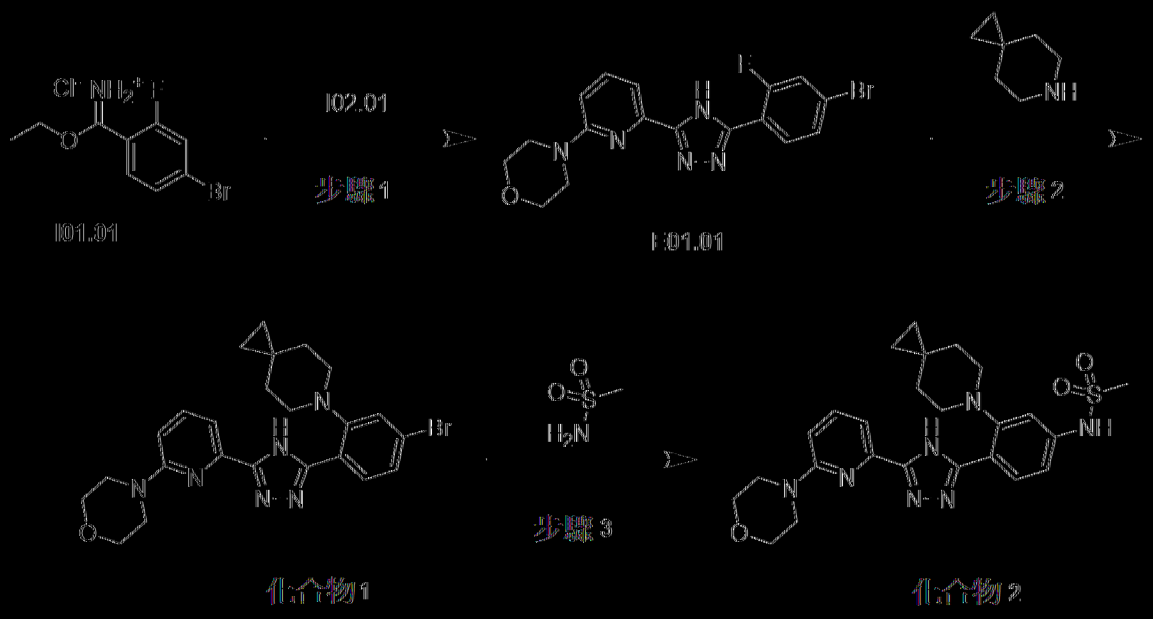
中。將新的混合物攪拌 1 h，用 CH_2Cl_2 (30 mL)稀釋，用 H_2O (20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-30% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 3,3-二氟-1-((2-氟-5-硝基苯基)磺醯基)氮雜環丁烷(**I09.05**, 0.75 g)。

【0347】 **步驟 2**. 將 **I09.05** (0.69 g, 2.3 mmol)、NH_4Cl (1.0 g, 19 mmol)、Fe 粉(1.3 g, 23 mmol)及 EtOH (20 mL)之混合物在 70°C下攪拌 10 h，冷卻，且經由矽藻土過濾。將過濾墊用 MeOH (3 × 10 mL)洗滌，且將合併的濾液濃縮並藉由二氧化矽層析(0-25% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供(**I09.06**, 0.45 g)。

【0348】 以下化合物係以製備 **I09.03** 所闡述之方式，自所指示之苯胺製備。

化合物	結構	苯胺
I09.04		
I09.07		
I09.08		

實例 1：4-(6-(5-(4-溴-2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)嗎啉(化合物 1)及 N-(4-(5-(6-嗎啉基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物 2)之合成



[0349] 步驟 1. 將 4-溴-2-氟-苯甲脒胺酸乙酯鹽酸鹽(I01.01) (1.0 g, 4.0 mmol)、6-嗎啉基吡啶甲醛肟(I02.01) (0.5 g, 2.3 mmol)及 Et_3N (2.0 mL, 14 mmol)之混合物在 130°C 下攪拌 3 h，且接著濃縮以獲得粗製矽膠層析(0-40% [10% MeOH 於 EtOAc 中]/PE)進行純化，提供 0.28 g 4-[6-[5-(4-溴-2-氟-苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-吡啶基]嗎啉(E01.01)。

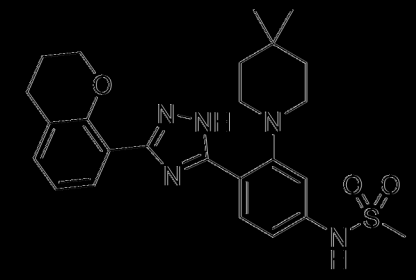
[0350] 步驟 2. 於微波反應器中將 E01.01 (0.24 g, 0.59 mmol)、6-氮雜螺[2.5]辛烷鹽酸鹽(0.19 g, 1.3 mmol)、K_2CO_3 (0.30 g, 2.2 mmol)及 DMF (6 mL)之混合物在 140°C 下攪拌 3 h。再添加 6-氮雜螺[2.5]辛烷鹽酸鹽(0.17 g, 1.2 mmol)，且於微波反應器中將混合物在 140°C 下再加熱 3 h。將混合物與 30 mL EtOAc 合併並過濾。將濾液用 H_2O (3 × 15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-35% [50% THF 於 EtOAc 中]/PE)進行純化，提供 77 mg 4-(6-(5-(4-溴-2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)嗎啉(化合物 1)。

[0351] 步驟 3. 於微波反應器中將化合物 1 (57 mg, 0.12 mmol)、甲烷磺醯胺(30 mg, 0.32 mmol)、CuI (16 mg, 0.084 mmol)、N^1,N^2-二甲基環己烷-1,2-二胺(12 mg, 0.084 mmol)、K_3PO_4 (74 mg, 0.35 mmol)及 DMF (2.5 mL)之脫氣混合物在

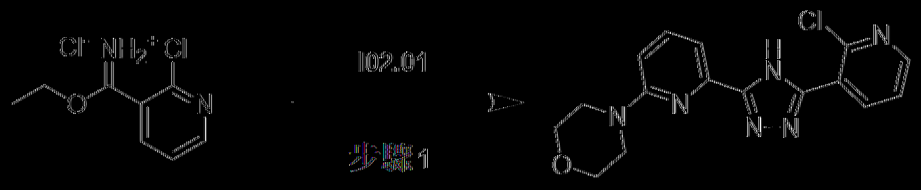
150℃下攪拌 2 h。使混合物冷卻，過濾，濃縮，且藉由反相 HPLC (C18，30% 60% MeCN 於 H_2O 中 1 mM NH_4CO_3)進行純化，提供 2.5 mg N-(4-(5-(6-嗎啉基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物 2)。

[0352] 以下化合物係以實例 1 中之化合物 2 所闡述之方式，自適當羥胺酯及醯基鹵製備。

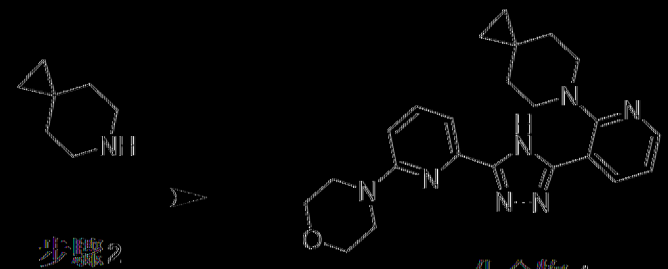
表 5.

名稱	結構	羥胺酸酯	醯基鹵
化合物 3		101.01	102.02

實例 2：4-(6-(5-(2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)嗎啉(化合物 4)之合成



101.02 E02.01



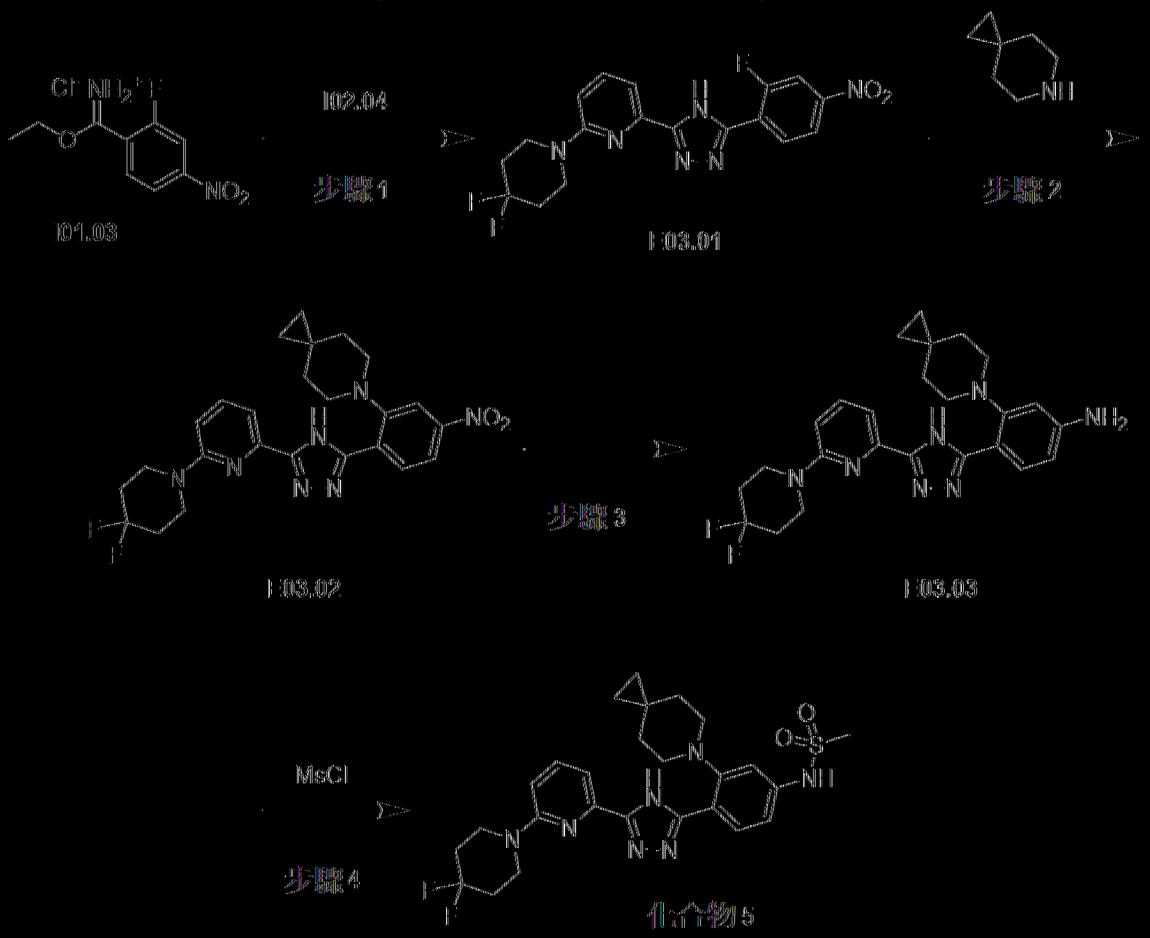
化合物 4

[0353] 步驟 1. E02.01 係以實例 1 步驟 1 中針對 E01.01 所闡述之方式，自 101.02 及 102.01 製備。

[0354] 步驟 2. 化合物 4 係以實例 1 步驟 2 中針對化合物 1 所闡述之方式，自 E02.01 及 6-氮雜螺[2.5]辛烷鹽酸鹽製備。

實例 3. N-(4-(5-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-(6-

6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物 5)之合成



[0355] 步驟 1. 將 I02.04 (0.36 g, 1.4 mmol)、2-氟-4-硝基苯甲基胺乙醯鹽酸鹽(I01.03) (0.45 g, 2.1 mmol)及 CH_2Cl_2 (1 mL)合併並濃縮，且將所得殘餘物與 iPr_2NEt (1 mL)合併並加熱至 150°C持續 1 h，接著在 180°C下加熱 2 h，接著傾倒至 30 mL H_2O 中並用 EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將萃取物合併，用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc 於 PE 中)純化提供 0.86 g 2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-6-(5-(2-氟-4-硝基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(E03.01)。

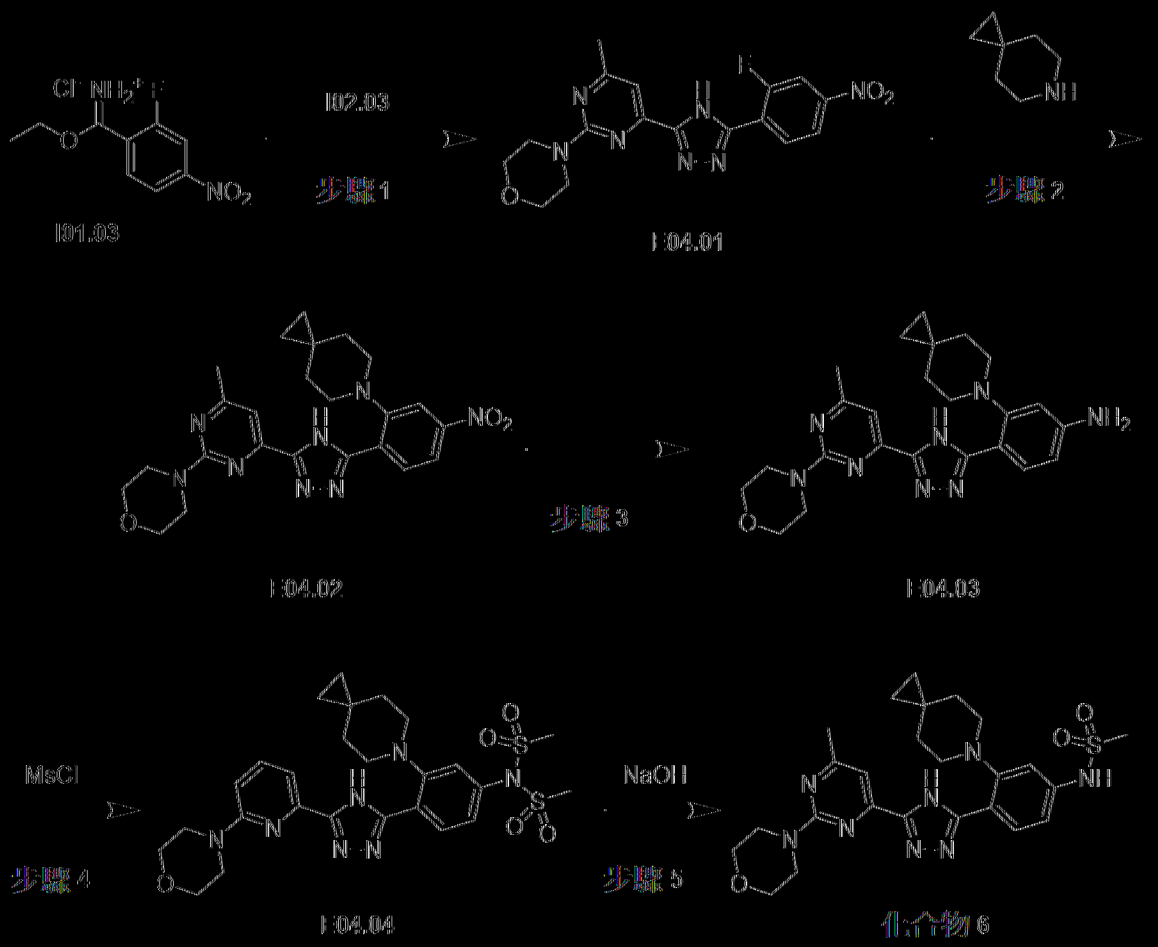
[0356] 步驟 2. 將 E03.01 (0.20 g, 0.49 mmol)、6-氮雜螺[2.5]辛烷鹽酸鹽(95 mg, 0.64 mmol)、NMP (2 mL)及 K_2CO_3 (0.21 g, 1.5 mmol)之混合物在 140°C下攪拌 4 h，且接著傾倒至 40 mL H_2O 中。用 EtOAc (2 × 30 mL)萃取混合物，且將合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽

層析(0-11% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 245 mg 6-(2-(5-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5-硝基苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷(E03.02)。

【0357】 **步驟 3**. 將鐵粉(0.23 g, 4.0 mmol)及 NH_4Cl (0.11 g, 2.0 mmol)添加至 E03.02 (0.20 g, 0.40 mmol)、EtOH (6 mL)及 H_2O (1.2 mL)中，且將混合物在 80°C 下攪拌 2 h。添加 THF (30 mL)並過濾混合物，濃縮，與 H_2O (30 mL)合併，且用 EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 0.10 g 4-(5-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯胺(E03.03)。

【0358】 **步驟 4**. 將 E03.03 (90 mg, 0.19 mmol)、CH_2Cl_2 (2 mL)、MsCl (67 mg, 0.58 mmol)及吡啶(0.12 mg, 1.6 mmol)之混合物在 50°C下攪拌 1 h，接著傾倒至 10 mL H_2O 中，且用 EtOAc (2 × 10 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由反相 HPLC (C18，25%-55% MeCN 於 H_2O [1 mM NH_4CO_3]中)進行純化，提供 20 mg N-(4-(5-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺(**化合物 5**)。

實例 4. N-(4-(5-(6-甲基-2-嗎啉基嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物 6)之合成



I01.03　　I04.01　　I04.02　　I04.03　　I04.04

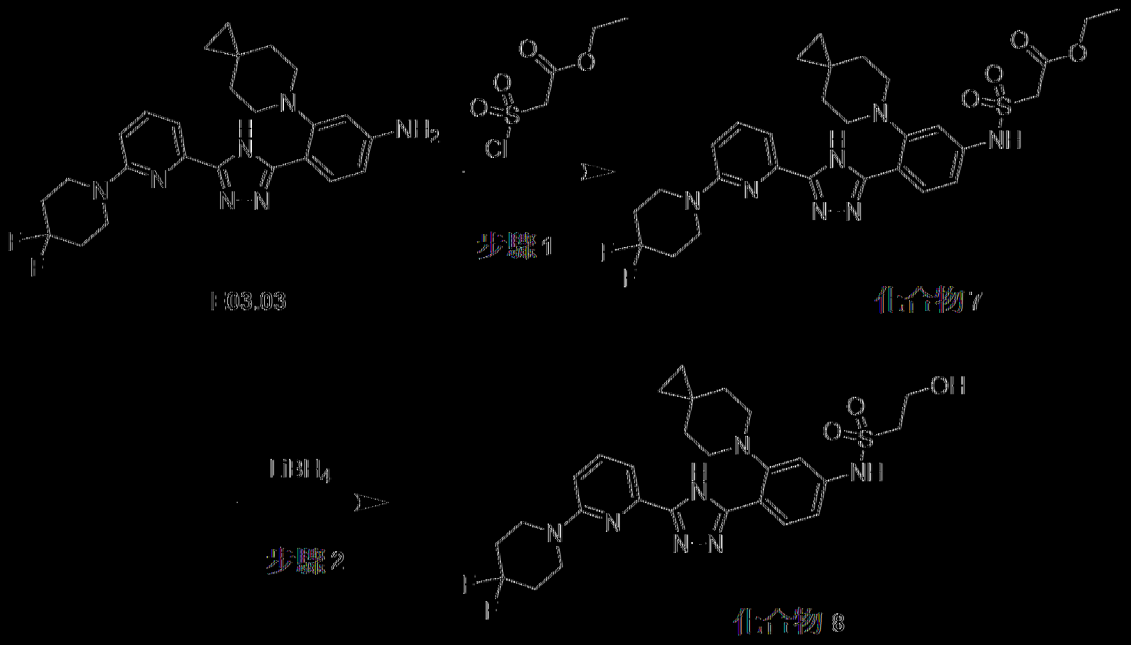
[0359]　步驟 1 至 3 係以合成 E03.03 (實例 3)所闡述之方式來實施，提供 E04.03。

[0360]　步驟 4. 將 E04.03 (30 mg, 67 μmol)、CH_2Cl_2 (0.2 mL)、Et_3N (28 μL, 0.20 mmol)及 MsCl (5 μL, 67 μmol)之混合物攪拌 2 h，且在 0°C 下緩慢添加 94 μL 額外之 MsCl (1.2 mmol)。將混合物在 20°C 下攪拌 2 h，傾倒至 5 mL 飽和 $NaHCO_3$ 水溶液中，且用 10:1 CH_2Cl_2/MeOH (2 × 5 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(5 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，提供 40 mg N-(4-(5-(6-甲基-2-嗎啉基嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-N-(甲基磺醯基)甲烷磺醯胺(E04.04)。

[0361]　步驟 5. 將 E04.04 (27 mg, 44 μmol)、THF (0.1 mL)及 2 M NaOH (44 μmol, 22 μL)之混合物攪拌 1 h，傾倒至 5 mL H_2O 中，且利用 2 M HCl 將 pH 調整至 7。用 10:1 CH_2Cl_2/MeOH (2 × 5 mL)萃取混合物，且將合併的萃取物用鹽水

洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由反相 HPLC (C18，1% 40% MeCN 於 H_2O 與 0.1% 甲酸中)進行純化，提供 3.7 mg N (4 (5 (6 甲基 2 嗎啉基嘧啶 4 基) 4H 1,2,4 三唑 3 基) 3 (6 氮雜螺[2.5]辛 6 基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物 6)。

實例 5：2 (N (4 (5 (6 (4,4 二氟六氫吡啶 1 基)吡啶 2 基) 4H 1,2,4 三唑 3 基) 3 (6 氮雜螺[2.5]辛 6 基)苯基)胺磺醯基)乙酸乙基酯(化合物 7)及 N (4 (5 (6 (4,4 二氟六氫吡啶 1 基)吡啶 2 基) 4H 1,2,4 三唑 3 基) 3 (6 氮雜螺[2.5]辛 6 基)苯基) 2 羥基乙烷 1 磺醯胺(化合物 8)之合成



化合物 3

化合物 7

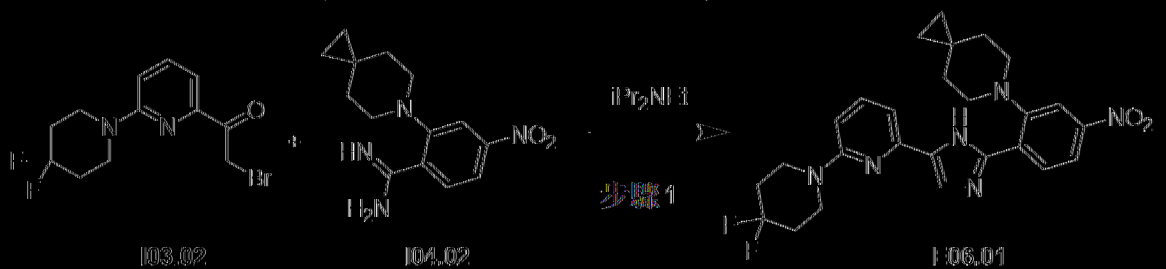
化合物 8

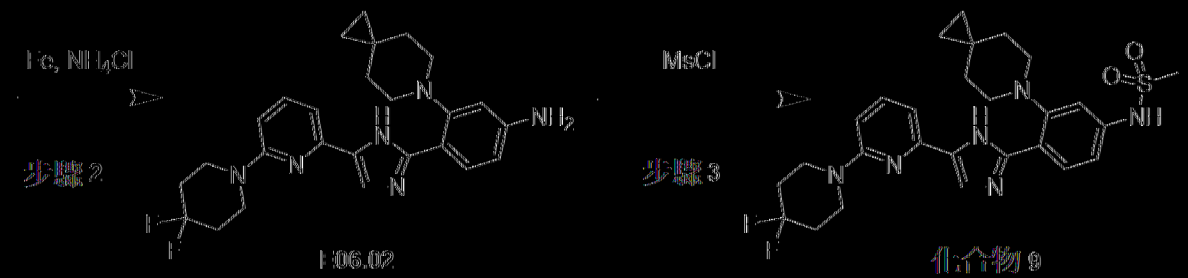
[0362] 步驟 1. 將化合物 3 (0.10 g, 0.22 mmol)、2 氯磺醯基乙酸乙酯(48 μg, 0.26 mmol)、CH_2Cl_2 (2 mL)、吡啶(68 mg, 0.86 mmol)之混合物攪拌 2 h。將混合物傾倒至 H_2O (10 mL)中，用 EtOAc (2 × 10 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0 100% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 80 mg 2 (N (4 (5 (6 (4,4 二氟六氫吡啶 1 基)吡啶 2 基) 4H 1,2,4 三唑 3 基) 3 (6 氮雜螺[2.5]辛 6 基)苯基)胺磺醯基)乙酸乙基酯(化合物 7)。

[0363] 步驟 2. 向化合物 7 (70 mg, 0.11 mmol)與 THF (2 mL)之 0°C 混合物中添加 $LiBH_4$ (7 mg, 0.34 mmol)。使混合物升溫至 20°C 並攪拌 2 h，傾倒至飽和

NH_4Cl 水溶液(20 mL)中，且用 EtOAc (2 × 20 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由反相 HPLC (C18，30% 60% EtOAc 於 H_2O 0.1%甲酸中)進行純化，提供 14 mg N (4 (5 (6 (4,4 二氟六氫吡啶 1 基)吡啶 2 基) 4H 1,2,4 三唑 3 基) 3 (6 氮雜螺[2.5]辛 6 基)苯基) 2 羥基乙烷 1 磺醯胺(化合物 8)。

實例 6：N (4 (5 (6 (4,4 二氟六氫吡啶 1 基)吡啶 2 基) 4H 咪唑 2 基) 3 (6 氮雜螺[2.5]辛 6 基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物 9)之合成





[0364] 步驟 1. 將各自為 I04.02 (0.19 g, 0.69 mmol)、DMF (8.5 mL)、K_2CO_3 (0.22 g, 1.6 mmol)及 I03.02 (0.17 g, 0.53 mmol)之二種單獨混合物攪拌 12 h。將混合物傾倒至水(20 mL)中，用 EtOAc (2 × 15 mL)萃取，用鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮且藉由二氧化矽層析(0 50% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 0.11 g 合併之 6 (2 (5 (6 (4,4 二氟六氫吡啶 1 基)吡啶 2 基) 1H 咪唑 2 基) 5 硝基苯基) 6 氮雜螺[2.5]辛烷(I06.01)。

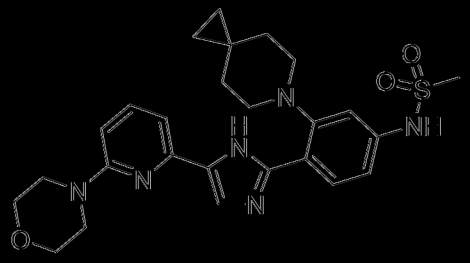
[0365] 步驟 2. 將 I06.01 (0.11 mg, 0.22 mmol)、EtOH (5 mL)、H_2O (1 mL)、Fe 粉(0.12 g, 2.2 mmol)及 NH4Cl (59 mg, 1.1 mmol)之混合物在 80°C 下攪拌 2 h。過濾混合物，且將濾液濃縮，提供 86 mg 4 (5 (6 (4,4 二氟六氫吡啶 1 基)吡啶 2

基)-1H-咪唑-2-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯胺(E06.02)。

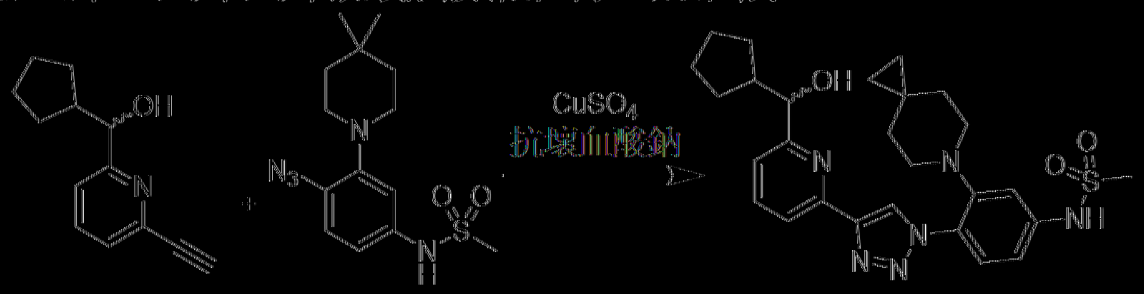
[0366] 步驟 3. 向 E06.02 (0.10 g, 0.22 mmol)與 CH_2Cl_2 (3 mL)之 0°C混合物中添加 MsCl (74 mg, 0.65 mmol)及 Et_3N (0.13 mg, 1.3 mmol)。將所得混合物在 20°C下攪拌 1 h，傾倒至 H_2O (10 mL)中，且用 EtOAc (2 × 10 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將所得殘餘物與 MeOH (1.5 mL)及 K_2CO_3 (0.12 g, 0.88 mmol)合併並攪拌 1 h，傾倒至 H_2O (10 mL)中，且用 EtOAc (2 × 10 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，且藉由反相 HPLC (C18，30%-53% MeCN 於 H_2O 中 0.1%甲酸)進行純化，提供 8.5 mg N-(4-(5-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物 9)。

[0367] 表 6 中之化合物係以與化合物 9 相同之方式自適當胺及 α-溴酮製備。

表 6

名稱	結構	胺	α-溴酮
化合物 10		104.02	103.03

實例 6A：N-(4-(4-(6-(螺[2.5]辛-6-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物 22)之合成



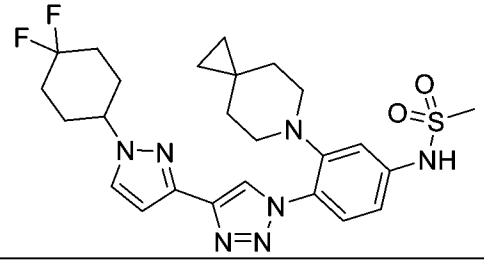
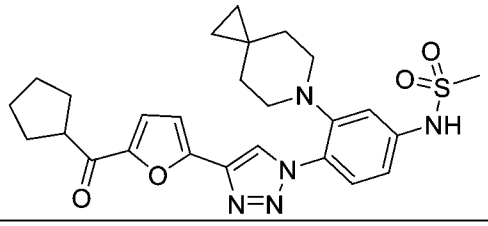
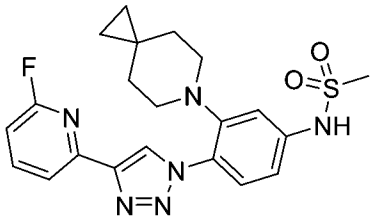
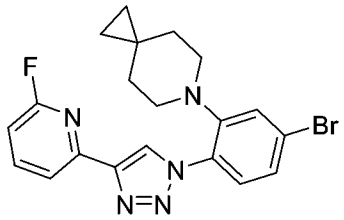
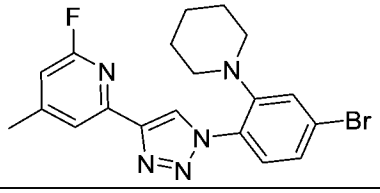
105.16 106.10 化合物 22

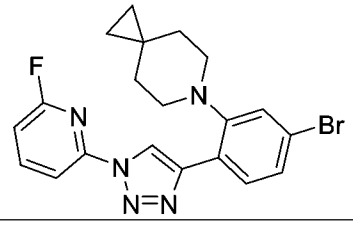
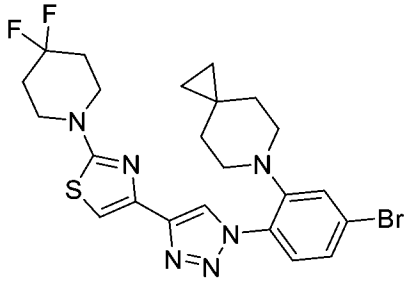
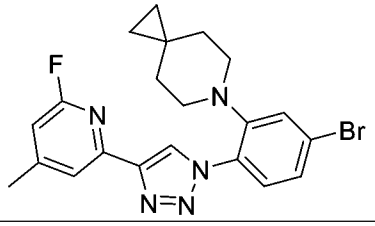
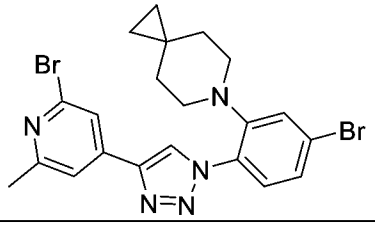
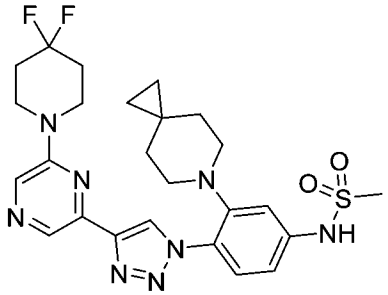
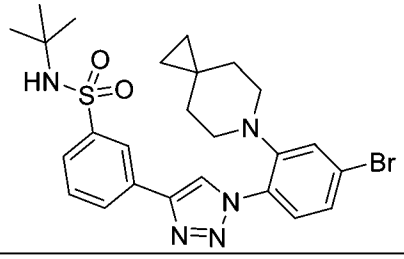
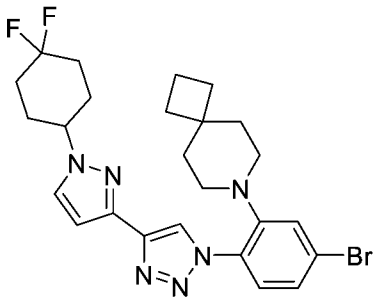
[0368] 將 106.10 (0.10 g, 0.31 mmol)、105.16 (70 mg, 0.35 mmol)、CH_2Cl_2 (4 mL)及 H_2O (4 mL)、$CuSO_4$·5 H_2O (11 mg, 45 umol)及抗壞血酸鈉(80 mg, 0.40

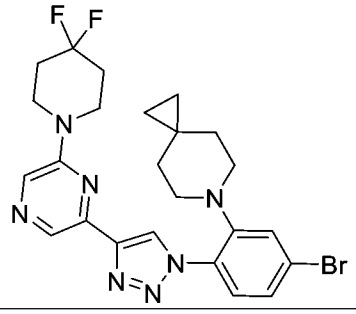
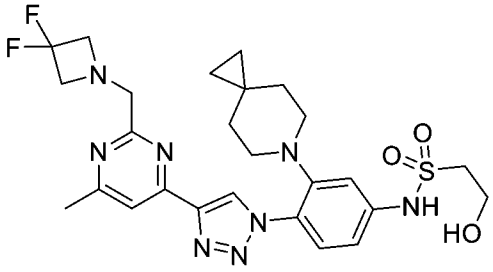
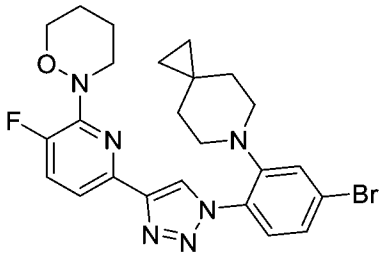
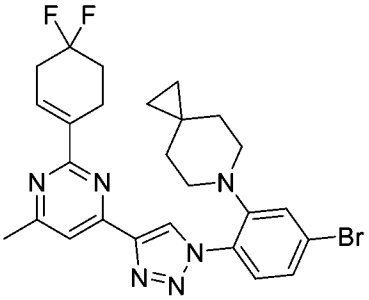
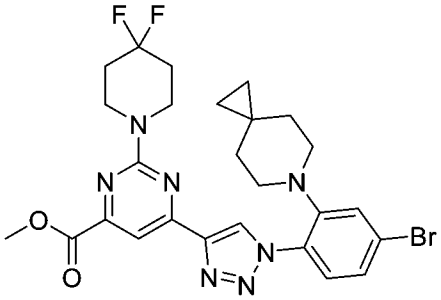
mmol)之混合物在 25°C下攪拌 12 h。將混合物與 EtOAc (20 mL)及 H_2O (10 mL)合併，過濾，且分離有機相並用 H_2O (10 mL × 3)及鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由製備型 HPLC (C18；40%-75% MeCN 於 H_2O (NH_4HCO_3)中)進行純化，提供 *N*-(4-(4-(6-(環戊基(羥基)甲基)吡啶-2-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物 22，53 mg)。

【0369】 表 6X 中之化合物係以與**化合物 22** 相同之方式自適當炔烴及疊氮化物製備。

表 6X

名稱	結構	炔烴	疊氮化物
化合物 41		I05.24	I06.10
T6X.01		I05.19	I06.10
T6X.02		2-乙炔基-6-氟吡啶	I06.10
T6X.03		2-乙炔基-6-氟吡啶	I06.06
T6X.04		I05.22	I06.11

名稱	結構	炔烴	疊氮化物
E14.01		I05.20	2-疊氮基-6-氯吡啶
T6X.06		R-038	I06.06
T6X.07		I05.22	I06.06
T6X.08		I05.20	I09.08
化合物 63		I05.21	I06.10
T6X.09		I05.13	I06.06
T6X.10		I05.24	I06.30

名稱	結構	炔烴	疊氮化物
T6X.11		I05.21	I06.06
化合物 152		I05.71	I06.34
T6X.12		I05.75	I06.06
T6X.13		I05.77	I06.06
T6X.16		I05.82	I06.06

6-(5-溴-2-(4-(6-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-5-氟吡啶-2-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷(T6X.14)及 6-(5-溴-2-(4-(6-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-3-氟吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷(T6X.15)之混合物之合成

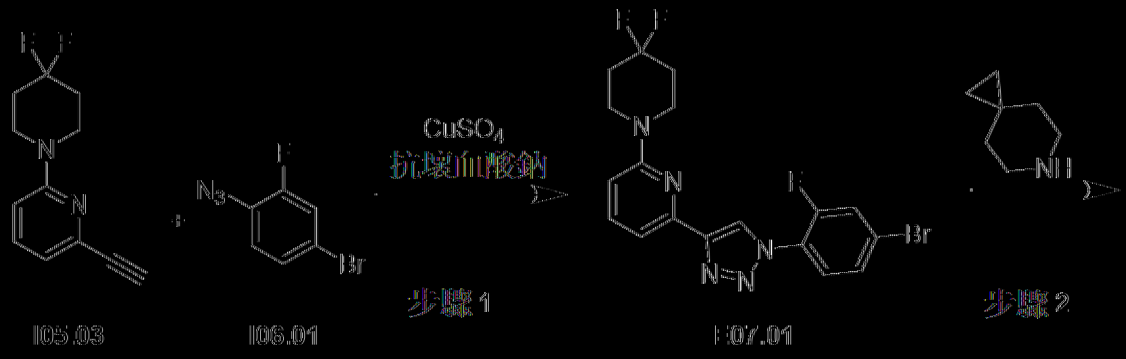
I05.80 (5 mg) 及
I05.81 (3 mg)

T6X.14

T6X.15

[0370] 炔烴 I05.80 及 I05.81 (7.0 mg, 0.30 mmol)與疊氮化物 I06.06 以與化合物 22 相同之方式反應提供 6-(5-溴-2-(4-(6-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-5-氟吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷(T6X.14)及 6-(5-溴-2-(4-(6-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-3-氟吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷(T6X.15)之混合物。二氧化矽層析(0-30% EtOAc於PE中)分離產物，遞送 2.7 mg T6X.14 及 7.0 mg T6X.15。

實例 7：N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物 11)之合成



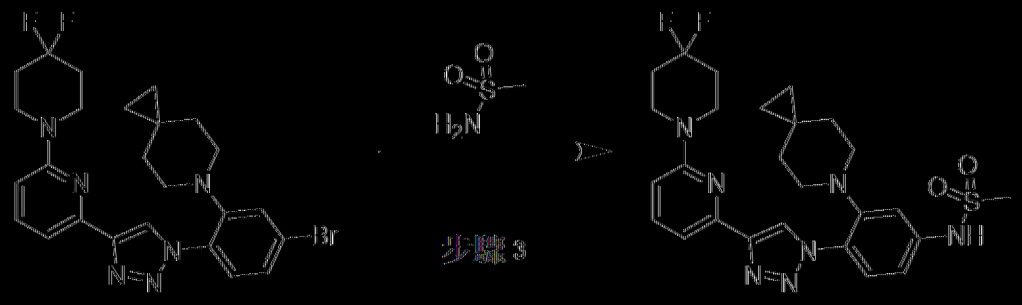
I05.03

I06.01

步驟 1

I07.01

步驟 2



I07.02

步驟 3

化合物 11

[0371] 步驟 1. 將 I06.01 (0.18 g, 0.83 mmol)、I05.03 (0.37 g, 0.83 mmol)、

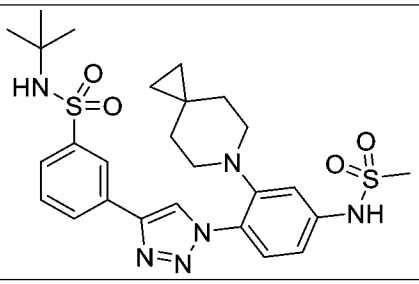
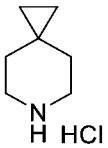
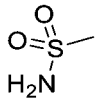
CH_2Cl_2 (2 mL)、H_2O (2 mL)、$CuSO_4$五水合物(21 mg, 83 μmol)及抗壞血酸鈉(0.17 g, 0.83 mmol)之混合物攪拌 12 h。過濾混合物，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-30% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 0.10 g 2-(1-(4-溴-2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶(E07.01)。

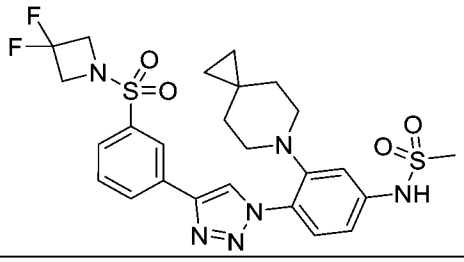
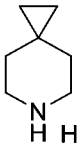
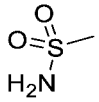
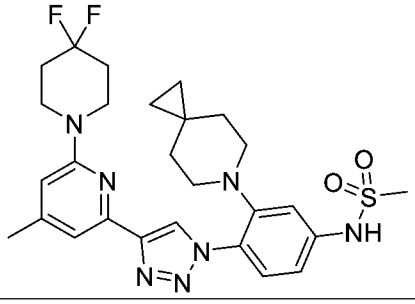
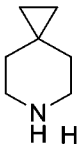
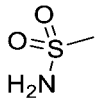
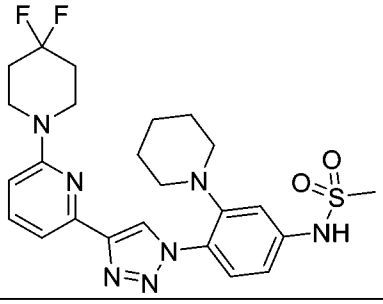
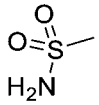
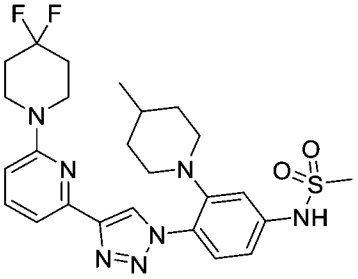
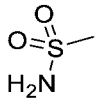
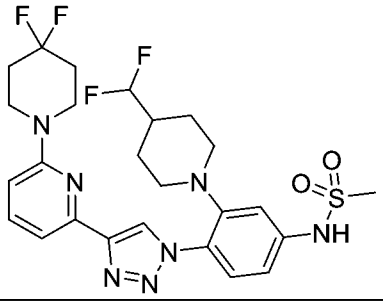
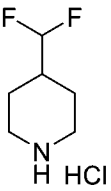
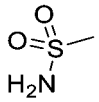
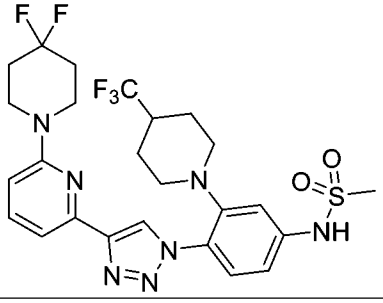
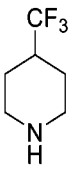
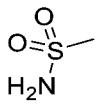
【0372】 **步驟 2**. 將 E07.01 (0.10 g, 0.23 mmol)、6-氮雜螺[2.5]辛烷鹽酸鹽(67 mg, 0.46 mmol)、DMF (3 mL)及 K_2CO_3 (95 mg, 0.65 mmol)之混合物在 120°C下攪拌 12 h。過濾混合物，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-30% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 100 mg 6-(5-溴-2-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷(E07.02)。

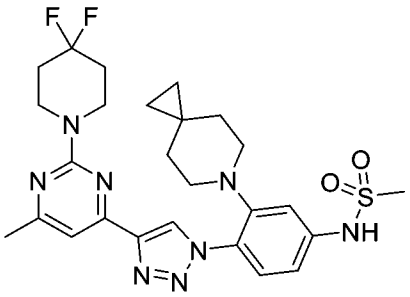
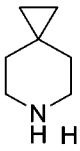
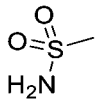
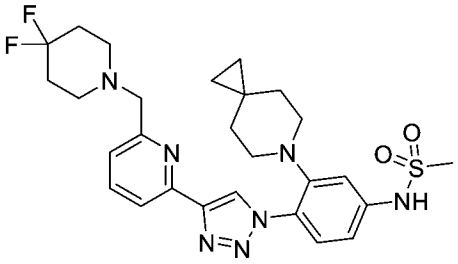
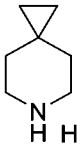
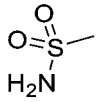
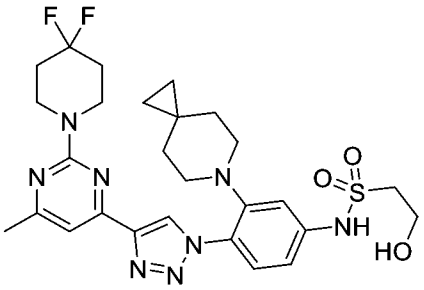
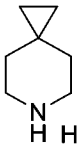
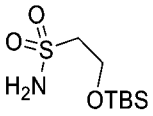
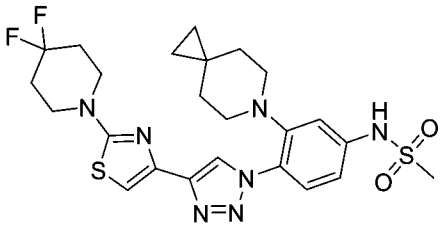
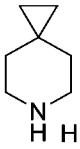
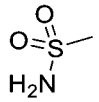
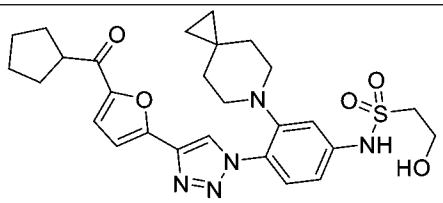
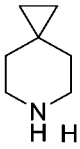
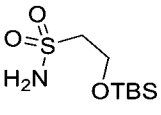
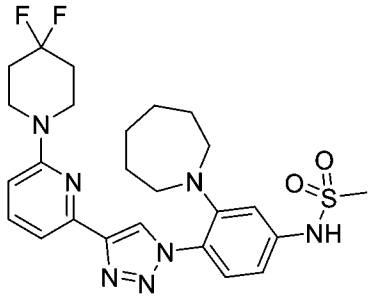
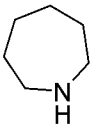
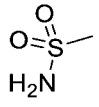
【0373】 **步驟 3**. 將 E07.02 (90 mg, 0.17 mmol)、甲烷磺醯胺(40 mg, 0.42 mmol)、CuI (1.6 mg, 9 μmol)、N^1,N^2-二甲基環己烷-1,2-二胺(2.4 mg, 17 μmol)、K_3PO_4 (0.11 mg, 0.51 mmol)及 DMF (2 mL)之脫氣混合物在 N_2 下在 140°C下攪拌 2 h。將混合物與 H_2O (10 mL)合併並用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將萃取物合併，用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，且藉由反相 HPLC (C18，55%-80% MeCN 於 H_2O [HCl]中)進行純化，提供 N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺(**化合物 11**)。

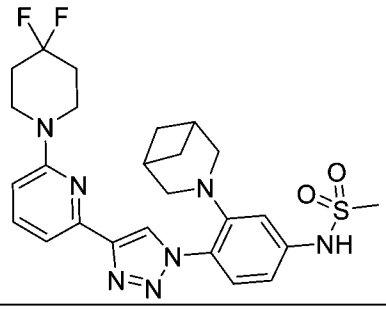
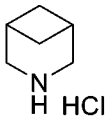
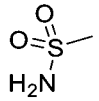
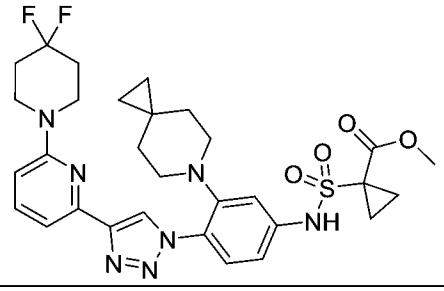
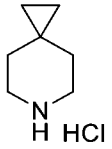
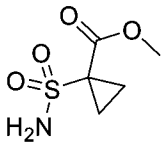
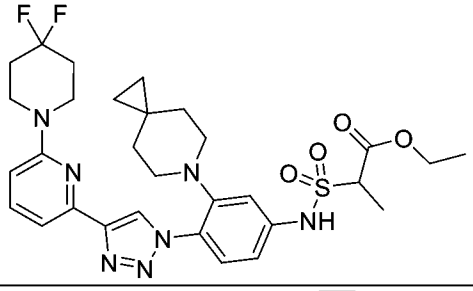
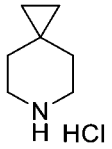
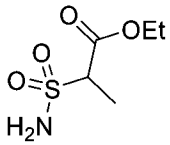
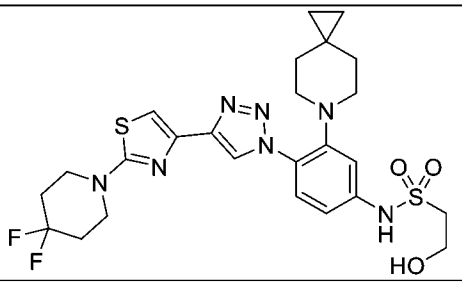
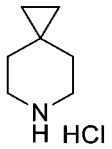
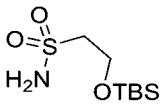
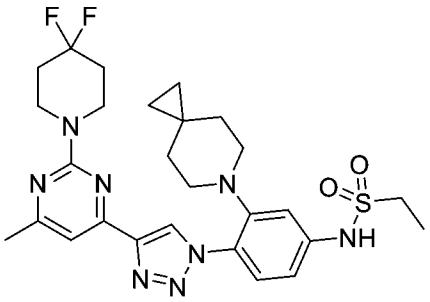
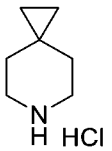
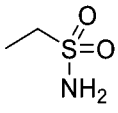
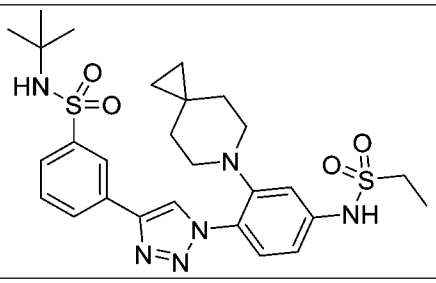
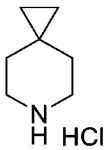
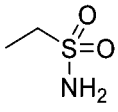
【0374】 表 6A 中之化合物係以與**化合物 11** 相同之方式，自步驟 1 中之適當炔烴及疊氮化物、步驟 2 中之胺及步驟 3 中之磺醯胺製備。

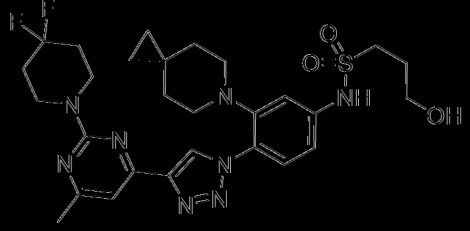
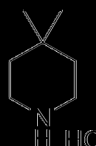
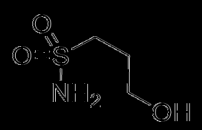
表 6A.

名稱	結構	炔烴	疊氮化物	胺	磺醯胺
化合物 12		I05.13	I06.01		

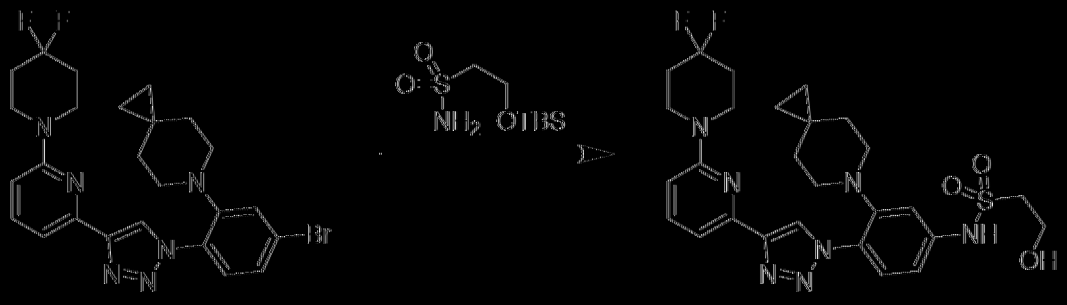
名稱	結構	炔烴	疊氮化物	胺	磺醯胺
化合物 13		I05.05	I06.01		
化合物 14		I05.08	I06.01		
化合物 15		I05.03	I06.01	六氫吡啶	
化合物 18		I05.03	I06.01	4-甲基六氫吡啶	
化合物 19		I05.03	I06.01		
化合物 20		I05.03	I06.01		

名稱	結構	炔烴	疊氮化物	胺	磺醯胺
化合物 21		I05.11	I06.01		
化合物 23		I05.15	I06.01		
化合物 47		I05.11	I06.01		
化合物 50		R-038	I06.01		
化合物 92		I05.19	I06.01		
化合物 52		I05.03	I06.01		

名稱	結構	炔烴	疊氮化物	胺	磺醯胺
化合物 53		I05.03	I06.01		
T6A.03		I05.03	I06.01		
T6A.04		I05.03	I06.01		
化合物 69		R-038	I06.01		
化合物 106		I05.11	I06.01		
化合物 116		I05.13	I06.01		

名稱	結構	炔烴	雜芳化物	胺	磺醯胺
化合物 151		105.11	106.01		

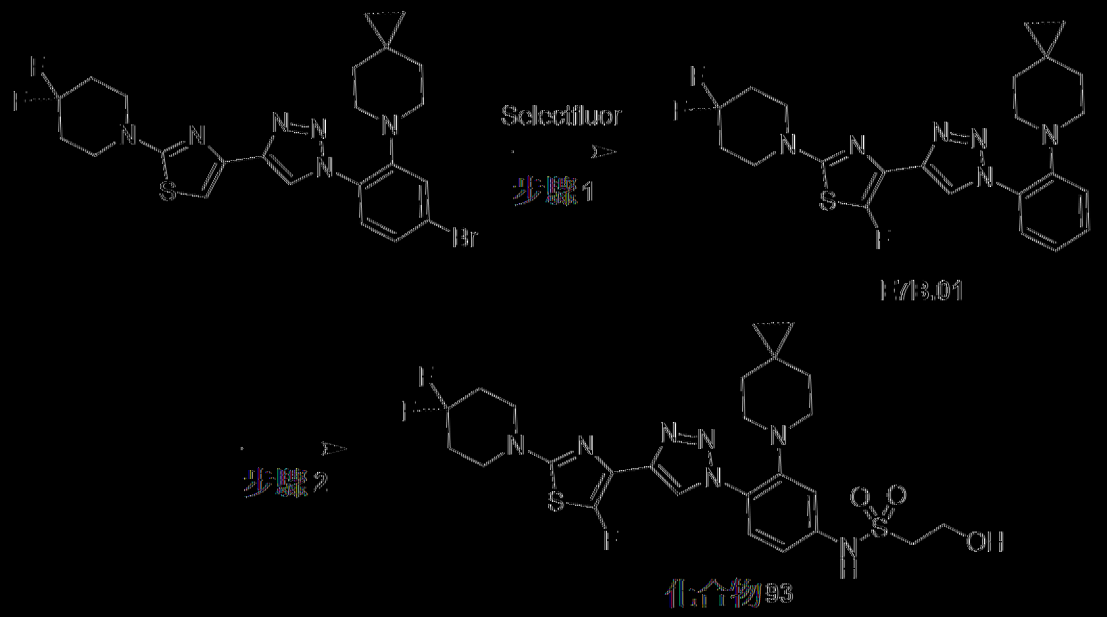
實例 7A：N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-溴乙烷-1-磺醯胺(化合物 45)之合成



E07.02　　化合物 45

[0375]　將 E07.02 (0.20 g, 0.38 mmol)、2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基乙烷磺醯胺(0.27 g, 1.1 mmol)、CuI (80 mg, 0.42 mmol)、N^1,N^2-二甲基環己烷-1,2-二胺(60 mg, 0.42 mmol)、K_3PO_4 (0.24 g, 1.1 mmol)及 DMF (4 mL)之脫氣混合物在 N_2 下在 140°C 下攪拌 4 h。以相同方式由 20 mg E07.02 製備單獨的混合物。將兩種混合物合併，過濾，用 EtOAc (40 mL)稀釋濾液。將混合物用水(20 mL × 3)及鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，藉由製備型 HPLC (C18；40%-70% MeCN 於 H_2O [10 mM NH_4HCO_3]中)進行純化，提供 N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-溴乙烷-1-磺醯胺(化合物 45，50 mg)。

實例 7B：N-(4-(4-(2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-溴乙烷-1-磺醯胺(化合物 93)之合成



E7B.01

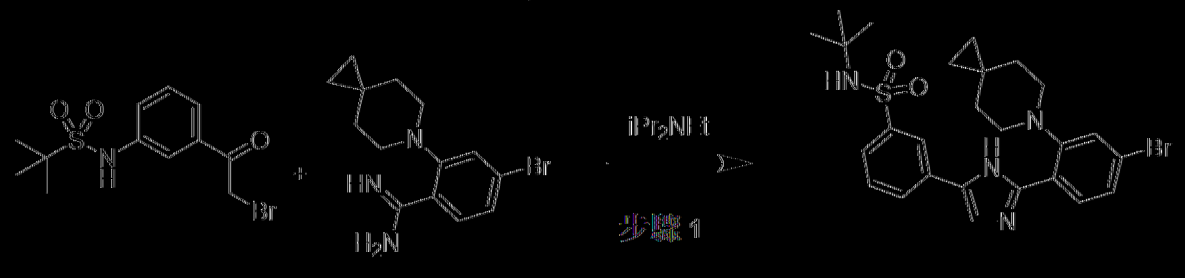
化合物 93

[0376] 步驟 1. 在 0°C 下向 T6X.06 (0.90 g, 2 mmol)與 DMF (15 mL)之混合物中添加 1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷-1,4-二鎓-四氟硼酸鹽(0.60 g, 2 mmol)及 2,6-二甲基吡啶(0.39 mL, 3 mmol)。將混合物在 25°C 下攪拌 12 h，傾倒至 H_2O (60 mL)中，並用 EtOAc (2 × 35 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(5% 50% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 4-[1-[2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-4-溴-苯基]-2-(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)-5-氟-咪唑(E7B.01, 0.56 g)。

[0377] 步驟 2. 將 E7B.01 (0.46 g, 0.83 mmol)及 2-溴乙烷磺醯胺(0.21 g, 2 mmol)、DMF (10 mL)、CuI (0.11 g, 0.58 mmol)、N^1,N_2-二甲基環己烷-1,2-二胺(83 mg, 0.58 mmol)及 K_3PO_4 (0.53 g, 2 mmol)之混合物在 130°C 下攪拌 2h，傾倒至 40 mL H_2O 中，且用 EtOAc (2 × 15 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由製備型 HPLC (C18；45% 65% MeCN 於 H_2O [NH_4HCO_3]中)進行純化，提供 N-(4-(4-(2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-5-氟咪唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-溴乙烷-1-磺醯胺(化合物 93，0.18 g)。

實例 8：N-(第三-丁基)-3-(2-(4-(甲基磺醯胺基)-2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-1H-

咪唑-5-基)苯磺醯胺(化合物 34)之合成



103.04　　104.05　　108.01

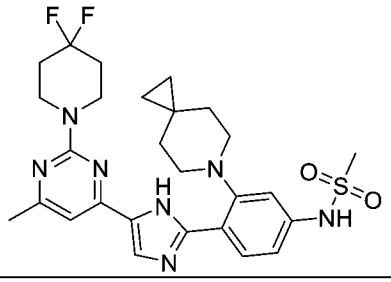
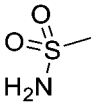
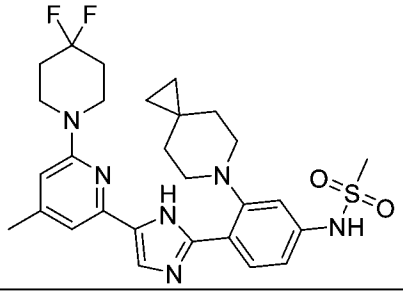
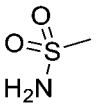
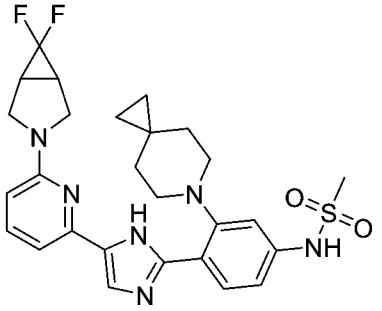
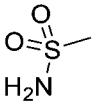
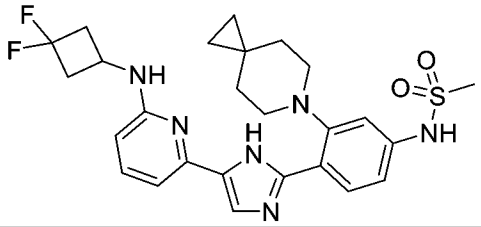
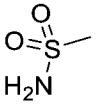
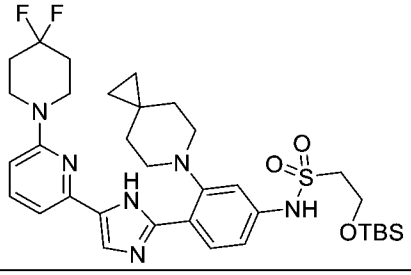
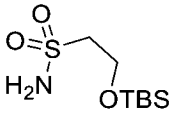
化合物 34

[03'8]　步驟 1. 將 103.04 (0.20 g, 0.60 mmol)、THF (8 mL)及 iPr_2NEt (0.45 mL, 2.6 mmol)之混合物在 80°C 下攪拌 15 min，且添加 104.05 (0.19 g, 0.60 mmol)。將混合物在 80°C 下攪拌 12 h。自 19 mg 103.04 及 19 mg 104.05 製備單獨的混合物。將兩種反應混合物合併且用 EtOAc (20 mL)稀釋，用鹽水(10 mL × 2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由製備型 TLC (33% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 3-[2-[2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-4-溴-苯基]-1H-咪唑-5-基]-N-第三丁基-苯磺醯胺(E07.01, 85 mg，65%純度)。

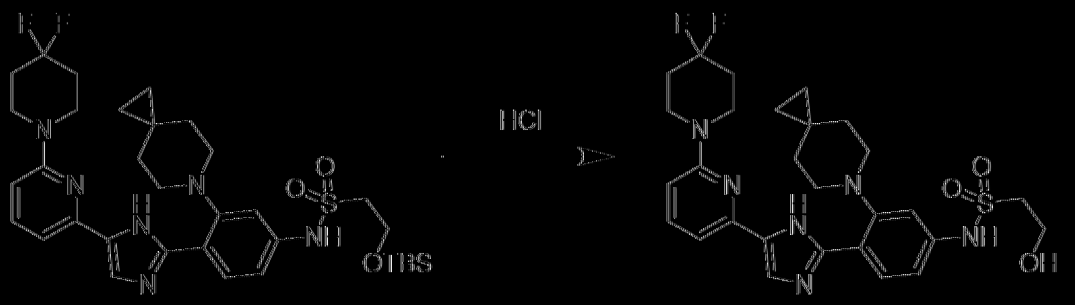
[03'9]　步驟 2. 將 E07.01 (65 mg, 0.12 mmol)、甲烷磺醯胺(58 mg, 0.61 mmol)、CuI (26 mg, 0.14 mmol)、N^1,N^2-二甲基環己烷-1,2-二胺(20 mg, 0.14 mmol)、K_3PO_4 (78 mg, 0.37 mmol)及 DMF (2 mL)之混合物在 N_2 下在 120°C 下攪拌 3.5 h。以相同方式自 10 mg E07.01 製備單獨的混合物。將兩種混合物合併並過濾。將濾液濃縮且藉由製備型 HPLC (C18，40%-70% MeCN 於 H_2O [10 mM NH_4HCO_3]中)進行純化，提供 N-(第三丁基)-3-(2-(4-(甲基磺醯胺基)-2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-1H-咪唑-5-基)苯磺醯胺(化合物 34，20 mg)。

【0380】 表 6B 中之化合物係以與**化合物 34** 相同之方式自適當脒、α-溴酮及磺醯胺製備。

表 6B

名稱	結構	脒	α-溴-酮	磺醯胺
化合物 26		I04.05	I03.16	
化合物 28		I04.05	I03.13	
化合物 30		I04.05	I03.10	
化合物 32		I04.05	I03.09	
E08.02		I04.05	I03.02	

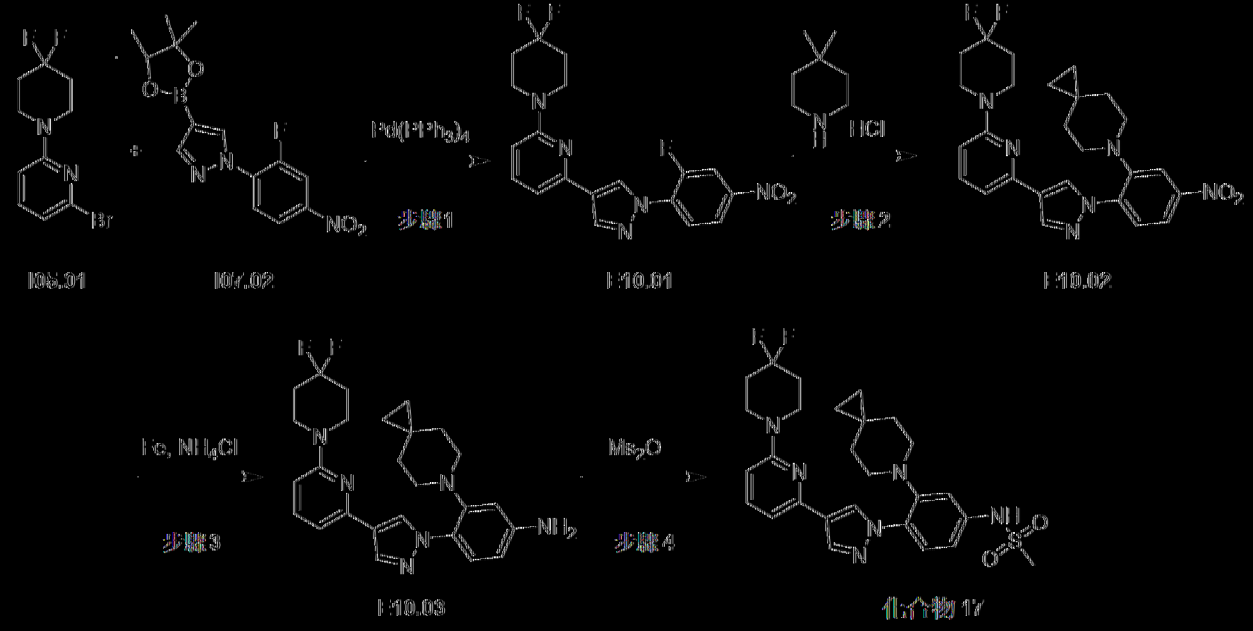
實例 9. N-(4-(5-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺(化合物 35)之合成



I-08.02　　化合物 35

[0381]　將 I-08.02 (50 mg, 73 μmol)、EtOAc (0.5 mL)、含 6 M HCl 之 EtOAc (12 μL, 73 μmol)之混合物在 25°C 下攪拌 1 h。以相同方式自 10 mg I-08.02 製備單獨的混合物。將混合物合併，濃縮，與水(30 mL)合併且用 EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，且藉由製備型 HPLC (C18；1%-50% MeCN 於 H_2O [0.1%甲酸]中)進行純化，提供 N-(4-(6-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基)-3-(6-氧雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺(化合物 35，3.8 mg)。

實例 10. N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氧雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物 17)之合成



I-05.01　　I-07.02　　步驟1　　I-10.01　　步驟2　　I-10.02

步驟3　　I-10.03　　步驟4　　化合物 17

[0382]　步驟 1. 將 I-07.02 (0.55 g, 1.7 mmol)、I-05.01 (0.55 g, 2.0 mmol)、Na_2CO_3 (0.53 mg, 5.0 mmol)、H_2O (5 mL)、二噁烷(15 mL)及 $Pd(PPh_3)_4$ (0.19 g, 0.17 mmol)

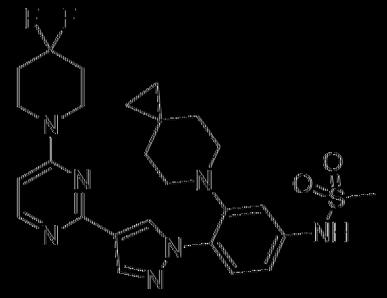
之混合物在 N_2 下在 90°C下加熱 2 h。將混合物傾倒至 H_2O (20 mL)中，用 EtOAc (10 mL × 3)萃取，且將合併的萃取物用鹽水(20 mL × 2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-40% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 2-(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)-6-[1-(2-氟-4-硝基-苯基)吡唑-4-基]吡啶(E10.01, 0.47 g)。

【0383】 **步驟 2.** 向 6-氮雜螺[2.5]辛烷鹽酸鹽(0.59 g, 4.0 mmol)與 DMF (7 mL)之混合物中添加 K_2CO_3 (0.74 g, 5.4 mmol)、E10.01 (0.54 g, 1.3 mmol)。將混合物在 120°C下攪拌 16 h，傾倒至 H_2O (10 mL)及 EtOAc (10 mL)中。過濾所得沈澱物並乾燥，提供 6-[2-[4-[6-(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)-2-吡啶基]吡唑-1-基]-5-硝基-苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷(E10.02, 0.40 g)。

【0384】 **步驟 3.** 向 E10.02 (0.4 g, 0.81 mmol)、NH_4Cl (0.22 g, 4.0 mmol)、EtOH (15 mL)及 H_2O (7.5 mL)之混合物中添加 Fe (0.45 g, 8.1 mmol)。將混合物加熱至 70°C持續 1.5 h。經由矽藻土過濾混合物，將濾液濃縮，溶解於 EtOAc (10 mL)中，用 H_2O (10 mL × 2)、鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-70% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-4-[4-[6-(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)-2-吡啶基]吡唑-1-基]苯胺(E10.03, 0.36 g)。

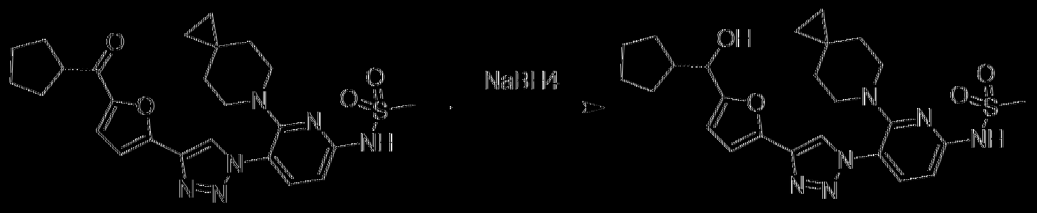
【0385】 在 0°C下向 E10.03 (0.05 g, 0.11 mmol)、Et_3N (45 µg, 0.32 mmol)、CH_2Cl_2 (1 mL)之混合物中逐滴添加於 CH_2Cl_2 (1 mL)中之甲烷磺酸甲基磺醯基酯(23 mg, 0.13 mmol)。將混合物在 20°C下攪拌 1.5 h。再添加甲烷磺酸甲基磺醯基酯(23 mg, 0.13 mmol)及 Et_3N (45 µg, 0.32 mmol)，將混合物在 20°C下攪拌 4.5 小時，接著加熱至 40°C持續 17 h。將混合物傾倒至 H_2O (10 mL)中，且用 EtOAc (10 mL × 2)萃取。將合併的萃取物用鹽水(10 mL × 3)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由製備型 HPLC (C18；40%-70% MeCN 於 H_2O [HCl]中)進行純化，提供 N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物 17，5.8 mg)。

[0386] N-(4-(4-(4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(6-氧雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物 66)係以與化合物 17 相同之方式自 I07.02 及 2-氯-4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)嘧啶製備。



化合物 66

實例 11. *N*-(5-(4-(5-(環戊基(羥基)甲基)呋喃-2-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-6-(6-氧雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-2-基)甲烷磺醯胺(化合物 49)之合成



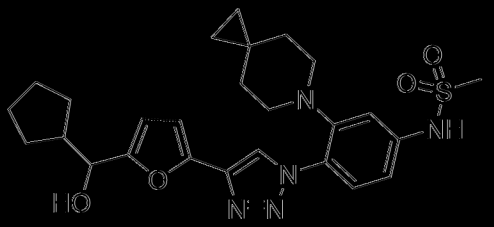
T6A.01

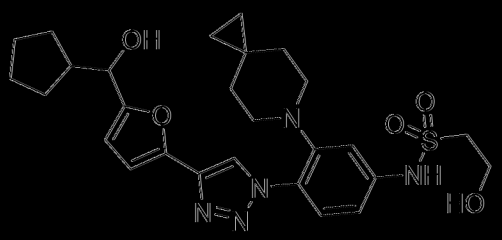
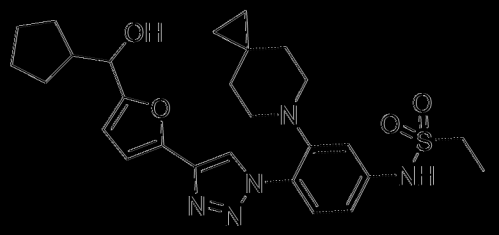
化合物 49

[0387] 將 T6A.01 (60 mg, 0.12 mmol)、MeOH (0.5 mL)及 $NaBH_4$ (9 mg, 0.24 mmol)之 0°C混合物在 20°C下攪拌 2 h。將混合物傾倒至 H_2O (10 mL)中，用 EtOAc (2 × 10 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4乾燥，濃縮，且藉由製備型 HPLC (C18；40%-70% MeCN 於 H_2O [NH_4HCO_3]中)進行純化，提供 *N*-(5-(4-(5-(環戊基(羥基)甲基)呋喃-2-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-6-(6-氧雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-2-基)甲烷磺醯胺(化合物 49，12 mg)。

[0388] 表 6C 中之化合物係以與化合物 49 相同之方式自酮製備。

表 6C

予酮	結構	劑
化合物 25		T6X.01

化合物 51		化合物 92
化合物 123		T6A.06

實例 12。N-(4-(4-(6-嗎啉基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物 54)之合成

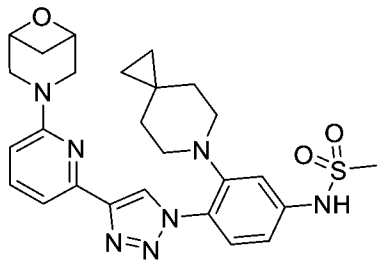
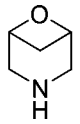
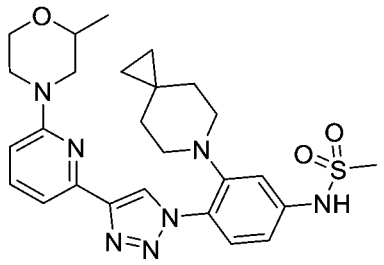
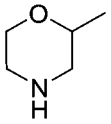
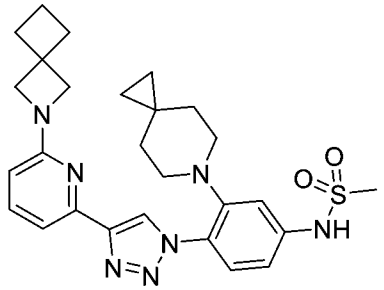
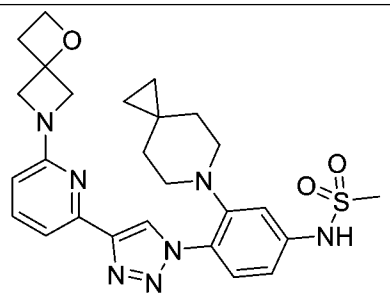
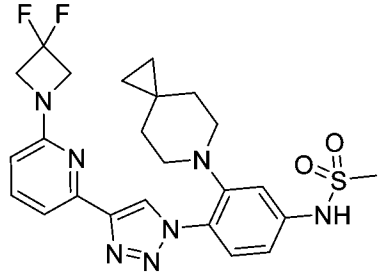
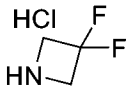
T6X.02　　化合物 54

[0389]　將 T6X.02 (90 mg, 0.20 mmol)、嗎啉(0.14 mL, 1.6 mmol)、DMF (5 mL)及 K_2CO_3 (84 mg, 0.61 mmol)之混合物在 120°C 下攪拌 12 h。將混合物傾倒至 H_2O (30 mL)中，且用 EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，且藉由製備型 HPLC (C18；45%-60% MeCN 於水(甲酸)中)進行純化，提供 N-(4-(4-(6-嗎啉基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物 54；14 mg)。

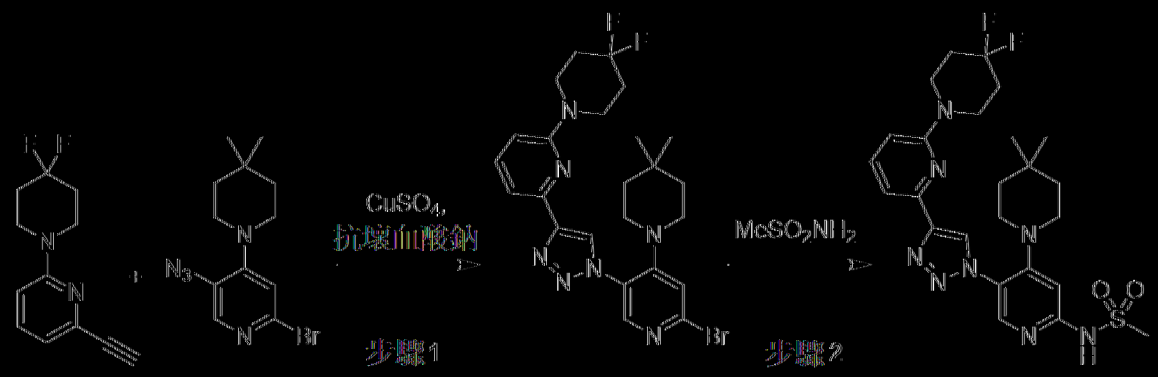
[0390]　表 6D 中之化合物係以與化合物 54 相同之方式由所指示之芳基氯及所指示之親核劑製備。

表 6D

名稱	結構	氯化物	親核劑

名稱	結構	氟化物	親核劑
化合物 55		T6X.02	
化合物 56		T6X.02	
化合物 57		T6X.02	
化合物 58		T6X.02	
化合物 60		T6X.02	

實例 13 N-(5-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-2-基)甲烷磺醯胺(化合物 59)之合成



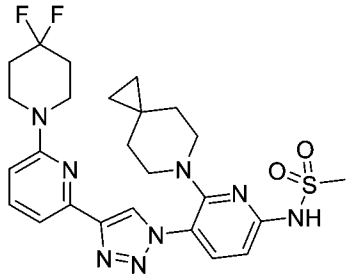
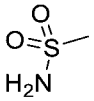
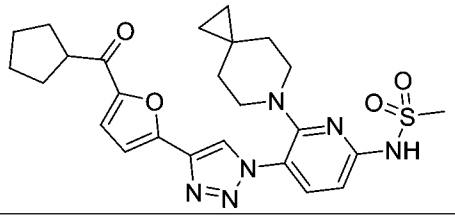
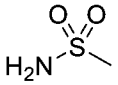
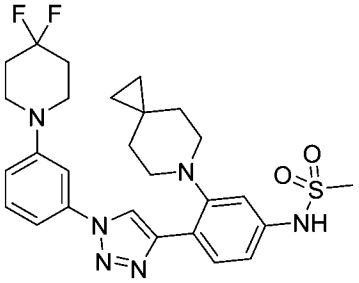
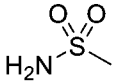
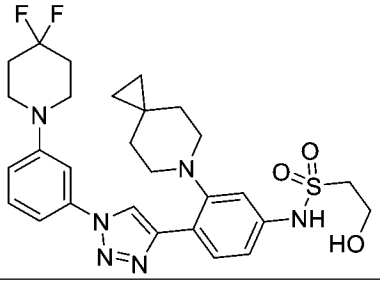
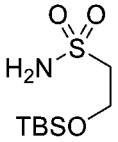
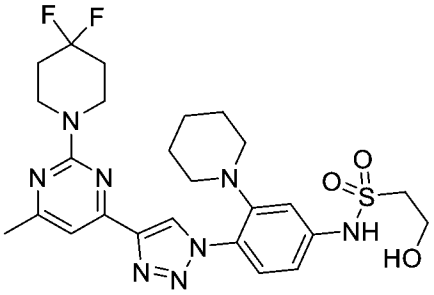
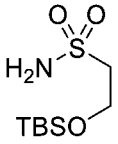
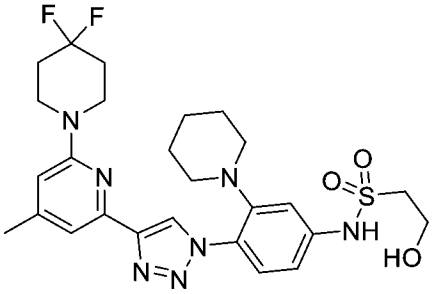
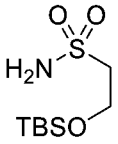
I05.03　　I06.05　　I13.01　　化合物 59

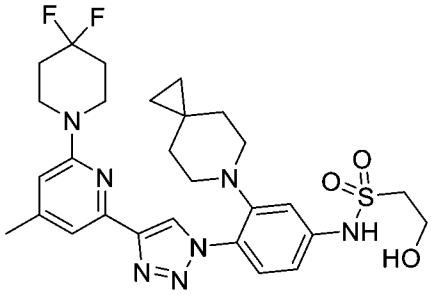
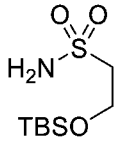
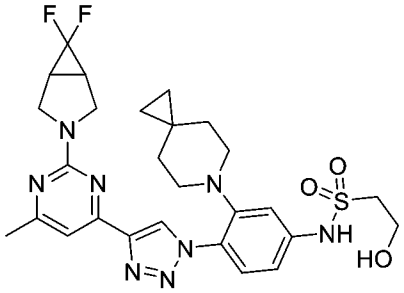
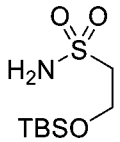
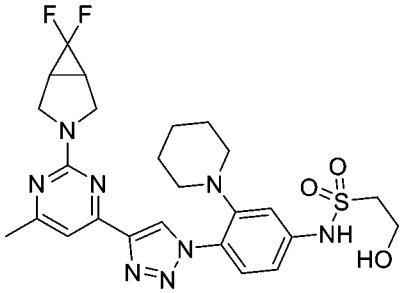
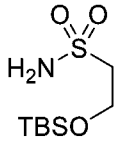
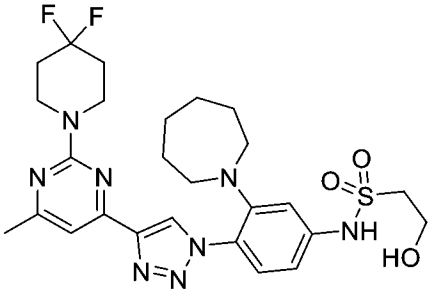
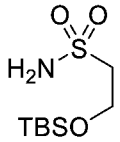
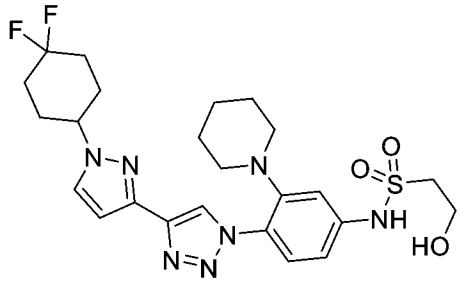
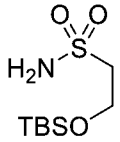
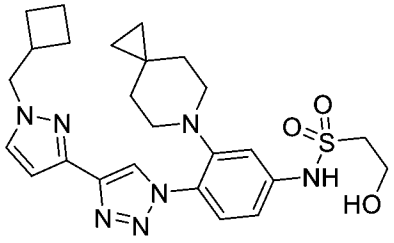
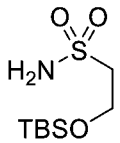
[0391]　步驟 1. 將 I05.03 (0.12 g, 0.54 mmol 及 0.05 g, 0.23 mmol)、I06.05 (0.20 g, 0.65 mmol 及 0.08 g, 0.27 mmol)、CH_2Cl_2 (2 mL 及 0.85 mL)、H_2O (2 mL 及 0.85 mL)、抗壞血酸鈉(0.11 g, 0.54 mmol 及 0.045 g, 0.23 mmol)及 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (14 mg, 54 μmol 及 5.8 mg, 23 μmol)之兩種混合物在 20°C 下攪拌 2.5 h。將反應混合物合併，傾倒至 H_2O (10 mL)中，且用 EtOAc (2 × 10 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由矽膠層析(0-50% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 6-[2-溴-5-[4-[6-(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)-2-吡啶基]-1,2,3-三唑-1-基]-4-吡啶基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷(E13.01, 0.20 g)。

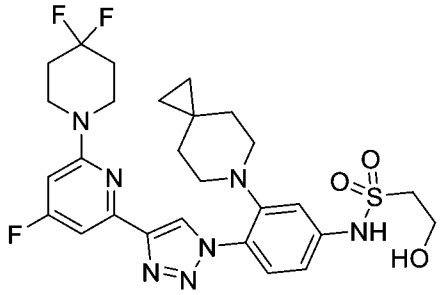
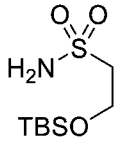
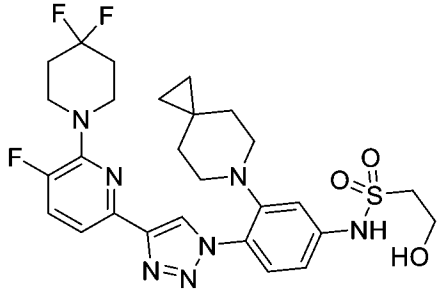
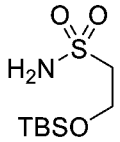
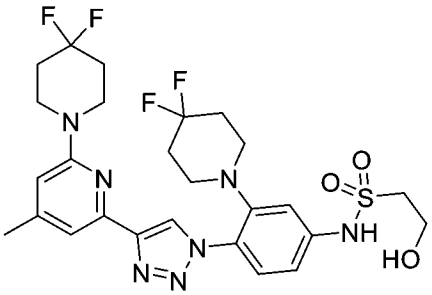
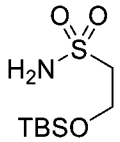
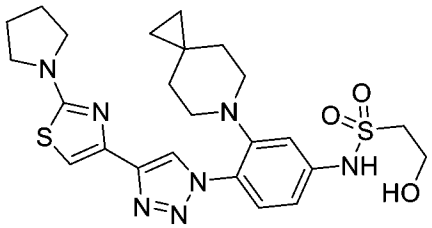
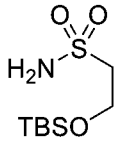
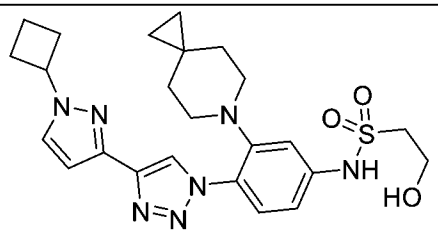
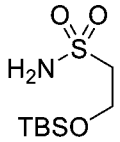
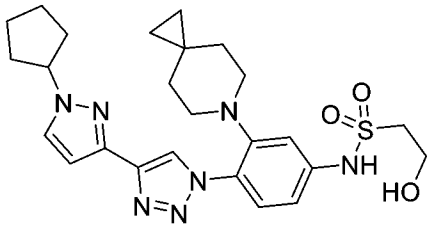
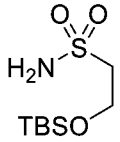
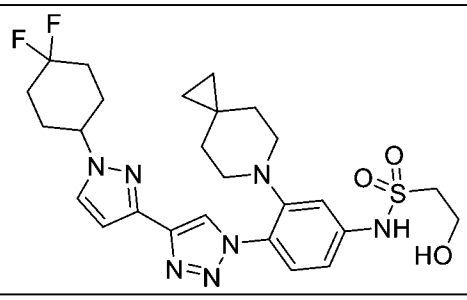
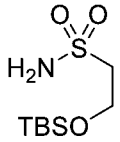
[0392]　步驟 2. 將甲烷磺醯胺(38 mg, 0.40 mmol 及)、E13.01 (70 mg, 0.13 mmol 及 20 mg, 0.04 mmol)、(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(11 mg, 79 μmol 及 3.1 mg, 23 μmol)、DMF (0.5 mL 及 0.15 mL)、CuI (15 mg, 79 μmol 及 4.3 mg, 23 μmol)及 K_3PO_4 (84 mg, 0.40 mmol 及 24 mg, 0.11 mmol)之兩種混合物在 140°C 下攪拌 2 h。將混合物合併，傾倒至 H_2O (30 mL)中，且用 EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，且藉由製備型 HPLC (C18；35%-65% MeCN 於 H_2O (甲酸)中)進行純化，提供 *N*-(5-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶-2-基)甲烷磺醯胺(化合物 59；25 mg)。

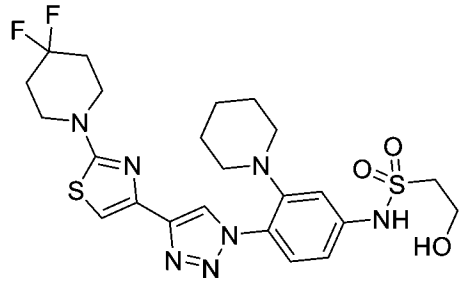
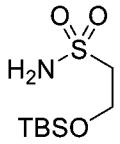
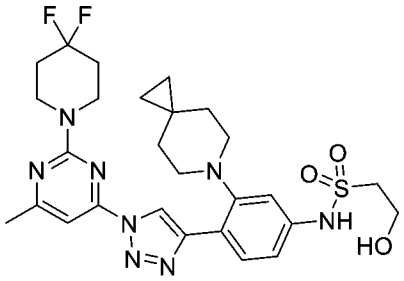
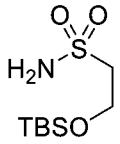
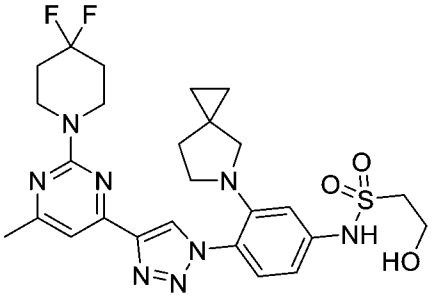
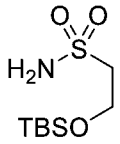
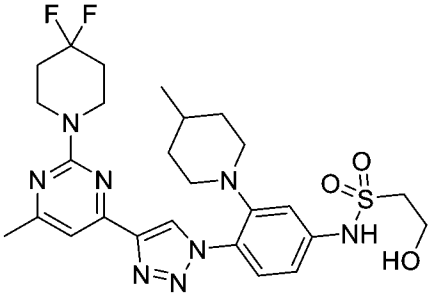
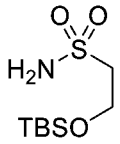
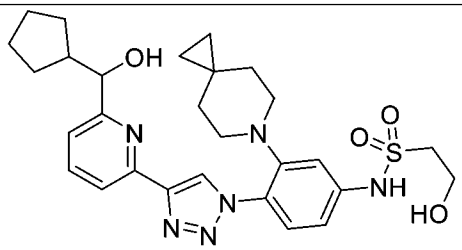
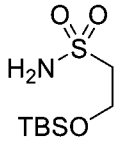
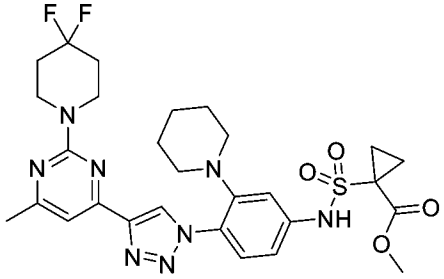
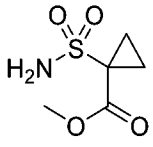
[0393]　表 6E 中之化合物係以與化合物 59 相同之方式自所指示之疊氮化物、炔烴、磺醯胺製備。

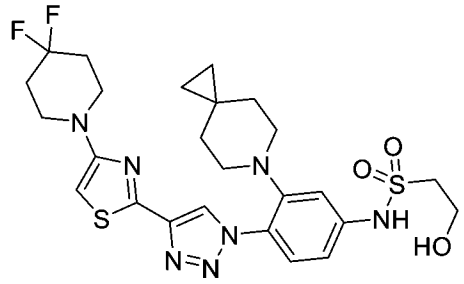
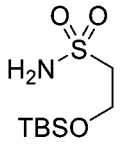
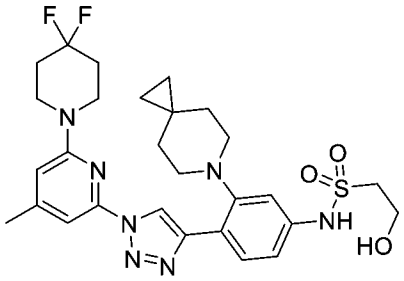
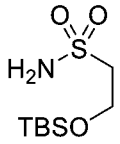
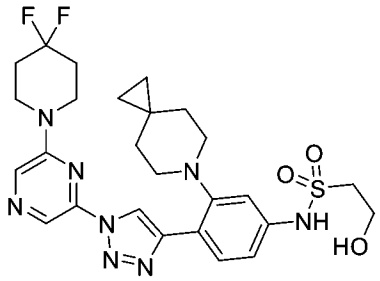
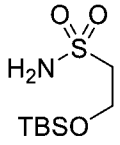
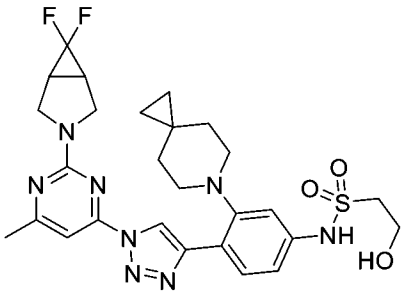
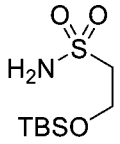
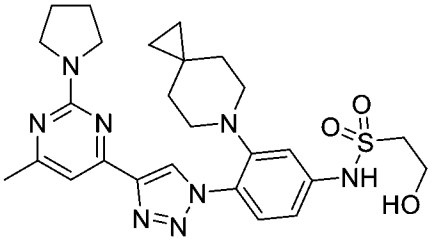
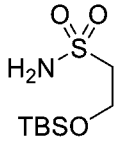
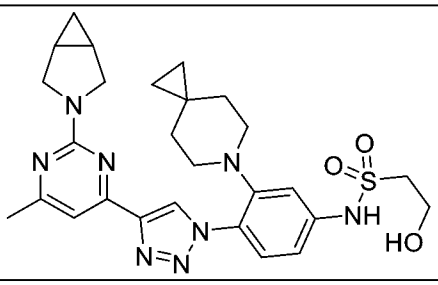
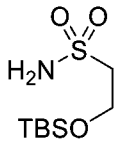
表 6E

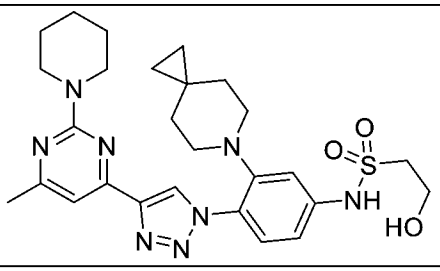
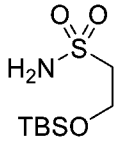
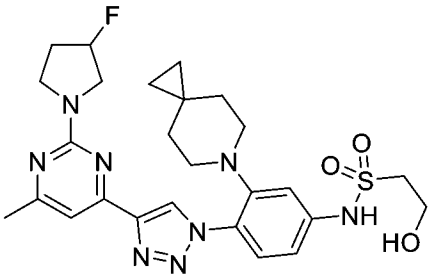
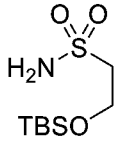
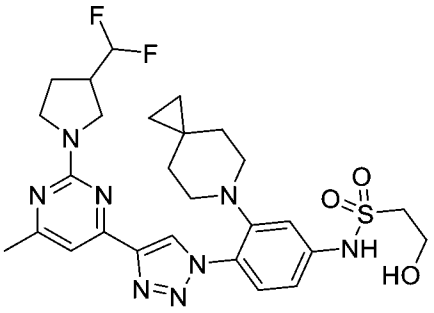
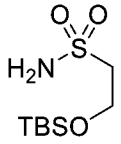
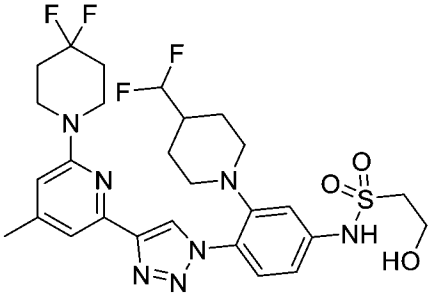
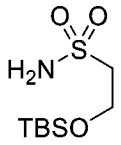
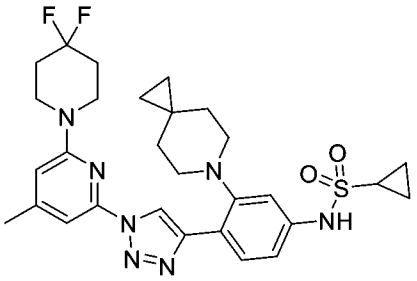
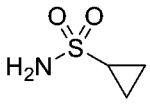
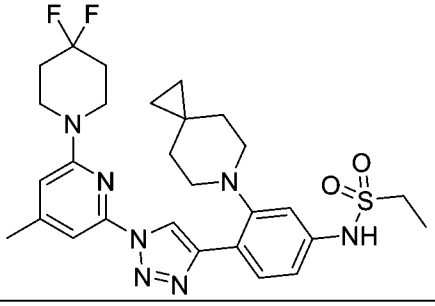
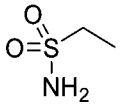
名稱	結構	疊氮化物	炔烴	磺醯胺
化合物 46		I06.04	I05.03	
T6A.01		I06.04	I05.19	
化合物 64		I09.03	I05.20	
化合物 65		I09.03	I05.20	
化合物 67		I06.11	I05.11	
化合物 68		I06.11	I05.08	

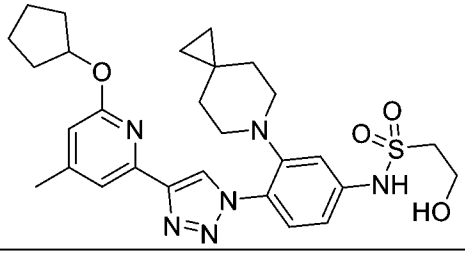
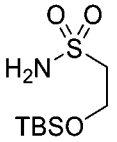
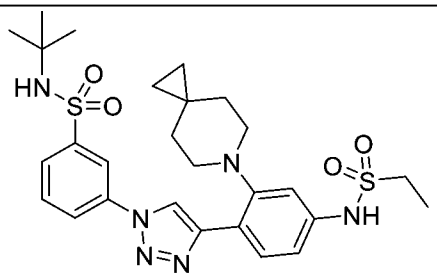
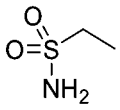
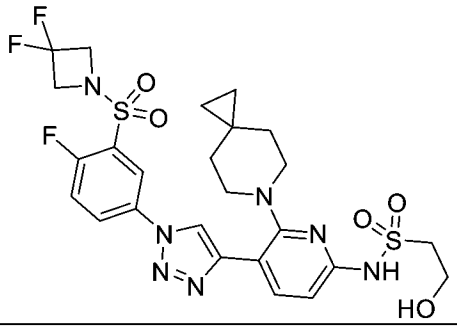
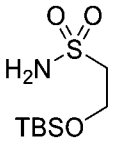
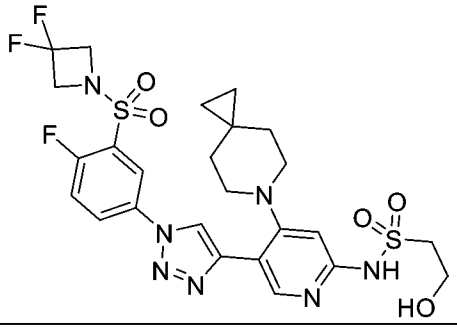
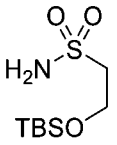
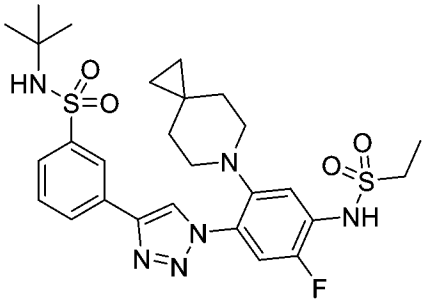
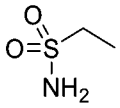
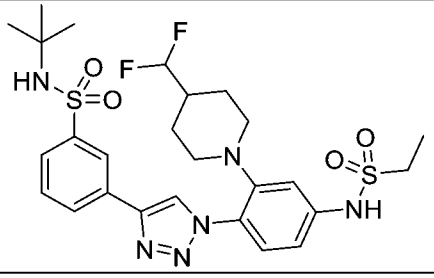
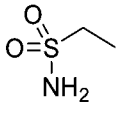
名稱	結構	疊氮化物	炔烴	磺醯胺
化合物 72		I06.06	I05.08	
化合物 73		I06.06	I05.23	
化合物 74		I06.11	I05.23	
化合物 75		I06.12	I05.11	
化合物 76		I06.11	I05.24	
化合物 77		I06.06	I05.25	

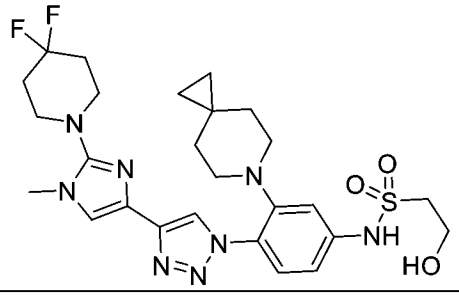
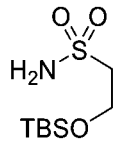
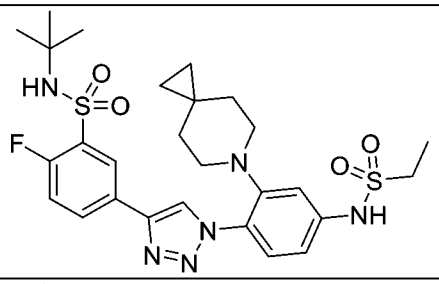
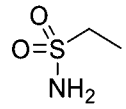
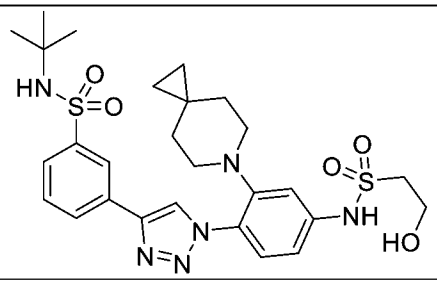
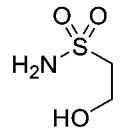
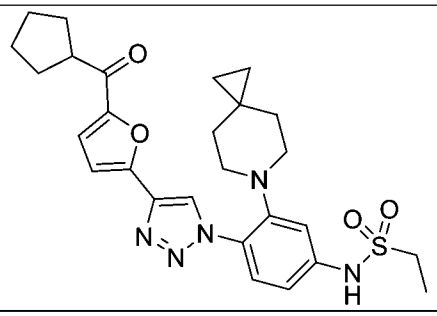
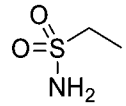
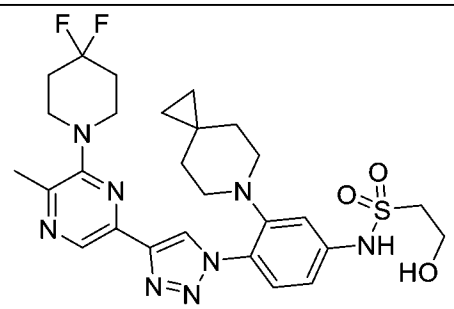
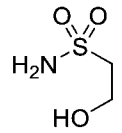
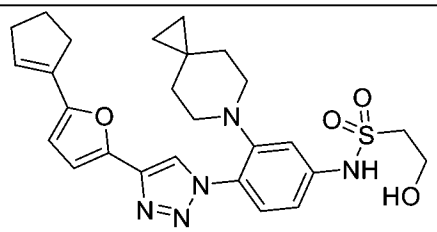
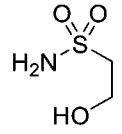
名稱	結構	疊氮化物	炔烴	磺醯胺
化合物 78		I06.06	I05.26	
化合物 79		I06.06	I05.27	
化合物 80		I06.13	I05.08	
化合物 81		I06.06	I05.28	
化合物 82		I06.06	I05.29	
化合物 83		I06.06	I05.30	
化合物 84		I06.06	I05.24	

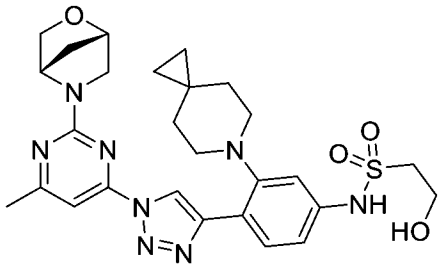
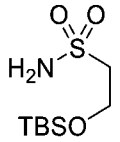
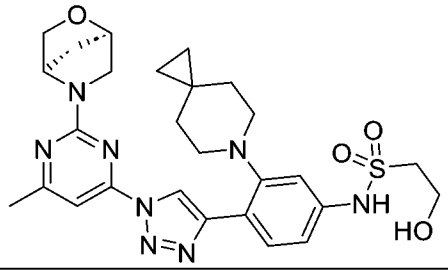
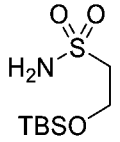
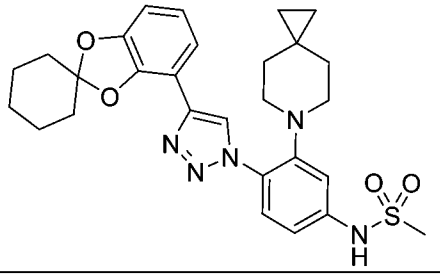
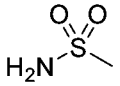
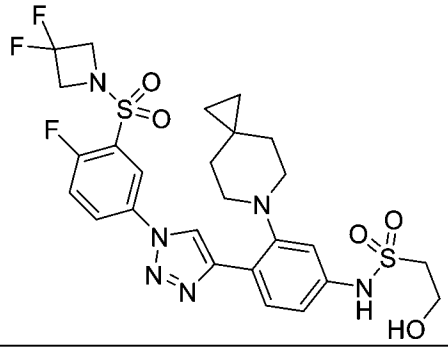
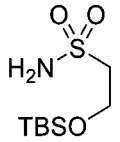
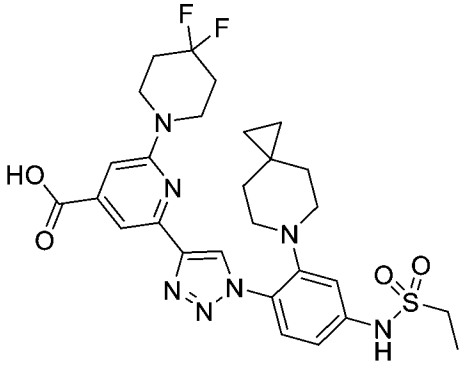
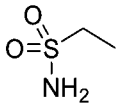
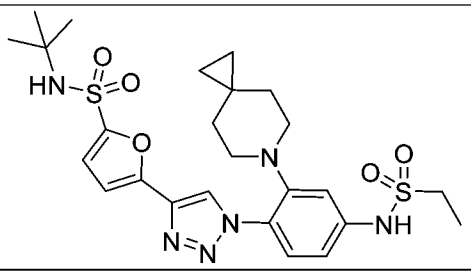
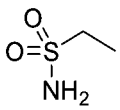
名稱	結構	疊氮化物	炔烴	磺醯胺
化合物 86		I06.01	R-038	
化合物 87		I06.16	I05.20	
化合物 88		I06.18	I05.11	
化合物 89		I06.17	I05.11	
化合物 90		I06.06	I05.16	
T6A.05		I06.11	I05.11	

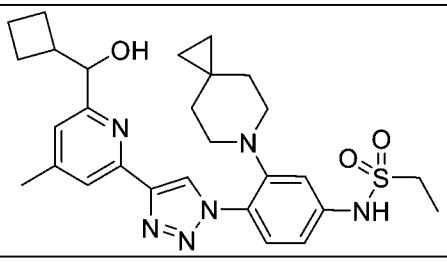
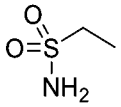
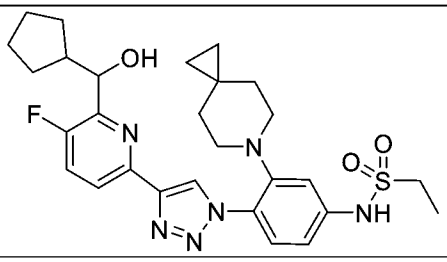
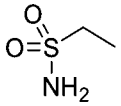
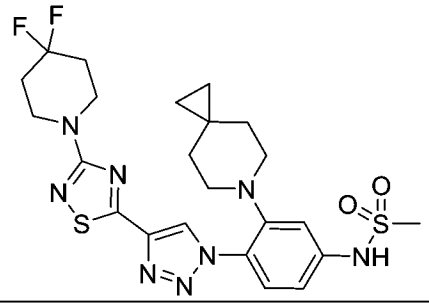
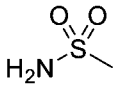
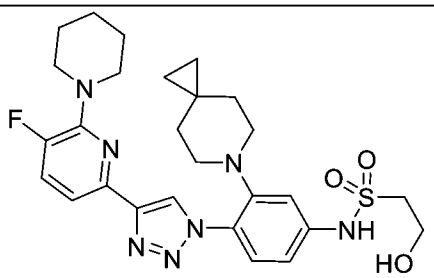
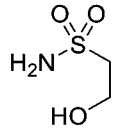
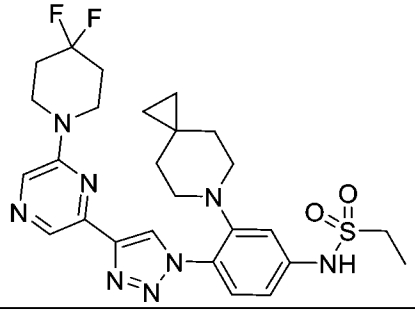
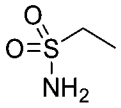
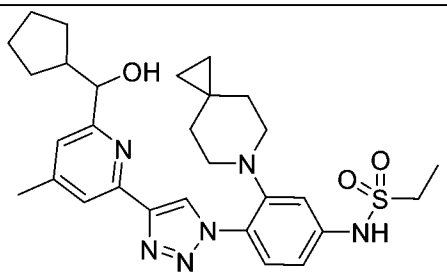
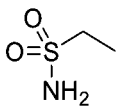
名稱	結構	疊氮化物	炔烴	磺醯胺
化合物 94		I06.06	I05.31	
化合物 95		I06.22	I05.20	
化合物 96		I06.24	I05.20	
化合物 97		I06.25	I05.20	
化合物 98		I06.06	I05.33	
化合物 99		I06.06	I05.33	

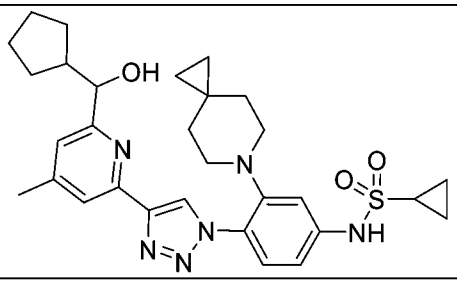
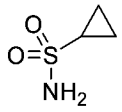
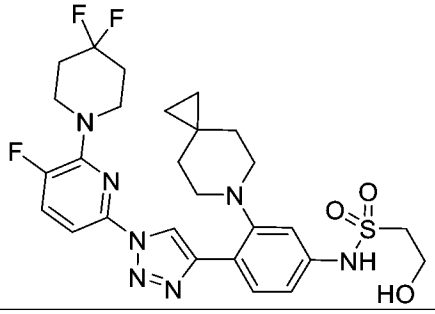
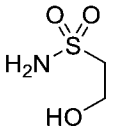
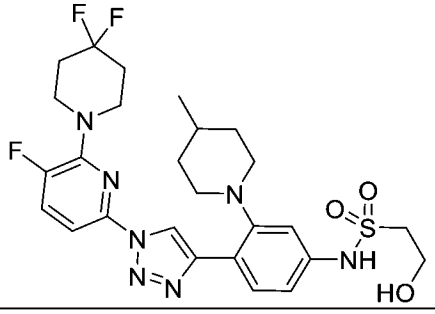
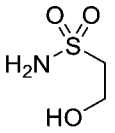
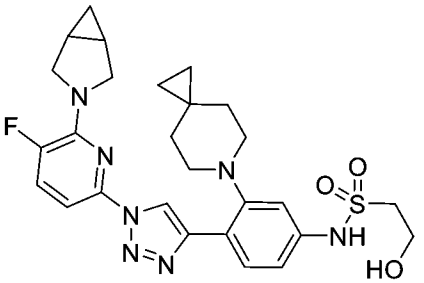
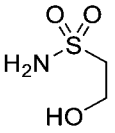
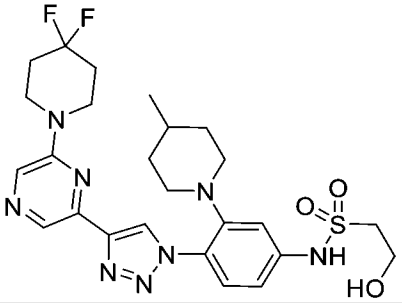
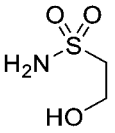
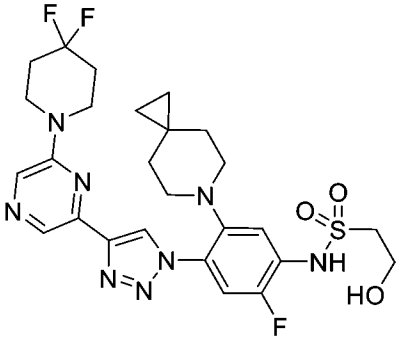
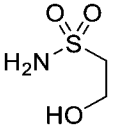
名稱	結構	疊氮化物	炔烴	磺醯胺
化合物 101		I06.06	I05.34	
化合物 102		I06.06	I05.35	
化合物 103		I06.06	I05.36	
化合物 104		I06.26	I05.08	
化合物 105		I06.22	I05.20	
化合物 108		I06.22	I05.20	

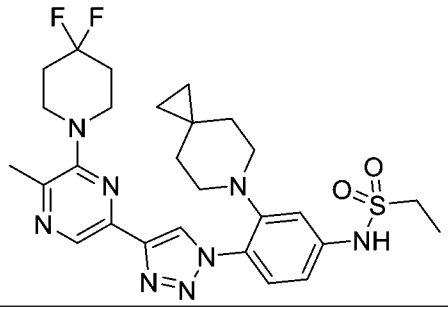
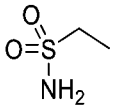
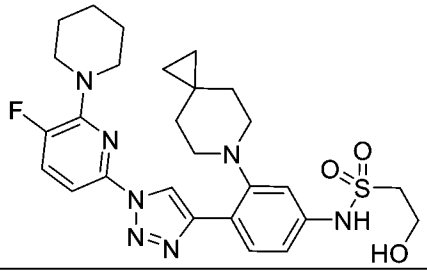
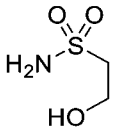
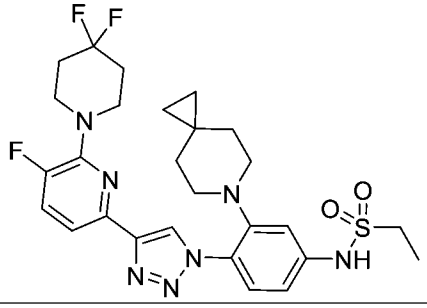
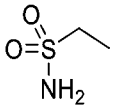
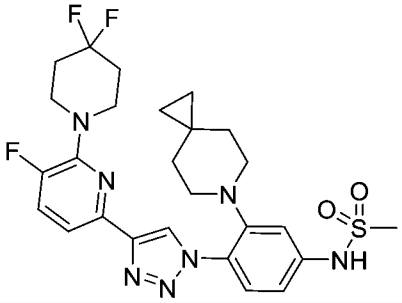
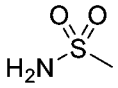
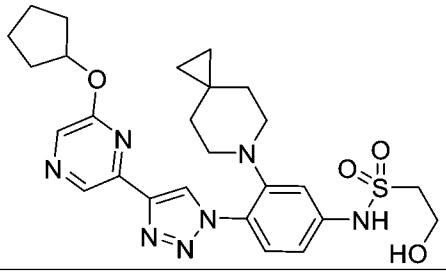
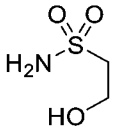
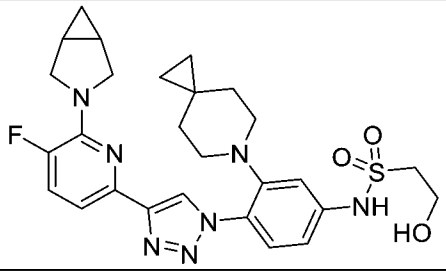
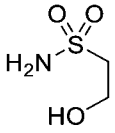
名稱	結構	疊氮化物	炔烴	磺醯胺
化合物 109		I06.06	I05.37	
化合物 110		I09.04	I05.20	
化合物 111		I09.07	I05.42	
化合物 112		I09.07	I05.43	
化合物 117		I06.27	I05.13	
化合物 118		I06.26	I05.13	

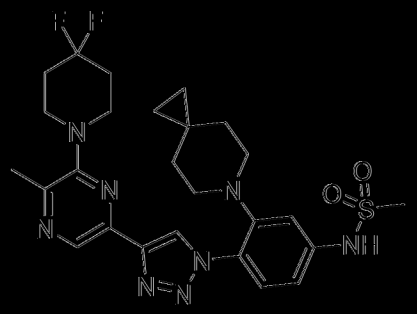
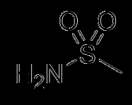
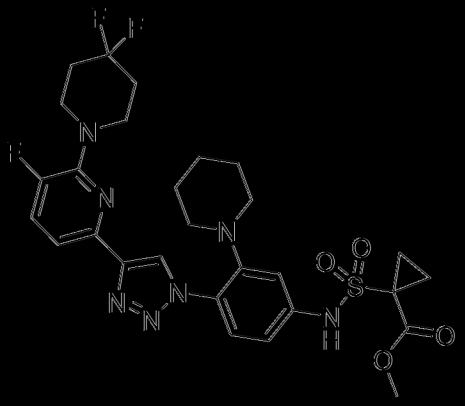
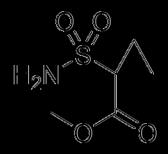
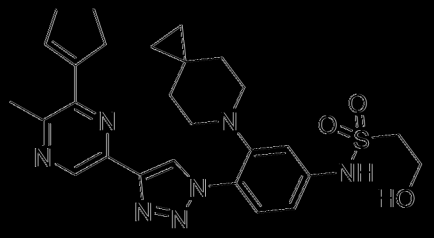
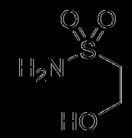
名稱	結構	疊氮化物	炔烴	磺醯胺
化合物 119		I06.06	I05.46	
化合物 120		I06.06	I05.47	
化合物 121		I06.06	I05.13	
T6A.06		I06.06	I05.19	
化合物 124		I06.06	I05.50	
化合物 125		I06.06	I05.52	

名稱	結構	疊氮化物	炔烴	磺醯胺
化合物 127A		I06.28	I05.20	
化合物 127B		I06.29	I05.20	
化合物 128		I06.06	I05.53	
化合物 129		I09.07	I05.20	
T6A.07		I06.06	I05.54	
化合物 132		I06.06	I05.57	

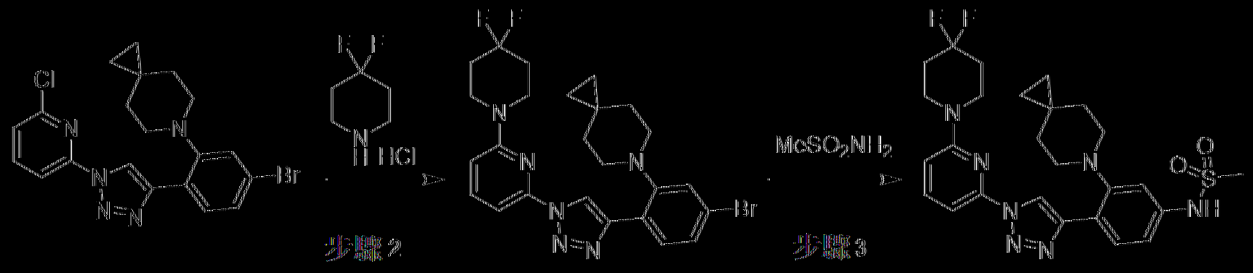
名稱	結構	疊氮化物	炔烴	磺醯胺
化合物 133		I06.06	I05.58	
化合物 134		I06.06	I05.59	
化合物 135		I06.06	I05.60	
化合物 136		I06.06	I05.61	
化合物 137		I06.06	I05.21	
化合物 138		I06.06	I05.62	

名稱	結構	疊氮化物	炔烴	磺醯胺
化合物 139		I06.06	I05.62	
化合物 140		I06.31	I05.20	
化合物 141		I06.31	I05.63	
化合物 142		I06.32	I05.20	
化合物 143		I06.17	I05.21	
化合物 144		I06.27	I05.21	

名稱	結構	疊氮化物	炔烴	磺醯胺
化合物 145		I06.06	I05.50	
化合物 147		I06.32	I05.20	
化合物 148		I06.06	I05.27	
化合物 149		I06.06	I05.27	
化合物 150		I06.06	I05.66	
化合物 153		I06.06	I05.74	

名稱	結構	起始化合物	次序	磺醯胺
化合物 156		106.06	105.50	
T6A.08		106.11	105.27	
化合物 161		106.06	105.83	

實例 14. N-(4-(1-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物 29)之合成



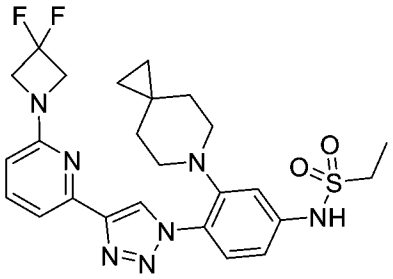
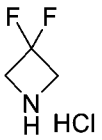
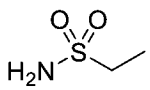
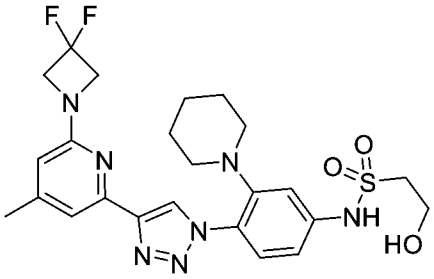
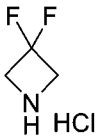
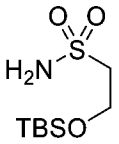
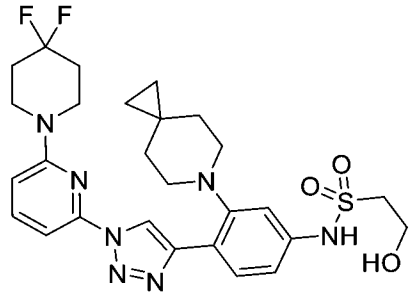
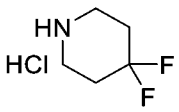
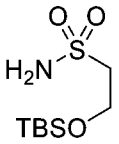
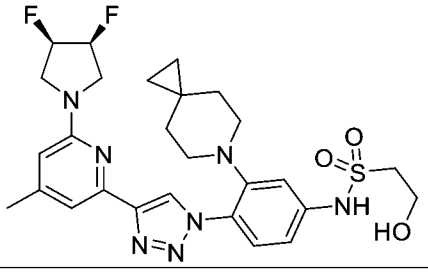
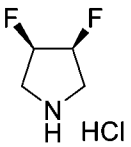
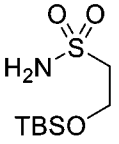
E14.01　　E14.02　　化合物 29

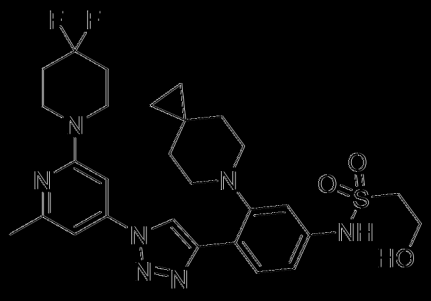
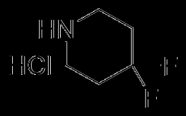
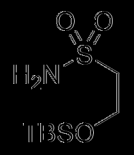
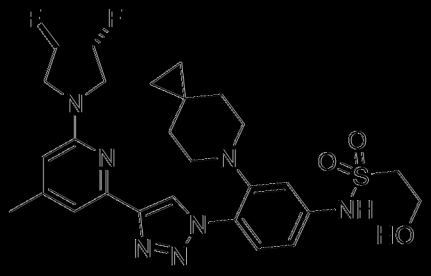
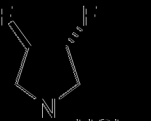
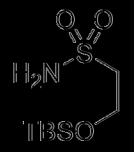
[0394]　　步驟 2. 將 E14.01 (0.28 g, 0.63 mmol)、4,4-二氟六氫吡啶鹽酸鹽(0.20 g, 1.3 mmol)、DMSO (5 mL)及 CsF (0.29 mg, 1.9 mmol)之混合物在 120°C 下攪拌 12 h。將混合物傾倒至 H_2O (30 mL)中，用 EtOAc (2 × 30 mL)萃取，且將合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-40% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供化合物 6-(5-溴-2-(1-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷(E14.02, 0.17 g)。

【0395】 **步驟 3. N-(4-(1-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物 29)**係以實例 13 步驟 2 中所闡述之方式自 **E14.02** 及甲烷磺醯胺製備。

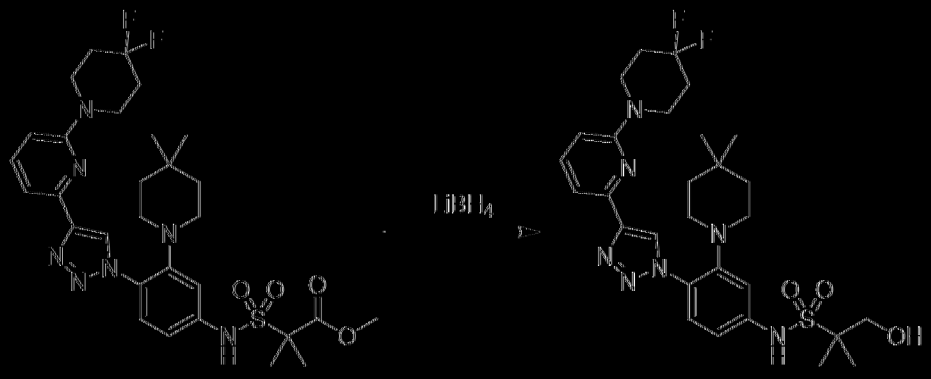
【0396】 表 6F 中之化合物係以與**化合物 29** 相同之方式自所指示之中間體、胺及磺醯胺製備。

表 6F

名稱	結構	中間體	胺	磺醯胺
化合物 61		T6X.03		
化合物 70		T6X.04		
化合物 71		E14.01		
化合物 107		T6X.07		

名稱	結構	中間體	胺	磺醯胺
化合物 114		T6X.08		
化合物 115		T6X.07		

實例 15：N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-1-(羥基甲基)環丙-1-磺醯胺(化合物 62)之合成

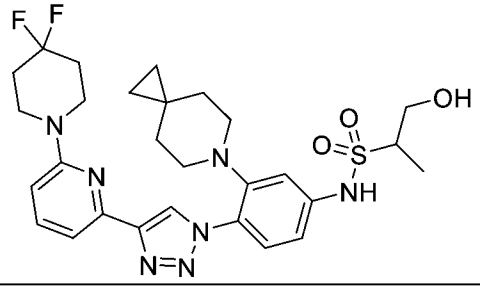
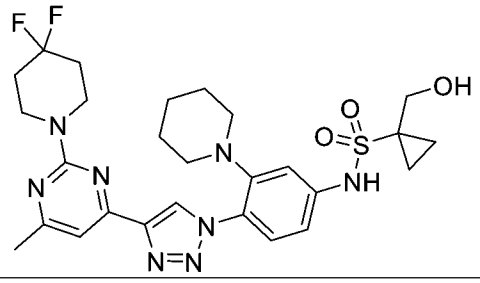
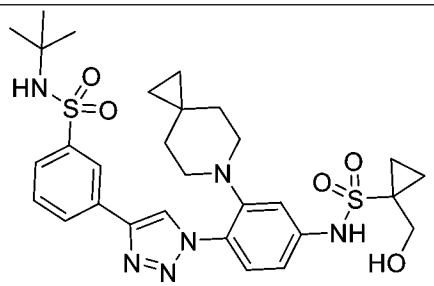
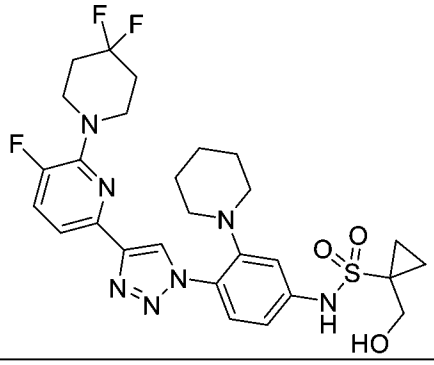
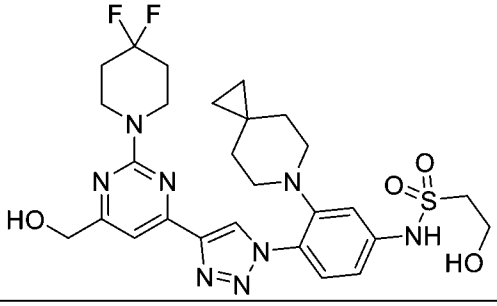


T6A.03　　化合物 62

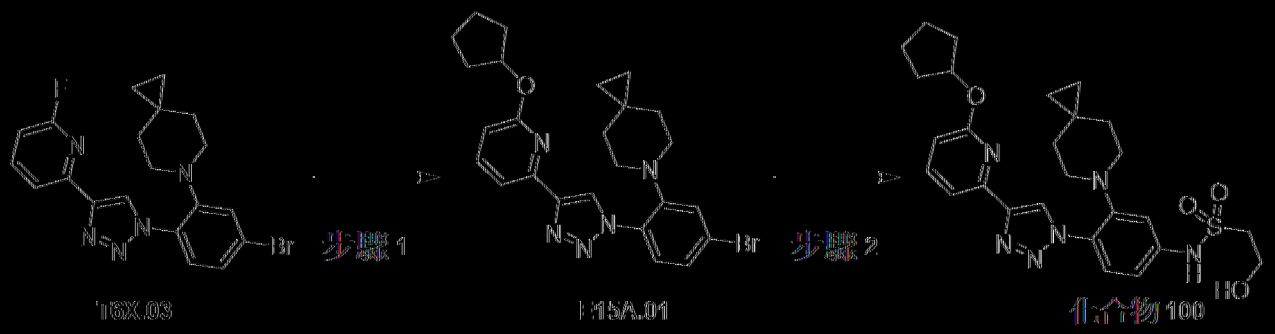
[0397]　在 -78°C 下向 T6A.03 (50 mg, 80 μmol 及 20 mg, 32 μmol)及 THF (1 mL 及 0.4 mL)之混合物中添加 $LiBH_4$ (10 mg, 0.48 mmol 及 4 mg, 0.19 mmol)。使混合物經 2 h 緩慢升溫至 25°C。將混合物合併，傾倒至飽和 NH4Cl 水溶液(20 mL)中，且用 EtOAc (2× 10 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na2SO4 乾燥，濃縮，且藉由製備型 HPLC (C18；45%-75% MeCN 於 H_2O 中[甲酸]中)進行純化，提供 N-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-1-(羥基甲基)環丙-1-磺醯胺(化合物 62；8 mg)。

[0398]　表 6II 中之化合物係以與化合物 62 相同之方式自所指示之前製備。

表 6H

名稱	結構	酯
化合物 80		T6A.04
化合物 91		T6A.05
化合物 122		E15.01
化合物 157		T6A.08
化合物 160		E15.02

實例 15A：N-(4-(4-(6-(環戊基氧基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺(化合物 100)之合成

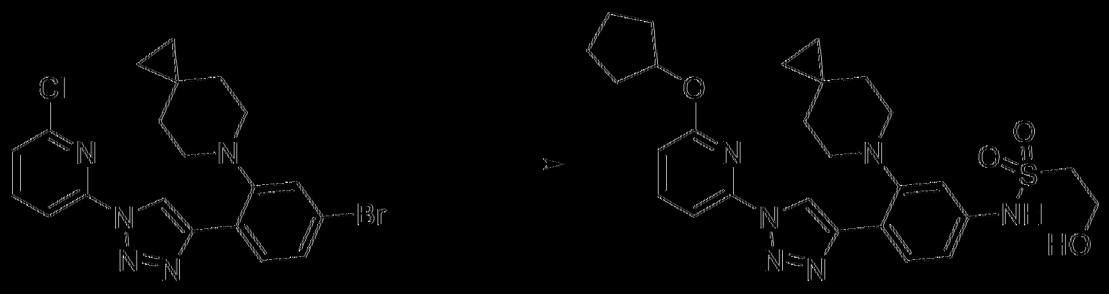


T6X.03　　E15A.01　　化合物 100

[0399]　　步驟 1. 向 T6X.03 (0.50 g, 1.2 mmol, 1.00 eq)、環戊醇(0.15 g, 1.8 mmol)及 THF (10 mL)之混合物中添加 KO*t*Bu (0.46 g, 4.1 mmol)。將混合物在 80°C 下攪拌 3 h，傾倒至 H_2O (50 mL)中，且用 EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將萃取物合併，用鹽水(30 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 6-[5-溴-2-[4-[6-(環戊氧基)-2-吡啶基]-1-哌啶基]苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷(E15A.01, 0.40 g)。

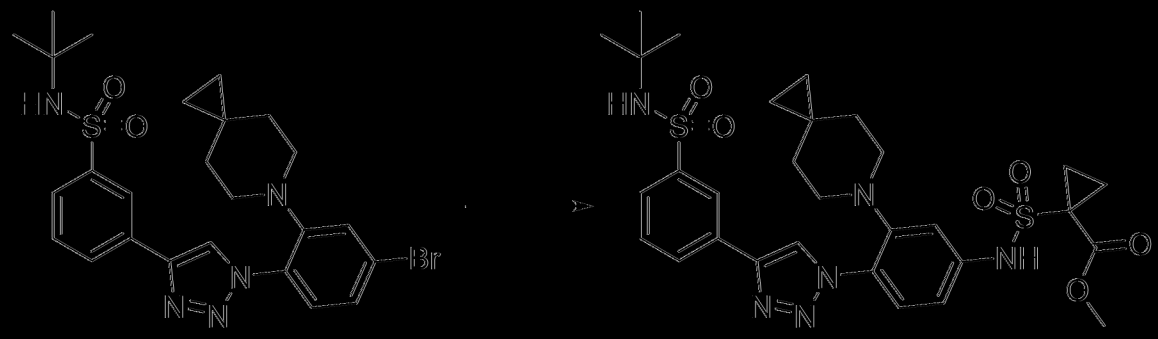
[0400]　　步驟 2. 將 E15A.01 (0.20 g, 0.40 mmol)、2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基乙烷磺醯胺(0.12 g, 0.49 mmol)、$Pd(dba)_2$ (5 mg, 8 μmol)、*t*-Bu Xphos (7 mg, 16 μmol)、K_2CO_3 (0.11 g, 0.81 mmol)及 2-MeTHF (5 mL)之脫氣混合物在 N_2 氣氛下在 100°C 下攪拌 12 h。將反應物傾倒至 H_2O (30 mL)中，且用 EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於 5 mL EtOAc 及 5 mL 2 M HCl 中攪拌 2 h。添加 H2O (30 mL)，且用 EtOAc (2 × 30 mL)萃取混合物。將合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由製備型 HPLC (C18；50%-85% MeCN 於 H_2O [0.1%甲酸]中)進行純化，提供 *N*-(4-(4-(6-(環戊氧基)吡啶-2-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-溴乙烷-1-磺醯胺(化合物 100. 36 mg)。

N-(4-(1-(6-(環戊氧基)吡啶-2-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-溴乙烷-1-磺醯胺(化合物 113)之合成



E14.01　　化合物 113

[0401]　化合物 113 係以針對化合物 100 所闡述之方式自 E14.01 分兩步製備。1-(*N*-(4-(4-(3-(*N*-(第三丁基)胺磺醯基)苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氧雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)胺磺醯基)環丙烷-1-甲酸甲基酯(E15.01)之合成

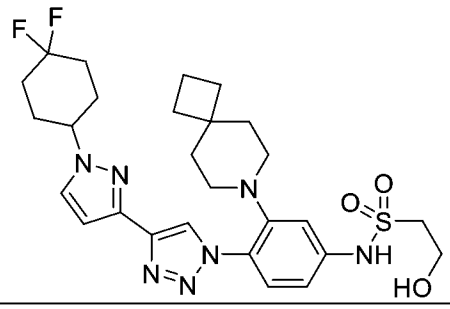
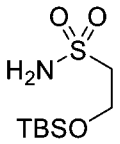
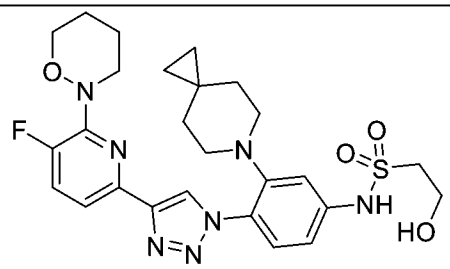
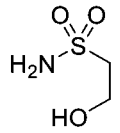
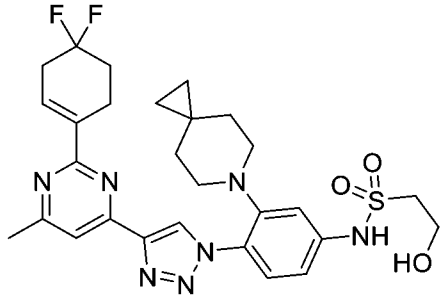
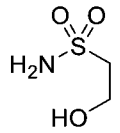
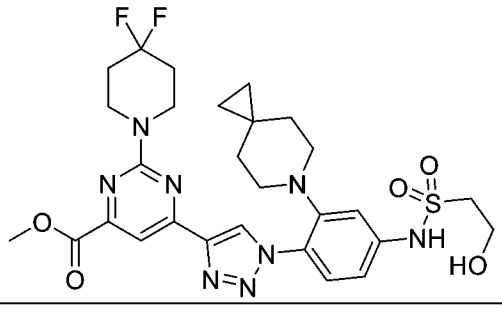
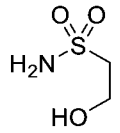
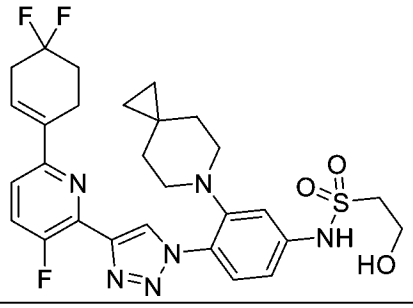
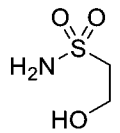
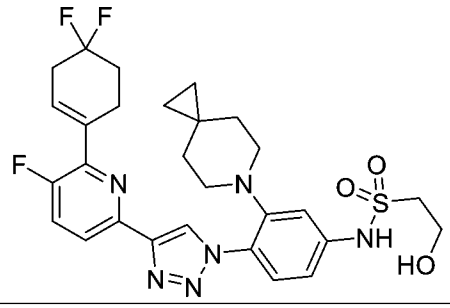
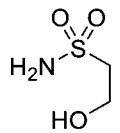


T6X.09　　E15.01

[0402]　將 T6X.09 (0.20 g, 0.37 mmol)、1-胺磺醯基環丙烷-1-甲酸甲基酯(80 mg, 0.45 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (17 mg, 19 μmol)、1-Bu Xphos (13 mg, 30 μmol)及 K_2CO_3 (0.10 g, 0.74 mmol)及 2-MeTHF (4 mL)之脫氣混合物在 N_2 氣氛下在 100°C 下攪拌 3 h。將混合物與 H_2O (30 mL)合併，用 EtOAc (2 × 30 mL)萃取，且將合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-45% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 1-(*N*-(4-(4-(3-(*N*-(第三丁基)胺磺醯基)苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氧雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)胺磺醯基)環丙烷-1-甲酸甲基酯(E15.01, 0.25 g)。

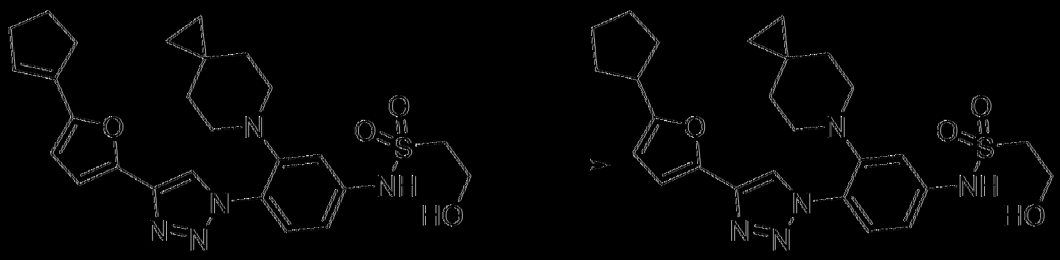
[0403]　下表中之化合物係經由合成 E15.01 所闡述之程序自所指示之芳基鹵化物製備。

化合物	結構	鹵化物	磺醯胺

化合物 130		T6X.10	
化合物 154		T6X.12	
化合物 155		T6X.13	
E15.02		T6X.16	
化合物 159		T6X.15	
化合物 162		T6X.14	

實例 15B. *N*-(4-(4-(5-環戊基呋喃-2-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛

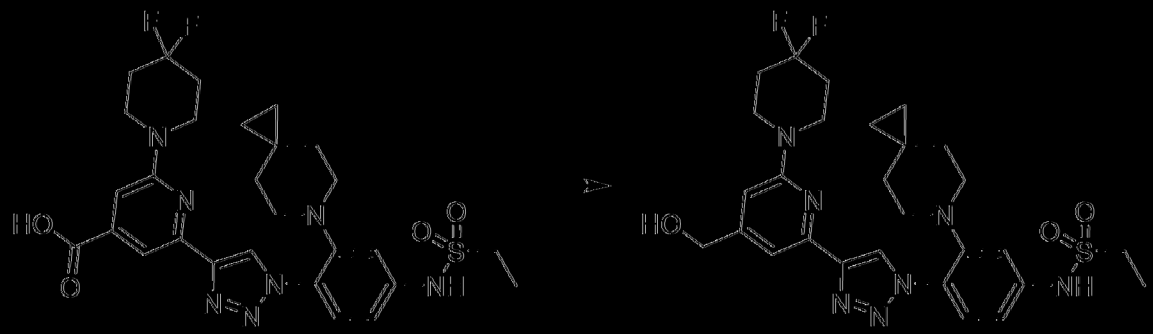
-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺(化合物 126)之合成



化合物 125　　化合物 126

[0404]　將化合物 125 (20 mg, 39 μmol)、MeOH (2 mL)、10% Pd/C (3 mg)之 N_2 吹掃混合物在 H_2 (15 Psi)下在 25°C 下攪拌 2 h。過濾混合物，濃縮，且藉由製備型 HPLC (C18；55%-85% MeCN 於 H_2O |HCl 改質劑|中)進行純化，提供 *N*-(4-(4-(5-環戊基吡啶-2-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氧雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-2-羥基乙烷-1-磺醯胺(化合物 126，11 mg)。

實例 15C. *N*-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-4-(羥基甲基)吡啶-2-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-氧雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)乙烷磺醯胺(化合物 131)之合成



T6A.07　　化合物 131

[0405]　在 0°C 下向 T6A.07 (34 mg, 57 μmol)與 THF (2 mL)之混合物中添加 BH_3-Me_2S (10 M, 0.28 mL, 35 mmol)。將混合物在 80°C 下攪拌 2 h，且在 5°C-10°C 下緩慢添加 2 N HCl (1 mL)。接著添加 H_2O (10 mL)，且以 EtOAc (20 mL × 2)萃取混合物。將合併的萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由製備型 HPLC (40%-70% MeCN 於 H_2O |HCl 改質劑|中)進行純化，提供 *N*-(4-(4-(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-4-(羥基甲基)吡啶-2-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-

基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)乙烷磺醯胺(化合物 131，6 mg)。

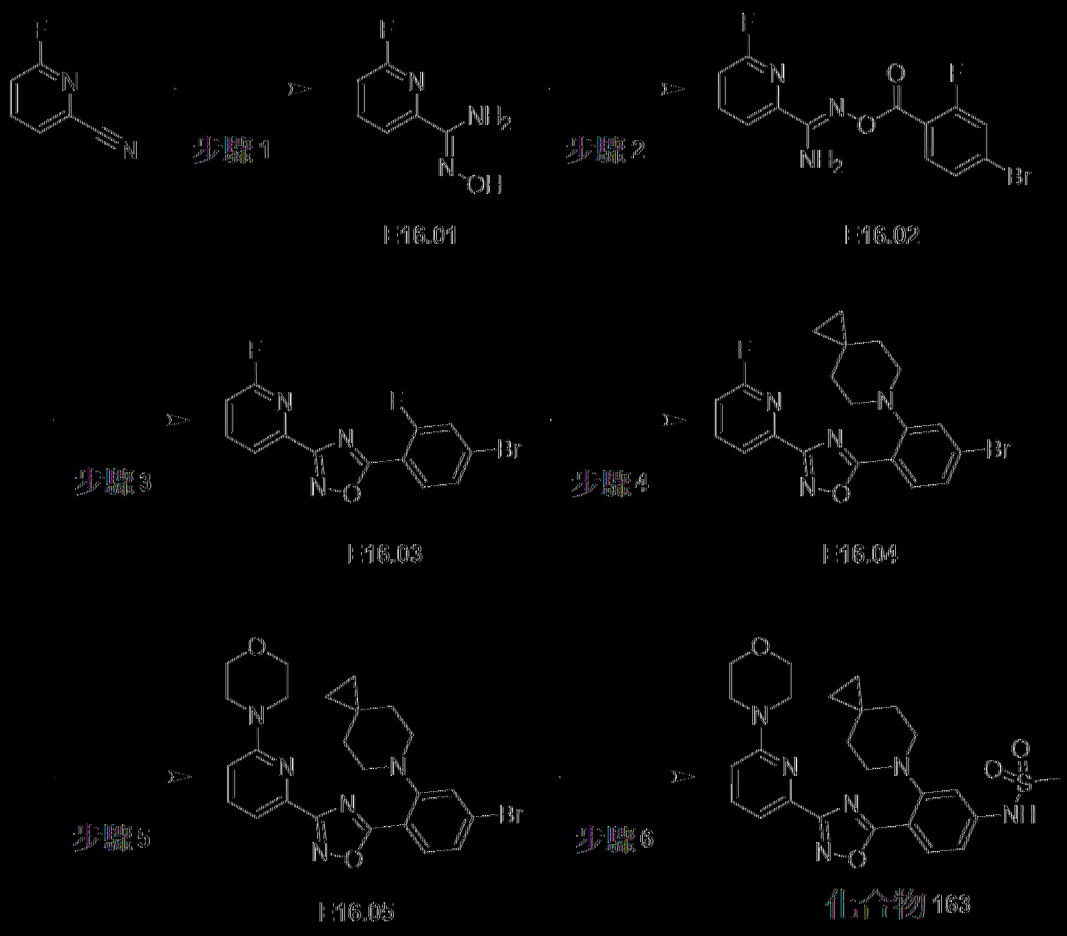
實例 15D. 3-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-5-(1-(4-(乙基磺醯胺基)-2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶 1-氧化物(化合物 146)之合成

T6X.11　　E15.02　　化合物 146

[0406]　步驟 1. 向 T6X.11 (0.20 g, 0.38 mmol)與 $CHCl_3$ (30 mL)之 0°C混合物中添加 m-CPBA (0.11 g, 0.57 mmol，85%純度)。將混合物在 20°C下攪拌 3 h，傾倒至 1 M Na_2SO_3 (10. mL)中，且用 CH_2Cl_2 (2 × 10 mL)萃取所得混合物。將萃取物合併，用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-50% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 6-[5-溴-2-[4-[6-(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)-4-氧離子基-吡啶-4-鎓-2-基]-1-吡唑-1-基]苯基]-6-氮雜螺[2.5]辛烷(E15.02, 0.17 g)。

[0407]　步驟 2。3-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-5-(1-(4-(乙基磺醯胺基)-2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶 1-氧化物(化合物 146)係以實例 13 步驟 2 中所闡述之方式自 E15.02 及乙烷磺醯胺製備。

實例 16：N-(4-(3-(6-嗎啉基吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物 163)之合成



中間體 E16.01　中間體 E16.02

中間體 E16.03　中間體 E16.04

中間體 E16.05　化合物 163

[0408]　步驟 1. 向 6-氟吡啶-2-甲腈(5.0 g, 41 mmol)與 EtOH (4 mL)之混合物中添加 iPr_2NEt (21 mL, 123 mmol)及 NH_2OH 鹽酸鹽(5.7 g, 82 mmol)。將混合物在 25°C 下攪拌 12 h，接著與 H_2O (0.5 L)合併。用 EtOAc (0.4 L × 3)萃取混合物。將合併的萃取物用鹽水(0.4 L)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，提供 6-氟-N'-羥基吡啶-2-甲脒(E16.01, 9.8 g)。

[0409]　步驟 2. 在 0°C 下向 E16.01 (1.0 g, 6.5 mmol)、CH_2Cl_2 (30 mL)、iPr_2NEt (2.3 mL, 13 mmol)之混合物中逐滴添加 4-溴-2-氟苯甲醯氯(1.8 g, 7.7 mmol)。將所得混合物在 0°C 下攪拌 12 h，接著濃縮，提供 4-溴-2-氟苯甲酸(E)-[胺基(6-氟-2-吡啶基)亞甲基]胺基酯(E16.02, 5.8 g，粗製物)。

[0410]　步驟 3. 將 E16.02 (5.80 g, 16 mmol)、甲苯(50 mL)及 K_2CO_3 (6.8 g, 49 mmol)之混合物在 110°C 下攪拌 12 h。使混合物冷卻，與 CH_2Cl_2 (100 mL × 2)合併。將合併的萃取物用飽和 $NaHCO_3$ (200 mL)洗滌，濃縮，且藉由二氧化矽層析

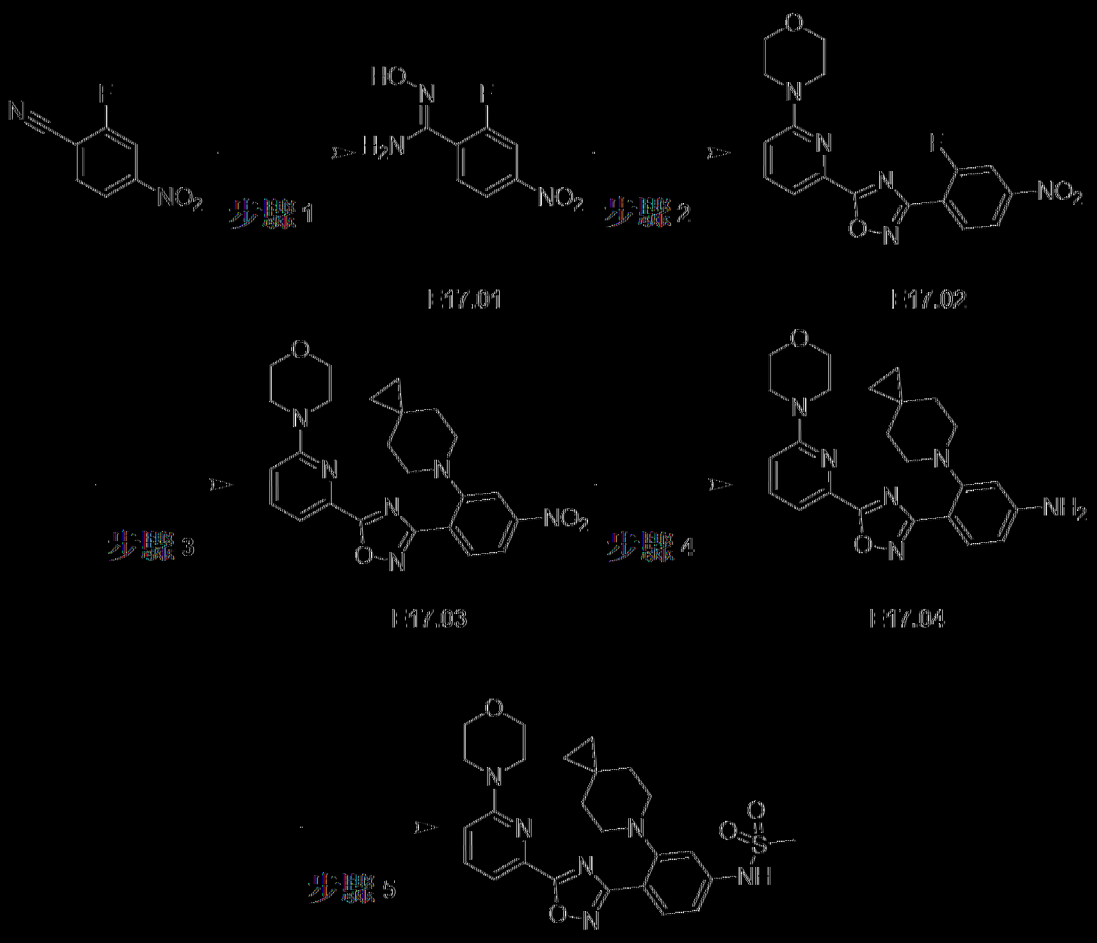
(0-100% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 5-(4-溴-2-氟-苯基)-3-(6-氟-2-吡啶基)-1,2,4-噁二唑(**E16.03**, 1.4 g)。

【0411】 **步驟 4**. 將 **E16.03** (1.1 g, 3.3 mmol)、DMF (25 mL)、K_2CO_3 (1.4 g, 9.8 mmol)及 6-氮雜螺[2.5]辛烷(0.54 g, 4.9 mmol)之混合物在 60°C下攪拌 12 h。濃縮混合物且藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 5-[2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-4-溴-苯基]-3-(6-氟-2-吡啶基)-1,2,4-噁二唑(**E16.04**, 0.35 mg)。

【0412】 **步驟 5**. **E16.04** (0.27 g, 0.63 mmol)、DMF (13 mL)、K_2CO_3 (0.26 g, 1.9 mmol)、嗎啉(82 mg, 0.94 mmol)之混合物。將混合物在 110°C下攪拌 24 h，濃縮，且藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc 於 PE 中)進行純化，提供 4-[6-[5-[2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-4-溴-苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基]-2-吡啶基]嗎啉(**E16.05**, 0.24 g)。

【0413】 **步驟 6**. 將 **E16.04** (0.24 g, 0.49 mmol)、甲烷磺醯胺(0.14 g, 1.5 mmol)、N^1,N^2-二甲基環己烷-1,2-二胺(70 mg, 0.49 mmol)、DMA (20 mL)、雙[(四丁基碘化銨)碘化銅(I)] (0.55 g, 0.49 mmol)及 Cs_2CO_3 (0.40 g, 1.2 mmol)之脫氣混合物在 N_2 氣氛下在 100°C下攪拌 2 h。用 10 mL H_2O 稀釋混合物，且用 EtOAc (10 mL × 3)萃取。將合併的萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且藉由製備型 HPLC (C18，40%-70% MeCN 於 H_2O [0.1%甲酸]中)進行純化，提供 N-(4-(3-(6-嗎啉基吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺(**化合物 163**，46 mg)。

實例 17. N-(4-(5-(6-嗎啉基吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物 164)之合成



INT7.01　　INT7.02

INT7.03　　INT7.04

化合物 164

[0414]　步驟 1. 2-氟-4-硝基苯甲腈(2.0 g, 12 mmol)及 NH_2OH·鹽酸鹽(2.6 g, 37 mmol)、EtOH (18 mL)及 $NaHCO_3$ (3.2 g, 38 mmol)於 1.5 mL H_2O 中之混合物。將混合物在 85°C 下攪拌 6 h 並濃縮以去除 EtOH。用 EtOAc (30 mL)溶解殘餘物，且將溶液用水(15 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且與 iPrOH (10 mL)一起在 0°C 下研磨 20 min。過濾懸浮液，將濾餅用冷卻之 iPrOH (1 mL × 3)洗滌且在減壓下乾燥，得到 2-氟-N'-羥基-4-硝基苯甲脒(INT7.01, 1.9 g)。

[0415]　步驟 2. 將 INT7.01 (1.3 g, 6.5 mmol)、THF (60 mL)及 NaOEt (2.0 g, 29 mmol)之混合物在 20°C 下攪拌 15 min。分多次添加 6-嗎啉基甲基吡啶甲腈氯鹽酸鹽(2.0 g, 7.6 mmol)。將混合物在 80°C 下攪拌 12 h，用 THF (80 mL)及 EtOAc (50 mL)稀釋，且添加 2 M HCl 直至 pH 為中性為止。將有機相用鹽水(50 mL×2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，且二氧化矽層析(0-80% [1:1 EtOAc/THF]於 PE 中)，

提供 4-[6-[3-(2-氟-4-硝基-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-吡啶基]嗎啉(**E17.02**, 1 g)。

【0416】 **步驟 3**. 將 **E17.02** (0.60 g, 1.6 mmol)及 6-氮雜螺[2.5]辛烷鹽酸鹽(0.60 g, 4.1 mmol)及 NMP (12 mL)及 K_2CO_3 (1.1 g, 8.1 mmol)之混合物在 120°C下攪拌 12 h。逐滴添加 H_2O (36 mL)，且過濾所得混合物並用水(5 mL ×3)洗滌。將濾餅溶解於 EtOAc (40 mL)中，用鹽水(10 mL)洗滌，濃縮，且與 MTBE (5mL)一起在 20°C下研磨 15 min。過濾懸浮液，且將濾餅用 MTBE (3 mL ×2)洗滌並乾燥，提供 4-(6-(3-(4-硝基-2-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-基)嗎啉(**E17.03**, 0.31 g)。

【0417】 **步驟 4**. 將 **E17.03** (0.30 g, 0.65 mmol)、$SnCl_2$ 二水合物(1.7 g, 7.5 mmol)、THF (7 mL)及 EtOH (20 mL)之混合物在 100°C下攪拌 12 h。添加飽和 $NaHCO_3$ (60 mL)，且經由矽藻土過濾所得懸浮液。用 50 mL EtOAc (50 mL)萃取濾液並濃縮萃取物，且藉由二氧化矽層析(0-40% MeOH 於 CH_2Cl_2 中)進行純化，提供 4-(5-(6-嗎啉基吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯胺(**E17.04**, 80 mg)。

【0418】 **步驟 5**. 向 **E17.04** (60 mg, 0.14 mmol)、CH_2Cl_2 (3 mL)及 Et_3N (42 mg, 0.42 mol)之混合物中添加 MsCl (50 mg, 0.44 mmol)，且將混合物在 20°C下攪拌 1 h。添加 H_2O (5 mL)，且用 CH_2Cl_2 (10 mL)萃取混合物。將萃取物用鹽水(5 mL)洗滌，過濾，濃縮，且藉由製備型 TLC (SiO_2, 8:1 CH_2Cl_2/MeOH)進行純化，提供 N-(4-(5-(6-嗎啉基吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯基)甲烷磺醯胺(**化合物 164**，2.1 mg)。

【0419】 **表 6G** 描述具體實例中異構物之層析分離。

表 6G

化合物	條件	第一	純度%	第二	純度%
51	Chiralcel OX (250 mm × 30 mm, 10 μm) 超臨界 CO_2 中之 50% [iPrOH]	**51a**	100% (er)	**51b**	100% (er)

化合物	條件	第一	純度%	第二	純度%
90	Chiralpak IG (250 mm × 30 mm, 10 μm) 超臨界 CO_2 中之 20%-45% [EtOH (0.1% NH_3)]	**90a**	100% (er)	**90b**	99.1% (er)

表 7. 光譜學資料

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 彙總(400 MHz) ppm
化合物 **1**	497.0、495.1 (M+H)	(DMSO-d^6) δ 7.77-7.64 (m, 2H), 7.42 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 6.92 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.77-3.70 (m, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.92 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 4H), 0.28 (s, 4H)
化合物 **2**	510.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.89 (br s, 1H), 7.79-7.61 (br s, 2H), 7.42 (br s, 1H), 7.07-6.83 (m, 3H), 3.73 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 3.04 (br s, 3H), 2.87 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 0.36-0.23 (m, 4H)
化合物 **3**	480.3 $(M+H)^+$	(80°C, DMSO-d^6) δ 13.4 (br s, 1H), 9.55 (br s, 1H), 8.10-7.79 (m, 1H), 7.68 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.24-6.89 (m, 4H), 4.49-4.29 (m, 2H), 3.02-2.90 (m, 5H), 2.72-2.80 (m, 2H), 2.42 (s, 1H), 2.11-1.98 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 3H), 1.32-1.24 (m, 1H), 0.40-0.23 (m, 4H)
化合物 **4**	418.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.25 (br d, J = 3.2 Hz, 1H) 7.94 (br d, J = 6.0 Hz, 1H) 7.77-7.66 (m, 1H) 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H) 6.99-6.87 (m, 2H) 3.82-3.68 (m, 4H) 3.64-3.54 (m, 4H) 3.16 (m, 4H) 1.37 (m, 4H) 0.27 (br s, 4H)
化合物 **5**	542.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 14.10 (br s, 1 H) 9.64 (br s, 1 H) 7.61 - 7.92 (m, 2 H) 7.34 - 7.59 (m, 1 H) 6.84 - 7.29 (m, 3 H) 3.67 - 4.00 (m, 2 H) 3.01 (br s, 3 H) 2.82 - 2.99 (m, 4 H) 1.89 - 2.25 (m, 4 H) 1.29 - 1.69 (m, 4 H) 0.31 (br s, 4 H)
化合物 **6**	525.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 7.75-7.62 (m, 1H), 7.32-7.16 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 1H), 7.00-6.87 (m, 1H), 3.88-3.77 (m, 4H), 3.69 (br d, J = 3.9 Hz, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.92-2.77 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.58-1.37 (m, 4H), 0.29 (s, 4H)
化合物 **7**	616.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 7.63 - 7.78 (m, 2 H) 7.38 - 7.57 (m, 1 H) 6.91 - 7.24 (m, 3 H) 4.07 - 4.26 (m, 4 H) 3.85 (br s, 4 H) 2.91 (br s, 4 H) 1.95 - 2.16 (m, 4 H) 1.39 - 1.62 (m, 4 H) 1.15 - 1.29 (m, 3 H) 0.23 - 0.43 (m, 4 H)
化合物 **8**	574.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.82 (br s, 1 H) 7.71 - 7.67 (m, 2 H) 7.41 (s, 1 H) 7.05 - 6.91 (m, 3 H) 4.90 (br s, 1 H) 3.85 - 3.74 (m, 6 H) 3.29 - 3.28 (m, 2 H) 2.89 - 2.83 (m, 4 H) 2.03 - 2.01 (m, 4 H) 1.44 - 1.23 (m, 4 H) 0.31 - 0.24 (m, 4 H)
化合物 **9**	543.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 12.22 - 11.86 (m, 1 H), 8.13 - 7.83 (m, 1 H), 7.74 - 7.53 (m, 2 H), 7.37 - 7.10 (m, 2 H), 7.09 - 7.00 (m, 1 H), 6.85 - 6.67 (m, 1 H), 3.86 - 3.73 (m, 4 H), 3.03 (s, 3 H), 2.93 (br s4 H), 2.08 (s, 4 H), 1.59 (s, 4 H), 0.38 (s, 4 H
化合物 **10**	509.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 12.15 - 11.97 (m, 1 H) 9.866 (s, 1 H) 8.08 - 7.81 (m, 1 H) 7.70 - 7.65 (m, 1 H) 7.62 - 7.54 (m, 1 H) 7.31 - 7.07 (m, 2 H) 7.06 - 6.96 (m, 1 H) 6.72 - 6.63 (m, 1 H) 3.80 - 3.70 (m, 4 H) 3.62 - 3.46 (m, 4 H) 3.04 (s, 3 H) 2.93 - 2.79 (m, 4 H) 1.72 - 1.45 (m, 4 H) 0.39 - 0.31 (m, 4 H)
化合物 **11**	544.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.08 (s, 1 H) 9.07 (s, 1 H) 7.71 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 1 H) 7.58-7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1 H) 7.36-7.38 (d, J = 7.2 Hz, 1 H) 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1 H) 7.05 (dd, J = 8.8, 2.20 Hz, 1 H) 6.96-6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1 H) 3.78 - 3.81 (m, 4 H) 3.10 (s, 3 H) 2.67 - 2.69 (m, 4 H) 1.93 - 2.09 (m, 4 H) 1.32 (m, 4 H) 0.25 (s, 4 H)

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 彙總(400 MHz) ppm
化合物 **13**	579.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.23 - 9.95 (m, 1H), 9.36 - 9.24 (m, 1H), 8.44 - 8.42 (m, 1H), 8.40 - 8.37 (m, 1H), 7.93 - 7.81 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 4H), 3.13 - 3.06 (m, 3H), 2.76 - 2.61 (m, 4H), 1.26 (br d, J = 3.9 Hz, 4H), 0.18 (br s, 4H)
化合物 **14**	558.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.05 (s, 1 H) 9.02 (s, 1 H) 7.59 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.11 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.03 (dd, J=8.60, 2.20 Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 3.79 (br t, J=5.33 Hz, 4 H) 3.09 (s, 3 H) 2.68 (br t, J=4.96 Hz, 4 H) 2.33 (s, 3 H) 2.09 - 1.89 (m, 4 H) 1.31 (br s, 4 H) 0.24 (s, 4 H)
化合物 **15**	518.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.99 (s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 7.69 (t, J=8.22 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=8.33 Hz, 1 H), 7.37 (d, J=7.45 Hz, 1 H), 7.06 (d, J=1.97 Hz, 1 H), 7.01 (dd, J=8.66, 1.86 Hz, 1 H), 6.95 (d, J=8.55 Hz, 1 H), 3.79 (br d, J=5.92 Hz, 4 H), 3.07 (s, 3 H), 2.64 - 2.59 (m, 4 H), 2.02 - 1.92 (m, 4 H), 1.46 (br s, 6 H)
化合物 **17**	543.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.91 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.60 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.77 - 3.74 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.72 (br s, 4H), 2.06 - 1.95 (m, 4H), 1.38 (br s, 4H), 0.26 (s, 4H)
化合物 **18**	532.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.06 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.74 (m, J = 2.0 Hz, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 4H), 1.58 - 1.52 (m, 2H), 1.42 - 1.35 (m, 1H), 1.09 (m, 2H), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
化合物 **19**	568.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.09 (m, 1 H) 8.89 (s, 1 H) 7.69 (m, 1 H) 7.55 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=7.20 Hz, 1 H) 7.10 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.04 (m, 1 H) 6.94 (d, J=8.60 Hz, 1 H) 6.06 - 5.68 (m, H) 3.76 (br t, J=5.50 Hz, 4 H) 3.09 (s, 3 H) 2.86 (br d, J=11.51 Hz, 2 H) 2.58 (br t, J=11.10 Hz, 2 H) 1.79 - 2.07 (m, 5 H) 1.64 (br d, J=11.38 Hz, 2 H) 1.29 (m, 2 H)
化合物 **20**	586.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.93 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 7.6, 8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.07 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.75 (br t, J = 5.7 Hz, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.05 1.90 (m, 4H), 1.76 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.46 - 1.31 (m, 2H)
化合物 **21**	559.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.06 (br d, J=6.25 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.63 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (d, J=2.25 Hz, 1H), 7.08-6.99 (m, 1H), 3.98 (br t, J=5.50 Hz, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.68 (br t, J=4.88 Hz, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.08-1.93 (m, 4H), 1.28 (br s, 4H), 0.24 (s, 4H)
化合物 **22**	523.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.06 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 7.97-7.84 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J=7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1 H), 5.34 (d, J=5.26 Hz, 1 H), 4.47 (t, J=6.0 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.78 - 2.59 (m, 4 H), 2.38-2.23 (m, 1H), 1.66-1.38 (m, 8 H), 1.35-1.20 (m, 4H), 0.22 (s, 4H)
化合物 **23**	558.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.10 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (m,, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.66 (br d, *J* = 5.5 Hz, 4H), 2.57 - 2.62 (m, 4H), 1.93 - 2.02 (m, 4H), 1.25 (br s, 4H), 0.22 (s, 4H)

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 彙總(400 MHz) ppm
化合物 **25**	512.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.16-9.88 (m, 1H), 8.80-8.57 (m, 1H), 7.56-7.41 (m, 1H), 7.18-6.59 (m, 2H), 6.78 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.44-4.25 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.67 (br t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.40-2.21 (m, 1H), 1.87-1.62 (m, 1H), 1.62-1.14 (m, 10H), 0.24 (s, 4H)
化合物 **26**	558.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 12.12 - 12.50 (m, 1H), 9.69 - 10.14 (m, 1H), 8.03 - 8.11 (m, 1H), 7.76 - 7.92 (m, 1H), 7.18 - 7.25 (m, 1H), 6.92 - 7.12 (m, 2H), 3.90 - 4.07 (m, 4H), 3.01 - 3.10 (m, 3H), 2.77 - 2.92 (m, 4H), 2.27 - 2.33 (m, 3H), 1.92 - 2.12 (m, 4H), 1.08 - 1.71 (m, 4H), 0.27 - 0.42 (m, 4H)
化合物 **28**	557.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ δ ppm 11.96 - 12.19 (m, 1 H) 9.83 - 9.96 (m, 1 H) 7.79 - 8.08 (m, 1 H) 7.62 - 7.72 (m, 1 H) 6.95 - 7.23 (m, 3 H) 6.60 - 6.70 (m, 1 H) 3.68 - 3.87 (m, 4 H) 3.01 - 3.10 (m, 3 H) 2.78 - 2.96 (m, 4 H) 2.27 (s, 3 H) 1.92 - 2.13 (m, 4 H) 1.43 - 1.73 (m, 4 H) 0.26 - 0.43 (m, 4 H)
化合物 **29**	554.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.88 (br s, 1 H) 9.35 - 9.43 (m, 1 H) 8.02 - 8.17 (m, 1 H) 7.79 - 7.90 (m, 1 H) 7.35 - 7.42 (m, 1 H) 7.13 - 7.19 (m, 1 H) 7.03 - 7.11 (m, 2 H) 3.79 - 3.88 (m, 4 H) 3.04 (s, 3 H) 2.78 - 2.91 (m, 4 H) 1.98 - 2.15 (m, 4 H) 1.54 (br s, 4 H) 0.35 (s, 4 H)
化合物 **30**	541.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 12.22 (s, 1 H) 9.94 (br d, J=5.75 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.58 - 7.48 (m, 1 H) 7.28 - 7.17 (m, 1 H) 7.14 - 7.00 (m, 2 H) 6.37 - 6.27 (m, 1 H) 3.95 (br d, J=10.88 Hz, 2 H) 3.87 - 3.67 (m, 2 H) 3.11 - 3.00 (m, 3 H) 2.98 - 2.79 (m, 4 H) 2.76 - 2.63 (m, 2 H) 1.82 - 1.51 (m, 4 H) 0.48 - 0.25 (m, 4 H)
化合物 **32**	529.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 12.02-11.74 (m, 1H), 9.88-9.52 (m, 1H), 7.88-7.63 (m, 1H), 7.59-7.41 (m, 1H), 7.37- 7.19 (m, 1H), 7.06-6.67 (m, 4H), 6.31-6.10 (m, 1H), 4.42-4.27 (m, 1H), 4.11-3.89 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 5H), 2.73-2.61 (m, 4H), 2.48-2.37 (m, 2H), 1.59-1.24 (m, 4H), 0.32-0.04 (m, 4H)
化合物 **34**	558.3 $(M+H)^+$	($CDCl_3$) δ 12.31-12.04 (br s, 1 H), 8.44-8.29 (m, 2 H), 8.09 (br s, 1 H), 7.76 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.53 (br t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.48 (br s, 1 H), 7.28 - 7.32 (m, 1 H), 7.03 (br d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.59 (br s, 1 H), 4.56 (s, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 3.01 (br s, 4 H), 1.83 - 1.61 (m, 4 H), 1.28 (s, 9 H), 0.45 (s, 4 H)
化合物 **35**	573.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 12.21 - 11.99 (m, 1 H), 8.32 - 7.99 (m, 1 H), 7.89 - 7.66 (m, 2 H), 7.15 - 7.33 (m, 2 H), 7.09 - 6.94 (m, 1 H), 6.87 - 6.74 (m, 1 H), 3.89 - 3.68 (m, 6 H), 3.21 - 3.21 (m, 2 H), 2.96 - 2.79 (m, 4 H), 2.16 - 1.93 (m, 5 H), 1.71 - 1.48 (m, 4 H), 0.44 - 0.28 (m, 4 H)
化合物 **45**	574.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.36-9.58 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.96 (d, J=8.40 Hz, 1H), 5.22-4.66 (m, 1H), 3.90-3.71 (m, 6H), 3.40- 3.34 (m, 2H), 2.77-2.61 (m, 4H), 2.09-1.91 (m, 4H), 1.42-1.20 (m, 4H), 0.25 (s, 4H)
化合物 **46**	545.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.85 - 10.69 (m, 1 H), 8.97 - 8.89 (m, 1 H), 7.82 - 7.74 (m, 1 H), 7.72 - 7.65 (m, 1 H), 7.40 - 7.32 (m, 1 H), 7.00 - 6.91(m, 1 H), 6.54 - 6.47 (m, 1 H), 3.85 - 3.74 (m, 4 H), 3.44 - 3.39 (m, 3 H), 3.01 - 2.89 (m, 4 H), 2.08 - 1.89 (m, 4 H), 1.35 - 1.25 (m, 4 H), 0.31 - 0.17 (m, 4 H)
化合物 **47**	589.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.31-9.70 (m, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.64-7.53 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 5.21-4.73 (m, 1H), 4.05-3.94 (m, 4H), 3.78 (t, J=6.50 Hz, 2H), 2.68 (br s, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.08-1.94 (m, 4H), 1.34-1.23 (m, 4H), 0.31-0.18 (m, 4H)

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 彙總(400 MHz) ppm
化合物 **49**	513.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.77-8.58 (m, 1H), 7.79-7.61 (m, 1H), 6.89-6.70 (m, 1H), 6.56-6.29 (m, 2H), 5.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.42-4.20 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.08-2.90 (m, 4H), 1.86-1.66 (m, 1H), 1.63-1.38 (m, 6H), 1.34-1.16 (m, 6H), 0.37-0.17 (m, 4H)
化合物 **50**	550.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.02 - 10.13 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.97 - 7.04 (m, 1H), 3.65 (br dd, J = 5.3, 5.9 Hz, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.62 - 2.76 (m, 4H), 2.06 - 2.21 (m, 4H), 1.19 - 1.35 (m, 4H), 0.25 (s, 4H)
化合物 **51**	542.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.62 (s, 1 H) 7.37 - 7.54 (m, 1 H) 7.10 - 7.22 (m, 1 H) 6.95 - 7.08 (m, 1 H) 6.65 - 6.80 (m, 1 H) 6.23 - 6.42 (m, 1 H) 4.95 - 5.13 (m, 1 H) 4.27 - 4.48 (m, 1 H) 3.72 - 3.92 (m, 2 H) 3.22 - 3.42 (m, 2 H) 2.66 - 2.77 (m, 4 H) 2.24 - 2.39 (m, 1 H) 1.68 - 1.83 (m, 1 H) 1.45 - 1.67 (m, 6 H) 1.21 - 1.43 (m, 5 H) 0.27 (m, 4 H)
化合物 **52**	532.0 (M+H)	(DMSO-d^6) δ 10.03 - 9.87 (m, 1 H), 8.82 - 8.76 (m, 1 H), 7.72 - 7.63 (m, 1 H), 7.41 - 7.34 (m, 1 H), 7.32 - 7.26 (m, 1 H), 7.10 - 7.01 (m, 1 H), 6.96 - 6.89 (m, 1 H), 6.88 - 6.79 (m, 1 H), 3.79 - 3.73 (m, 4 H), 3.11 - 3.03 (m, 3 H), 2.96 - 2.87 (m, 4 H), 2.05 - 1.93 (m, 4 H), 1.45 (br s, 8 H)
化合物 **53**	530.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.96 (br d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.82 (s, 1 H) 7.67 (dd, J=8.34, 7.47 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.40 Hz, 1 H) 7.04 (d, J=2.12 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 6.80 (m, 1 H) 3.76 (br t, J=5.52 Hz, 4 H) 3.08 (s, 3 H) 3.03 (s, 4 H) 2.30 (br t, J=5.52 Hz, 2 H) 1.89 - 2.05 (m, 6 H) 1.30 - 1.38 (m, 2 H)
化合物 **54**	510.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.03 (m, 1 H) 7.65 - 7.72 (m, 1 H) 7.56 - 7.61 (m, 1 H) 7.34 - 7.38 (m, 1 H) 7.08 - 7.12 (m, 1 H) 6.99 - 7.04 (m, 1 H) 6.80 - 6.85 (m, 1 H) 3.68 - 3.78 (m, 4 H) 3.50 - 3.61 (m, 4 H) 3.07 (m, 3 H) 2.65 - 2.73 (m, 4 H) 1.18 - 1.40 (m, 4 H) 0.17 - 0.32 (m, 4 H)
化合物 **55**	522.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.02 - 9.06 (m, 1 H) 7.66 - 7.73 (m, 1 H) 7.59 - 7.63 (m, 1 H) 7.31 - 7.38 (m, 1 H) 7.08 - 7.14 (m, 1 H) 7.00 - 7.07 (m, 1 H) 6.60 - 6.68 (m, 1 H) 4.69 - 4.78 (m, 2 H) 3.76 - 3.85 (m, 2 H) 3.59 - 3.67 (m, 2 H) 3.12 - 3.20 (m, 1 H) 3.06 (s, 3 H) 2.65 - 2.73 (m, 4 H) 1.89 - 1.95 (m, 1 H) 1.35 (s, 4 H) 0.24 (s, 4 H)
化合物 **56**	524.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.05 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.58 - 7.75 (m, 2H), 7.35-7.36 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03-7.05 (m, 1H), 6.82-6.84 (m, 1H), 4.30- 4.33 (m, 1H), 4.12-4.15 (m, 1H), 3.92-3.95(m, 1H), 3.59-3.62 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.79 - 2.93 (m, 1H), 2.84-2.86 (m, 5H), 1.34 (s, 4H), 1.22 - 1.12 (m, 3H), 0.26 (s, 4H)
化合物 **57**	520.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.05 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.58 - 7.65 (m, 2H), 7.27 - 7.34 (m, 1H), 7.10 - 7.15 (m, 1H), 7.01 - 7.07 (m, 1H), 6.33 - 6.38 (m, 1H), 3.96 (s, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.64 - 2.75 (m, 4H), 2.13 - 2.23 (m, 4H), 1.78 - 1.88 (m, 2H), 1.32 - 1.43 (m, 4H), 0.28 (s, 4H)
化合物 **58**	522.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.82 - 10.32 (m, 1 H) 8.95 (s, 1 H) 7.53 - 7.70 (m, 2 H) 7.35 (d, J=7.13 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=2.25 Hz, 1 H) 7.03 (dd, J=8.57, 2.31 Hz, 1 H) 6.41 (d, J=8.00 Hz, 1 H) 4.46 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 4.24 (d, J=10.51 Hz, 2 H) 4.01 - 4.12 (m, 2 H) 3.10 (s, 3 H) 2.87 (t, J=7.44 Hz, 2 H) 2.70 (br t, J=5.13 Hz, 4 H) 1.36 (br s, 4 H) 0.28 (s, 4 H)
化合物 **59**	545.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.90 (s, 1 H) 8.11 - 8.27 (m, 1 H) 7.57 - 7.82 (m, 1 H) 7.27 - 7.45 (m, 1 H) 6.83 - 7.07 (m, 1 H) 6.54 - 6.70 (m, 1 H) 4.06 - 4.13 (m, 1 H) 3.69 - 3.96 (m, 4 H) 3.13 - 3.21 (m, 3 H) 2.70 - 2.86 (m, 4 H) 1.86 - 2.14 (m, 4 H) 1.14 - 1.39 (m, 4 H) 0.24 (s, 4 H)

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 彙總(400 MHz) ppm
化合物 **60**	516.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.04 (s, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 7.75 (t, J=7.84 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=7.40 Hz, 1 H) 7.11 (d, J=2.13 Hz, 1 H) 6.97 - 7.07 (m, 1 H) 6.55 - 6.68 (m, 1 H) 4.36 - 4.53 (m, 4 H) 3.09 (s, 3 H) 2.69 (br t, J=5.02 Hz, 4 H) 1.33 (br s, 4 H) 0.25 (s, 4 H)
化合物 **61**	530.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.10 (s, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 7.69 - 7.79 (m, 1 H) 7.53 - 7.61 (m, 1 H) 7.44 - 7.50 (m, 1 H) 7.09 - 7.17 (m, 1 H) 7.00 - 7.07 (m, 1 H) 6.55 - 6.63 (m, 1 H) 4.33 - 4.53 (m, 4 H) 3.14 - 3.26 (m, 2 H) 2.62 - 2.75 (m, 4 H) 1.33 (br s, 4 H) 1.21-1.33 (m, 3 H) 0.25 (s, 4 H)
化合物 **62**	600.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.07 (s, 1H), 7.65 - 7.73 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.00 - 7.07 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.75 - 3.85 (m, 6H), 2.66 (br t, J = 5.1 Hz, 4H), 1.92 - 2.06 (m, 4H), 1.32 (br s, 4H), 1.09 - 1.16 (m, 2H), 0.95 - 1.03 (m, 2H), 0.25 (s, 4H)
化合物 **63**	545.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.85-10.22 (m, 1 H) 9.17 (s, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 7.59 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=2.25 Hz, 1 H) 7.04 (dd, J=8.57, 2.31 Hz, 1 H) 3.87 (br t, J=5.57 Hz, 4 H) 3.10 (s, 3 H) 2.62 - 2.73 (m, 4 H) 1.96 - 2.15 (m, 4 H) 1.30 (br s, 4 H) 0.25 (s, 4 H)
化合物 **64**	543.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.78 - 9.91 (m, 1 H) 9.07 (s, 1 H) 7.84 - 7.90 (m, 1 H) 7.43 - 7.50 (m, 2 H) 7.27 - 7.33 (m, 1 H) 7.09 - 7.18 (m, 2 H) 6.98 - 7.04 (m, 1 H) 3.45 - 3.54 (m, 4 H) 3.04 (s, 3 H) 2.83 (br t, J=5.07 Hz, 4 H) 2.00 - 2.14 (m, 4 H) 1.39 - 1.54 (m, 4 H) 0.31 (s, 4 H)
化合物 **65**	573.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.65 - 10.03 (m, 1 H) 9.01 - 9.11 (m, 1 H) 7.86 (d, J=8.44 Hz, 1 H) 7.40 - 7.53 (m, 2 H) 7.35 (s, 1 H) 7.08 - 7.19 (m, 2 H) 7.01 (dd, J=8.44, 2.08 Hz, 1 H) 4.82 - 5.07 (m, 1 H) 3.69 - 3.80 (m, 2 H) 3.45 - 3.56 (m, 4 H) 3.23 - 3.30 (m, 2 H) 2.82 (br t, J=5.01 Hz, 4 H) 2.00 - 2.14 (m, 4 H) 1.37 - 1.56 (m, 4 H) 0.35 (s, 4 H)
化合物 **66**	544.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.89 - 9.92 (m, 1 H) 8.97 (s, 1 H) 8.26 (d, J=6.13 Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 7.51 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 7.05 (d, J=2.13 Hz, 1 H) 6.97 (dd, J=8.57, 2.19 Hz, 1 H) 6.80 (d, J=6.25 Hz, 1 H) 3.78 - 3.93 (m, 4 H) 3.05 (s, 3 H) 2.65 - 2.75 (m, 4 H) 1.96 - 2.11 (m, 4 H) 1.28 - 1.44 (m, 4 H) 0.26 (s, 4 H)
化合物 **67**	563.3 (M+H)+	(DMSO-d^6) δ 9.14 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.99 - 7.03 (m, 1H), 3.98 (br t, J = 5.5 Hz, 4H), 3.77 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.61 (br s, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.92 - 2.06 (m, 4H), 1.42 (br s, 6H)
化合物 **68**	562.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.94 - 10.07 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.50 - 7.58 (m, 1H), 7.22 - 7.27 (m, 1H), 7.05 - 7.09 (m, 1H), 6.98 - 7.04 (m, 1H), 6.78 - 6.83 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.71 - 3.82 (m, 6H), 3.29 - 3.32 (m, 2H), 2.56 - 2.67 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.89 - 2.03 (m, 4H), 1.35 - 1.50 (m, 6H)。
化合物 **69**	580.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.01 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.77 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.64 (br t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.66 (br t, J = 4.9 Hz, 6H), 1.98 - 2.20 (m, 4H), 1.27 (br s, 4H), 0.24 (s, 4H)
化合物 **70**	534.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.85 (s, 1 H) 7.50 - 7.56 (m, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.05 - 7.09 (m, 1 H) 6.97 - 7.03 (m, 1 H) 6.40 - 6.45 (m, 1 H) 4.32 - 4.48 (m, 4 H) 3.74 - 3.81 (m, 2 H) 2.57 - 2.72 (m, 6 H) 2.34 (s, 3 H) 1.37 - 1.51 (m, 6 H)

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 彙總(400 MHz) ppm
化合物 **71**	575.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.39 (s, 1 H) 8.04 - 8.09 (m, 1 H) 7.82 - 7.89 (m, 1 H) 7.36 - 7.41 (m, 1 H) 7.13 - 7.1(m, 1 H) 7.02 - 7.12 (m, 2 H) 3.84 (br t, J=5.52 Hz, 4 H) 3.75 (t, J=6.65 Hz, 2 H) 3.27 - 3.30 (m, 2 H) 2.78 - 2.90 (m, 4 H) 2.00 - 2.14 (m, 4 H) 1.42 - 1.67 (m, 4 H) 0.36 (s, 4 H)
化合物 **72**	588.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.96 - 10.09 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.55 - 7.62 (m, 1H), 7.23 - 7.26 (m, 1H), 7.08 - 7.14 (m, 1H), 6.98 - 7.04 (m, 1H), 6.78 - 6.83 (m, 1H), 4.89 - 5.02 (m, 1H), 3.71 - 3.83 (m, 6H), 3.32 - 3.35 (m, 2H), 2.63 - 2.71 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.91 - 2.06 (m, 4H), 1.23 - 1.35 (m, 4H), 0.19 - 0.27 (m, 4H)
化合物 **73**	587.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.15 (s, 1 H) 7.54 - 7.62 (m, 1 H) 7.17 - 7.22 (m, 1 H) 7.10 - 7.14 (m, 1 H) 6.98 - 7.07 (m, 1 H) 3.93 - 4.11 (m, 2 H) 3.72 - 3.85 (m, 4 H) 3.33 (br d, J=1.13 Hz, 2 H) 2.63 - 2.72 (m, 6 H) 2.38 (s, 3 H) 1.31 (s, 4 H) 0.25 (s, 4 H)
化合物 **74**	561.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.86 - 10.26 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.51 - 7.56 (m, 1H), 7.19 - 7.22 (m, 1H), 7.06 - 7.11 (m, 1H), 6.98 - 7.04 (m, 1H), 4.76 - 5.17 (m, 1H), 3.93 - 4.05 (m, 2H), 3.77 (br t, J = 6.6 Hz, 4H), 3.32 - 3.35 (m, 2H), 2.57 - 2.72 (m, 6H), 2.38 (s, 3H), 1.43 (br s, 6H)
化合物 **75**	577.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.61 - 10.32 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.16 - 7.37 (m, 2H), 7.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.1, 6.4 Hz, 1H), 4.69 - 5.31 (m, 1H), 3.88-4.09 (m, 4H), 3.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.80 - 3.02 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.89 - 2.10 (m, 4H), 1.32-1.60 (m, 8H
化合物 **76**	536.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.69 - 10.37 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.22 - 4.78 (m, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 1H), 3.77 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.61 (br s, 4H), 1.97 - 2.24 (m, 8H), 1.41 (br s, 6H) ($CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 7.44 - 7.61 (m, 2H), 7.08 - 7.24 (m, 2H), 7.00 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (br s, 1H), 4.36 (br t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.28 - 3.45 (m, 2H), 2.99 - 3.26 (m, 1H), 2.72 (br s, 4H), 2.11 - 2.38 (m, 6H), 1.90 - 2.06 (m, 2H), 1.38 - 1.57 (m, 6H
化合物 **77**	512.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.51 (s, 1H), 7.60 - 7.64 (m, 1H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 6.90 - 6.97 (m, 1H), 6.80 - 6.87 (m, 1H), 6.46 - 6.51 (m, 1H), 3.97 - 4.07 (m, 2H), 3.55 - 3.65 (m, 2H), 3.10 - 3.20 (m, 5H), 2.56 - 2.69 (m, 1H), 2.32 - 2.36 (m, 1H), 1.76 - 1.91 (m, 2H), 1.51 - 1.72 (m, 4H), 1.10 (s, 4H), 0.08 (s, 4H)
化合物 **78**	592.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.11 (s, 1 H) 7.55 - 7.61 (m, 1 H) 7.09 - 7.17 (m, 2 H) 7.00 - 7.07 (m, 1 H) 6.82 - 6.91 (m, 1 H) 3.68 - 3.91 (m, 6 H) 3.28 - 3.32 (m, 2 H) 2.59 - 2.74 (m, 4 H) 1.89 - 2.10 (m, 4 H) 1.30 (s, 4 H) 0.25 (s, 4 H)
化合物 **79**	592.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.11 (s, 1 H) 7.55 - 7.61 (m, 1 H) 7.09 - 7.17 (m, 2 H) 7.00 - 7.07 (m, 1 H) 6.82 - 6.91 (m, 1 H) 3.68 - 3.91 (m, 6 H) 3.28 - 3.32 (m, 2 H) 2.59 - 2.74 (m, 4 H) 1.89 - 2.10 (m, 4 H) 1.30 (s, 4 H) 0.25 (s, 4 H)
化合物 **80**	598.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.07 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.56 - 7.62 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.11 - 7.18 (m, 1H), 7.02 - 7.10 (m, 1H), 6.78 - 6.83 (m, 1H), 3.74 - 3.77 (m, 4H), 3.30 - 3.37 (m, 4H), 2.77 (br t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.95 (m, 8H)
化合物 **81**	530.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.02 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08 - 7.15 (m, 2H), 6.96 - 7.05 (m, 1H), 4.93 - 5.02 (m, 1H), 3.72 - 3.84 (m, 2H), 3.43 (br t, J = 6.5 Hz, 4H), 3.36 (m, 2H) 2.67 (br t, J = 5.1 Hz, 4H), 1.96 - 2.05 (m, 4H), 1.28 (br s, 4H), 0.25 (s, 4H)

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 彙總(400 MHz) ppm
化合物 **82**	498.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.23 - 9.81 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.67 (m, 4H), 2.53 (br s, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.26 (br s, 4H), 0.24 (s, 4H)
化合物 **83**	512.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.64 - 8.72 (m, 1 H) 7.81 - 7.90 (m, 1 H) 7.42 - 7.49 (m, 1 H) 7.06 - 7.13 (m, 1 H) 6.95 - 7.03 (m, 1 H) 6.59 - 6.67 (m, 1 H) 4.69 - 4.81 (m, 1 H) 3.72 - 3.85 (m, 2 H) 3.28 - 3.31 (m, 2 H) 2.61 - 2.73 (m, 4 H) 2.04 - 2.18 (m, 2 H) 1.90 - 2.03 (m, 2 H) 1.76 - 1.89 (m, 2 H) 1.59 - 1.73 (m, 2 H) 1.18 - 1.35 (m, 4 H) 0.17 - 0.31 (m, 4 H
化合物 **84**	562.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.60 - 10.43 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.74 - 5.23 (m, 1H), 4.40-4.59 (m, 1H), 3.78 (br t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.31-3.49 (m, 2H), 2.67 (br s, 4H), 1.92- 2.26 (m, 8H), 1.26 (br s, 4H), 0.24 (s, 4H)
化合物 **85**	588.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.01 - 9.10 (s, 1H), 7.66 - 7.76 (m, 1H), 7.53 - 7.58 (m, 1H), 7.34 - 7.39 (m, 1H), 7.12 - 7.15 (m, 1H), 7.01 - 7.06 (m, 1H), 6.94 - 7.00 (m, 1H), 3.73 - 3.94 (m, 5H), 3.44 - 3.54 (m, 2H), 3.22 - 3.28 (m, 1H), 2.65 - 2.72 (m, 4H), 1.90- 2.12 (m, 4H), 1.30 (br d, J = 6.8 Hz, 7H), 0.25 (s, 4H)
化合物 **86**	554.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.03 (br s, 1 H) 8.60 (s, 1 H) 7.46 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 1 H) 7.07 (d, J=2.40 Hz, 1 H) 6.95 - 7.02 (m, 1 H) 4.98 (br s, 1 H) 3.72 - 3.84 (m, 2 H) 3.59 - 3.69 (m, 4 H) 3.28 - 3.31 (m, 2 H) 2.56 - 2.65 (m, 4 H) 2.04 - 2.21 (m, 4 H) 1.43 (br s, 6 H)
化合物 **87**	589.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.46 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 1.8, 8.5 Hz, 1H), 3.96 - 4.06 (m, 4H), 3.68 - 3.81 (m, 2H), 3.23 - 3.29 (m, 2H), 2.78 - 2.89 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.99 - 2.13 (m, 4H), 1.45 - 1.63 (m, 4H), 0.36 (s, 4H)
化合物 **88**	575.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.99 (s, 1H), 7.15 - 7.23 (m, 2H), 6.72 - 6.76 (m, 1H), 6.62 - 6.68 (m, 1H), 3.93 - 4.00 (m, 4H), 3.73 - 3.80 (m, 2H), 3.29 - 3.31 (m, 2H), 2.89 - 2.96 (m, 2H), 2.69 - 2.74 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.93 - 2.06 (m, 4H), 1.65 - 1.71 (m, 2H), 0.43 - 0.51 (m, 4H)
化合物 **89**	577.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.11 (s, 1H), 7.53 - 7.61 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 - 7.14 (m, 1H), 7.01 - 7.07 (m, 1H), 3.96 - 4.04 (m, 4H), 3.78 - 3.83 (m, 2H), 3.33 - 3.36 (m, 2H), 2.71 - 2.79 (m, 2H), 2.54 (br s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.96 - 2.10 (m, 4H), 1.52 - 1.61 (m, 2H), 1.34 - 1.46 (m, 1H), 1.00 - 1.13 (m, 2H), 0.81 - 0.89 (m, 3H)
化合物 **90**	553.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.96 - 10.11 (m, 1H), 8.96 - 9.07 (m, 1H), 7.84 - 7.97 (m, 2H), 7.54 - 7.60 (m, 1H), 7.41 - 7.47 (m, 1H), 7.09 - 7.18 (m, 1H), 6.99 - 7.06 (m, 1H), 5.26 - 5.39 (m, 1H), 4.89 - 5.03 (m, 1H), 4.39 - 4.53 (m, 1H), 3.69 - 3.87 (m, 2H), 3.34 - 3.37 (m, 2H), 2.57 - 2.77 (m, 4H), 2.26 - 2.38 (m, 1H), 1.40 - 1.69 (m, 8H), 1.17 - 1.36 (m, 4H), 0.12 - 0.30 (m, 4H)
化合物 **91**	589.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.06 - 9.88 (m, 1H), 9.17 - 9.14 (m, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 5.11 - 4.89 (m, 1H), 4.01 - 3.94 (m, 4H), 3.81 - 3.76 (m, 2H), 2.62 - 2.57 (m, 4H), 2.41 - 2.39 (m, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 4H), 1.48 - 1.38 (m, 6H), 1.15 - 1.09 (m, 2H), 1.01 - 0.96 (m, 2H)

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 彙總(400 MHz) ppm
化合物 **92**	540.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.06 (1 H, s) 7.62 (1 H, d, J=3.75 Hz) 7.51 (1 H, d, J=8.51 Hz) 7.09 - 7.16 (2 H, m) 7.02 (1 H, m) 4.90 - 5.08 (1 H, m) 3.78 (2 H, t, J=6.57 Hz) 3.56 - 3.69 (1 H, m) 3.36 (1 H, br s) 3.30 (1 H, br d, J=1.50 Hz) 2.68 (4 H, br t, J=5.07 Hz) 1.87 - 2.00 (2 H, m) 1.71 - 1.83 (2 H, m) 1.58 - 1.70 (4 H, m) 1.23 - 1.33 (4 H, m) 0.25 (4 H, s)
化合物 **93**	598.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.15 (s, 1 H) 8.75 (s, 1 H) 7.45 - 7.57 (m, 1 H) 7.08 - 7.15 (m, 1 H) 6.97 - 7.05 (m, 1 H) 4.95 (s, 1 H) 3.75 - 3.81 (m, 2 H) 3.53 - 3.60 (m, 4 H) 3.32 - 3.37 (m, 2 H) 2.69 - 2.69 (m, 1 H) 2.64 - 2.69 (m, 3 H) 2.06 - 2.18 (m, 4 H) 1.22 - 1.32 (m, 4 H) 0.28 (s, 4 H)
化合物 **94**	580.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.96 (s, 1 H) 7.49 (d, J = 8.50 Hz, 1 H) 7.11 (d, J = 2.13 Hz, 1 H) 7.01 (dd, J = 8.57, 2.19 Hz, 1 H) 6.49 (s, 1 H) 3.78 (t, J = 6.57 Hz, 2 H) 3.43 - 3.52 (m, 5 H) 3.31 - 3.32 (m, 2 H) 2.67 (br t, J = 5.00 Hz, 4 H) 2.00 - 2.16 (m, 4 H) 1.25 (br d, J = 4.88 Hz, 4 H) 0.24 (s, 4 H)
化合物 **95**	588.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.8-10.0 (m, 1H), 9.4-9.4 (m, 1H), 8.0-8.1 (m, 1H), 7.3-7.3 (m, 1H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.0-7.1 (m, 1H), 6.9-7.0 (m, 1H), 4.8-5.1 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 4H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.3-3.3 (m, 2H), 2.8-2.9 (m, 4H), 2.4-2.4 (m, 3H), 2.0-2.1 (m, 4H), 1.4-1.7 (m, 4H), 0.3-0.4 (m, 4H)
化合物 **96**	575.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.38 (s, 1 H) 8.58 (d, J=2.80 Hz, 2 H) 8.06 (d, J=8.40 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=2.00 Hz, 1 H) 7.01 - 7.09 (m, 1 H) 3.85 - 3.97 (m, 4 H) 3.70 - 3.80 (m, 2 H) 3.24 - 3.29 (m, 2 H) 2.78 - 2.90 (m, 4 H) 2.04 - 2.19 (m, 4 H) 1.54 (br s, 4 H) 0.35 (s, 4 H)
化合物 **97**	587.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.5-9.5 (m, 1H), 8.1-8.1 (m, 1H), 7.3-7.3 (m, 1H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.0-7.1 (m, 1H), 4.0-4.1 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.3-3.3 (m, 2H), 2.8-2.9 (m, 4H), 2.7-2.8 (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 3H), 1.5-1.7 (m, 4H), 0.3-0.4 (m, 4H)
化合物 **98**	539.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.92 - 10.15 (m, 1 H) 9.11 (s, 1 H) 7.59 (d, J = 8.51 Hz, 1 H) 7.08 - 7.16 (m, 2 H) 7.03 (dd, J = 8.51, 2.13 Hz, 1 H) 4.88 - 5.10 (m, 1 H) 3.78 (t, J = 6.50 Hz, 2 H) 3.54 (br s, 4 H) 3.34 - 3.38 (m, 4 H) 2.67 (br t, J = 4.94 Hz, 4 H) 2.36 (s, 3 H) 1.89 - 1.99 (m, 4 H) 1.31 (br s, 4 H) 0.25 (s, 4 H)
化合物 **99**	551.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.12 (s, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 7.58 (d, J = 8.63 Hz, 1 H) 7.09 - 7.16 (m, 2 H) 7.03 (dd, J = 8.57, 2.31 Hz, 1 H) 3.81 - 3.95 (m, 2 H) 3.78 (t, J = 6.50 Hz, 2 H) 3.48 (br d, J = 11.13 Hz, 2 H) 3.35 (br s, 2 H) 2.68 (br t, J = 5.00 Hz, 4 H) 2.35 (s, 3 H) 1.61 - 1.70 (m, 2 H) 1.32 (br s, 4 H) 0.74 (br d, J = 4.25 Hz, 1 H) 0.26 (s, 4 H) 0.16 (d, J = 4.13 Hz, 1 H)
化合物 **100**	539.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.04 - 9.12 (m, 1 H) 7.73 - 7.85 (m, 1 H) 7.57 - 7.65 (m, 2 H) 7.13 (s, 1 H) 7.00 - 7.07 (m, 1 H) 6.73 (d, J=8.00 Hz, 1 H) 5.40 - 5.51 (m, 1 H) 3.73 - 3.83 (m, 2 H) 3.30 - 3.33 (m, 2 H) 2.61 - 2.75 (m, 4 H) 1.99 - 2.15 (m, 2 H) 1.52 - 1.84 (m, 6 H) 1.34 (br s, 4 H) 0.24 (s, 4 H)
化合物 **101**	533.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.16 (s, 1 H) 7.58 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=2.25 Hz, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.00 - 7.13 (m, 1 H) 7.02 (dd, J=8.63, 2.25 Hz, 1 H) 3.75 - 3.85 (m, 6 H) 3.36 (s, 1 H) 3.34 - 3.38 (m, 1 H) 3.28 - 3.29 (m, 1 H) 2.67 (br t, J=5.00 Hz, 4 H) 2.36 (s, 3 H) 2.07 (s, 1 H) 1.59 - 1.68 (m, 2 H) 1.49 - 1.58 (m, 4 H) 1.30 (br s, 4 H) 0.24 (s, 4 H)
化合物 **102**	557.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.14 (s, 1 H), 7.59 (d, J=8.66 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.13 (d, J=2.26 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J=8.60, 2.20 Hz, 1 H), 5.39-5.52 (d, J=52 Hz, 1 H), 3.74 - 3.94 (m, 4 H), 3.50 -3.66 (m, 1 H), 3.33 - 3.36 (m, 2 H), 2.68 (br t, J=5.21 Hz, 4 H), 2.39 (s, 3 H), 2.19 - 2.32 (m, 2 H), 1.27 - 1.38 (m, 4 H), 1.24 (s, 2 H), 0.25 (s, 4 H)

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 彙總(400 MHz) ppm
化合物 **103**	589.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.13 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.16 (s, 1H), 7.13 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.03 (dd, 1H, J=2.2, 8.6 Hz), 6.0-6.4 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 4H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2- 3.3 (m, 1H), 2.85 (dt, 1H, J=6.9, 13.8 Hz), 2.67 (br t, 4H, J=4.9 Hz), 2.54 (br s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.1-2.2 (m, 1H), 1.9-2.0 (m, 1H), 1.30 (br s, 4H), 0.25 (s, 4H)
化合物 **104**	612.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.83 - 10.22 (m, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 7.53 (d, J=8.50 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.10 (d, J=2.13 Hz, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.67 - 6.05 (m, 1 H), 4.80 - 5.13 (m, 1 H), 3.67 - 3.83 (m, 6 H), 3.34 (br s, 2 H), 2.84 (br d, J=11.63 Hz, 2 H), 2.53 - 2.65 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 1.77 - 2.07 (m, 5 H), 1.56 - 1.70 (m, 2 H), 1.20 - 1.37 (m, 2 H)
化合物 **105**	584.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.69 - 9.98 (m, 1 H), 9.38 (s, 1 H), 8.07 (d, J=8.38 Hz, 1 H), 7.24 - 7.37 (m, 1 H), 7.16 - 7.23 (m, 1 H), 7.02 - 7.13 (m, 1 H), 6.92 - 6.98 (m, 1 H), 3.72 - 3.92 (m, 4 H), 2.84 (br s, 4 H), 2.64 - 2.70 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.01 - 2.12 (m, 4 H), 1.39 - 1.68 (m, 4 H), 0.90 - 1.05 (m, 4 H), 0.24 - 0.50 (m, 4 H)
化合物 **106**	573.5 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.94 - 10.35 (m, 1 H) 9.21 (s, 1 H) 7.56 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.13 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.02 (dd, J=6.4, 2.19 Hz, 1 H) 3.98 (br t, J=5.6 Hz, 4 H) 3.19 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 2.67 (br t, J=5.2 Hz, 4 H) 2.40 (s, 3 H) 1.93 - 2.06 (m, 4 H) 1.28 (br s, 4 H) 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 0.20 - 0.30 (m, 4 H)
化合物 **107**	574.5 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.98 - 9.03 (m, 1 H), 7.55 - 7.62 (m, 1 H), 7.19 - 7.23 (m, 1 H), 7.10 - 7.14 (m, 1 H), 6.99 - 7.06 (m, 1 H), 6.35 - 6.40 (m, 1 H), 5.47 - 5.56 (m, 1 H), 5.34 - 5.43 (m, 1 H), 3.82 - 3.95 (m, 2 H), 3.74 - 3.81 (m, 2 H), 3.59 - 3.72 (m, 2 H), 3.33 - 3.36 (m, 2 H), 2.64 - 2.75 (m, 4 H), 2.27 - 2.38 (m, 3 H), 1.25 - 1.42 (m, 4 H), 0.19 - 0.31 (m, 4 H)
化合物 **108**	584.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.81 - 10.03 (m, 1 H), 9.34 - 9.45 (m, 1 H), 8.06 (d, J=8.51 Hz, 1 H), 7.24 - 7.36 (m, 1 H), 7.13 - 7.19 (m, 1 H), 7.02 - 7.10 (m, 1 H), 6.92 - 6.98 (m, 1 H), 3.76 - 3.86 (m, 4 H), 3.07 - 3.19 (m, 3 H), 2.78 - 2.90 (m, 4 H), 2.38 (s, 3 H), 1.98 - 2.12 (m, 4 H), 1.40 - 1.66 (m, 4 H), 1.14 - 1.27 (m, 4 H), 0.35 (s, 4 H)
化合物 **109**	553.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.75 - 10.38 (m, 1 H) 9.21 (s, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.57 (d, J=8.63 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=2.13 Hz, 1 H) 7.03 (dd, J=8.57, 2.19 Hz, 1 H) 5.39 - 5.46 (m, 1 H) 4.74 - 5.19 (m, 1 H) 3.78 (t, J=6.57 Hz, 2 H) 3.32 - 3.37 (m, 2 H) 2.67 (br t, J=5.07 Hz, 4 H) 2.47 (s, 3 H) 1.95 - 2.08 (m, 2 H) 1.68 - 1.82 (m, 4 H) 1.54 - 1.67 (m, 2 H) 1.29 (br s, 4 H) 0.24 (s, 4 H)
化合物 **110**	573.5 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.08 - 9.74 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.43 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 1.2, 8.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.98 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 3.16 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.83 (br t, J = 4.9 Hz, 4H), 1.47 (br s, 4H), 1.21 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.15 (s, 9H), 0.31 (s, 4H)
化合物 **111**	627.2 $(M+H)^+$	($CDCl_3$) δ 8.74 - 8.75 (m, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.31 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 8.27 (dd, J=5.57, 2.69 Hz, 1 H), 8.09 (dt, J=8.57, 3.53 Hz, 1 H), 7.50 (t, J=8.94 Hz, 1 H), 6.80 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 4.41 - 4.48 (m, 4 H), 4.15 (br s, 2 H), 3.63 - 3.70 (m, 2 H), 3.14 - 3.21 (m, 4 H), 2.73 - 2.89 (m, 1 H), 1.45 - 1.49 (m, 4 H), 0.37 (s, 4 H)。
化合物 **112**	627.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.18 (s, 1 H), 8.34 - 8.45 (m, 2 H), 8.04 - 8.27 (m, 1 H), 7.90 (t, J=9.32 Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 4.77 - 4.98 (m, 1 H), 4.50 (t, J=12.57 Hz, 4 H), 3.78 (br t, J=6.63 Hz, 2 H), 3.39 - 3.69 (m, 2 H), 3.01 (br s, 4 H), 1.41 (br s, 4 H), 0.31 (s, 4 H)

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 彙總(400 MHz) ppm
化合物 **113**	539.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.97 - 9.81 (1 H, m) 9.37 (1 H, s) 8.10 (1 H, d, J = 8.53 Hz) 7.99 (1 H, t, J = 7.97 Hz) 7.71 (1 H, d, J = 7.40 Hz) 7.18 (1 H, d, J = 2.01 Hz) 7.07 (1 H, m) 6.91 (1 H, d, J = 8.28 Hz) 5.45 - 5.55 (1 H, m) 4.88 - 5.00 (1 H, m) 3.76 (2 H, t, J = 6.46 Hz) 3.28 - 3.31 (2 H, m) 2.81 - 2.93 (4 H, m) 2.04 - 2.16 (2 H, m) 1.46 - 1.92 (10 H, m) 0.35 (4 H, s)
化合物 **114**	588.5 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.18 (s, 1 H) 7.81 (d, J=8.40 Hz, 1 H) 7.24 (br s, 1 H) 7.17 (br s, 1 H) 7.11 (d, J=2.00 Hz, 1 H) 6.97 - 7.02 (m, 1 H) 3.68 - 3.88 (m, 6 H) 3.25 - 3.28 (m, 2 H) 2.75 - 2.88 (m, 4 H) 2.44 (s, 3 H) 1.89 - 2.13 (m, 4 H) 1.35 - 1.53 (m, 4 H) 0.29 (s, 4 H)
化合物 **115**	575.5 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.89 - 10.13 (m, 1 H), 8.97 - 9.06 (m, 1 H), 7.54 - 7.64 (m, 1 H), 7.19 - 7.26 (m, 1 H), 7.09 - 7.16 (m, 1 H), 6.99 - 7.07 (m, 1 H), 6.38 - 6.45 (m, 1 H), 5.51 - 5.61 (m, 1 H), 5.37 - 5.48 (m, 1 H), 4.89 - 5.06 (m, 1 H), 3.68 - 3.98 (m, 6 H), 3.35 (s, 2 H), 2.69 (s, 4 H), 2.31 - 2.35 (m, 3 H), 1.30 - 1.42 (m, 4 H), 0.17 - 0.37 (m, 4 H)
化合物 **116**	573.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.90 - 8.96 (m, 1 H), 8.41 - 8.46 (m, 1 H), 8.09 - 8.17 (m, 1 H), 7.86 - 7.93 (m, 1 H), 7.63 - 7.71 (m, 1 H), 7.49 - 7.55 (m, 1 H), 7.16 - 7.21 (m, 1 H), 7.04 - 7.11 (m, 1 H), 3.16 - 3.25 (m, 2 H), 2.75 - 2.82 (m, 4 H), 2.12 - 2.19 (m, 1 H), 1.31 - 1.39 (m, 7 H), 1.20 - 1.26 (m, 9 H), 0.22 - 0.32 (m, 4 H)
化合物 **117**	591.2 $(M+H)^+$	(MeOH-d^4) δ 8.98 - 9.10 (m, 1 H) 8.35 - 8.48 (m, 1 H) 8.07 - 8.19 (m, 1 H) 7.83 - 7.97 (m, 1 H) 7.62 - 7.74 (m, 1 H) 7.46 - 7.57 (m, 2 H) 3.09 - 3.26 (m, 2 H) 2.70 - 2.85 (m, 4 H) 1.34 - 1.44 (m, 7 H) 1.12 - 1.25 (m, 9 H) 0.18 - 0.33 (m, 4 H)
化合物 **118**	597.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.05 - 10.20 (m, 1 H), 9.05 - 9.11 (m, 1 H), 8.41 - 8.47 (m, 1 H), 8.04 - 8.11 (m, 1 H), 7.79 - 7.85 (m, 1 H), 7.60 - 7.73 (m, 2 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.08 - 7.14 (m, 1 H), 6.99 (br d, J=4.88 Hz, 1 H), 5.98 (d, J=3.75 Hz, 1 H), 5.79 - 5.88 (m, 1 H), 5.67 - 5.73 (m, 1 H), 3.17 - 3.24 (m, 2 H), 2.79 - 2.87 (m, 2 H), 2.55 - 2.62 (m, 2 H), 1.79 - 1.92 (m, 1 H), 1.56 - 1.64 (m, 2 H), 1.20 - 1.29 (m, 5 H), 1.09 - 1.15 (m, 9 H)
化合物 **119**	577.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.92 - 10.08 (1 H, m) 8.44 (1 H, s) 7.44 (1 H, d, J = 8.50 Hz) 7.36 (1 H, s) 7.09 (1 H, d, J = 2.25 Hz) 6.98 (1 H, m) 4.87 - 5.04 (1 H, m) 3.72 - 3.83 (2 H, m) 3.50 - 3.57 (3 H, m) 3.34 (2 H, br d, J = 1.00 Hz) 3.14 - 3.21 (4 H, m) 2.63 - 2.71 (4 H, m) 2.06 - 2.22 (4 H, m) 1.26 (4 H, br d, J = 4.63 Hz) 0.17 - 0.28 (4 H, m)
化合物 **120**	591.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.09 (br s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 8.39 (m, 1 H), 8.19 (m, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.53 - 7.61 (m, 1 H), 7.49 (d, J=8.50 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=2.13 Hz, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 3.20 (m, 2 H), 2.67 (br t, J = 5.00 Hz, 4 H), 1.20 - 1.30 (m, 7 H), 1.16 (s, 9 H), 0.23 (s, 4 H)
化合物 **121**	589.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.93 - 10.16 (m, 1 H) 9.11 - 9.15 (m, 1 H) 8.43 - 8.46 (m, 1 H) 8.11 - 8.16 (m, 1 H) 7.79 - 7.84 (m, 1 H) 7.67 - 7.73 (m, 1 H) 7.61 - 7.65 (m, 1 H) 7.49 - 7.53 (m, 1 H) 7.10 - 7.14 (m, 1 H) 6.99 - 7.05 (m, 1 H) 4.90 - 5.05 (m, 1 H) 3.74 - 3.82 (m, 2 H) 3.34 - 3.37 (m, 2 H) 2.65 - 2.70 (m, 4 H) 1.22 - 1.30 (m, 4 H) 1.13 (s, 9 H) 0.19 - 0.25 (m, 4 H)
化合物 **122**	615.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.15 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.74 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.1, 8.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.65 (br t, J = 4.8 Hz, 4H), 1.26 (br s, 4H), 1.12 (s, 11H), 1.02 - 0.95 (m, 2H), 0.22 (s, 4H)

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 彙總(400 MHz) ppm
化合物 **123**	526.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.05 - 10.11 (m, 1 H) 8.71 - 8.75 (m, 1 H) 7.46 - 7.51 (m, 1 H) 7.10 - 7.13 (m, 1 H) 6.99 - 7.03 (m, 1 H) 6.76 - 6.79 (m, 1 H) 6.36 - 6.39 (m, 1 H) 5.33 - 5.36 (m, 1 H) 4.33 - 4.37 (m, 1 H) 3.16 - 3.23 (m, 2 H) 2.64 - 2.69 (m, 4 H) 1.41 - 1.83 (m, 9 H) 1.20 - 1.28 (m, 7 H) 0.24 (s, 4 H)
化合物 **124**	589.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.68 - 10.35 (m, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 4.66 - 5.26 (m, 1 H), 3.78 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.45-3.58 (m, 4 H), 3.32 - 3.37 (m, 2 H), 2.65-2.80 (m, 4 H), 2.54 (s, 3 H), 2.07 - 2.22 (m, 4 H), 1.32 (br s, 4 H), 0.24 (s, 4 H)
化合物 **125**	510.4 $(M+H)^+$	($CDCl_3$) δ 8.46 (s, 1 H) 7.50 - 7.60 (m, 1 H) 7.14 - 7.26 (m, 1 H) 6.92 - 7.11 (m, 2 H) 6.90 (d, J=3.4 Hz, 1 H) 6.31 (d, J=3.4 Hz, 1 H) 6.19 (br d, J=2.0 Hz, 1 H) 4.13 - 4.20 (m, 2 H) 3.29 - 3.40 (m, 2 H) 2.74 - 2.90 (m, 4 H) 2.62 - 2.69 (m, 2 H) 2.52 - 2.60 (m, 2 H) 1.97 - 2.06 (m, 2 H) 1.24 - 1.48 (m, 5 H) 0.30 (s, 4 H)
化合物 **126**	512.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 0.18 - 0.33 (m, 4 H) 1.20 - 1.36 (m, 4 H) 1.56 - 1.80 (m, 6 H) 1.92 - 2.09 (m, 2 H) 2.67 (t, J=5.0 Hz, 4 H) 3.07 - 3.22 (m, 1 H) 3.32 (br s, 2 H), 3.78 (t, J=6.4 Hz, 2 H) 6.19 - 6.32 (m, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 6.98 - 7.05 (m, 1 H) 7.09 - 7.14 (m, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.68 - 8.76 (m, 1 H) 9.97 - 10.11 (m, 1 H)
化合物 **127A**	566.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.41 (s, 1 H), 8.07 (d, J = 8.51 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 1.88 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.03 (dd, J = 8.38, 2.00 Hz, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 4.95 (br s, 1 H), 4.72 (s, 1 H), 3.75 (t, J = 6.50 Hz, 3 H), 3.83 (d, J = 7.00 Hz, 1 H), 3.56 (br d, J=9.76 Hz, 1 H), 3.21 - 3.30 (m, 4 H), 2.84 (br t, J = 4.63 Hz, 4 H), 2.33 - 2.39 (m, 3 H), 1.99 (br d, J = 9.76 Hz, 1 H), 1.91 (br d, J = 10.01 Hz, 1 H), 1.43 - 1.70 (m, 4 H), 0.35 (s, 4 H)。
化合物 **127B**	566.6 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.73-10.05 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12-7.22 (m, 2H), 7.00-7.10 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.83-5.13 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.70-3.79 (m, 3H), 3.56 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.25-3.29 (m, 3H), 2.84 (br t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.87-2.04 (m, 2H), 1.47-1.68 (m, 3H), 0.35 (s, 4H)
化合物 **128**	536.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.93 - 10.15 (m, 1 H) 8.80 - 8.94 (m, 1 H) 7.49 - 7.65 (m, 2 H) 7.09 -7.16 (m, 1 H) 7.00 - 7.06 (m, 1 H) 6.91 - 6.98 (m, 1 H) 6.84 - 6.90 (m, 1 H) 2.99 - 3.16 (m, 3 H) 2.61 - 2.83 (m, 4 H)1.90 - 2.03 (m, 4 H) 1.64 - 1.85 (m, 4 H) 1.44 - 1.61 (m, 2 H) 1.27 - 1.41 (m, 4 H) 0.18 - 0.38 (m, 4 H)
化合物 **129**	527.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.85 (br s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.37-8.42 (m, 1H), 8.34-8.37 (m, 1H), 7.85-7.95 (m, 2H), 7.14 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J =8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.71-5.20 (m, 1H), 4.51 (t, J = 12.4 Hz, 4H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.26-3.31 (m, 2H), 2.93-2.72 (m, 4H), 1.48 (br s, 4H), 0.32 (s, 4H)
化合物 **130**	576/4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.98 (br s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 7.90 (d, J = 2.13 Hz, 1 H) 7.45 (d, J = 8.50 Hz, 1 H) 7.05 (d, J = 1.88 Hz, 1 H) 6.98 (dd, J = 8.50, 1.88 Hz, 1 H) 6.67 (d, J = 2.13 Hz, 1 H) 4.99 (br s, 1 H) 4.41 - 4.53 (m, 1 H) 3.77 (t, J = 6.57 Hz, 2 H) 3.34 (br s, 2 H) 2.53 (br d, J = 4.25 Hz, 4 H) 1.98 - 2.22 (m, 8 H) 1.75 - 1.85 (m, 2 H) 1.63 - 1.71 (m, 4 H) 1.42 - 1.52 (m, 4 H)

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 彙總(400 MHz) ppm
化合物 **131**	584.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.07 - 10.10 (m, 1 H), 9.01 - 9.05 (m, 1 H) 7.59 (d, J=8.63 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.11 - 7.15 (m, 1 H), 7.03 (dd, J=8.50, 2.25 Hz, 1 H), 6.85 - 6.89 (m, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 3.75 - 3.83 (m, 5 H), 3.16 - 3.24 (m, 2 H), 2.65 - 2.69 (m, 4 H), 1.93 - 2.07 (m, 4 H), 1.31 (br s, 4H), 1.21 (s, 1 H), 1.19 - 1.26 (m, 1 H), 0.24 (s, 4 H)
化合物 **132**	563.5 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.90 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.56 - 7.58 (m, 1 H) 7.09 - 7.22 (m, 2 H) 6.99 - 7.07 (m, 2 H) 3.15 - 3.23 (m, 2 H) 2.65 (br t, J = 5.07 Hz, 4 H)1.25 (s, 4 H) 1.23 (s, 3 H) 1.19 (s, 9 H) 0.23 (s, 4 H)
化合物 **133**	537.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.05-10.13 (br s, 1 H) 8.99 (s, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.56 (d, J=8.40 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.12 (d, J=2.40 Hz, 1 H) 7.02-7.04 (m, 1 H) 5.31 (d, J=5.20 Hz, 1 H) 4.48 - 4.51 (m, 1 H) 3.19 - 3.28 (m, 2 H) 2.63 - 2.69 (m, 5 H) 2.40 (s, 3 H) 1.91 - 2.13 (m, 2 H) 1.76 - 1.79 (m, 4 H) 1.20 - 1.28 (m, 7 H) 0.22 (s, 4 H)
化合物 **134**	555.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.09 (s, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 7.99-8.03 (d, J=4.00 Hz, 1 H), 7.76 - 7.80 (m, 1 H), 7.54 - 7.56 (m, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 7.01 - 7.04 (m, 1 H), 5.26 - 5.27 (m, 1 H), 4.61 - 4.66 (m, 1 H), 3.18 - 3.20 (m, 2 H), 2.62-2.71 (m, 5 H), 1.54 - 1.66 (m, 7 H), 1.20 - 1.28 (m, 6 H), 0.21 - 0.24 (s, 4 H)
化合物 **135**	551.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.94 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 3.66 (br t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.32 (td, J = 1.8, 3.5 Hz, 4H), 1.84 - 1.97 (m, 4H), 1.05 (br s, 4H), 0.06 (s, 4H)
化合物 **136**	555.9 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.98 (s, 1 H), 7.57 - 7.61 (m, 2 H), 7.11 - 7.13 (m, 1 H), 7.02 - 7.04 (m, 1 H), 6.88 (m, 1 H), 3.76 - 3.79 (m, 2 H), 3.55 - 3.56 (m, 4 H), 3.35 (br s, 1 H), 3.30 (m, 1 H), 2.65 - 2.68 (m, 4 H), 1.59 (m, 6 H), 1.32 (m, 4 H), 0.25 (s, 4 H)
化合物 **137**	558.9 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.09 (br s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.43 (m, 1 H), 7.55 - 7.58 (m, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 7.02 - 7.05 (m, 1 H), 3.84 - 3.87 (m, 4 H), 3.19 - 3.32 (m, 2 H), 2.68 - 2.68 (m, 4 H), 2.01 - 2.07 (m, 4 H), 120 - 1.29 (m, 7 H), 0.24 (s, 4 H)
化合物 **138**	551.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.11 (br s, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 7.77 (br s, 1 H) 7.56 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.27 (br s, 1 H) 7.13 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.02 (dd, J=2.0 Hz, 2.4 Hz 1 H) 5.28 (d, J=5.2 Hz, 1 H) 4.39 - 4.48 (m, 1 H) 3.16 - 3.25 (m, 2 H) 2.58 - 2.73 (m, 4 H) 2.41 (s, 3 H) 2.24 - 2.35 (m, 1 H) 1.40 - 1.60 (m, 8 H) 1.18 - 1.33 (m, 7 H) 0.21 (br s, 4 H)
化合物 **139**	563.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.03 (br s, 1 H) 9.00 (s, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.56 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 7.23 - 7.31 (m, 1 H) 7.15 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.05 (dd, J=2.0 Hz, 2.0Hz 1 H) 5.29 (d, J=4.8 Hz, 1 H) 4.37 - 4.49 (m, 1 H) 2.59 - 2.79 (m, 5 H) 2.41 (s, 3 H) 2.24 - 2.36 (m, 1 H) 1.39 - 1.60 (m, 8 H) 1.20 - 1.35 (m, 4 H) 1.00 (d, J=6.4 Hz, 4 H) 0.23 (s, 4 H)
化合物 **140**	592.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.64 - 9.98 (m, 1H) 9.30 - 9.35 (m, 1H) 8.02 - 8.09 (m, 1H) 7.80 - 7.89 (m, 1H) 7.54 - 7.61 (m, 1H) 7.13 - 7.18 (m, 1H) 7.02 - 7.08 (m, 1H) 4.80 - 5.04 (m, 1H) 3.71 - 3.79 (m, 6H) 3.25 - 3.30 (m, 2H) 2.80 - 2.88 (m, 4H) 2.10 - 2.22 (m, 4H) 1.33 - 1.73 (m, 4H) 0.33 - 0.40 (m, 4H)

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 彙總(400 MHz) ppm
化合物 **141**	580.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.70 - 9.97 (m, 1 H) 9.07 - 9.11 (m, 1 H) 8.02 - 8.08 (m, 1 H) 7.82 - 7.90 (m, 1 H) 7.55 - 7.61 (m, 1 H) 7.11 - 7.15 (m, 1 H) 7.01 - 7.06 (m, 1 H) 4.78 - 5.06 (m, 1 H) 3.67 - 3.78 (m, 6 H) 3.26 - 3.28 (m, 2 H) 2.97 - 3.05 (m, 2 H) 2.57 - 2.62 (m, 2 H) 2.09 - 2.20 (m, 4 H) 1.71 - 1.79 (m, 2 H) 1.45 - 1.59 (m, 1 H) 1.23 - 1.37 (m, 2 H) 0.97 - 0.97 (m, 2 H) 0.93 - 1.01 (m, 3 H)
化合物 **142**	554.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.87 (s, 1 H), 9.37 (s, 1 H), 8.05 - 8.09 (m, 1 H), 7.64 - 7.72 (m, 1 H), 7.25 - 7.29 (m, 1 H), 7.17 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 7.03 - 7.07 (m, 1 H), 3.92-3.95 (dd, J=10.45, 3.36 Hz, 2 H), 3.75 (m, 2 H), 3.69 (m, 2 H), 3.29 (m, 2 H), 2.85 (m, 4 H), 1.68 - 1.74 (m, 2 H), 1.46 - 1.68 (m, 4 H), 0.74 - 0.81 (m, 1 H), 0.39 (s, 4 H), 0.28 - 0.31 (m, 1 H)
化合物 **143**	563.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.02 - 9.09 (m, 1 H), 8.50 - 8.57 (m, 1 H), 8.41 - 8.46 (m, 1 H), 7.50 - 7.57 (m, 1 H), 7.06 - 7.12 (m, 1 H), 6.99 - 7.04 (m, 1 H), 4.76 - 5.17 (m, 1 H), 3.81 - 3.88 (m, 4 H), 3.74 - 3.80 (m, 2 H), 3.33 - 3.36 (m, 1 H), 3.29 - 3.31 (m, 1 H), 2.69 - 2.79 (m, 2 H), 2.52 - 2.56 (m, 2 H), 1.98 - 2.12 (m, 4 H), 1.50 - 1.60 (m, 2 H), 1.31 - 1.45 (m, 1 H), 0.97 - 1.14 (m, 2 H), 0.78 - 0.87 (m, 3 H)
化合物 **144**	593.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.88 (1 H, br d, J = 2.00 Hz) 9.27 (1 H, s) 8.52 (1 H, s) 8.45 (1 H, s) 7.68 (1 H, d, J = 10.38 Hz) 7.35 (1 H, d, J = 7.75 Hz) 5.02 (1 H, br d, J = 2.88 Hz) 3.84 - 3.89 (4 H, m) 3.79 - 3.84 (2 H, m) 3.36 (2 H, br s) 2.68 (2 H, br s) 1.96 - 2.12 (4 H, m) 1.31 (4 H, br s) 0.25 (4 H, s)
化合物 **145**	573.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.05 (br s, 1 H) 9.13 (s, 1H), 8.70 (s, 1H) 7.58 (d, J=8.00 Hz, 1H) 7.13 (d, J=1.88 Hz, 1 H) 7.02 - 7.06 (m, 1 H) 3.45 - 3.49 (m, 4 H) 3.14 - 3.26 (m, 2 H) 2.66 - 2.69 (m, 4 H) 2.54 (br s, 3 H) 2.09 - 2.21 (m, 4 H) 1.29 - 1.38 (m, 4 H) 1.20 - 1.26 (m, 3 H) 0.20 - 0.28 (m, 4 H)
化合物 **146**	575.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.76 - 10.29 (m, 1 H) 9.14 - 9.28 (m, 1 H) 8.16 - 8.23 (m, 1 H) 8.05 - 8.13 (m, 1 H) 7.48 - 7.59 (m, 1 H) 7.09 - 7.17 (m, 1 H) 6.97 - 7.05 (m, 1 H) 3.73 - 3.91 (m, 4 H) 3.13 -3.23 (m, 2 H) 2.63 - 2.68 (m, 4 H) 1.96 - 2.10 (m, 4 H) 1.25 - 1.44 (m, 4 H) 1.01 - 1.23 (m, 3 H) 0.12 - 0.37 (m, 4 H)
化合物 **147**	555.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.85 (br s, 1 H), 9.34 (s, 1 H), 8.08 (d, J=8.41 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J=12.92, 8.28 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=8.28, 1.76 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 7.04-7.06 (dd, J=8.28, 1.63 Hz, 1 H) 4.93 (m, 1 H), 3.73-3.76 (br t, J=6.46 Hz, 2 H), 3.59 (m, 4 H), 3.27 (br s, 2 H), 2.84 (m, 4 H), 1.37 - 1.79 (m, 10 H), 0.35 (s, 4 H)。
化合物 **148**	576.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.09 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.1, 13.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 2.8, 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 3.65 - 3.74 (m, 4H), 3.20 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.68 (br t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.02 - 2.16 (m, 4H), 1.32 (br s, 4H), 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.24 (s, 4H)
化合物 **149**	562.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.05 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.64-7.67 (dd, J = 8.1, 13.3 Hz, 1H), 7.58-7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 2.7, 8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.02-7.04 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.70 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.67 - 2.70 (m, 4H), 2.08 - 2.11 (m, 4H), 1.33 (br s, 4H), 0.25 (s, 4H)

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 彙總(400 MHz) ppm
化合物 **150**	540.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.86 - 10.05 (m, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.22 (m, 1 H), 7.60 - 7.62 (m, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 7.03 - 7.05 (m, 1 H), 5.43 - 5.46 (m, 1 H), 4.76 - 5.16 (m, 1 H), 3.76 - 3.96 (m, 2 H), 3.34 - 3.37 (m, 2 H), 2.66 - 2.69 (m, 4 H), 2.06 - 2.09 (m, 2 H), 1.59 - 1.79 (m, 6 H), 1.32 (m, 4 H), 0.23 (s, 4 H)
化合物 **151**	603.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.12 (br s, 1 H) 9.22 (s, 1 H) 7.58 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.12 (m, 1 H) 7.02 - 7.04 (m, 1 H) 4.66 (br s, 1 H) 3.96 - 3.99 (m, 4 H) 3.426 (m, 2 H) 3.19 - 3.21 (m, 2 H) 2.65 - 2.67 (m, 4 H) 2.40 (s, 3 H) 2.07 (s, 1 H) 1.99 - 2.07 (m, 4 H) 1.83 (m, 2 H) 1.28 (m, 4 H) 0.24 (s, 4 H)
化合物 **152**	575.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.02 (br s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 - 7.57 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.02 - 7.04 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.81 - 3.90 (m, 4H), 3.76 - 3.81 (m, 2H), 3.35 (m, 3H), 2.67 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.23 - 1.30 (m, 4H), 0.23 (s, 4H)
化合物 **153**	554.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.01-10.04 (br s, 1 H) 8.97 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.45 - 7.55 (m, 1 H) 7.26 (dd, J=2.4 Hz, 2.4 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.01-7.04 (m, 1 H) 4.96-5.01 (br s, 1 H) 3.90-3.93 (dd, J=10.48, 3.20 Hz, 1 H) 3.75-3.77 (m, 2 H) 3.60 (m, 2 H) 3.34 (m, 2 H) 2.67 - 2.70 (m, 4 H) 1.65 - 1.67 (m, 2 H) 1.23 - 1.35 (m, 4 H) 0.69 - 0.72 (m, 1 H) 0.27 (s, 5 H)
化合物 **154**	558.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.87 - 10.19 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.70 - 7.74 (m, 2H), 7.58-7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.06 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.66-2.69 (br t, J = 5.0 Hz, 4H), 1.86 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.33 (m, 4H), 0.25 (s, 4H)
化合物 **155**	586.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.10 (br s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.1, 8.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.76-3.79 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.83 - 2.91 (m, 4H), 2.66-2.69 (br t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.19-2.21 (td, J = 7.0, 13.6 Hz, 2H), 1.30 (m, 4H), 0.25 (s, 4H)
化合物 **156**	559.5 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.13 (s, 1H) 8.70 (s, 1H) 7.60 (d, J=8.40 Hz, 1H) 7.02- 7.12 (m, 2 H) 3.44 - 3.47 (m, 4 H) 3.09 (s, 3 H) 2.67 - 2.70 (m, 3 H) 2.54 (s, 3 H) 2.14 - 2.15 (m, 4 H) 1.31 (m, 4 H) 0.24 (s, 4 H)
化合物 **157**	592.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.96 (br s, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 7.64 - 7.67 (m, 1 H) 7.51 - 7.56 (m, 2 H) 7.13 (d, J = 1.75 Hz, 1 H) 7.02 - 7.04 (m, 1 H) 4.99 (m, 1 H) 3.78 (s, 2 H) 3.68 (br t, J = 5.50 Hz, 4 H) 2.59 (br d, J = 5.38 Hz, 4 H) 2.07 - 2.12 (m, 4 H) 1.42 - 1.47 (m, 6 H) 1.10 - 1.12 (m, 2 H) 0.98 - 1.00 (m, 2 H)
化合物 **158**	619.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.30 (s, 1 H) 7.58 - 7.64 (m, 2 H) 7.14 (d, J = 1.63 Hz, 1 H) 7.03 - 7.06 (m, 1 H) 4.99 (br s, 1 H) 4.03 (br s, 4H) 3.77 - 3.80 (m, 2 H) 3.35 - 3.37 (m, 2 H) 2.68 - 2.71 (m, 4 H) 1.95 - 2.09 (m, 4 H) 1.24 - 1.34 (m, 4 H) 0.21 - 0.28 (m, 4 H)
化合物 **159**	589.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.90 - 10.20 (m, 1 H), 9.11 - 9.14 (m, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 1 H), 7.70 - 7.74 (m, 1 H), 7.58 - 7.62 (m, 1 H), 7.14 (d, J=2.00 Hz, 1 H), 7.02 - 7.08 (m, 1 H), 6.62 - 6.68 (m, 1 H), 4.78 - 5.12 (m, 1 H), 3.75 - 3.81 (m, 2 H), 3.33 - 3.39 (m, 2 H), 2.76 - 2.90 (m, 4 H), 2.69 (br t, J=4.82 Hz, 4 H), 2.14 - 2.27 (m, 2 H), 1.34 (br s, 4 H), 0.22 - 0.30 (m, 4 H)

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 彙總(400 MHz) ppm
化合物 **160**	605.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.04 (br s, 1 H) 9.24 (s, 1 H) 7.58 (d, J = 8.40 Hz, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.02 (d, J = 1.60 Hz, 1 H) 5.55 - 5.58 (m, 1 H) 4.97 (br s, 1 H) 4.46 (d, J = 6.00 Hz, 1 H) 3.97 (s, 4 H) 3.76 - 3.79 (m, 2 H) 3.35 - 3.37 (m, 2 H,) 2.66 - 2.67 (m, 4 H) 1.96 - 2.03 (m, 4 H) 1.34 (s, 4 H) 0.24 (s, 4 H)
化合物 **161**	536.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.93 - 10.15 (m, 1 H) 9.13 - 9.17 (m, 1 H) 8.94 - 8.97 (m, 1 H) 7.57 - 7.62 (m, 1 H) 7.11 - 7.14 (m, 1 H) 7.01 - 7.06 (m, 1 H) 6.50 - 6.53 (m, 1 H) 4.91 - 5.07 (m, 1 H) 3.75 - 3.80 (m, 2 H) 2.91 - 2.97 (m, 2 H) 2.62 - 2.72 (m, 11 H) 1.91 - 1.99 (m, 2 H) 1.28 - 1.36 (m, 4 H) 0.24 - 0.25 (m, 4 H)
化合物 **162**	589.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.16 (s, 1 H), 9.11 - 9.13 (m, 1 H), 7.96 - 8.00 (m, 1 H), 7.86 (dd, J=11.55, 8.50 Hz, 1 H), 7.57 - 7.61 (m, 1 H), 7.11 - 7.14 (m, 1 H), 7.01 - 7.06 (m, 1 H), 6.51 - 6.57 (m, 1 H), 4.88 - 5.06 (m, 1 H), 4.88 - 5.06 (m, 1 H), 3.75 - 3.81 (m, 2 H), 3.35 - 3.37 (m, 2 H), 2.80 - 2.94 (m, 4 H), 2.64 - 2.73 (m, 4 H), 2.14 - 2.27 (m, 2 H), 1.29 - 1.37 (m, 4 H), 0.23 - 0.27 (m, 4 H)
化合物 **163**	519.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.30 (s, 1H), 8.01 - 7.96 (m, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 4H), 3.60 - 3.53 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 3.01 - 2.93 (m, 4H), 1.61 - 1.46 (m, 4H), 0.36 - 0.29 (m, 4H)
化合物 **164**	511.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.55 (br s, 1H), 7.85- 7.93 (m, 2H), 7.77 (br d, J = 8.0 Hz, 1H) 7.66-7.73 (m, 1H), 7.34 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.08-4.21 (m, 2H), 3.86-3.99 (m, 4H), 3.59-3.67 (m, 4H), 3.23 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H) 2.94-3.05 (m, 2H), 1.18-1.23 (m, 2H), 0.60-0.75 (m, 4 H)

生物分析

KIF18A 微管依賴性 ATP 酶活性之抑制

【0420】 將測試化合物以 3×稀釋方案平鋪於 384 孔板中。分析緩衝液：80 mM PIPES (pH 6.9)、1 mM $MgCl_2$、75 mM KCl、1 mM EGTA、1 mM DTT、0.01% BSA、0.005% Tween-20、1 μM Taxol 於 H2O 中。向 DMSO 中之 50 nL 化合物中添加 2.5 μL 酶混合物[4 nM hKIF18A (1-374)於分析緩衝液中]。在室溫下培育 30 min 後，添加 2.5 μL 微管混合物[0.2 mg/mL 預形成微管、2.0 mM ATP，於分析緩衝液中]，使板離心 30 s，且接著在 28°C下培育 60 min。添加 5 μL Promega® ADP-Glo Max R1，使板離心 30 s，且將混合物在室溫下培育 4 h。添加 10 μL Promega® ADP-Glo Max R2，使板離心 30 s，且在室溫下培育 60 min。利用 Envision 讀板儀量測發光，且如下計算每一孔之抑制%：([最大值-最小值] - [測試值-最小

值])/[最大值-最小值]。經由四參數可變斜率模型，自濃度對抑制%數據計算 IC50 值。生物分析之結果彙總於表 8 中。

【0421】 表 8 指示，如本文所提供之化合物為 KIF18a 之強效抑制劑。作為比較，AMG650 (2-{6-氮雜螺[2.5]辛-6-基}-N-[2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基]-4-(2-羥基乙烷磺醯胺基)苯甲醯胺)之數據為 17 nM。

對 KIF18a-微管複合體之結合動力學

【0422】 藉由全局進展曲線分析(GPCA)方法測定化合物結合動力學參數($k_{締合}$及 $k_{解離}$)。使 KIF18A (0.25 nM)與於分析緩衝液中連續稀釋之化合物一起培育長達 24 小時，該分析緩衝液含有 80 mM PIPES pH 6.9、1 mM ATP、0.1 mg/ml 來自豬腦之預形成微管(細胞骨架)、1 mM $MgCl_2$、1 μM Taxol、75 mM KCl、1 mM EGTA、1 mM DTT、0.01% BSA 及 0.005% Tween-20。藉由 Promega® ADP-Glo 分析測定 ADP 產物水準。接著將時間/劑量依賴性進展曲線整體擬合至具有 1 步緩慢結合抑制之米氏動力學(Michaelis-Menten kinetics)模型，以導出締合速率 $k_{締合}$及解離速率 $k_{解離}$值(Zhang, R., Wong, K. (2017): 「High performance enzyme kinetics of turnover, activation and inhibition for translational drug discovery」, *Expert Opinion on Drug Discovery*，2017 年 1 月;12(1):17-37. doi: 10.1080/17460441.2017.1245721)。

【0423】 結合動力學分析之結果彙總於表 9 中。表 9 中之數據指示，如本文所提供之化合物可達成具有小的解離速率之亞奈莫耳效能或極長之解離半衰期($\ln(2)/k_{解離}$)。作為比較，AMG650 (2-{6-氮雜螺[2.5]辛-6-基}-N-[2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基]-4-(2-羥基乙烷磺醯胺基)苯甲醯胺)之數據為：$k_{締合}$= 0.059 $nM^{-1}h^{-1}$；$k_{解離}$= 0.21 h^{-1}，解離 $t_{1/2}$ = 4.1 h；K_I = 3.4 nM。

KIF18a 敏感性細胞株之細胞存活率

【0424】 在化合物處理前 24 小時，如下接種細胞株：HCC15 (韓國細胞株庫)

600 個細胞/孔，95 μL 補充有 100 單位/mL 青黴素、100 單位/mL 鏈霉素及 10% FBS 之 RPMI-1640 培養基；NIH:OVCAR-3 (ATCC)，1000 個細胞/孔，95 μL 補充有 100 單位/mL 青黴素、100 單位/mL 鏈霉素、0.01 mg/mL 牛胰島素及 20% FBS 之 RPMI-1640 培養基；JIMT-1 (Addexbio) 1000 個細胞/孔，95 μL 補充有 100 單位/mL 青黴素、100 單位/mL 鏈霉素及 10% FBS 之 DMEM 培養基。

【0425】 藉由向板中添加 5 μL 連續稀釋化合物將測試化合物以 20×稀釋方案添加至細胞中，且將經處理之細胞於 37°C、5% CO_2 培育器中再培育 7 天。DMSO 用作陰性對照(0%效應)，且省去細胞之孔用作陽性對照(100%效應)。將細胞培育七天，且經由 Promega Cell Titre-Glo®分析套組測定細胞存活率。經由 ATP 標準曲線(10 點，自 5 uM 2 倍稀釋)將發光單位轉化成 ATP 濃度。如下計算每一孔之抑制%：([最大值-最小值] - [測試值-最小值])/[最大值-最小值]。經由四參數可變斜率模型，自濃度對抑制%數據計算 IC_{50} 值。生物分析之結果彙總於表 10 中。

【0426】 表 10 指示，對於 KIF18a 敏感性癌細胞株，如本文所提供之化合物強效抑制細胞生長或誘導細胞殺死。作為比較，AMG650 (2-{6-氮雜螺[2.5]辛-6-基}-N-[2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基]-4-(2-羥基乙烷磺醯胺基)苯甲醯胺)之數據為：HCC-15，0.066 μM；JIMT-1 0.13 μM；NIH: OVCAR3 0.10 μM。

表 8. 生物化學分析數據之彙總

化合物	IC_{50} (nM)
化合物 1	1, 200
化合物 2	14
化合物 3	280
化合物 4	5, 600
化合物 5	6.6
化合物 6	25
化合物 7	83
化合物 8	5.1
化合物 9	21
化合物 10	9.2

化合物	IC_{50} (nM)
化合物 11	23
化合物 12	9.1
化合物 13	7.2
化合物 14	39
化合物 15	6.6
化合物 16	1100
化合物 17	29
化合物 18	8.7
化合物 19	14
化合物 20	23

化合物	IC_{50} (nM)
化合物 21	32
化合物 22	11
化合物 23	11
化合物 25	4.7
化合物 26	44
化合物 27	> 3.00E+03
化合物 28	45
化合物 29	18
化合物 30	21
化合物 32	140
化合物 33	36
化合物 34	74
化合物 35	27
化合物 41	16
化合物 45	6.6
化合物 46	9.1
化合物 47	19
化合物 48	17
化合物 49	19
化合物 50	7.2
化合物 51	2.8
化合物 51a	2.4
化合物 51b	3.1
化合物 52	18
化合物 53	43
化合物 54	8.3
化合物 55	29
化合物 56	13
化合物 57	37
化合物 58	41
化合物 59	1.6
化合物 60	6.5
化合物 61	8.0
化合物 62	18
化合物 63	3.4
化合物 64	25
化合物 65	8.6
化合物 66	14
化合物 67	22
化合物 68	12
化合物 69	6.0
化合物 70	27
化合物 71	10
化合物 73	11

化合物	IC_{50} (nM)
化合物 74	18
化合物 75	7.1
化合物 76	29
化合物 77	12
化合物 78	17
化合物 79	15
化合物 80	13
化合物 81	140
化合物 82	60
化合物 83	10
化合物 84	8.2
化合物 85	11
化合物 86	27
化合物 87	27
化合物 88	120
化合物 89	21
化合物 90a	5.2
化合物 90b	5.6
化合物 91	36
化合物 92	9.6
化合物 93	10
化合物 94	12
化合物 95	38
化合物 96	4.4
化合物 97	36
化合物 98	12
化合物 99	8.1
化合物 100	11
化合物 101	17
化合物 102	16
化合物 103	20
化合物 104	15
化合物 105	75
化合物 106	32
化合物 107	16
化合物 108	63
化合物 109	8.8
化合物 110	15
化合物 111	68
化合物 112	77
化合物 113	23
化合物 114	58
化合物 115	44
化合物 116	14

化合物	IC_{50} (nM)
化合物 117	20
化合物 118	15
化合物 119	42
化合物 120	19
化合物 121	14
化合物 122	18
化合物 123	4.6
化合物 124	7.3
化合物 125	9.0
化合物 126	71
化合物 127A	11
化合物 127B	43
化合物 128	98
化合物 129	14
化合物 130	5.0
化合物 131	29
化合物 132	8.5
化合物 133	12
化合物 134	14
化合物 135	150
化合物 136	6.5
化合物 137	6.3
化合物 138	26
化合物 139	40
化合物 140	18

化合物	IC_{50} (nM)
化合物 141	17
化合物 142	26
化合物 143	5.5
化合物 144	2.8
化合物 145	17
化合物 146	4.4
化合物 147	22
化合物 148	31
化合物 149	21
化合物 150	6.0
化合物 151	27
化合物 152	14
化合物 153	16
化合物 154	7.1
化合物 157	21
化合物 158	3.8
化合物 159	14
化合物 160	4.4
化合物 161	63
化合物 162	20
化合物 163	3600
化合物 164	>30,000
化合物 165	283
化合物 166	2800

表 9. 動力學分析數據之彙總

化合物	$k_{締合}$ ($nM^{-1}h^{-1}$)[a]	$k_{解離}$ (h^{-1})[b]	解離 $t_{1/2}$ (h)[c]	K_I (nM)[d]
化合物 2	0.014	0.13	5.5	8.9
化合物 5	0.061	0.091	7.6	1.5
化合物 9	0.024	0.21	3.3	8.7
化合物 10	0.017	0.24	2.9	14
化合物 11	0.13	0.016	43	0.13
化合物 15	0.079	0.041	17	0.52
化合物 45	0.11	0.024	28	0.21
化合物 47	0.052	0.010	68	0.20
化合物 67	0.044	0.074	9.4	1.7
化合物 68	0.079	0.065	11	0.82
化合物 69	0.13	0.070	9.9	0.53
化合物 70	0.0090	0.13	5.4	15

a)來自結合動力學分析之締合速率。b)來自結合動力學分析之解離速率。c)解離半衰期 $\ln(2)/k_{解離}$。d)自結合動力學分析 $k_{解離}/k_{締合}$測定之 K_I

表 10：細胞數據之彙總

化合物	HCC15 IC_{50} (μM)	JIMT-1 IC_{50} (μM)	NIH:OVCAR3 IC_{50} (μM)
化合物 2	0.13	0.48	
化合物 9	0.11	0.10	0.20
化合物 10	0.12	0.13	0.21
化合物 11	0.013	0.0091	0.023
化合物 13	0.0030	0.0047	0.0045
化合物 15	0.012	0.012	0.018
化合物 29	0.025	0.023	0.021
化合物 45	0.0039	0.0069	0.0055
化合物 47	0.0092	0.016	0.013
化合物 61	0.015	0.015	0.016
化合物 62	0.013	0.0095	0.013
化合物 64	0.12	0.12	0.12
化合物 67	0.051	0.066	0.047
化合物 68	0.028	0.030	0.021
化合物 69	0.029	0.038	0.032
化合物 71	0.012	0.020	0.013
化合物 72	0.016	0.024	0.025
化合物 73	0.010	0.042	0.014
化合物 79	0.0054	0.0078	0.0083
化合物 87	0.043	0.090	0.049
化合物 89	0.034	0.048	0.051
化合物 90a	0.0074	0.011	0.014
化合物 90b	0.013	0.020	0.021
化合物 91	0.029	0.035	0.040
化合物 95	0.037	0.068	0.051
化合物 96	0.017	0.044	0.028
化合物 97	0.037	0.11	0.072
化合物 100	0.045	0.060	0.080
化合物 101	0.016	0.027	0.027
化合物 106	0.018	0.024	0.025
化合物 110	0.0033	0.0068	0.0044
化合物 116	0.0036	0.0063	0.0039
化合物 117	0.010	0.014	0.013
化合物 130	0.012	0.029	0.019

活體內活性之評價

【0427】　使 OVCAR-3 (ATCC)腫瘤細胞在活體外在 37°C下於含 5% CO_2 之空氣氣氛中維持在補充有 20%胎牛血清、0.01 mg/mL 牛胰島素及 1% Anti-Anti 之 RPMI-1640 培養基中。使 HCC15 (DSMZ)腫瘤細胞在活體外在 37°C下於含 5%

CO_2之空氣氣氛中維持在補充有 10%胎牛血清及 1% Anti-Anti 之 RPMI 1640 培養基中。

【0428】 腫瘤細胞每週繼代培養兩次。收穫處於指數生長期生長之細胞，且計數以進行腫瘤接種。

【0429】 在每一小鼠之右側腹皮下接種於 0.2 mL PBS 與基質膠之混合物(50:50)中之腫瘤細胞(10 × 106 個)。當平均腫瘤體積達到 110-175 mm^3時，將動物隨機分成 10 組且開始治療。將 OVCAR-3 細胞植入在 Balb/C 裸小鼠中，且將 HCC15 細胞植入在 SCID 米色小鼠中。

【0430】 每天一次或兩次(12 h)經口投用化合物。使用如下公式計算腫瘤生長抑制(TGI)：TGI (%) = [1-(TN-T0)/ (VN-V0)] ×100；TN 為治療組在指示時間點之平均腫瘤體積，T0 為治療組在治療第 0 天之平均腫瘤體積，VN 為媒劑對照組在指示時間點之平均腫瘤體積，且 V0 為媒劑組在治療第 0 天之平均腫瘤體積。利用 GraphPad Prism 9.4.0，藉由單因子 ANOVA 分別與媒劑組相比基於腫瘤大小計算 P 值。****指示 p<0.0001。

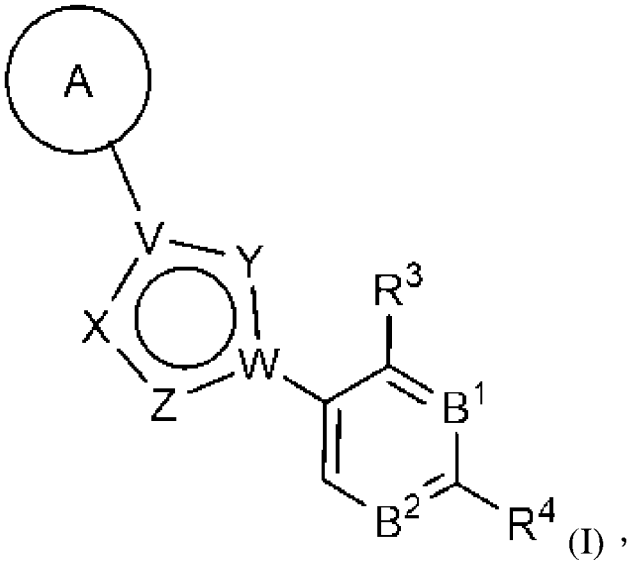
【0431】 圖 1 及圖 2 中顯示治療開始後媒劑治療小鼠及化合物治療小鼠之腫瘤體積隨時間之變化及所選化合物對植入 HCC15 或 OVCAR-3 之 SCID 米色小鼠或裸小鼠之治療結果。用所選化合物治療之 TGI 計算值示於表 11 中。

表 11

化合物	模型	圖	劑量	TGI
化合物 47	OVCAR3	1	3 mg/kg QD PO	44 ± 11%
化合物 47	OVCAR3	1	10 mg/kg QD PO	119 ± 1%
化合物 47	OVCAR3	1	30 mg/kg QD PO	120 ± 1%
化合物 47	HCC15	2	3 mg/kg QD PO	64 ± 7%
化合物 47	HCC15	2	10 mg/kg QD PO	83 ± 4%
化合物 47	HCC15	2	30 mg/kg QD PO	87 ± 4%

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】　一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(I)，

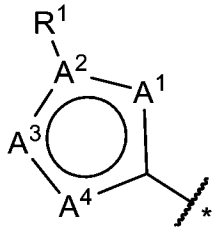
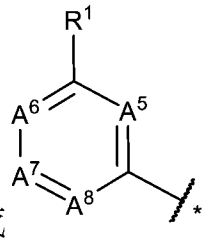
其中：

X 及 Z 獨立地為 O、N 或 CH；

Y 為 NH、N 或 CH；

V 及 W 獨立地為 N 或 C；

其中 X 及 Z 中之至少一者為 N 或 Y 為 NH；

環 A 為  或  ，其中

A^1、A^3及 A^4中之一者、兩者或三者獨立地為 N、NR^{A1}、O 或 S，且 A^1、A^3及 A^4中之其餘一者或兩者若存在則獨立地為 CH 或 CR^2，其中 R^{A1}為 H 或 $C_{1\text{-}3}$烷基；

A^2為 N 或 C；

A^5至 A^8獨立地為 CH、CR^2、N 或 NR^{A2}，其中 A^5、A^6、A^7及 A^8中之至少兩者為 CH 或 CR^2，且 A^5、A^6、A^7及 A^8中之其餘一者或兩者若存在則為 N

或 NR^{A2}，其中 R^{A2} 為=O；

其中「*」指示與 V 之連接點；

B^1 及 B^2 各自獨立地為 N、CH 或 CR^B，其中 R^B 為鹵素；

R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基、C_{3-10} 環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$ 或 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$，

其中 R^1 之該 C_1-C_6烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、側氧基、氰基、C_{3-10}環烷基及視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；其中 R^1 之該 C_{3-6}環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；其中 R^1 之該 C_{3-10}環烯基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；且其中 R^1 之該 3 員至 10 員雜環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素、C_{1-6}烷基及 C_{1-6}鹵烷基組成之群的取代基取代；

R^{a1} 至 R^{a20} 各自獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}環烷基、C_{3-10}環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、3 員至 10 員雜環烯基、C_{6-14}芳基或 5 員至 12 員雜芳基，其各自視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}環烷基、-S(C_{1-6}烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$ 及視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-O(C_{1-6}烷基)組成之群的取代基取代之 C_{1-6}烷基，其中 R^{1a1} 及 R^{1a2} 各自獨立地為氫或 C_{1-6}烷基；或

R^{a14} 及 R^{a15} 與其所連接之氮一起形成視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；

每一 R^2 獨立地為鹵素、C_{1-3}烷基、C_{3-5}環烷基、氰基、C_{1-3}烷基氧基、C_{3-5}

環烷基氧基、羥基或 $NR^{b1}R^{b2}$，其中 R^2 之該 C_{1-3} 烷基視情況經一或多個選自由-OH 及側氧基組成之群的取代基取代，且其中 R^{b1} 及 R^{b2} 獨立地視情況經 C_1-C_3 烷基取代，或 R^{b1} 及 R^{b2} 與其所連接之氮一起形成 3 員至 6 員環；或

R^1 及 A^5 之該 R^2 與其所連接之碳原子一起形成 C_3-C_6 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基；

R^3 為六氫吡啶基、吡咯啶基或氮雜環庚烷基，其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成螺環或稠合雙環系統，或

其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基視情況經 C_{1-2} 伸烷基取代以形成橋聯六氫吡啶基、吡咯啶基或氮雜環庚烷基環系統，

其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基、該氮雜環庚烷基或由該 C_{3-10} 環烷基、該 3 員至 10 員雜環烷基或該 C_{1-2} 伸烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成之該螺環、稠合或橋聯雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基及鹵基組成之群的取代基取代；

R^4 為 H、鹵基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$ 或視情況經一或多個獨立地選自由鹵基及-OH 組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基，

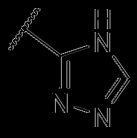
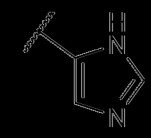
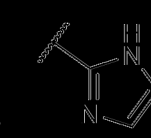
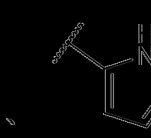
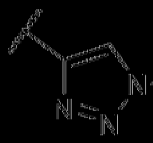
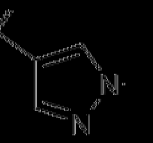
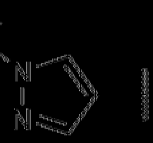
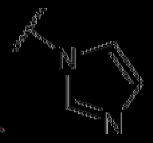
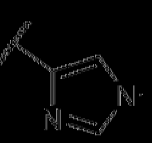
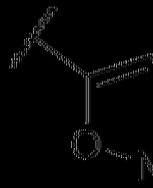
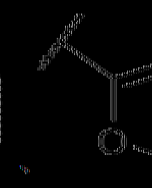
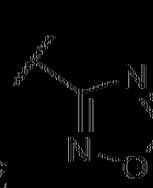
其中當 X 為 N，Y 為 N，且 Z 為 O 時，R^4 不為 H；且

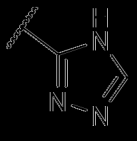
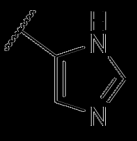
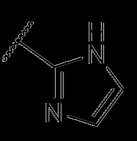
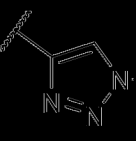
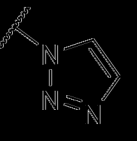
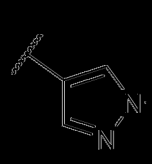
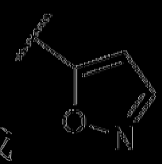
R^{c1} 至 R^{c13} 各自獨立地為氫、C_{3-10} 環烷基或 C_{1-6} 烷基，其中 R^{c1} 至 R^{c13} 之每一 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-C(O)-O-C_1-C_3 烷基組成之群的取代基取代，且其中每一 C_{3-10} 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_6 伸烷基-OH 組成之群的取代基取代。

【請求項 2】　如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 為 N。

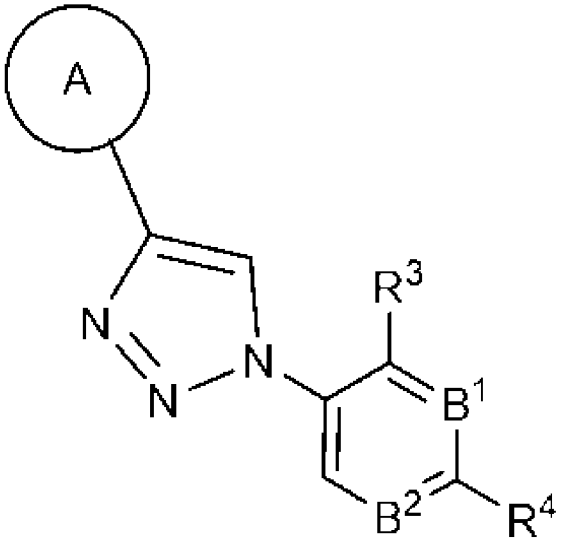
[請求項3]　如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為N。

[請求項4]　如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為NH。

[請求項5]　如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該環 為  、  、  、  、  、 、  、  、  、  、  、 、  或  。

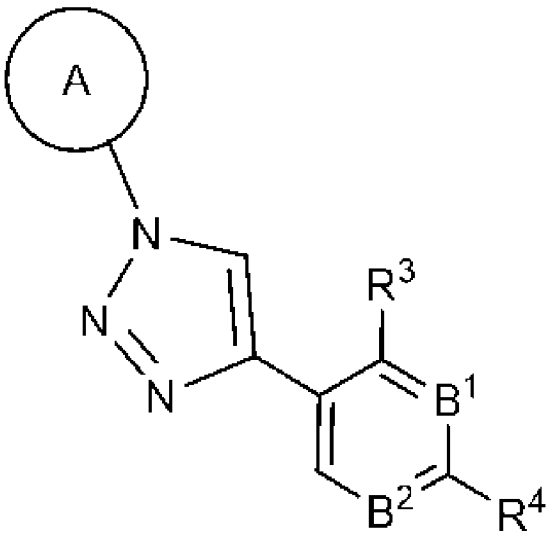
[請求項6]　如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該環 為  、  、  、  、  、  或  。

[請求項7]　如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式(I)化合物為式(I-a)化合物：



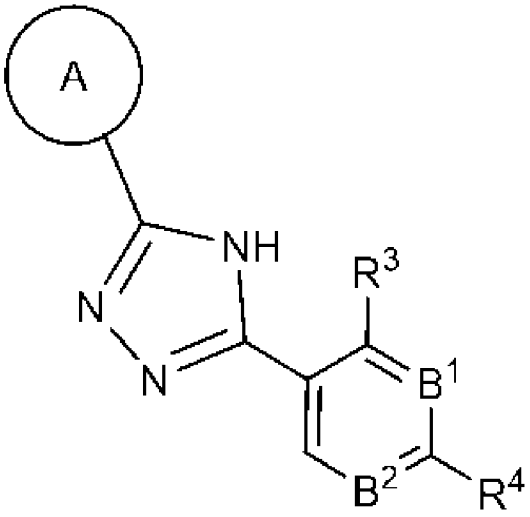
(I-a)。

【請求項 8】　如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式(I)化合物為式(I-b)化合物：

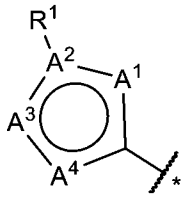


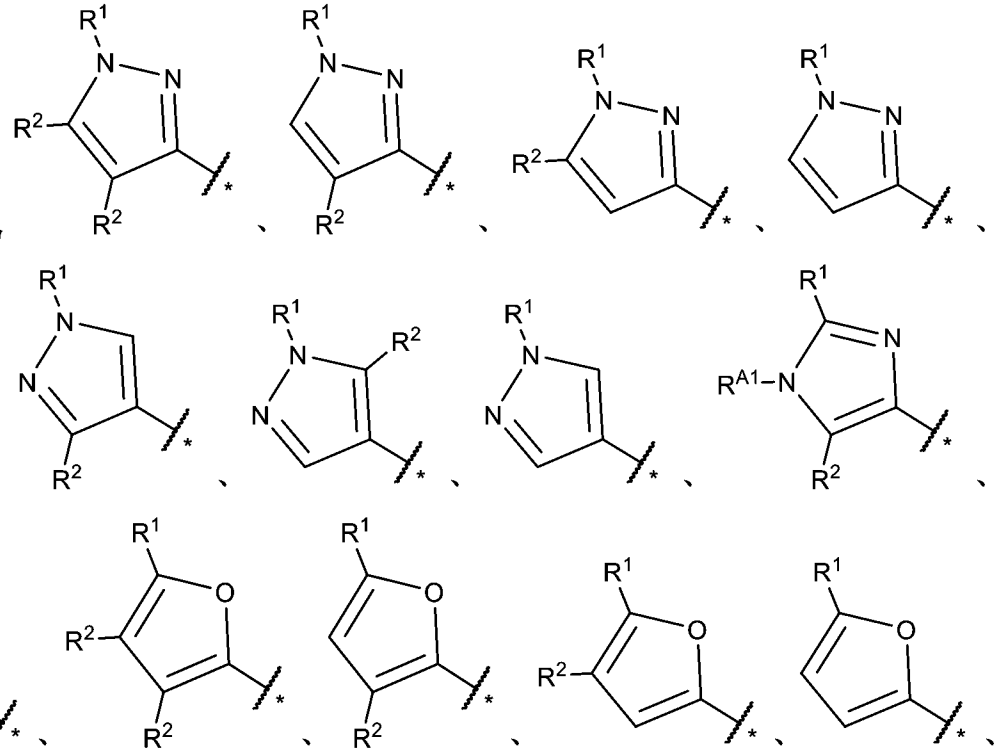
(I-b)。

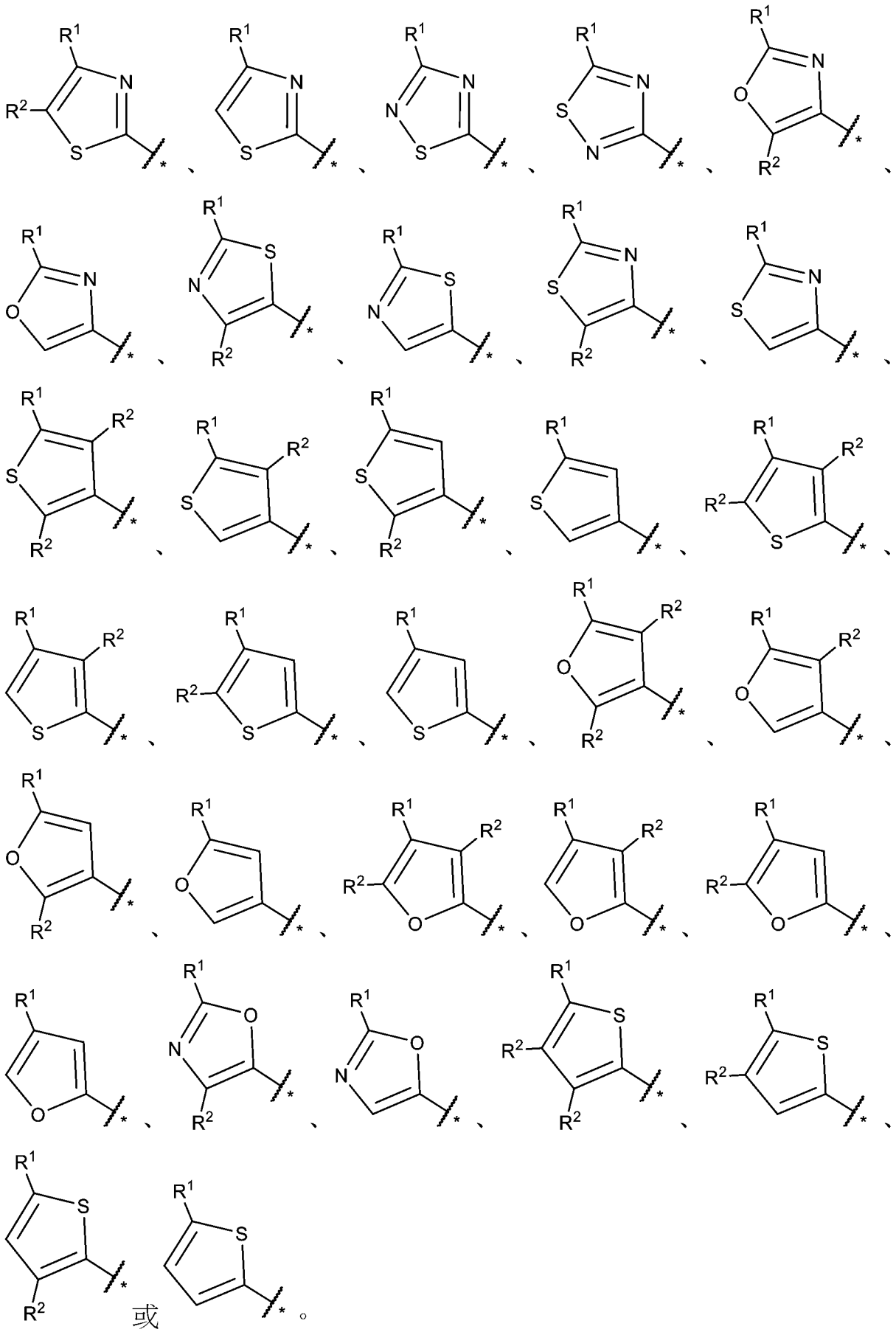
【請求項 9】　如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式(I)化合物為式(I-c)化合物：



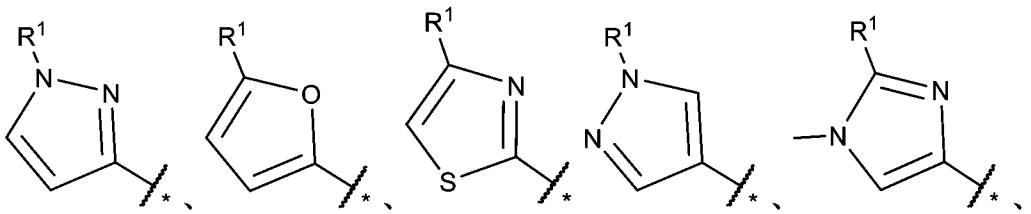
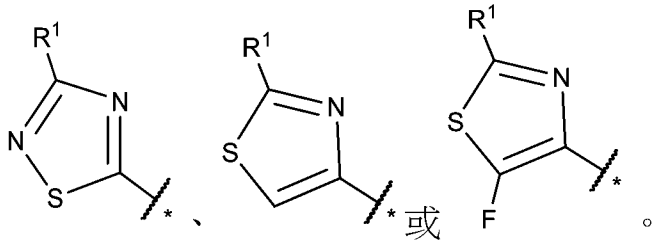
(I-c)。

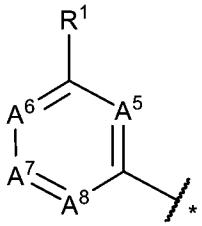
【請求項 10】 如請求項 1 至 9 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 為  。

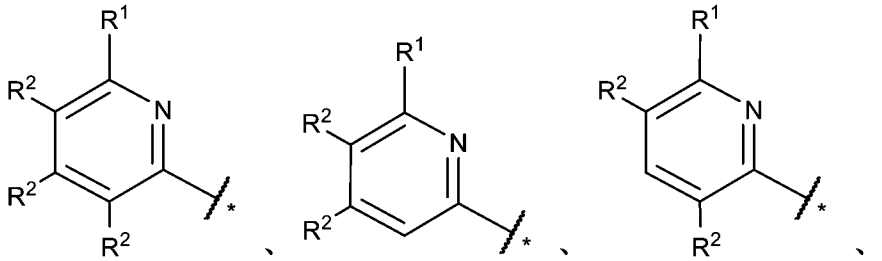
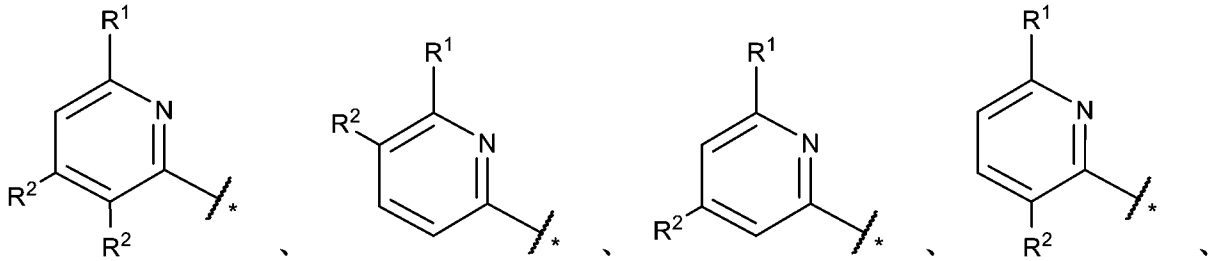
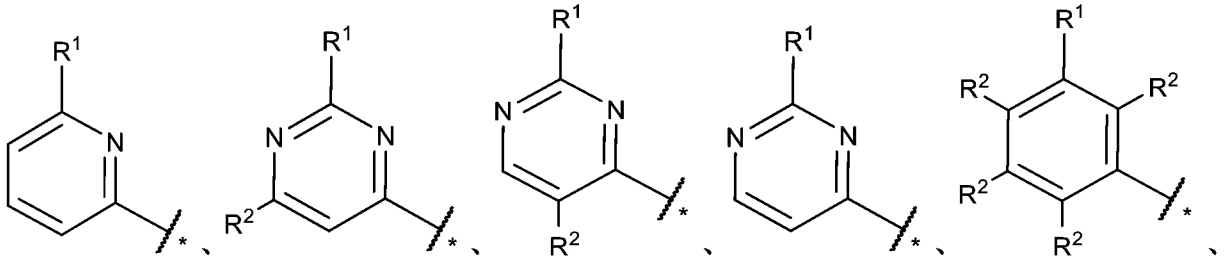
【請求項 11】 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 為 

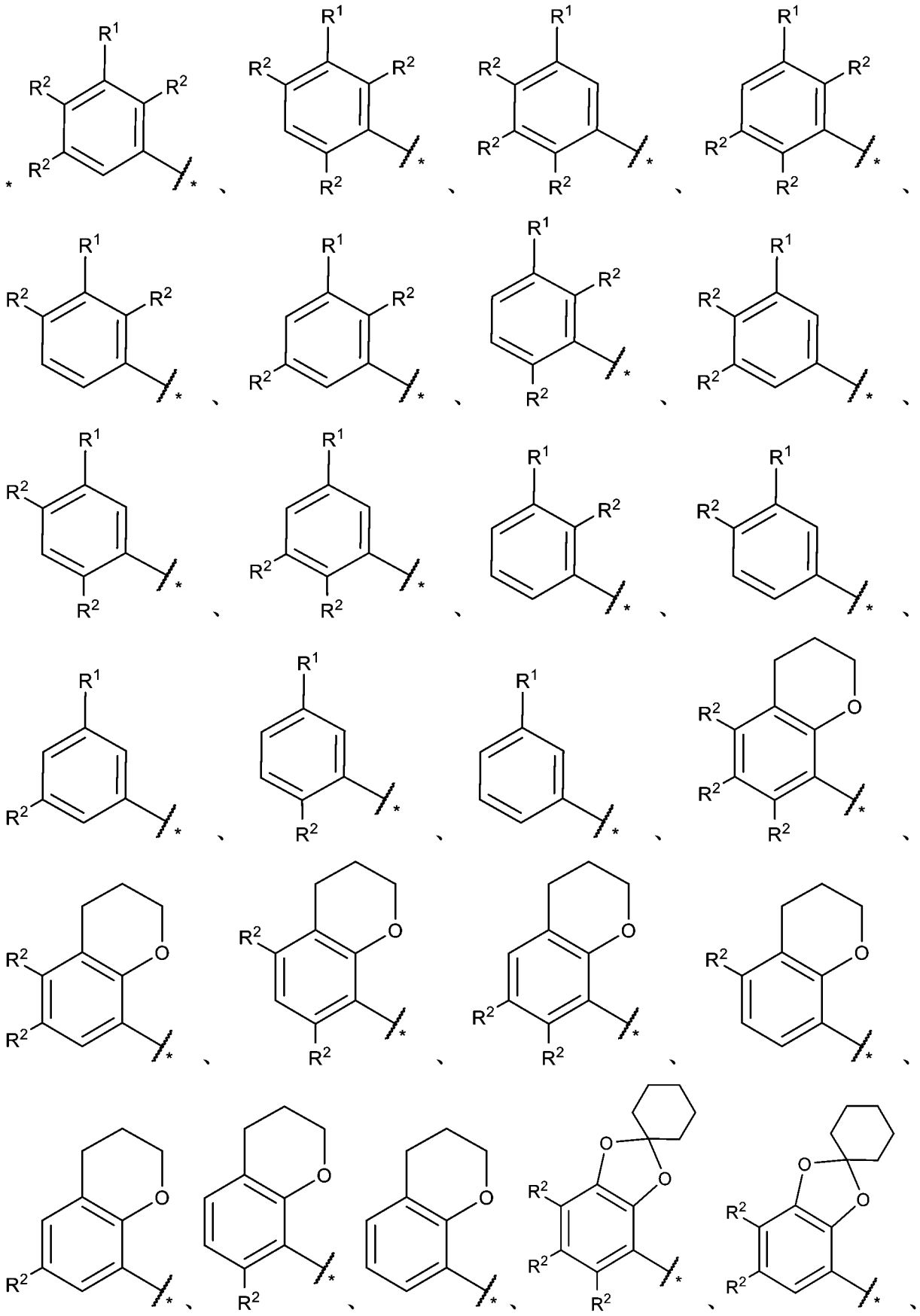


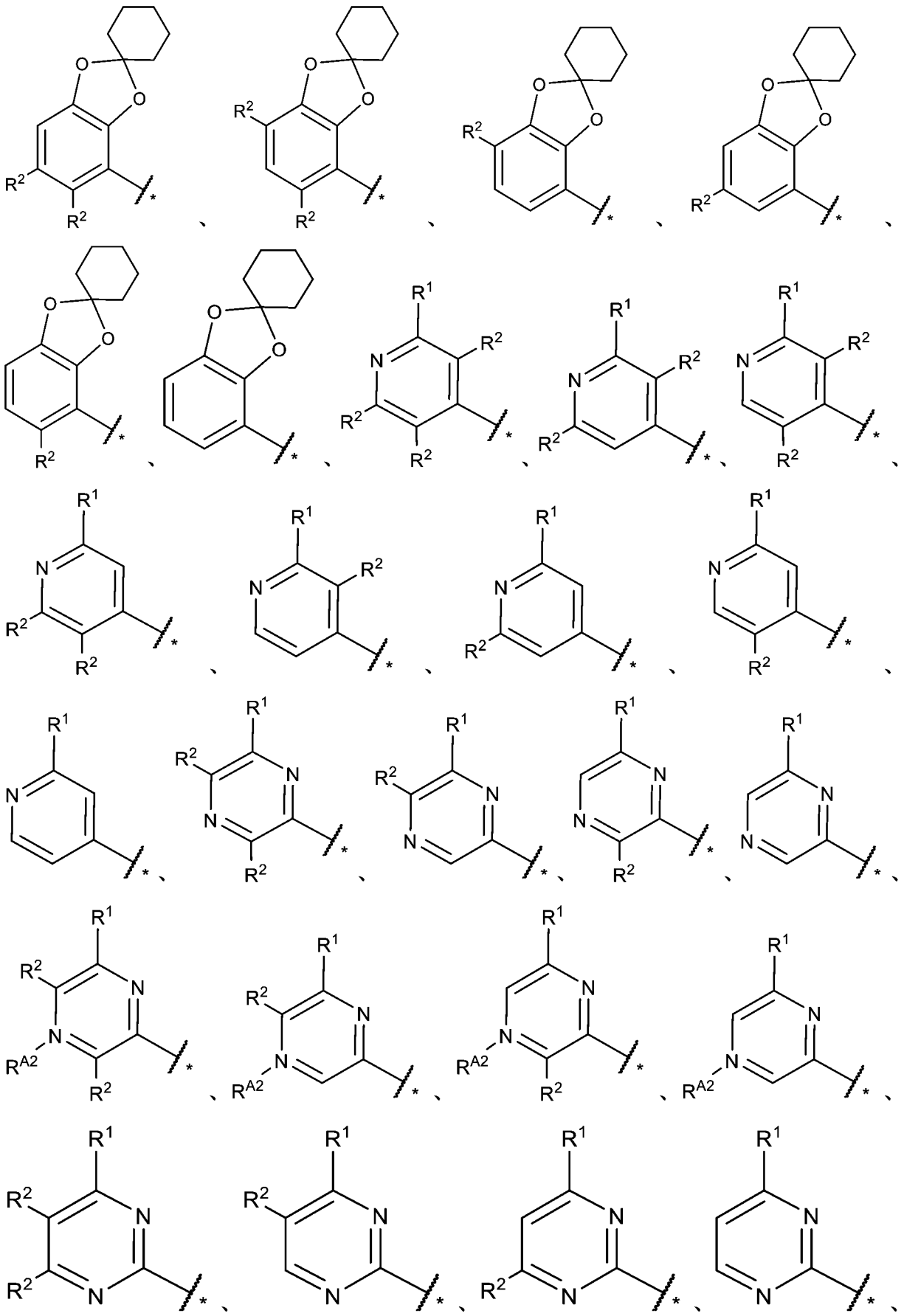
【請求項 12】 如請求項 1 至 11 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

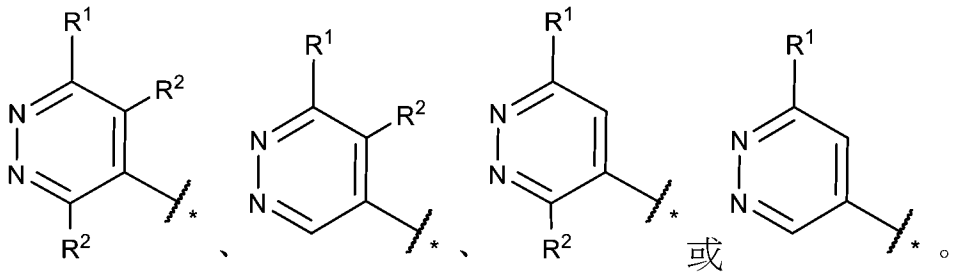
其中環 A 為  、  或。

【請求項 13】 如請求項 1 至 9 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 為  。

【請求項 14】 如請求項 1 至 9 及 13 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 為  、  、  。

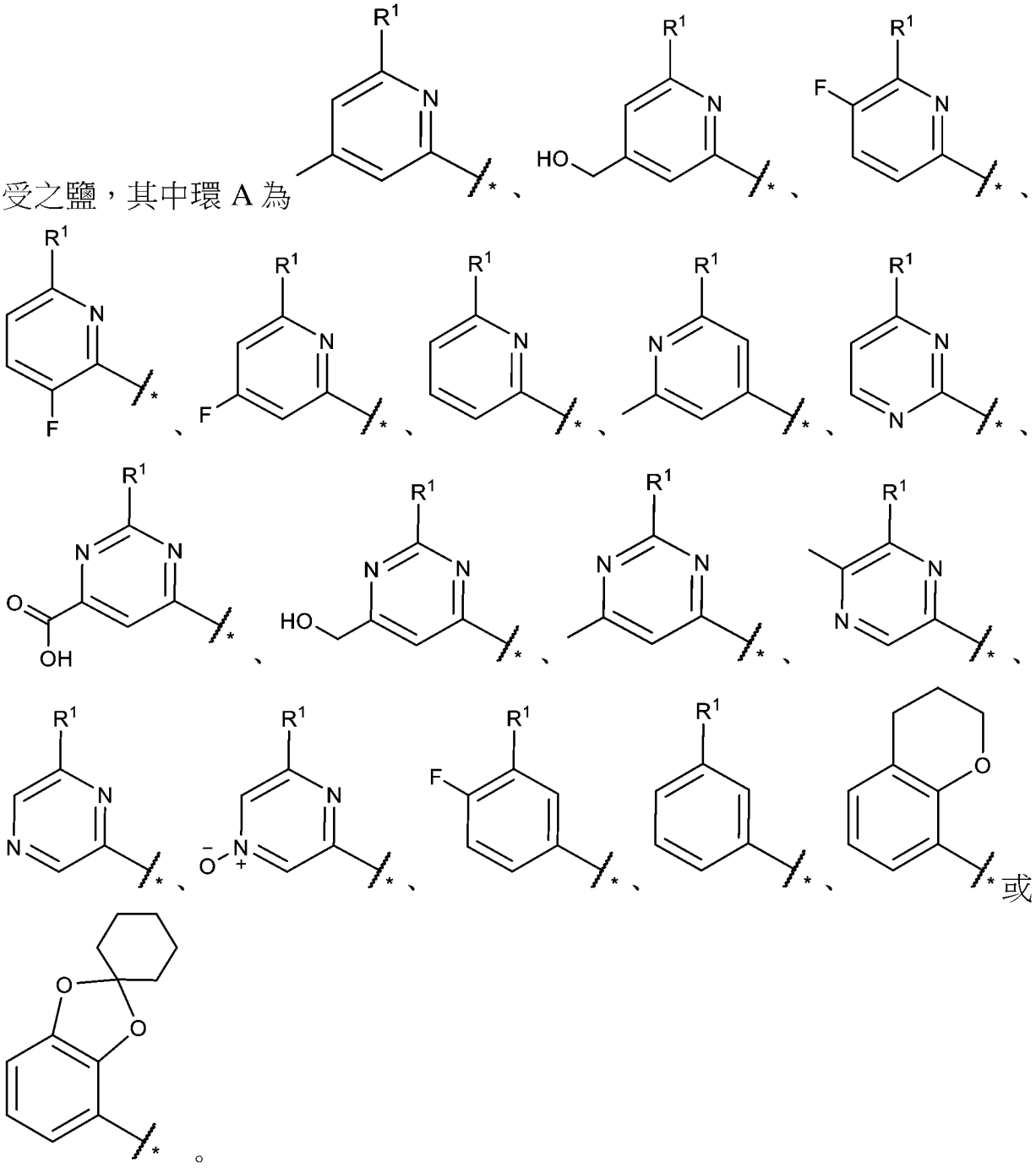






或。

【請求項 15】 如請求項 1 至 9 及 13 至 14 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 為



或

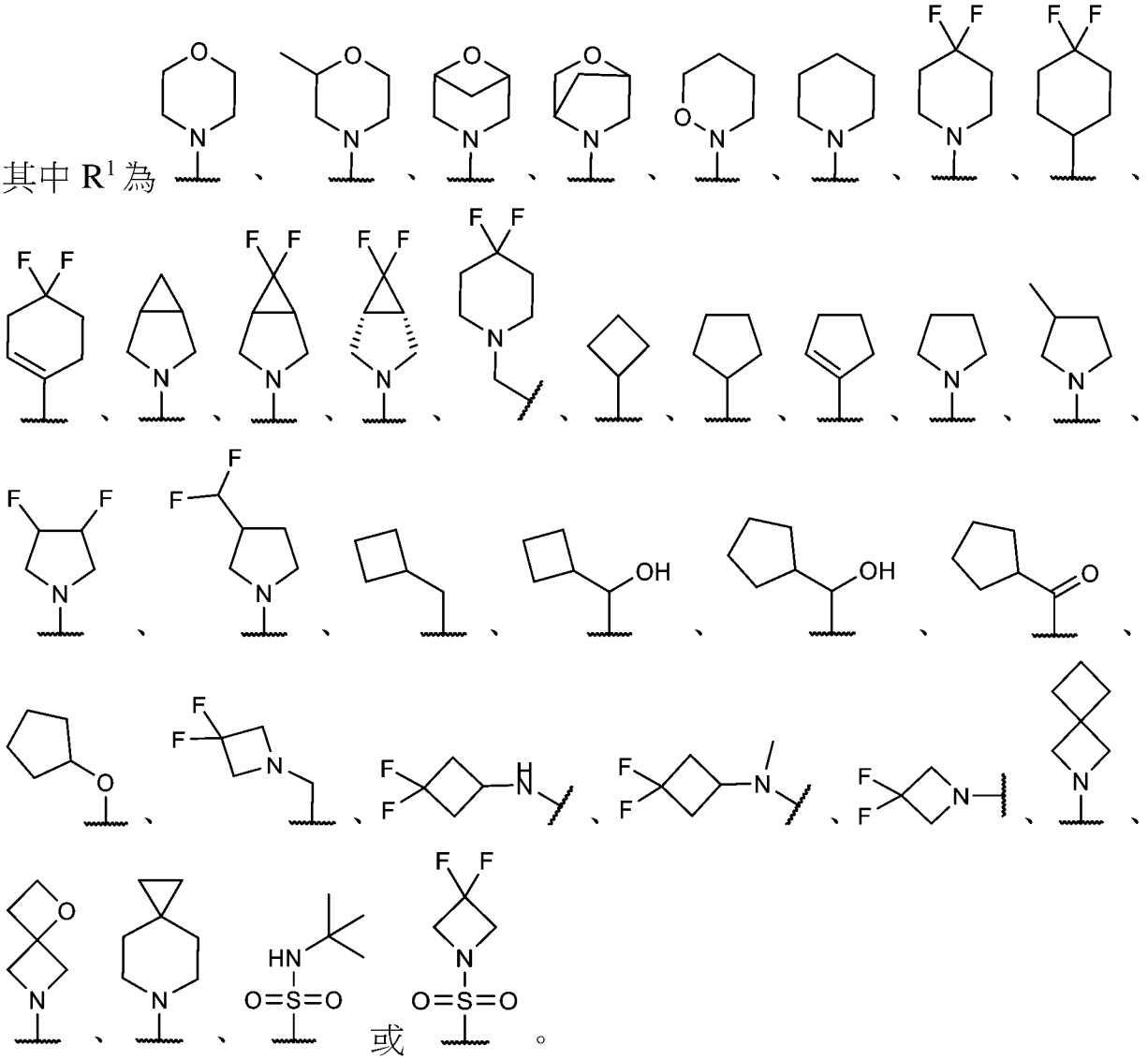
。

【請求項 16】 如請求項 1 至 15 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基、C_{3-10} 環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、

$-NR^{a6}R^{a7}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$或$-S(O)_2R^{a16}$，

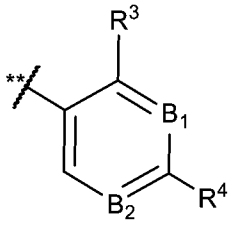
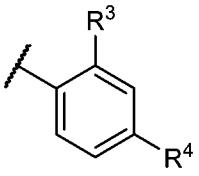
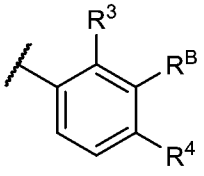
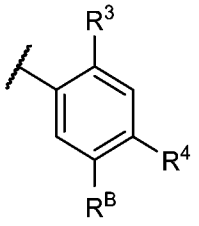
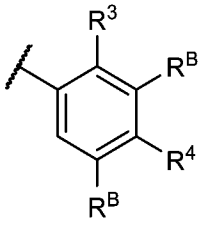
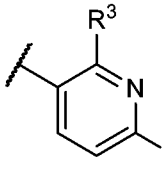
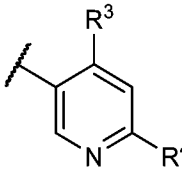
其中R^1之該C_1-C_6烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、側氧基、氰基、C_{3-10}環烷基及視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；其中 R^1 之該 C_{3-6} 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；其中 R^1 之該 C_{3-10} 環烯基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；且其中 R^1 之該 3 員至 10 員雜環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素、C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基組成之群的取代基取代。

【請求項 17】 如請求項 1 至 16 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

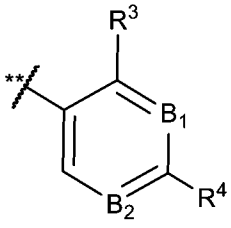
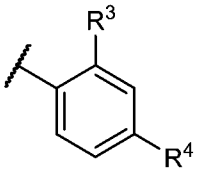
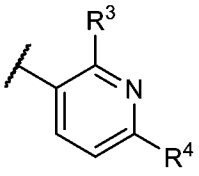
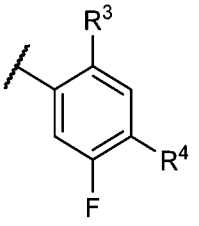
其中 R^1 為 

或 。

【請求項 18】 如請求項 1 至 17 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

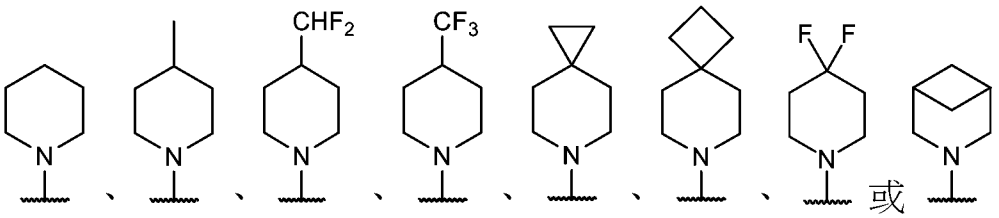
其中該環  為  、  、  、  、  、  或 。

【請求項 19】 如請求項 1 至 18 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該環  為  、或  或  。

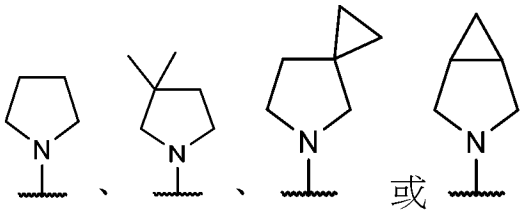
【請求項 20】 如請求項 1 至 19 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為六氫吡啶基，其中該六氫吡啶基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基形成螺環或稠合雙環系統，或其中該六氫吡啶基視情況經 C_{1-2} 伸烷基取代以形成橋聯六氫吡啶基環系統，其中該六氫吡啶基或由該 C_{3-10} 環烷基、該 3 員至 10 員雜環烷基或該 C_{1-2} 伸烷基與該六氫吡啶基形成之該螺環、稠合或橋聯雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基及鹵基組成之群的取代基取代。

【請求項 21】 如請求項 1 至 20 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

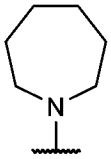
其中 R^3 為  或 。

【請求項 22】 如請求項 1 至 19 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為吡咯啶基，其中該吡咯啶基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜

環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該吡咯啶基形成螺環或稠合雙環系統，或其中該吡咯啶基視情況經 C_{1-2} 伸烷基取代以形成橋聯吡咯啶基環系統，其中該吡咯啶基或由該 C_{3-10} 環烷基、該 3 員至 10 員雜環烷基或該 C_{1-2} 伸烷基與該吡咯啶基形成之該螺環、稠合或橋聯雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基及鹵基組成之群的取代基取代。

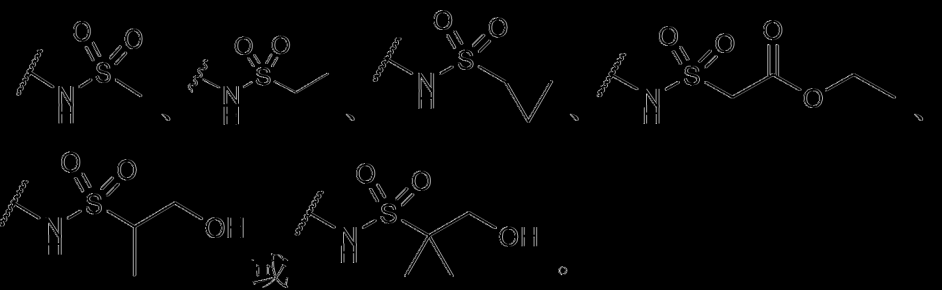
【請求項 23】 如請求項 1 至 19 及 22 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為  、 、 或 。

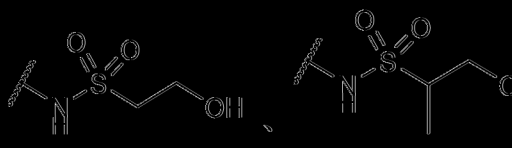
【請求項 24】 如請求項 1 至 19 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為氮雜環庚烷基，該氮雜環庚烷基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該氮雜環庚烷基形成螺環或稠合雙環系統，或其中該氮雜環庚烷基視情況經 C_{1-2} 伸烷基取代以形成橋聯氮雜環庚烷基環系統，其中該氮雜環庚烷基或由該 C_{3-10} 環烷基、該 3 員至 10 員雜環烷基或該 C_{1-2} 伸烷基與該氮雜環庚烷基形成之該螺環、稠合或橋聯雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基及鹵基組成之群的取代基取代。

【請求項 25】 如請求項 1 至 19 及 24 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為  。

【請求項 26】 如請求項 1 至 25 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為氫、鹵基或-$NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$。

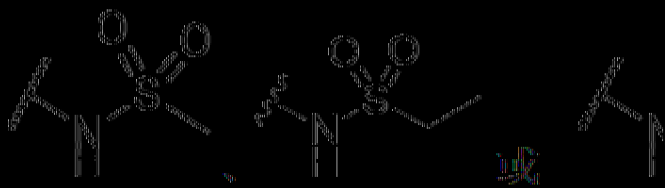
【請求項 27】 如請求項 1 至 26 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

其中 R^4 為 H、Br、 

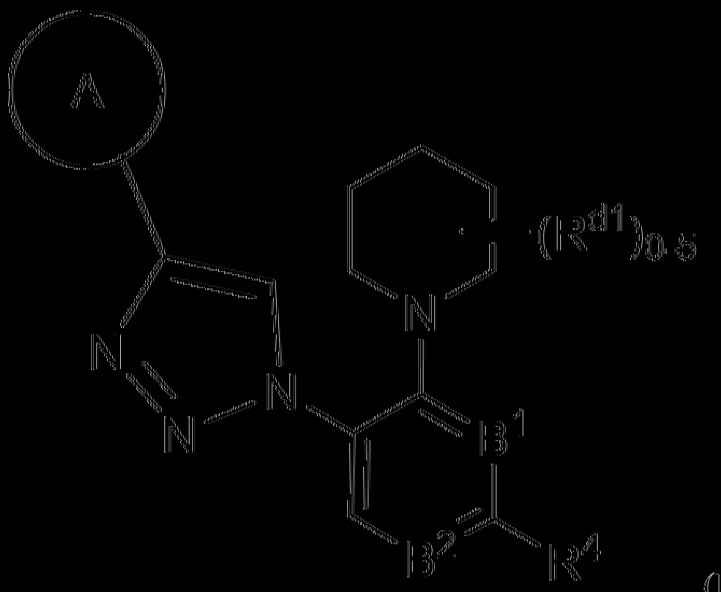


或。

[請求項28] 如請求項1至27中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

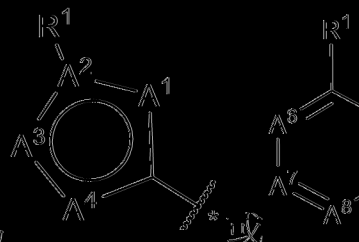
其中 R^4 為  。

[請求項29] 一種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(III)，

其中：

環 A 為  ，其中

A^1、A^3 及 A^4 中之一者、兩者或三者獨立地為 N、NR^{A1}、O 或 S，且 A^1、A^3 及 A^4 中之其餘一者或兩者若存在則獨立地為 CH 或 CR^2，其中 R^{A1} 為 H 或 C_{1-3} 烷基；

A^2 為 N 或 C；

A^5至A^8獨立地為CH、CR^2、N或NR^{A2}，其中A^5、A^6、A^7及A^8中之至少兩者為CH或CR^2，且A^5、A^6、A^7及A^8中之其餘一者或兩者若存在則為N或NR^{A2}，其中R^{A2}為=O；

其中「*」指示與V之連接點；

B^1及B^2各自獨立地為N、CH或CR^B，其中R^B為鹵素；

R^1為C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{3-10}環烯基、3員至10員雜環烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$或$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$，

其中R^1之該C_1-C_6烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、側氧基、氰基、C_{3-10}環烷基及視情況經一或多個鹵基取代之3員至10員雜環烷基；其中R^1之該C_{3-6}環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；其中R^1之該C_{3-10}環烯基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；且其中R^1之該3員至10員雜環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基組成之群的取代基取代；

R^{a1}至R^{a20}各自獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}環烷基、C_{3-10}環烯基、3員至10員雜環烷基、3員至10員雜環烯基、C_{6-14}芳基或5員至12員雜芳基，其各自視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}環烷基、-S(C_{1-6}烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$及視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH及-O(C_{1-6}烷基)組成之群的取代基取代之C_{1-6}烷基，其中R^{1a1}及R^{1a2}各自獨立地為氫或C_{1-6}烷基；或

R^{a14}及R^{a15}與其所連接之氮一起形成視情況經一或多個鹵基取代之3員至

10 員雜環烷基；

每一 R^2 獨立地為鹵素、C_{1-3} 烷基、C_{3-5} 環烷基、氰基、C_{1-3} 烷基氧基、C_{3-5} 環烷基氧基、羥基或 $NR^{b1}R^{b2}$，其中 R^2 之該 C_{1-3} 烷基視情況經一或多個選自由-OH 及側氧基組成之群的取代基取代，且其中 R^{b1} 及 R^{b2} 獨立地視情況經 C_1-C_3 烷基取代，或 R^{b1} 及 R^{b2} 與其所連接之氮一起形成 3 員至 6 員環；或

R^1 及 A^5 之該 R^2 與其所連接之碳原子一起形成 C_3-C_6 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基；

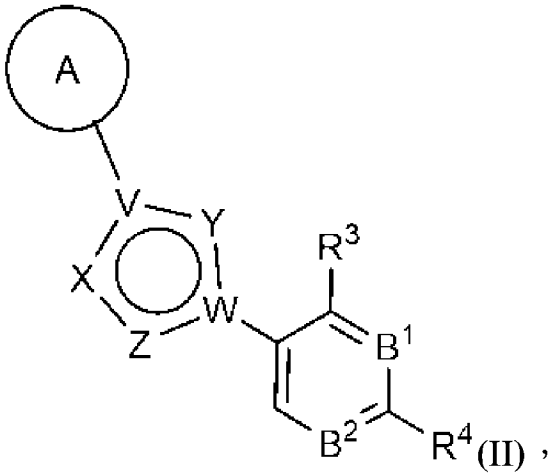
其中每一 R^{d1} 獨立地選自由 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基及鹵基組成之群；或其中兩個 R^{d1} 一起形成 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基形成螺環或稠合雙環系統；或其中兩個 R^{d1} 一起形成 C_{1-2} 伸烷基，其中該 C_{1-2} 伸烷基形成橋聯六氫吡啶基環系統，

其中由該 C_{3-10} 環烷基、該 3 員至 10 員雜環烷基或該 C_{1-2} 伸烷基與該六氫吡啶基形成之該螺環、稠合或橋聯雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基及鹵基組成之群的取代基取代；

R^4 為 H、鹵基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$ 或視情況經一或多個獨立地選自由鹵基及-OH 組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基；且

R^{c1} 至 R^{c13} 各自獨立地為氫、C_{3-10} 環烷基或 C_{1-6} 烷基，其中 R^{c1} 至 R^{c13} 之每一 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-C(O)-O-C_1-C_3 烷基組成之群的取代基取代，且其中每一 C_{3-10} 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_6 伸烷基-OH 組成之群的取代基取代。

【請求項 30】 一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(II)，

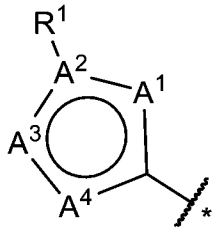
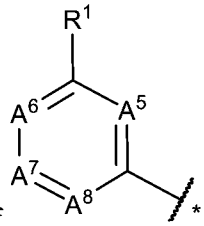
其中：

X 及 Z 獨立地為 O、N 或 CH；

Y 為 NH 或 CH；

V 及 W 獨立地為 N 或 C；

其中 X 及 Z 中之至少一者為 N 或 Y 為 NH；

環 A 為  或  ，其中

A^1、A^3 及 A^4 中之一者或兩者獨立地為 N、O 或 S，且 A^1、A^3 及 A^4 中之其餘一者或兩者獨立地為 CH 或 CR^2；

A^2 為 N 或 C；

A^5 至 A^8 獨立地為 CH、CR^2 或 N，其中 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之至少兩者為 CH 或 CR^2，且 A^5、A^6、A^7 及 A^8 中之其餘一者或兩者若存在則為 N；

其中「*」指示與 V 之連接點；

B^1 及 B^2 各自獨立地為 N 或 CH；

R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基、3 員至 10 員雜環烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$ 或 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$，

其中 R^1 之該 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、氰基、C_{3-10} 環烷基及視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；其中 R^1 之該 C_{3-6} 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；且其中 R^1 之該 3 員至 10 員雜環烷基視情況經一或多個鹵素取代；

R^{a1} 至 R^{a20} 各自獨立地為氫、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、C_{3-10} 環烯基、3 員至 10 員雜環烷基、3 員至 10 員雜環烯基、C_{6-14} 芳基或 5 員至 12 員雜芳基，其各自視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、氰基、-OH、-O(C_{1-6} 烷基)、C_{2-6} 烯基、C_{3-10} 環烷基、-S(C_{1-6} 烷基)、=$CR^{1a1}R^{1a2}$ 及視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-O(C_{1-6} 烷基)組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基，其中 R^{1a1} 及 R^{1a2} 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；

或 R^{a14} 及 R^{a15} 與其所連接之氮一起形成視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；

每一 R^2 獨立地為鹵素、C_{1-3} 烷基、C_{3-5} 環烷基、氰基、C_{1-3} 烷基氧基、C_{3-5} 環烷基氧基、羥基或 $NR^{b1}R^{b2}$，其中 R^{b1} 及 R^{b2} 獨立地視情況經 C_1-C_3 烷基取代，或 R^{b1} 及 R^{b2} 與其所連接之氮一起形成 3 員至 6 員環；或

R^1 及 A^5 之該 R^2 與其所連接之碳原子一起形成 C_3-C_6 環烷基或 3 員至 6 員雜環烷基；

R^3 為六氫吡啶基、吡咯啶基或氮雜環庚烷基，其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形成螺環或稠合雙環系統，且

其中該六氫吡啶基、該吡咯啶基、該氮雜環庚烷基或由該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基、該吡咯啶基或該氮雜環庚烷基形

成之該螺環或稠合雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 鹵烷基組成之群的取代基取代；

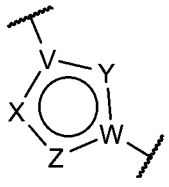
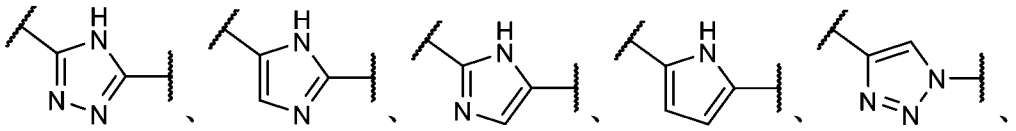
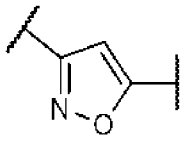
R^4 為氫、鹵基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$ 或視情況經一或多個獨立地選自由鹵基及-OH 組成之群的取代基取代之 C_{1-6} 烷基；且

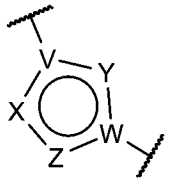
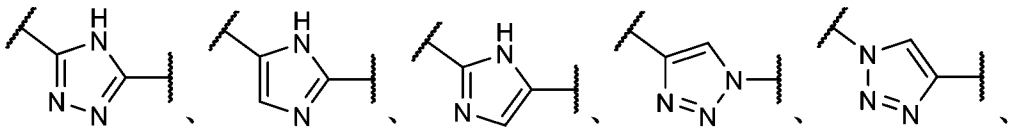
R^{c1} 至 R^{c13} 各自獨立地為氫、C_{3-10} 環烷基或 C_{1-6} 烷基，其中 R^{c1} 至 R^{c13} 之每一 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、-OH 及-C(O)-O-C_1-C_3 烷基組成之群的取代基取代。

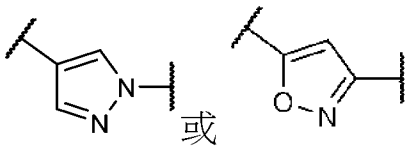
【請求項 31】 如請求項 30 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 為 N。

【請求項 32】 如請求項 30 或 31 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Z 為 N。

【請求項 33】 如請求項 30 至 32 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Y 為 NH。

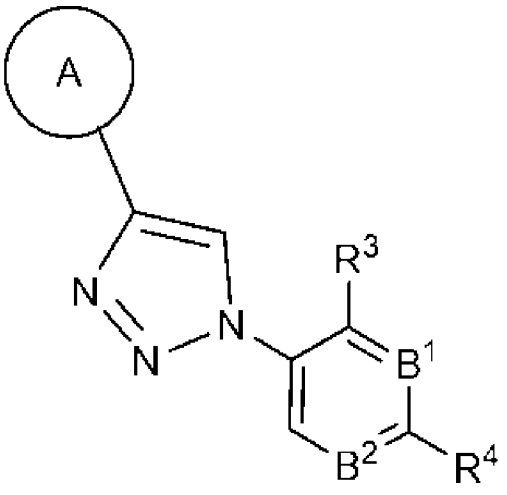
【請求項 34】 如請求項 30 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該環  為  或  。

【請求項 35】 如請求項 30 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該環  為 

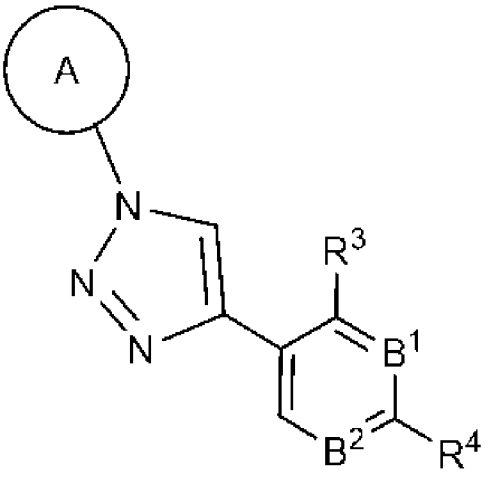

或

。

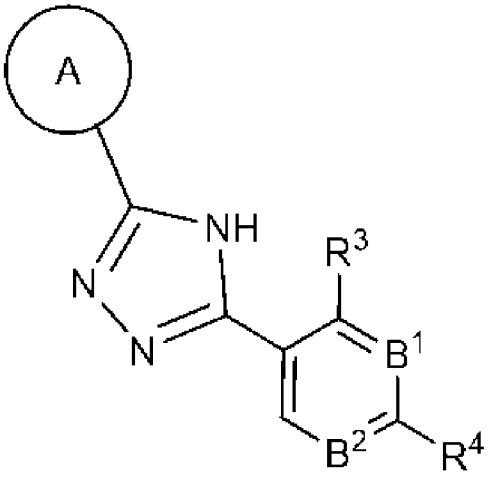
【請求項 36】 如請求項 30 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式(II)化合物為式(II-a)化合物：


(II-a)。

【請求項 37】 如請求項 30 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式(II)化合物為式(II-b)化合物：

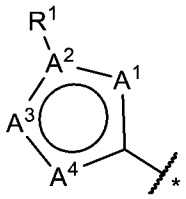

(II-b)。

【請求項 38】 如請求項 30 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式(II)化合物為式(II-c)化合物：

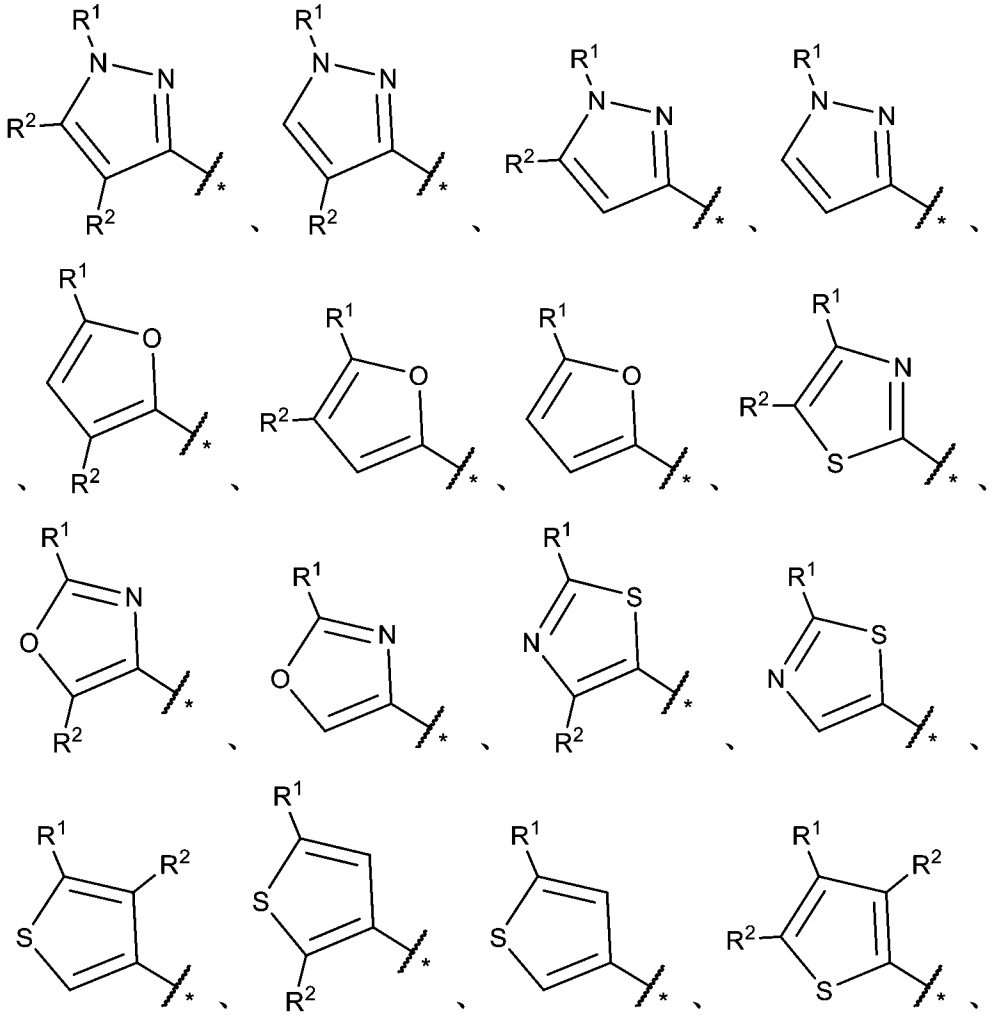


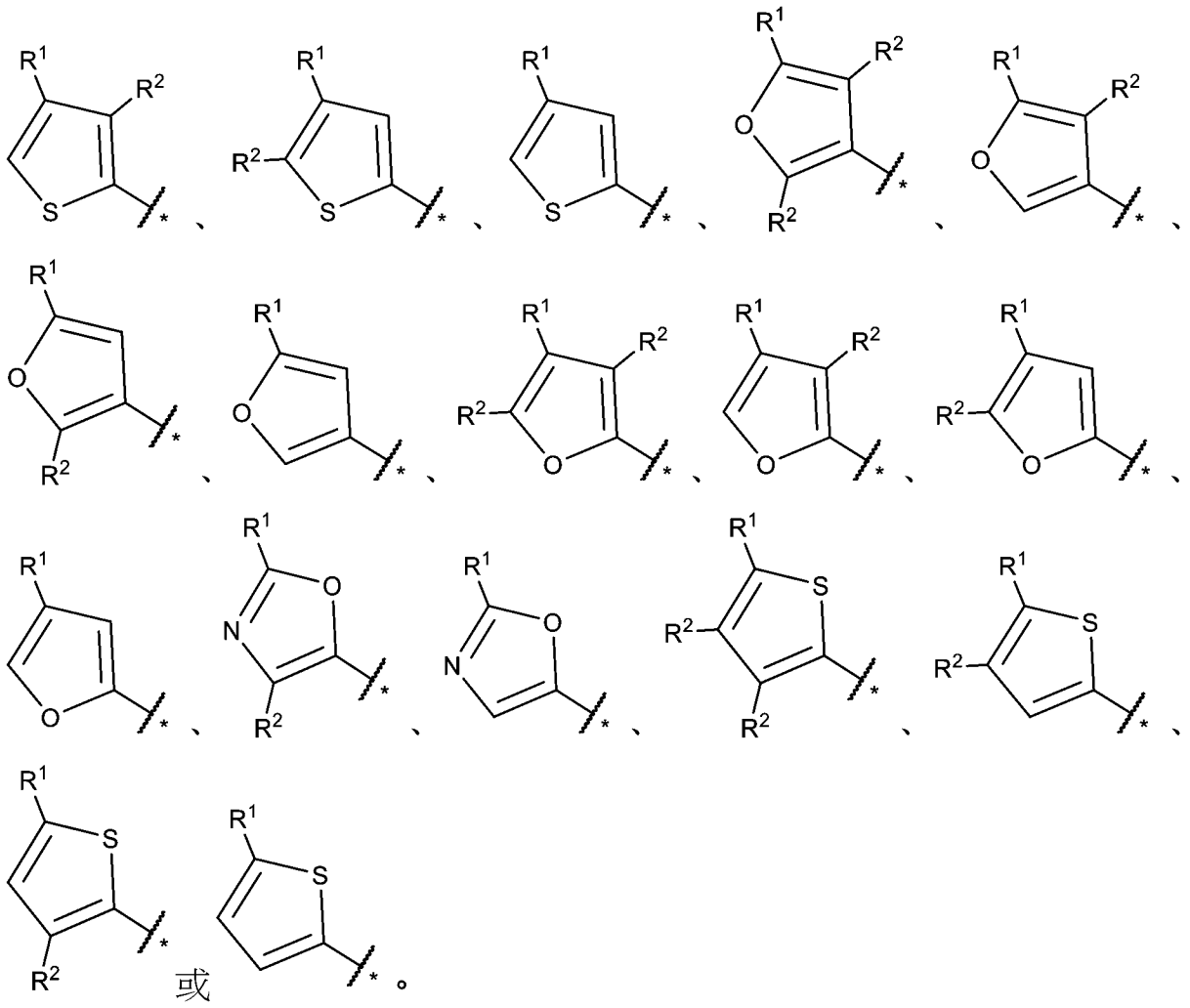
(II-c)。

【請求項 39】 如請求項 30 至 38 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

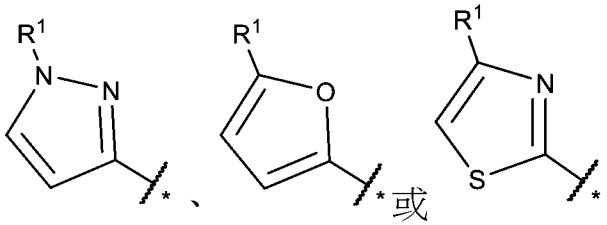
其中環 A 為  。

【請求項 40】 如請求項 30 至 39 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

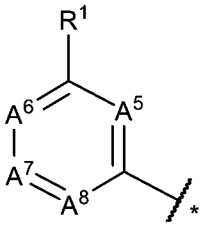
其中環 A 為 



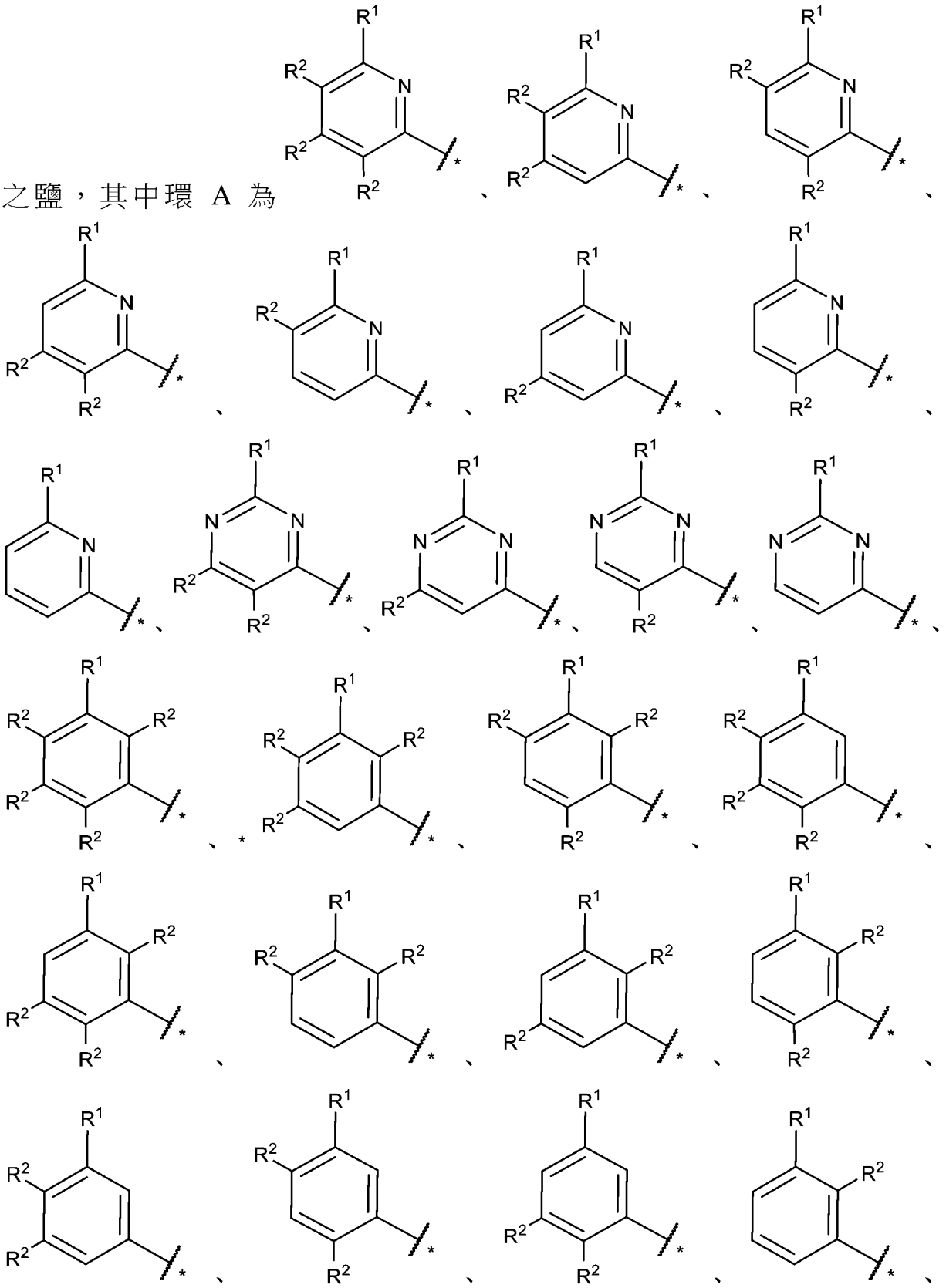
【請求項 41】 如請求項 30 至 40 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

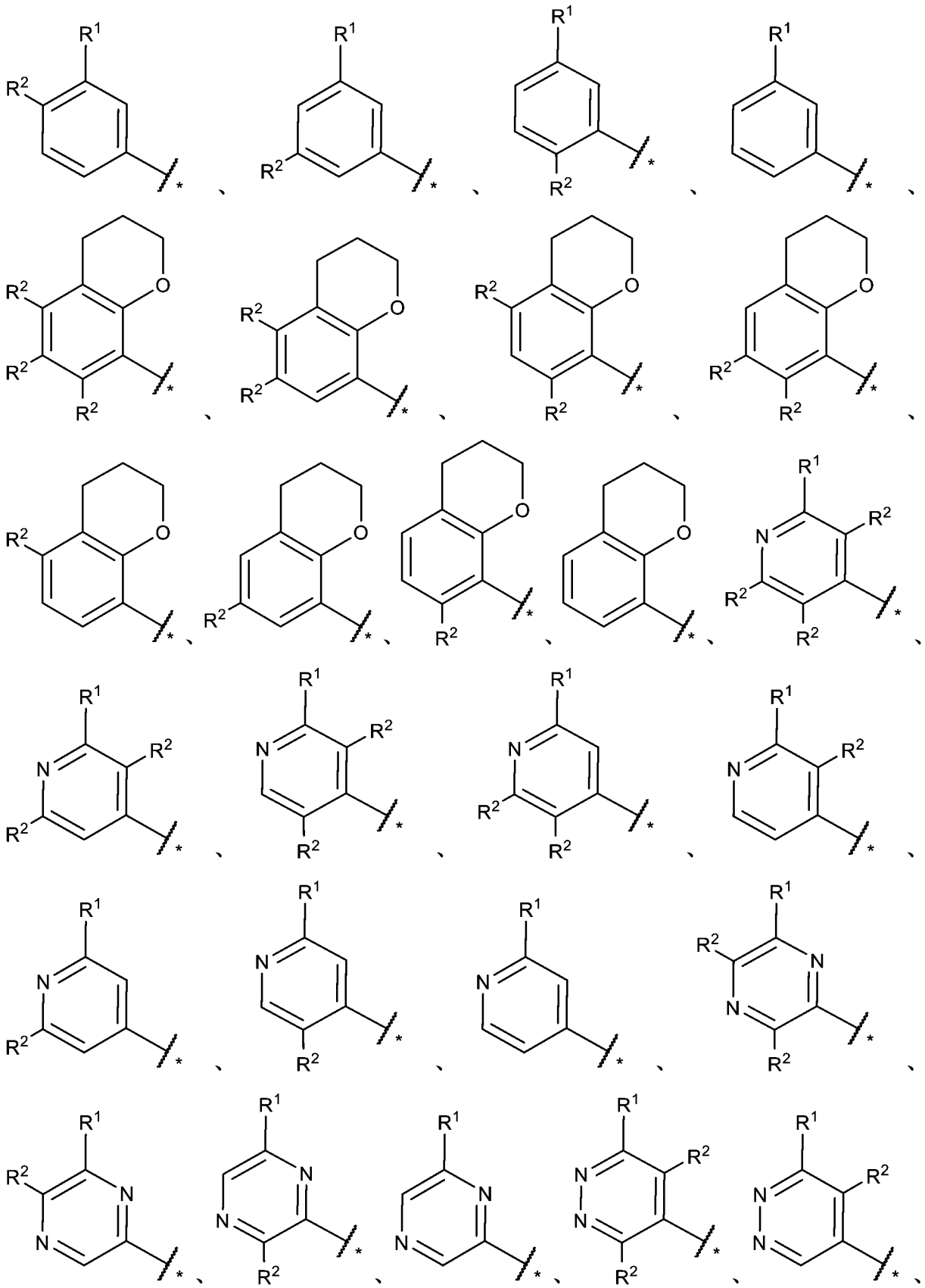
其中環 A 為  。

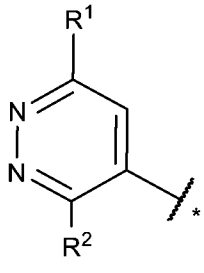
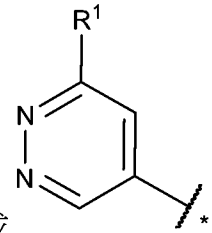
【請求項 42】 如請求項 30 至 38 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

其中環 A 為  。

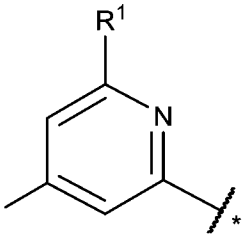
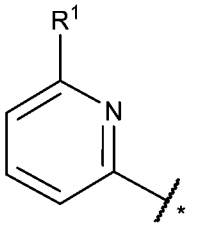
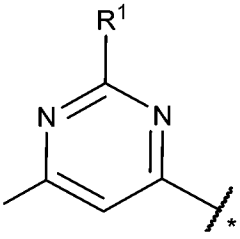
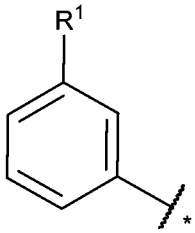
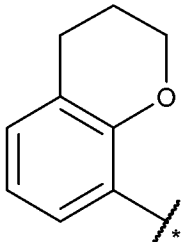
【請求項 43】 如請求項 30 至 38 及 42 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受

之鹽，其中環 A 為 



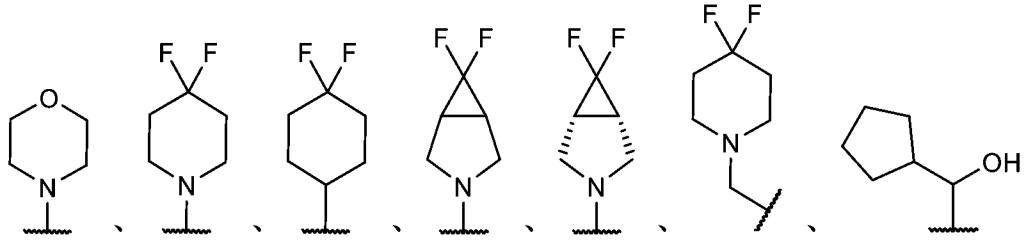


或。

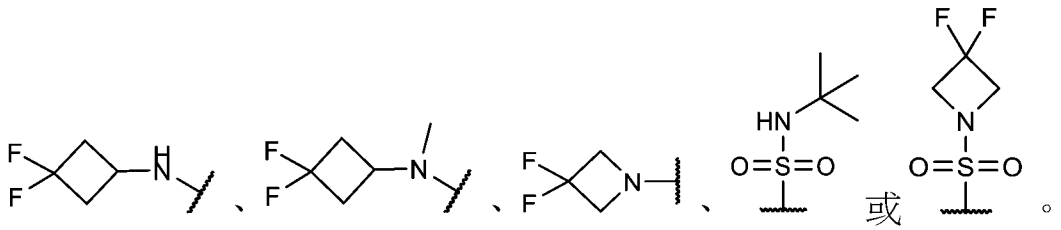
【請求項 44】 如請求項 30 至 38 及 42 至 43 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 為






或。

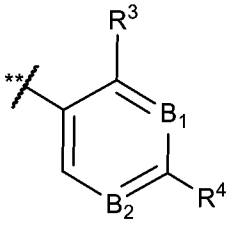
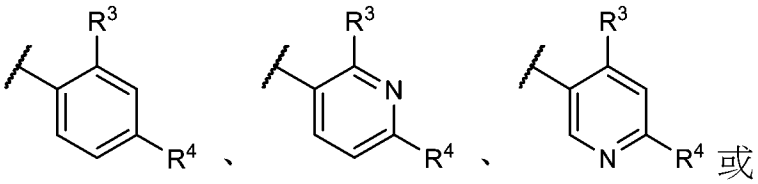
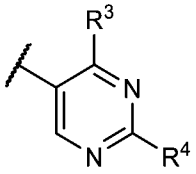
【請求項 45】 如請求項 30 至 44 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 環烷基、3 員至 10 員雜環烷基、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 或 $-S(O)_2R^{a16}$，其中 R^1 之該 C_1-C_6 烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、氰基、C_{3-10} 環烷基及視情況經一或多個鹵基取代之 3 員至 10 員雜環烷基；其中 R^1 之該 C_{3-6} 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代；且其中 R^1 之該 3 員至 10 員雜環烷基視情況經一或多個鹵素取代。

【請求項 46】 如請求項 30 至 45 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為

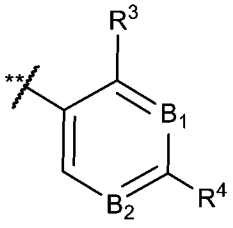
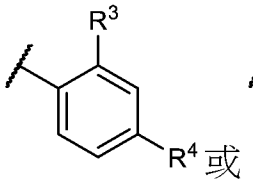
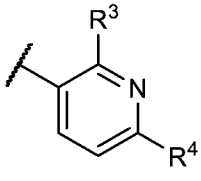




【請求項 47】 如請求項 30 至 46 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該環  為  或  。

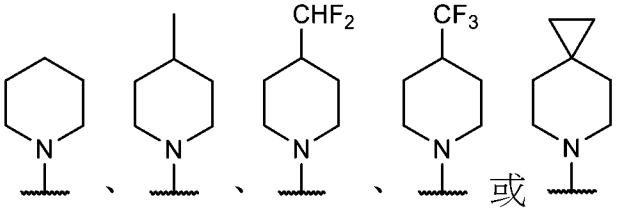
【請求項 48】 如請求項 30 至 47 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該環  為  或  。

【請求項 49】 如請求項 30 至 48 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為六氫吡啶基，其中該六氫吡啶基視情況經 $C_{3\text{-}10}$ 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 $C_{3\text{-}10}$ 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基形成螺環或稠合雙環系統，且

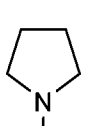
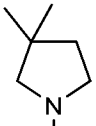
其中該六氫吡啶基或由該 $C_{3\text{-}10}$ 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該六氫吡啶基形成之該螺環或稠合雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 鹵烷基組成之群的取代基取代。

【請求項 50】 如請求項 30 至 49 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

其中 R^3 為  。

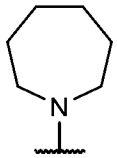
【請求項 51】 如請求項 30 至 48 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為吡咯啶基，其中該吡咯啶基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該吡咯啶基形成螺環或稠合雙環系統，且

其中該吡咯啶基或由該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該吡咯啶基形成之該螺環或稠合雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 鹵烷基組成之群的取代基取代。

【請求項 52】 如請求項 30 至 48 及 51 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為  或  。

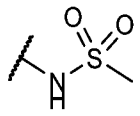
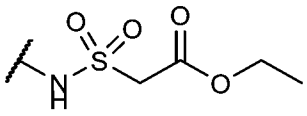
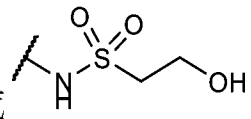
【請求項 53】 如請求項 30 至 48 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為氮雜環庚烷基，其中該氮雜環庚烷基視情況經 C_{3-10} 環烷基或 3 員至 10 員雜環烷基取代，其中該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該氮雜環庚烷基形成螺環或稠合雙環系統，且

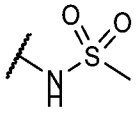
其中該氮雜環庚烷基或由該 C_{3-10} 環烷基或該 3 員至 10 員雜環烷基與該氮雜環庚烷基形成之該螺環或稠合雙環系統視情況經一或多個獨立地選自由 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 鹵烷基組成之群的取代基取代。

【請求項 54】 如請求項 30 至 48 及 53 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為  。

【請求項 55】 如請求項 30 至 54 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為氫、鹵基或-$NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$。

【請求項 56】 如請求項 30 至 55 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

其中 R^4 為 H、Br、  、  或  。

【請求項 57】 如請求項 30 至 56 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為  。

【請求項 58】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物選自由**表 1** 化合物組成之群。

【請求項 59】 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 58 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

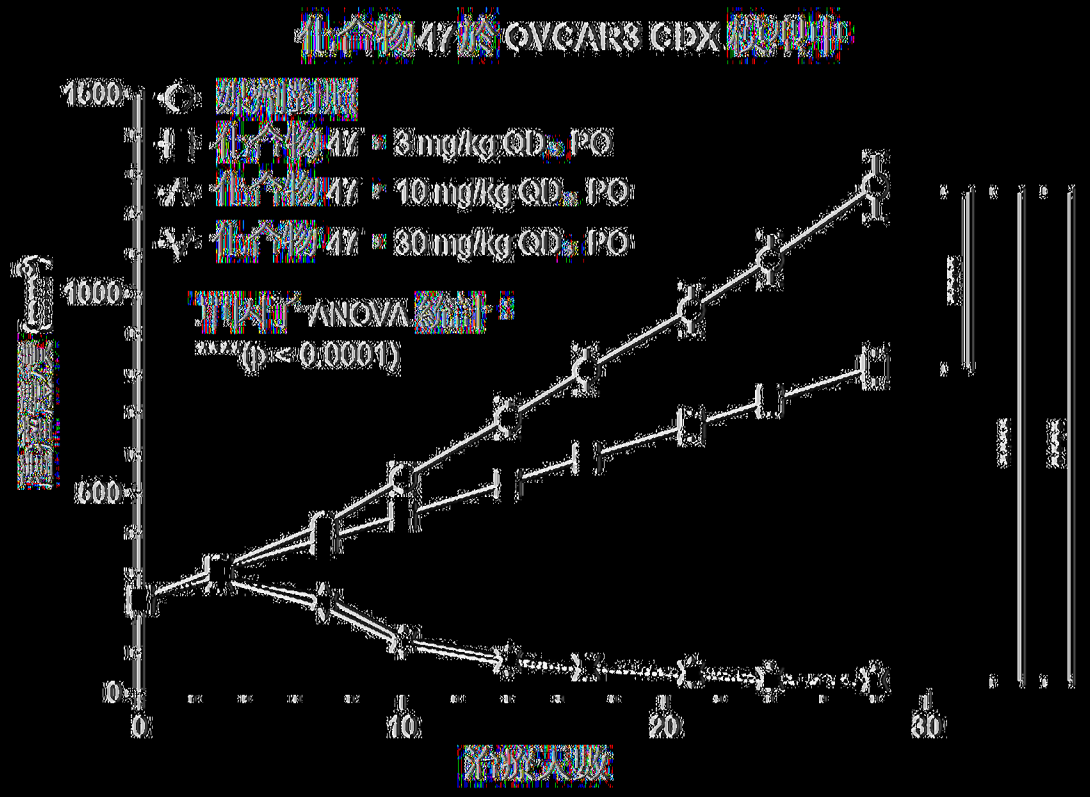
【請求項 60】 一種抑制 KIF18A 之方法，其包括使細胞與有效量的如請求項 1 至 58 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項 59 之醫藥組合物接觸。

【請求項 61】 一種治療有需要之受試者的由 KIF18A 介導之疾病或疾患之方法，其包括向該受試者投與治療有效量的如請求項 1 至 58 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項 59 之醫藥組合物。

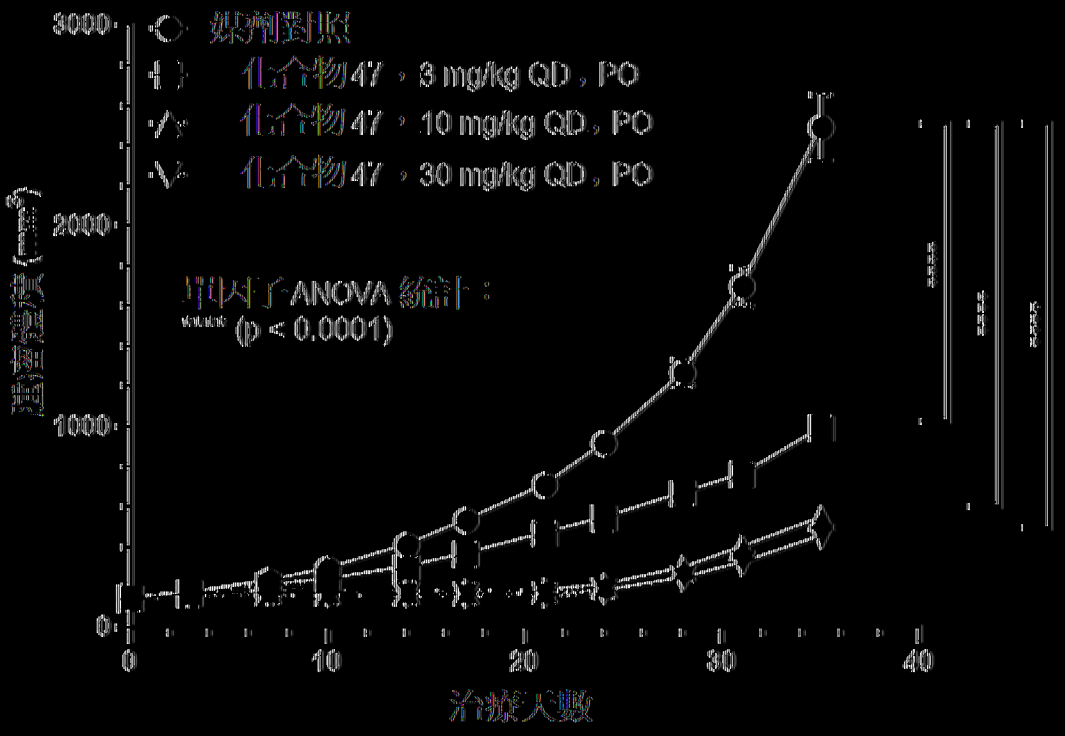
【請求項 62】 一種治療有需要之受試者之癌症的方法，其包括向該受試者投與治療有效量的如請求項 1 至 58 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項 59 之醫藥組合物。

【請求項 63】 如請求項 62 之方法，其中該癌症選自由以下組成之群：癌；肛門癌、膀胱癌、乳癌、結腸癌、小腸癌、闌尾癌、腎癌、腎盂癌、輸尿管癌、尿路上皮癌、肝癌、肺癌、胸膜癌、食管癌、頭頸癌、鼻咽癌、口咽癌、下咽癌、口腔癌、喉癌、膽道癌、膽囊癌、卵巢癌、睪丸癌、生殖細胞癌、子宮癌、胰臟癌、胃癌、子宮頸癌、甲狀腺癌、前列腺癌、唾液腺癌或皮膚癌；淋巴樣譜系之造血腫瘤；骨髓樣譜系之造血腫瘤；任何譜系之造血腫瘤；骨髓瘤；間質起源之腫瘤，包括肉瘤；中樞及外周神經系統之腫瘤；神經內分

泌起源之腫瘤；內分泌起源之腫瘤；小細胞腫瘤；未知原發灶腫瘤；其他腫瘤，包含視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、精原細胞瘤、畸形癌、骨肉瘤；及其他癌症相關之病症，該等病症為癌症存在或進展之結果。


化合物47於 OVCAR8 CDX 模型中
媒劑對照
化合物47，3 mg/kg QD，PO
化合物47，10 mg/kg QD，PO
化合物47，30 mg/kg QD，PO
單因子 ANOVA 統計：
**** (p < 0.0001)
腫瘤體積 (mm³)
治療天數
0
600
1000
1600
10
20
30

[(圖 1)]


化合物 47 於 HCC15 CDX 模型中
媒劑對照
化合物47，3 mg/kg QD，PO
化合物47，10 mg/kg QD，PO
化合物47，30 mg/kg QD，PO
單因子 ANOVA 統計：
**** (p < 0.0001)
腫瘤體積 (mm³)
治療天數
0
1000
2000
3000
10
20
30
40

[(圖 2)]