202423428

(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 202423428 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：112137262 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 09 月 28 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/435 (2006.01)* *A61K31/495 (2006.01)*
A61K31/40 (2006.01) *A61K31/41 (2006.01)*
A61K31/16 (2006.01) *A61K31/075 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/09/29 世界智慧財產權組織 PCT/CN2022/122654
2023/02/24 世界智慧財產權組織 PCT/CN2023/078150
2023/08/11 世界智慧財產權組織 PCT/CN2023/112540

(71)申請人：香港商英矽智能科技知識產權有限公司 (香港地區) INSILICO MEDICINE IP LIMITED (HK)
香港

(72)發明人：丁曉 DING, XIAO (CN) ；劉金鑫 LIU, JINXIN (CN) ；任峰 REN, FENG (CN) ；萬劍飛 WAN, JIANFEI (CN) ；朱未 ZHU, WEI (CN)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹；許文亭

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：86 項 圖式數：0 共 238 頁

(54)名稱

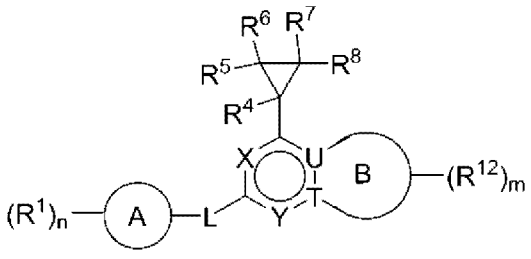
TEAD 抑制劑及其使用方法

(57)摘要

本發明提供用於調節或抑制 TEAD 之化合物及方法。本文進一步提供包含 TEAD 抑制劑之醫藥組合物，及使用該等 TEAD 抑制劑或該等醫藥組合物治療之方法。

The disclosure provides for compounds and methods for modulating or inhibiting TEAD. Further provided herein are pharmaceutical compositions comprising the TEAD inhibitors and methods of treatment using the TEAD inhibitors or the pharmaceutical compositions.

特徵化學式：



式(I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

TEAD抑制劑及其使用方法

【英文發明名稱】

TEAD INHIBITORS AND METHODS OF USES THEREOF

【中文】

本發明提供用於調節或抑制TEAD之化合物及方法。本文進一步提供包含TEAD抑制劑之醫藥組合物，及使用該等TEAD抑制劑或該等醫藥組合物治療之方法。

【英文】

The disclosure provides for compounds and methods for modulating or inhibiting TEAD. Further provided herein are pharmaceutical compositions comprising the TEAD inhibitors and methods of treatment using the TEAD inhibitors or the pharmaceutical compositions.

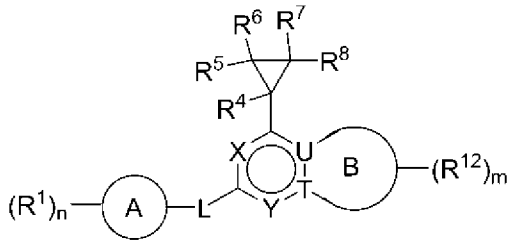
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

TEAD抑制劑及其使用方法

【英文發明名稱】

TEAD INHIBITORS AND METHODS OF USES THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 Hippo路徑為調節細胞增殖及細胞死亡且決定器官尺寸之信號傳導路徑。咸信該路徑在哺乳動物中發揮著腫瘤抑制因子之作用，且在人類癌症中常常偵測到該路徑之失調。該路徑涉及到及/或可調節幹細胞及祖細胞之自體更新及分化。另外，Hippo路徑可涉及傷口癒合及組織再生。此外，咸信由於Hippo路徑與諸如Wnt、Notch、Hedgehog及MAPK/ERK之其他信號傳導路徑串擾，其可能影響多種生物學事件，且其功能障礙可能涉及除癌症外之許多人類疾病。

Hippo信號傳導路徑自果蠅至哺乳動物為保守的。該路徑之核心係由一連串激酶組成(Hippo-MST1-2位於Lats 1-2及NDRI-2上游)，引起兩種轉錄共活化因子，亦即YAP (Yes相關蛋白)及TAZ之磷酸化。

【0002】 因為Hippo信號傳導路徑為動物發育、器官尺寸控制及幹細胞調節之調節因子，所以其已牽涉到癌症發展。在活體外，YAP或TAZ在乳腺上皮細胞中之過度表現經由兩種蛋白質與TEAD轉錄因子家族之相互作用而誘導細胞轉型。YAP/TAZ轉錄活性增加誘導諸如上皮細胞-間葉細胞轉變之致癌特性，且亦顯示其賦予乳癌細胞幹細胞特性。在活體內，在小鼠肝臟中，YAP之過度表現或其上游調節因子MST1-2之基因剔除觸

發肝細胞癌之發展。此外，當腫瘤抑制因子NF2在小鼠肝臟中不活化時，肝細胞癌之發展可藉由YAP之輔助不活化完全阻斷。

【0003】 咸信，Hippo腫瘤抑制因子路徑之失調為廣泛範圍之惡性病之發展中的主要事件，該等惡性病為諸如肺癌、乳癌、頭頸癌、結腸癌、卵巢癌、肝癌、腦癌、前列腺癌、間皮瘤、肉瘤及白血病。

【0004】 哺乳動物Hippo路徑之核心組分中之兩者為Lats1及Lats2，其為與果蠅Warts (Wts)同源之核Dbf2相關(NDR)家族蛋白激酶。Lats1/2蛋白藉由與果蠅Mats同源之骨架蛋白Mob1A/B (Mps一結合子激酶活化因子樣1A及1B)締合而活化。Lats1/2蛋白亦藉由經與果蠅Hippo同源之STE20家族蛋白激酶Mst1及Mst2磷酸化而活化。Lats1/2激酶使與果蠅Yorkie同源之下游效應子YAP (Yes相關蛋白)及TAZ (具有PDZ結合模體之轉錄共活化因子；WWTR1)磷酸化。Lats1/2磷酸化YAP及TAZ係Hippo信號傳導路徑內之關鍵事件。Lats1/2在多個位點磷酸化YAP，但Ser127之磷酸化對於YAP抑制十分關鍵。YAP之磷酸化產生14-3-3家族蛋白之蛋白質結合模體，其在結合14-3-3蛋白時致使YAP保留及/或隔離於細胞質中。同樣地，Lats1/2在多個位點磷酸化TAZ，但Ser89之磷酸化對於TAZ抑制十分關鍵。TAZ之磷酸化致使TAZ保留及/或隔離於細胞質中。另外，咸信YAP及TAZ之磷酸化藉由活化藉由YAP或TAZ泛素化催化之磷酸化依賴性降解而使此等蛋白質不穩定。因此，當Hippo路徑係「開啟」時，YAP及/或TAZ發生磷酸化，無活性且隔離於細胞質中；相比之下，當Hippo路徑係「關閉」時，YAP及/或TAZ非磷酸化，具有活性且一般見於細胞核中。

【0005】 非磷酸化之活化YAP易位於細胞核中，在細胞核中其主要

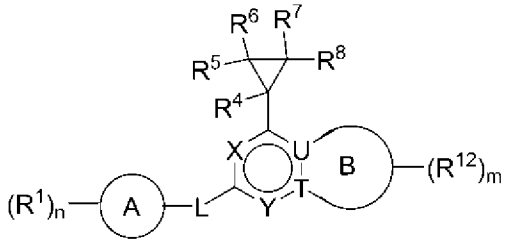
目標轉錄因子為含有TEAD域之家族的四種蛋白質(TEAD1至TEAD4，統稱為「TEAD」)。已顯示YAP以及TEAD（或其他轉錄因子，諸如Smad1、RUNX、ErbB4及p73)一起誘導多種基因之表現，該等基因包括結締組織生長因子(CTGF)、Gli2、Birc5、Birc2、纖維母細胞生長因子1(FGF1)及雙調蛋白(AREG)。如同YAP，非磷酸化TAZ易位於細胞核中，在細胞核中其與諸如過氧化體增殖物活化受體γ (PPARγ)、甲狀腺轉錄因子-1 (TTF-1)、Pax3、TBX5、RUNX、TEAD1及Smad2/3/4之多個DNA結合轉錄因子相互作用。許多由YAP/TAZ-轉錄因子複合物活化之基因介導細胞存活及增殖。因此，在一些條件下，YAP及/或TAZ充當致癌基因且Hippo路徑充當腫瘤抑制因子。

【0006】 因此，經由抑制TEAD對Hippo級聯進行藥理學靶向將為用於治療具有此路徑之功能變化的癌症的有價值的方法。

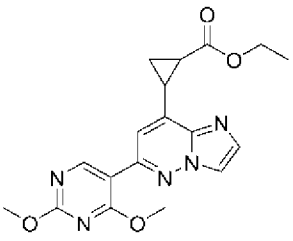
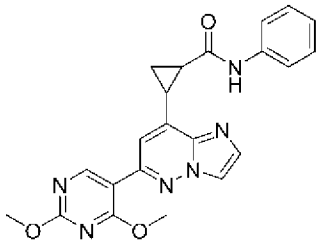
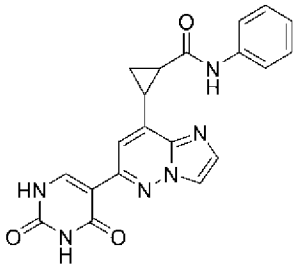
【發明內容】

【0007】 本文揭示作為TEAD抑制劑之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【0008】 本文揭示一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物：



依本文所描述之式(I)；

其限制條件為該化合物不為、或。

【0009】 本文亦揭示一種醫藥組合物，其包含本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，以及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0010】 一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量的本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【0011】 在治療癌症之方法的一些實施例中，癌症為間皮瘤。在治療癌症之方法的一些實施例中，癌症為NF2缺陷型間皮瘤。

【0012】 在治療癌症之方法的一些實施例中，癌症為上皮樣血管內皮瘤。

【0013】 在治療癌症之方法的一些實施例中，癌症為實體腫瘤。

【0014】 在治療癌症之方法的一些實施例中，實體腫瘤具有NF2突變、LATS1突變、LATS2突變或其任何組合。在治療癌症之方法的一些實施例中，實體腫瘤具有NF2突變。在治療癌症之方法的一些實施例中，實體腫瘤具有LATS1突變。在治療癌症之方法的一些實施例中，實體腫瘤具有LATS2突變。在治療癌症之方法的一些實施例中，實體腫瘤具有YAP1/TAZ基因融合。

【實施方式】

交叉引用

【0015】本專利申請案主張2022年9月29日申請之國際申請案第PCT/CN2022/122654號；2023年2月24日申請之國際申請案第PCT/CN2023/078150號；及2023年8月11日申請之國際申請案第PCT/CN2023/112540號的權益；該等申請案以全文引用之方式併入本文中。

參考文獻併入

【0016】本說明書中所提及之所有出版物、專利及專利申請案均以引用之方式併入本文中，其引用之程度就如同特定且個別地指示各個別出版物、專利或專利申請案以引用之方式併入一般。

定義

【0017】在以下描述中，闡述某些特定細節以提供對各種實施例之透徹理解。然而，熟習此項技術者應理解，可在無此等細節之情況下實踐本發明。在其他情況下，未展示或詳細描述熟知結構以避免不必要地混淆實施例之描述。除非上下文另有要求，否則在本說明書及隨後申請專利範圍中，字組「包含(comprise)」及其變化形式(諸如「包含(comprises)及包含(comprising)」)應視為開放的包涵性含義，亦即視為「包括但不限於」。此外，本文中所提供之標題僅係為方便起見，且不解釋所主張本發明之範疇或含義。

【0018】本說明書中提及「一些實施例(some embodiments)」或「一實施例(an embodiment)」意謂結合實施例所描述之具體特點、結構或特徵包括於至少一個實施例中。因此，貫穿本說明書在不同位置中出現之片語「在一個實施例中」或「在一實施例中」未必皆指代同一實施例。

另外，可在一或多個實施例中以任何適合的方式組合特定特點、結構或特徵。此外，除非上下文另外明確指定，否則依本說明書及所附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個指示物。亦應注意，除非內容另外明確指定，否則術語「或」通常以其包括「及/或」之含義而採用。

【0019】 除非另外指示，否則依本文所用，下文術語具有以下含義：

【0020】 「側氧基」係指=O。

【0021】 「羧基」係指-COOH。

【0022】 「氰基」係指-CN。

【0023】 「烷基」係指具有一至約十個碳原子，更佳一至六個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴單價基團。實例包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、新戊基、三級戊基及己基，以及較長烷基，諸如庚基、辛基及其類似基團。不論其何時出現在本文中，諸如「C_1-C_6烷基」或「C_{1-6}烷基」之數值範圍意謂烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，但本發明之定義亦涵蓋其中未指定數值範圍之術語「烷基」之存在。在一些實施例中，烷基為C_{1-10}烷基。在一些實施例中，烷基為C_{1-6}烷基。在一些實施例中，烷基為C_{1-5}烷基。在一些實施例中，烷基為C_{1-4}烷基。在一

些實施例中，烷基為C_{1-3}烷基。除非本說明書中另外具體說明，否則烷基可視情況經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，烷基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、$-NH_2$或$-NO_2$取代。在一些實施例中，烷基視情況經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，烷基視情況經鹵素取代。

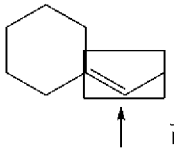
【0024】「烯基」係指具有一或多個碳-碳雙鍵且具有二至約十個碳原子，更佳二至約六個碳原子之直鏈或分支鏈烴單價基團。基團可繞一或多個雙鍵呈順式或反式構形，且應理解為包括兩種異構物。實例包括但不限於乙烯基($-CH=CH_2$)、1-丙烯基($-CH_2CH=CH_2$)、異丙烯基[$-C(CH_3)=CH_2$]、丁烯基、1,3-丁二烯基及其類似基團。不論其何時出現在本文中時，諸如「C_2-C_6烯基」或「C_{2-6}烯基」之數值範圍意謂烯基可由2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，但本發明定義亦涵蓋其中未指定數值範圍之術語「烯基」之存在。除非本說明書中另外具體說明，否則烯基可視情況例如經側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，烯基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、$-NH_2$或$-NO_2$取代。在一些實施例中，烯基視情況經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，烯基視情況經鹵素取代。

【0025】「炔基」係指具有一或多個碳-碳三鍵且具有二至約十個碳原子，更佳二至約六個碳原子之直鏈或分支鏈烴單價基團。實例包括但不

限於乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基及其類似基團。不論其何時出現在本文中時，諸如「C_2-C_6炔基」或「C_{2-6}炔基」之數值範圍意謂炔基可由2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，但本發明定義亦涵蓋其中未指定數值範圍之術語「炔基」之存在。除非本說明書中另外具體說明，否則炔基可視情況經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，炔基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些實施例中，炔基視情況經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，炔基視情況經鹵素取代。

【0026】「伸烷基」係指直鏈或支鏈二價烴鏈。除非本說明書中另外具體說明，否則伸烷基可視情況經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，伸烷基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些實施例中，伸烷基視情況經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，伸烷基視情況經鹵素取代。

【0027】「亞烷基」為經由末端二價碳連接之依上文所定義之烯基。舉例而言，在以下化合物中：



亞烷基由藉由箭頭指示之方框包圍。

【0028】「烷氧基」係指式-O烷基之基團，其中烷基係依上文所定義。除非本說明書中另外具體說明，否則烷氧基可視情況經例如側氧基、

鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，烷氧基視情況經鹵素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些實施例中，烷氧基視情況經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，烷氧基視情況經鹵素取代。

【0029】「芳基」係指衍生自烴環系統的基團，其包含6至30個碳原子及至少一個芳環。芳基可為單環、雙環、三環或四環環系統，其可包括稠合(當與環烷基或雜環烷基環稠合時，芳基經由芳環原子鍵結)或橋聯環系統。在一些實施例中，芳基為6至10員芳基。在一些實施例中，芳基為6員芳基(苯基)。芳基包括但不限於衍生自以下之烴環系統的芳基：伸蒽基、伸萘基、伸菲基、蒽、蔥、苯、屈、丙二烯合茀、茀、as-二環戊二烯并苯(as-indacene)、s-二環戊二烯并苯、茚烷、茚、萘、苊、菲、七曜烯(pleiadene)、芘及聯伸三苯。除非本說明書中另外具體說明，否則芳基可視情況例如經鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，芳基視情況經鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些實施例中，芳基視情況經鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，芳基視情況經鹵素取代。

【0030】「環烷基」係指部分或完全飽和的單環或多環碳環，其可包括稠合(當與芳基或雜芳基環稠合時，環烷基經由非芳環原子鍵結)、螺接或橋聯環系統。在一些實施例中，環烷基為完全飽和的。代表性環烷基包括但不限於具有三至十五個碳原子(例如C_3-C_{15}完全飽和環烷基或C_3-C_{15}

環烯基)、三至十個碳原子(例如C_3-C_{10}完全飽和環烷基或C_3-C_{10}環烯基)、三至八個碳原子(例如C_3-C_8完全飽和環烷基或C_3-C_8環烯基)、三至六個碳原子(例如C_3-C_6完全飽和環烷基或C_3-C_6環烯基)、三至五個碳原子(例如C_3-C_5完全飽和環烷基或C_3-C_5環烯基)或三至四個碳原子(例如C_3-C_4完全飽和環烷基或C_3-C_4環烯基)之環烷基。在一些實施例中，環烷基為3至10員完全飽和環烷基或3至10員環烯基。在一些實施例中，環烷基為3至6員完全飽和環烷基或3至6員環烯基。在一些實施例中，環烷基為5至6員完全飽和環烷基或5至6員環烯基。單環環烷基包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基以及環辛基。多環環烷基包括例如金剛烷基、降莰基(norbornyl)、十氫萘基、雙環[3.3.0]辛烷、雙環[4.3.0]壬烷、順式十氫萘、反式十氫萘、雙環[2.1.1]己烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[3.2.2]壬烷及雙環[3.3.2]癸烷以及7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚基。部分飽和環烷基包括例如環戊烯基、環己烯基、環庚烯基以及環辛烯基。除非本說明書中另外具體說明，否則環烷基視情況例如經側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，環烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、$-CF_3$、-OH、-OMe、$-NH_2$或$-NO_2$取代。在一些實施例中，環烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、$-CF_3$、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，環烷基視情況經鹵素取代。

【0031】「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘。在一些實施例中，鹵素為氟或氯。在一些實施例中，鹵素為氟。

【0032】「鹵烷基」係指經依上文所定義之一或多個鹵基取代的依

上文所定義之烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基及其類似基團。

【0033】「羥烷基」係指經一或多個羥基取代的依上文所定義之烷基。在一些實施例中，烷基經一個羥基取代。在一些實施例中，烷基經一個、兩個或三個羥基取代。羥烷基包括例如羥甲基、羥乙基、羥丙基、羥丁基或羥戊基。在一些實施例中，羥烷基為羥甲基。

【0034】「胺烷基」係指經一或多個胺取代的依上文所定義之烷基。在一些實施例中，烷基經一個胺取代。在一些實施例中，烷基經一個、兩個或三個胺取代。胺烷基包括例如胺甲基、胺乙基、胺丙基、胺丁基或胺戊基。在一些實施例中，胺烷基為胺甲基。

【0035】「雜烷基」係指其中烷基之一或多個骨架原子選自除碳以外之例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫、磷或其組合之原子的烷基。雜烷基在雜烷基之碳原子處連接至分子之其餘部分。在一個態樣中，雜烷基為C_1-C_6雜烷基，其中雜烷基包含1至6個碳原子及一或多個除碳以外之原子，例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫、磷或其組合，其中雜烷基在雜烷基之碳原子處連接至分子之其餘部分。該雜烷基之實例為例如 $-CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$、$-CH(CH_3)OCH_3$、$-CH_2NHCH_3$、$-CH_2N(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2NHCH_3$ 或 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$。除非本說明書中另外具體說明，否則雜烷基視情況例如經以下取代：側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及類似基團。在一些實施例中，雜烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-

CF_3、-OH、-OMe、$-NH_2$或$-NO_2$取代。在一些實施例中，雜烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、$-CF_3$、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，雜烷基視情況經鹵素取代。

【0036】「雜環烷基」係指包含2至23個碳原子及一至8個選自由氮、氧、磷、矽及硫組成之群的雜原子的3至24員部分或完全飽和環基團。在一些實施例中，雜環烷基為完全飽和的。在一些實施例中，雜環烷基包含一至三個選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子。在一些實施例中，雜環烷基包含一至三個選自由氮及氧組成之群的雜原子。在一些實施例中，雜環烷基包含一至三個氮。在一些實施例中，雜環烷基包含一或兩個氮。在一些實施例中，雜環烷基包含一個氮。在一些實施例中，雜環烷基包含一個氮及一個氧。除非本說明書中另外具體說明，否則雜環烷基可為單環、雙環、三環或四環環系統，其可包括稠合(當與芳基或雜芳基環稠合時，雜環烷基經由非芳環原子鍵結)、螺接或橋聯環系統；且雜環烷基中之氮、碳或硫原子可視情況經氧化；氮原子可視情況經四級銨化。代表性雜環烷基包括但不限於具有二至十五個碳原子(例如C_2-C_{15}完全飽和雜環烷基或C_2-C_{15}雜環烯基)、二至十個碳原子(例如C_2-C_{10}完全飽和雜環烷基或C_2-C_{10}雜環烯基)、二至八個碳原子(例如C_2-C_8完全飽和雜環烷基或C_2-C_8雜環烯基)、二至七個碳原子(例如C_2-C_7完全飽和雜環烷基或C_2-C_7雜環烯基)、二至六個碳原子(例如C_2-C_6完全飽和雜環烷基或C_2-C_6雜環烯基)、二至五個碳原子(例如C_2-C_5完全飽和雜環烷基或C_2-C_5雜環烯基)或二至四個碳原子(例如C_2-C_4完全飽和雜環烷基或C_2-C_4雜環烯基)之雜環烷基。此類雜環烷基之實例包括但不限於氮雜環丙烷基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、二氧雜環戊烷基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪

唑啉基、咪唑啶基、異噻唑啶基、異噁唑啶基、味啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-側氧基哌啡基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啶基、噁唑啶基、哌啶基、哌啡基、4-哌啶酮基、吡咯啶基、吡唑啶基、哽啶基、噻唑啶基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫哌喃基、硫代味啉基、噻味啉基、1-側氧基-硫代味啉基、1,1-二側氧基-硫代味啉基、1,3-二氫異苯并呋喃-1-基、3-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-1-基、甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基及2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基。術語雜環烷基亦包括碳水化合物之所有環形式，包括但不限於單醣、雙醣及寡醣。在一些實施例中，雜環烷基在環中具有2至10個碳。應瞭解，當提及雜環烷基中之碳原子數時，雜環烷基中之碳原子數與構成雜環烷基之原子(亦即，雜環烷基環之骨架原子)的總數(包括雜原子)不相同。在一些實施例中，雜環烷基為3至8員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為3至7員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為3至6員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為4至6員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為5至6員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為3至8員雜環烯基。在一些實施例中，雜環烷基為3至7員雜環烯基。在一些實施例中，雜環烷基為3至6員雜環烯基。在一些實施例中，雜環烷基為4至6員雜環烯基。在一些實施例中，雜環烷基為5至6員雜環烯基。除非本說明書中另外具體說明，否則雜環烷基可視情況依下文所描述，例如經側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，雜環烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、$-CF_3$、-OH、-OMe、$-NH_2$或$-NO_2$取代。在一些實施例中，雜環烷基視情況經鹵素、甲

基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，雜環烷基視情況經鹵素取代。

【0037】「雜芳基」係指包含一至十三個碳原子、一至六個選自由氮、氧、磷及硫組成之群的雜原子及至少一個芳環的5員至14員環系統基團。在一些實施例中，雜芳基包含一至三個選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子。在一些實施例中，雜芳基包含一至三個選自由氮及氧組成之群的雜原子。在一些實施例中，雜芳基包含一至三個氮。在一些實施例中，雜芳基包含一或兩個氮。在一些實施例中，雜芳基包含一個氮。雜芳基可為單環、雙環、三環或四環環系統，其可包括稠合(當與環烷基或雜環烷基環稠合時，雜芳基經由芳環原子鍵結)或橋聯環系統；且雜芳基中之氮、碳或硫原子可視情況經氧化；氮原子可視情況經四級銨化。在一些實施例中，雜芳基為5至10員雜芳基。在一些實施例中，雜芳基為5至6員雜芳基。在一些實施例中，雜芳基為6員雜芳基。在一些實施例中，雜芳基為5員雜芳基。實例包括但不限於氮雜卓基(azepinyl)、吖啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二噁呯基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧雜環己烯基、苯并哌喃基、苯并哌喃酮基、苯并噻吩基(benzothienyl/benzothiophenyl)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、啐啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、異噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、異吲哚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、異喹啉基、吲哚吩基、異噁唑基、嗪啶基、噁二唑基、2-側氧基氮雜卓基、噁唑基、環氧乙烷基、1-氧代吡啶基、1-氧代嘧啶基、1-氧代吡

咁基、1-氧代嗒咁基、1-苯基-1H-吡咯基、啡咁基、啡噻咁基、啡噁咁基、呔咁基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡咁基、嘧啶基、嗒咁基、喹唑啉基、喹喏啉基、喹啉基、哂啶基、異喹啉基、四氫喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三咁基及噻吩基(thiophenyl) (亦即，噻吩基(thienyl))。除非本說明書中另外具體說明，否則雜芳基可視情況經例如鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，雜芳基視情況經鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些實施例中，雜芳基視情況經鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，雜芳基視情況經鹵素取代。

【0038】 術語「視情況選用之」或「視情況」意謂隨後所描述之事件或情形可發生或可不發生，且該描述包括其中該事件或情形發生之情況及其中該事件或情形不發生之情況。舉例而言，「視情況經取代之烷基」意謂依上文所定義之「烷基」或「經取代之烷基」。此外，視情況經取代之基團可未經取代(例如-CH_2CH_3)、經完全取代(例如-CF_2CF_3)、經單取代(例如-CH_2CH_2F)或以介於經完全取代與經單取代之間的任何程度取代(例如，-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-CF_2CH_3、-$CFHCHF_2$等)。熟習此項技術者應瞭解，對於含有一或多個取代基之任何基團，此類基團不意欲引入空間上不切實際及/或合成上不可行之任何取代或取代模式。因此，所描述之任何取代基通常應理解為具有約1,000道爾頓，且更典型地，至多約500道爾頓之最大分子量。

【0039】 術語「一或多」在提及視情況選用之取代基時意謂該主題

基團視情況經一個、兩個、三個、四個或更多個取代基取代。在一些實施例中，主題基團視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代。在一些實施例中，主題基團視情況經一個、兩個或三個取代基取代。在一些實施例中，主題基團視情況經一或兩個取代基取代。在一些實施例中，主題基團視情況經一個取代基取代。在一些實施例中，主題基團視情況經兩個取代基取代。

【0040】「有效量」或「治療有效量」係指作為單次劑量或作為一系列劑量之一部分向哺乳動物個體投與之化合物的量，該量有效地產生所需治療效應。

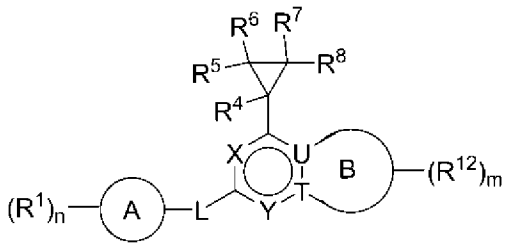
【0041】依本文所用，術語「治療(treat)」、「治療(treating)」或「治療(treatment)」包括緩解、緩和或改善疾病或病狀之至少一種症狀；預防額外症狀；抑制疾病或病狀，例如遏制疾病或病狀之發展；減輕疾病或病狀；使疾病或病狀消退；減輕疾病或病狀所引起之病狀；或使疾病或病狀之症狀停止。

【0042】依本文所用，「與TEAD相關之疾病或病症」或替代地，「TEAD介導之疾病或病症」意謂其中已知或懷疑TEAD或其突變體起作用之任何疾病或其他有害病狀。

化合物

【0043】本文描述適用於治療與TEAD相關之疾病或病症的化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【0044】本文揭示一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物：



式(I)，

其中：

X為-N-或-CR^X-；

R^X為氫、鹵素、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

Y為-N-、-CR^Y-或-C(=O)-；

R^Y為氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

環A為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各R^1獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SF_5、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-N=S(=O)$(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)$(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷

基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{1a}取代；

或同一原子上之兩個R^1一起形成側氧基；

各R^{1a}獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SF_5、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-$S(=O)(=NR^b)R^b$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$N=S(=O)(R^b)_2$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$P(=O)(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{1a}一起形成側氧基；

n為0、1、2、3或4；

L為不存在、-O-、-S-、-NR^2-、-$C(R^3)_2$-、-$C(R^3)_2$-$C(R^3)_2$-、-$C(R^3)$=$C(R^3)$-、、-$C(R^3)_2O$-、-$OC(R^3)_2$-、-$C(R^3)_2S$-、-$SC(R^3)_2$-、-$C(R^3)_2NR^2$-或-$NR^2C(R^3)_2$-；

R^2為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代；

各R^3獨立地為氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、

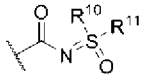
C_2-C_6炔基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一碳上之兩個R^3一起形成側氧基；

或同一碳上之兩個R^3一起形成環烷基或雜環烷基；其各自視情況經一或多個R取代；

或不同碳上之兩個R^3一起形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其各自視情況經一或多個R取代；

R^4、R^5、R^6及R^7各自獨立地為氫、鹵素或C_1-C_6烷基；

R^8為-C(=O)OR^9、-C(=O)$NR^{10}R^{11}$、-C(=O)R^9、-S(=O)$_2NR^{10}R^{11}$、、-S(=O)$_2R^9$、-S(=O)R^9、-P(=O)(OR^{10})(OR^{11})或-B(OR^{10})(OR^{11})；

R^9為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{9a}取代；

各R^{9a}獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SF_5、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-N=S(=O)(R^b)$_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-P(=O)(R^b)$_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷

基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{9a}一起形成側氧基；

R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫、-CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{10a}取代；

或R^{10}及R^{11}與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R^{10b}取代之雜環烷基；

各R^{10a}獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-SF_5$、-SH、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-S(=O)(=NR^b)R^b$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-N=S(=O)(R^b)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、$-P(=O)(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{10a}一起形成側氧基；

各R^{10b}獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-SF_5$、-SH、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-S(=O)(=NR^b)R^b$、$-NR^cR^d$、-

$NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-N=S(=O)(R^b)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、$-P(=O)(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{10b}一起形成側氧基；

U為-C-或-N-；

T為-C-或-N-；

其限制條件為U及T不均為-N-；且其限制條件為，當環B為苯基或6員雜芳基時，U及T均為-C-；

環B為苯基、5員或6員雜芳基、5員或6員雜環烷基或C_5-C_7環烷基；

各R^{12}獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-SF_5$、-SH、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-S(=O)(=NR^b)R^b$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-N=S(=O)(R^b)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、$-P(=O)(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{12}一起形成側氧基；

或同一碳上之兩個R^{12}一起形成環烷基或雜環烷基；其各自視情況經

一或多個R取代；

或不同原子上之兩個R^{12}一起形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其各自視情況經一或多個R取代；

m為0、1、2、3、4、5或6；

或一個R^{12}及R^{Y}一起形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其各自視情況經一或多個R取代；

各R^{a}獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

各R^{b}獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

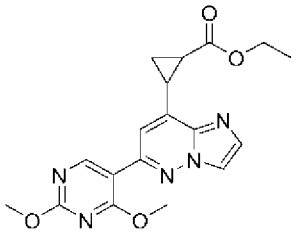
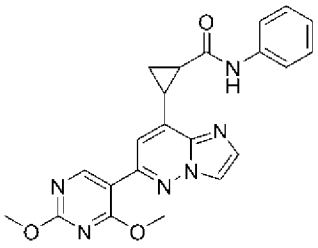
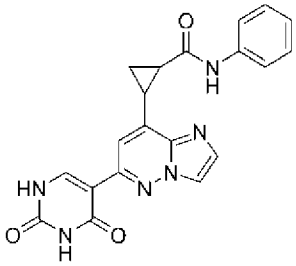
R^{c}及R^{d}各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或R^{c}及R^{d}與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；及

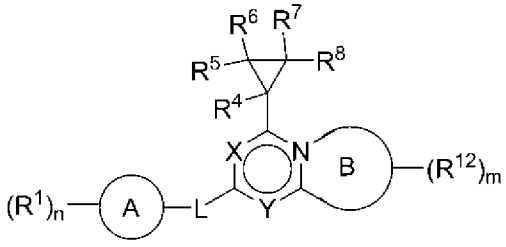
各R獨立地為鹵素、-CN、-OH、-SF_5、-SH、-S(=O)C_1-C_3烷基、-S(=O)$_2$$C_1$-$C_3$烷基、-S(=O)$_2$$NH_2$、-S(=O)$_2NHC_1$-$C_3$烷基、-S(=O)$_2$N($C_1$-$C_3$烷基)$_2$、-S(=O)(=N$C_1$-$C_3$烷基)($C_1$-$C_3$烷基)、-$NH_2$、-NH$C_1$-$C_3$烷基、-N($C_1$-$C_3$烷基)$_2$、-N=S(=O)($C_1$-$C_3$烷基)$_2$、-C(=O)$C_1$-$C_3$烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O$C_1$-$C_3$烷基、-C(=O)$NH_2$、-C(=O)NH$C_1$-$C_3$烷基、-C(=O)N($C_1$-$C_3$烷基)$_2$、-P(=O)($C_1$-$C_3$烷基)$_2$、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$烷氧基、$C_1$-$C_3$鹵烷基、$C_1$-$C_3$鹵烷氧基、$C_1$-$C_3$羥烷基、$C_1$-$C_3$胺烷基、$C_1$-$C_3$雜烷基或$C_3$-$C_6$環烷基；

或同一原子上之兩個R形成側氧基。

【0045】在式(I)化合物之一些實施例中，化合物不為


、

或

。

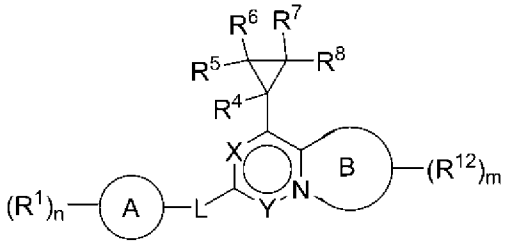
【0046】在式(I)化合物之一些實施例中，化合物具有式(Ia)：



式(Ia)，

其中環B為5員雜芳基或5員雜環烷基。

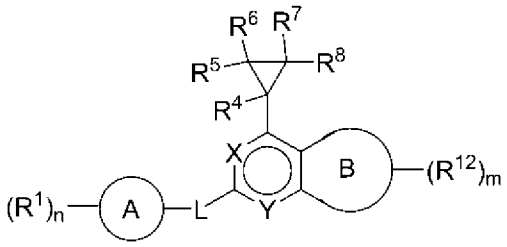
【0047】在式(I)化合物之一些實施例中，化合物具有式(Ib)：



式(Ib)，

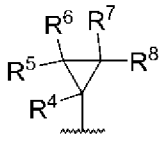
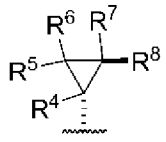
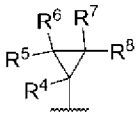
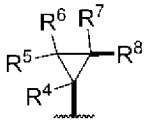
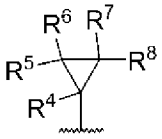
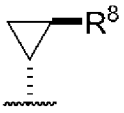
其中環B為5員雜芳基或5員雜環烷基。

【0048】 在式(I)化合物之一些實施例中，化合物具有式(Ic)：



式(Ic)，

其中環B為苯基、5員或6員雜芳基或5員雜環烷基。

【0049】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，為。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，為。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，為。

【0050】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，X為-N-。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，X為-CR^X-。

【0051】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^X為氫、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^X為氫、鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^X為氫、鹵素或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^X為氫或鹵素。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的

一些實施例中，R^X為氫。

【0052】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，Y為-N-或-CR^Y-。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，Y為-N-。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，Y為-CR^Y-。

【0053】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^Y為氫、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^Y為氫、鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^Y為氫、鹵素或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^Y為氫或鹵素。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^Y為氫。

【0054】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，X為-CR^X-且Y為-CR^Y-。在一些實施例中，X為-CH-且Y為-CH-。

【0055】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，L為不存在、-O-、-S-、-NR^2-、-$C(R^3)_2$-、-$C(R^3)_2$-$C(R^3)_2$-、-$C(R^3)$=$C(R^3)$-、-$C(R^3)_2O$-、-$OC(R^3)_2$-、-$C(R^3)_2S$-、-$SC(R^3)_2$-、-$C(R^3)_2NR^2$-或-$NR^2C(R^3)_2$-。

【0056】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，L為不存在、-O-、-$C(R^3)_2$-或-$C(R^3)_2O$-。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，L為不存在、-O-或-$C(R^3)_2$-。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，L為不存在或-O-。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，L為-O-或-$C(R^3)_2O$-。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，L不存在。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，L為-O-。在式

(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，L為-C(R^3)$_2$-。

【0057】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^2為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^2為氫或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^2為氫。

【0058】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^3獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^3獨立地為氫或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^3為氫。

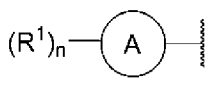
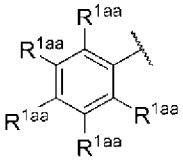
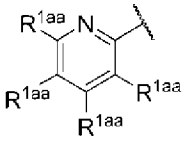
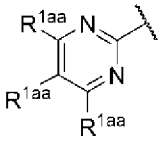
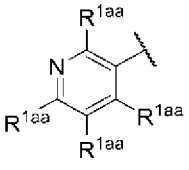
【0059】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，環A為環烷基或雜環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，環A為環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，環A為完全飽和環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，環A為完全飽和C_5-C_6單環烷基、完全飽和C_7-C_{10}螺環烷基或完全飽和C_7-C_{10}橋聯環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，環A為部分飽和環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，環A為部分飽和C_5-C_6環烷基。在式(I)或(a)至(Ic)之化合物的一些實施例中，環A為雜環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，環A為單雜環烷基、稠合雜環烷基、螺雜環烷基或橋聯雜環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，環A為5員或6員單雜環烷基、7員至10員螺雜環烷基或7員至10員橋聯雜環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，環A為芳基或雜芳基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，環A為芳基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，環A為苯基。在式(I)或(Ia)至

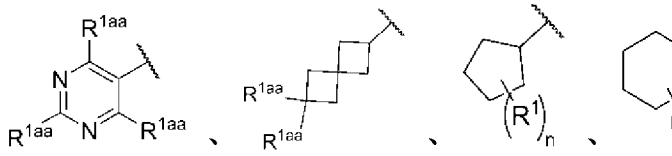
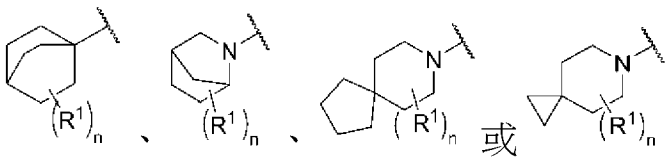
(Ic)之化合物的一些實施例中，環A為雜芳基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，環A為5員或6員雜芳基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，環A為吡啶基或嘧啶基。

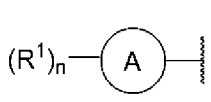
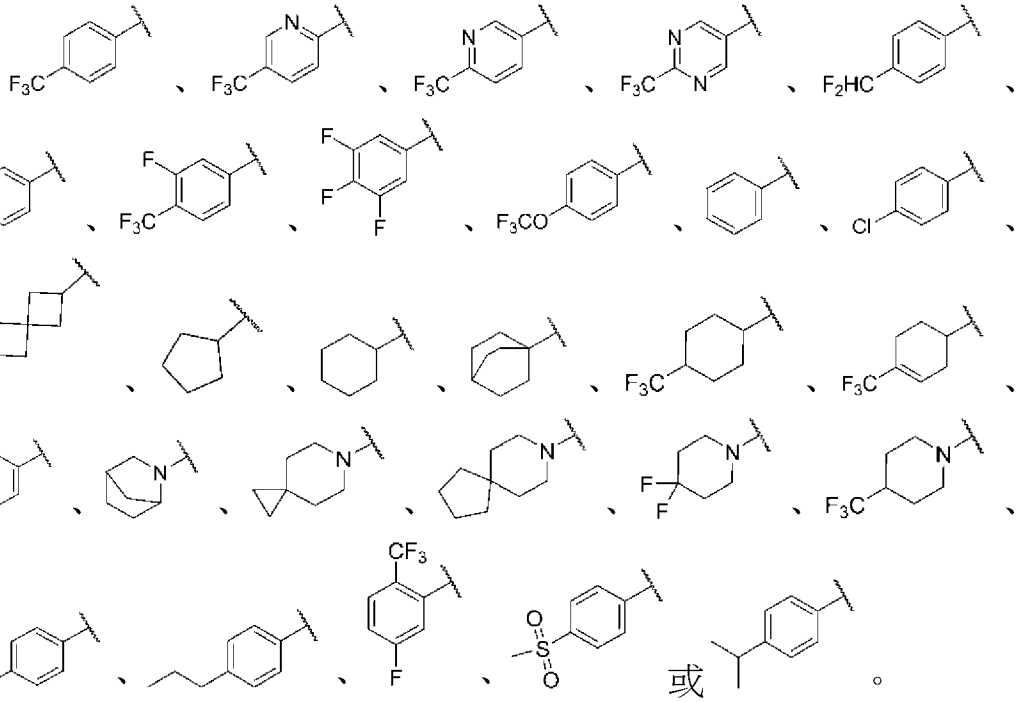
【0060】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^1獨立地為鹵素、-CN、-OH、$-SF_5$、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{1a}取代。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^1獨立地為鹵素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^1獨立地為鹵素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^1獨立地為鹵素、$-OR^a$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^1獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^1獨立地為鹵素或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^1獨立地為C_1-C_6鹵烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^1獨立地為鹵素。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^1獨立地為$-OCF_3$、$-CF_3$、$-CHF_2$、-F、-Cl、$-SF_5$、甲基、乙基、異丙基或正丙基。

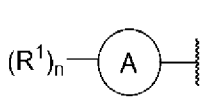
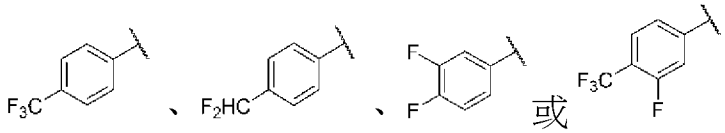
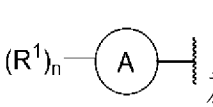
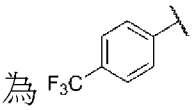
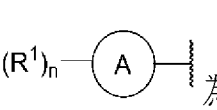
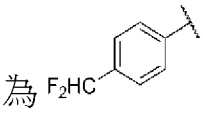
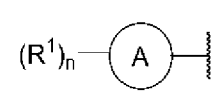
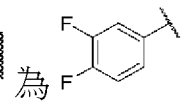
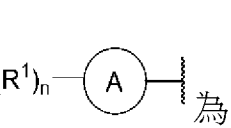
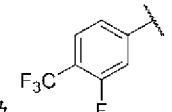
【0061】在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{1a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代；或同一原子上之兩個R^{1a}結合在一起形成側氧基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{1a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{1a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{1a}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

【0062】在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，n為0、1、2或3。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，n為0、1或2。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，n為0或1。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，n為1或2。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，n為0。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，n為1。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，n為2。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，n為3。

【0063】在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，為、、、、



或，各R^{1aa}獨立地為氫或R^1。

【0064】在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，為或。

【0065】在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，為或。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，為。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，為。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，為。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，為。

【0066】在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^4為氫或

C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^4為氫。

【0067】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^5為氫或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^5為氫。

【0068】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^6為氫或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^6為氫。

【0069】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^7為氫或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^7為氫。

【0070】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^4、R^5、R^6及R^7中之各者為氫。

【0071】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^8為-C(=O)OR^9、-C(=O)$NR^{10}R^{11}$、$S(=O)_2NR^{10}R^{11}$、-P(=O)(OR^{10})(OR^{11})或-B(OR^{10})(OR^{11})。

【0072】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^8為-C(=O)OR^9、-C(=O)$NR^{10}R^{11}$或-$S(=O)_2NR^{10}R^{11}$。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^8為-C(=O)OR^9。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^8為-C(=O)$NR^{10}R^{11}$。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^8為-$S(=O)_2NR^{10}R^{11}$。

【0073】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^9為氫、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{9a}取代。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例

中，R^9為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{9a}取代。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^9為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、環烷基、雜環烷基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{9a}取代。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^9為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、環烷基或雜環烷基，其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R^{9a}取代。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^9為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、環烷基或雜環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^9為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^9為氫或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^9為氫。

【0074】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{9a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代；或同一原子上之兩個R^{9a}結合在一起形成側氧基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{9a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。

在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{9a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{9a}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

【0075】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{10a}獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SF_5、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-$S(=O)(=NR^b)R^b$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$N=S(=O)(R^b)_2$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$P(=O)(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。

【0076】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{10a}取代。

【0077】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、

伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{10a}取代。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{10a}取代。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6羥烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫或視情況經一或多個R^{10a}取代之雜環烷基。

【0078】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}為氫且R^{11}為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{10a}取代。

【0079】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}為氫且R^{11}為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、雜環烷基、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{10a}取代。

【0080】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}為氫且R^{11}為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷

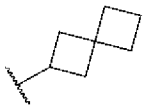
基或雜環烷基，其中各烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R^{10a}取代。

【0081】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}為氫且R^{11}為C_1-C_6烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6雜烷基或雜環烷基，其中各烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R^{10a}取代。

【0082】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}為氫且R^{11}為視情況經一或多個R^{10a}取代之雜環烷基。

【0083】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}為氫且R^{11}為視情況經一或多個R^{10a}取代之單環雜環烷基。

【0084】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}為氫且R^{11}為視情況經一或多個R^{10a}取代之雙環雜環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}為氫且R^{11}為視情況經一或多個R^{10a}取代之稠合雙環雜環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}為氫且R^{11}為視情況經一或多個R^{10a}取代之橋聯雙環雜環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}為氫且R^{11}為視情況經一或多個R^{10a}取代之雙環螺雜環烷基。

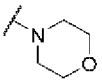
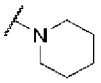
【0085】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}為氫且R^{11}為或，其各自視情況經一或多個R^{10a}取代。

【0086】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{10a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代；或同一原子上之兩個R^{10a}結合在一起形成側

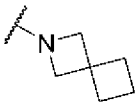
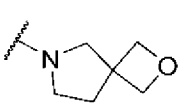
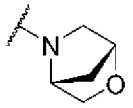
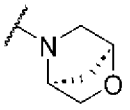
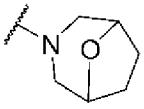
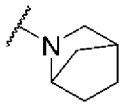
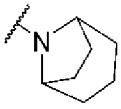
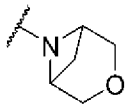
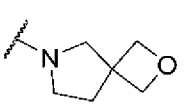
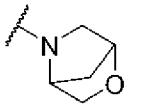
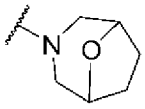
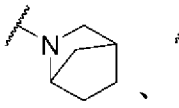
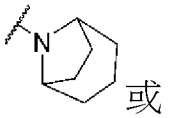
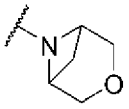
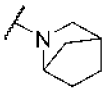
氧基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{10a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{10a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{10a}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{10a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{10a}獨立地為鹵素、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{10a}獨立地為鹵素、-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{10a}獨立地為-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{10a}獨立地為-OH。

【0087】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成視情況經一或多個R^{10b}取代之雜環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成視情況經一或多個(例如一個、兩個或三個) R^{10b}取代之單環雜環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成視情況經一或多個(例如一個、兩個或三個) R^{10b}取代之4員至6員單環雜環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成視情況經一或多個(例如一個、兩個或三個) R^{10b}取代之雙環雜環烷基。在式(I)或(Ia)至

(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成視情況經一或多個(例如一個、兩個或三個) R^{10b}取代之5員至12員雙環雜環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成視情況經一或多個(例如一個、兩個或三個) R^{10b}取代之稠合雙環雜環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成視情況經一或多個(例如一個、兩個或三個) R^{10b}取代之5員至12員稠合雙環雜環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成視情況經一或多個(例如一個、兩個或三個) R^{10b}取代之橋聯雙環雜環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成視情況經一或多個(例如一個、兩個或三個) R^{10b}取代之5員至12員橋聯雙環雜環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成視情況經一或多個(例如一個、兩個或三個) R^{10b}取代之6員至8員橋聯雙環雜環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成視情況經一或多個(例如一個、兩個或三個) R^{10b}取代之雙環螺雜環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成視情況經一或多個(例如一個、兩個或三個) R^{10b}取代之5員至12員雙環螺雜環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成雜環烷基，其中該雜環烷基包含1至2個氮及0至1個氧。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成雜環烷基，其中該雜環烷基包含1個氮。

【0088】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成、、、，其各自視情況經一或多個(例如一個、兩個或三個) R^{10b}取代。

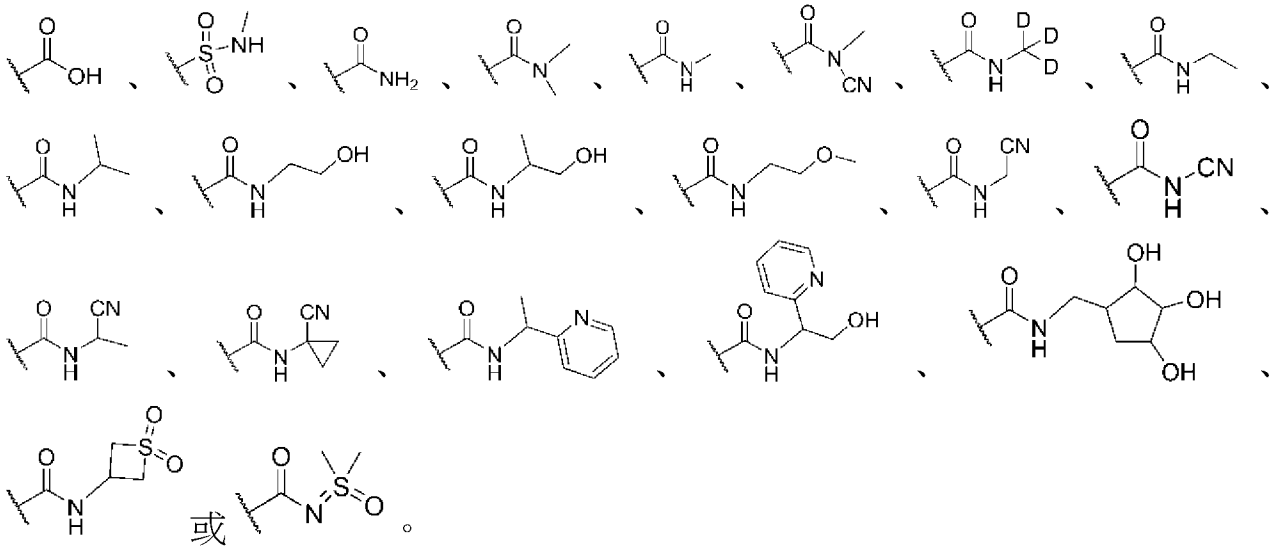
【0089】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成視情況經一或多個(例如一個、兩個或三個) R^{10b}取代之。

【0090】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成、、、、、、或，其各自視情況經一或多個(例如一個、兩個或三個) R^{10b}取代。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成、、、、、或，其各自視情況經一或多個(例如一個、兩個或三個) R^{10b}取代。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成視情況經一或多個(例如一個、兩個或三個) R^{10b}取代之。

【0091】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{10b}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代；或同一原子上之兩個R^{10b}結合在一起形成側氧基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{10b}獨立地為鹵

素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{10b}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{10b}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{10b}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{10b}獨立地為-CN、-OH、-OR^a或-NR^cR^d。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{10b}獨立地為-CN。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{10b}獨立地為-OH。

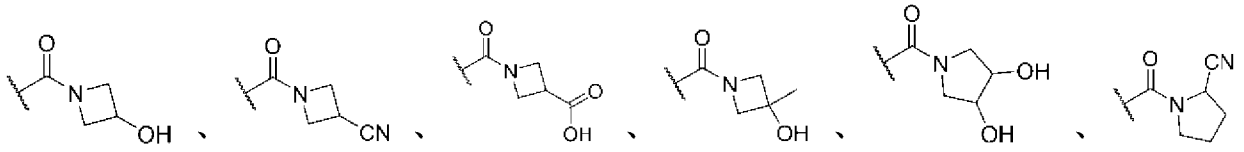
【0092】在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^8為

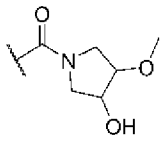
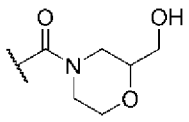
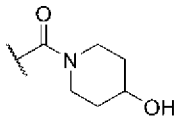
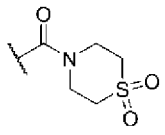
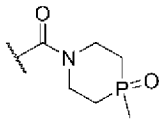


或

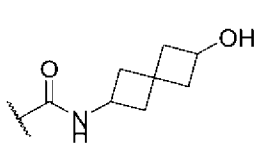
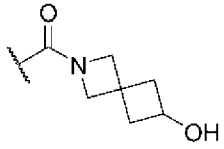
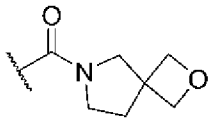
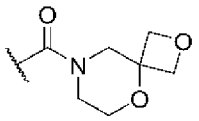
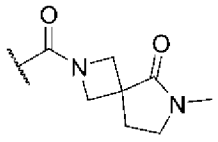
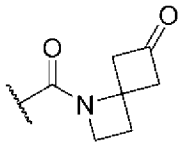
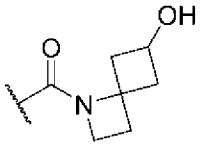
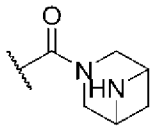
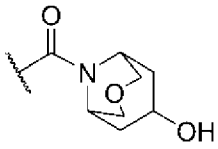
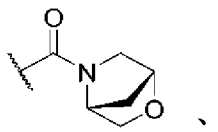
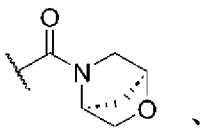
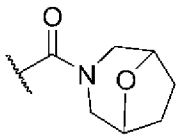
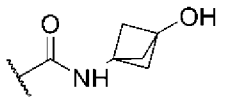
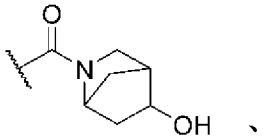
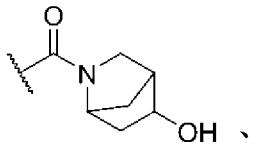
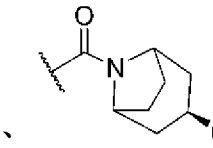
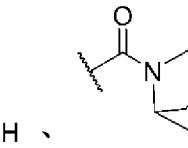
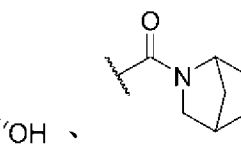
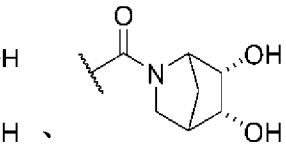
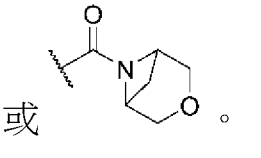
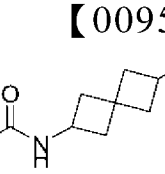
。

【0093】在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^8為

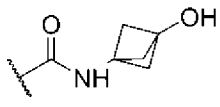


、、、或。

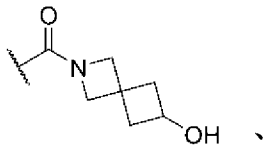
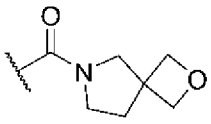
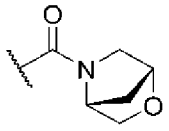
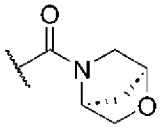
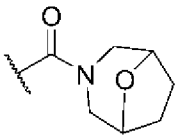
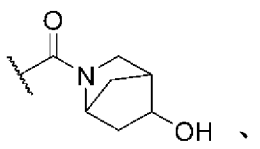
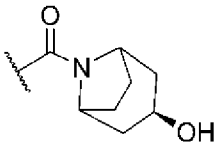
【0094】在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^8為

、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、或。

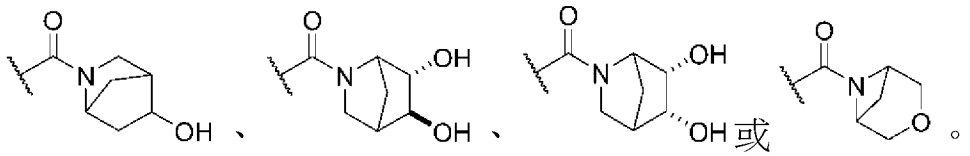
【0095】在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^8為

或。

【0096】在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^8為

、、、、、、、、、、或。

【0097】在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，R^8為



【0098】 在一些實施例中，環B為苯基，且U及T均為-C-。在一些實施例中，環B為6員雜芳基，且U及T均為-C-。

【0099】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，環B為苯基、5員或6員雜芳基或5員雜環烷基。

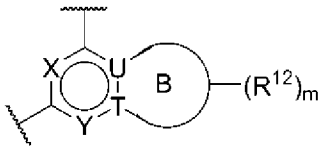
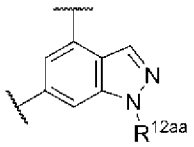
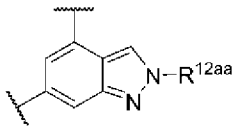
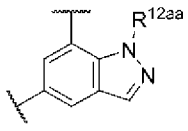
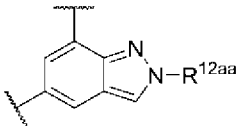
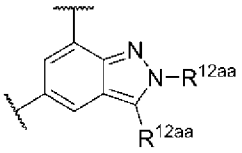
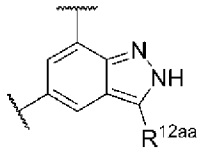
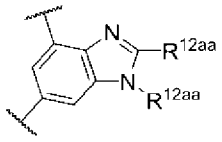
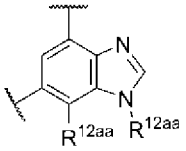
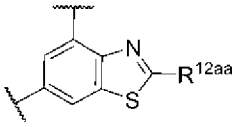
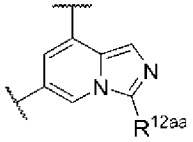
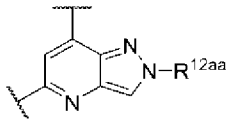
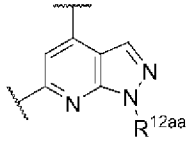
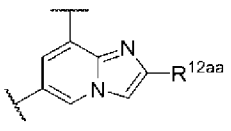
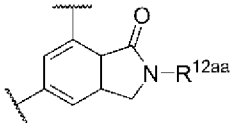
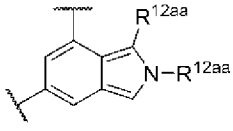
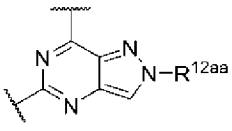
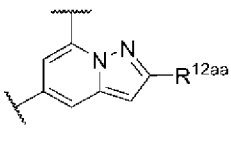
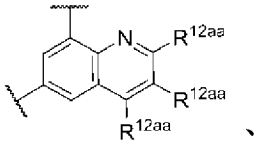
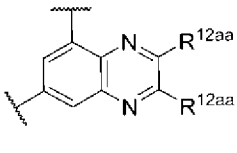
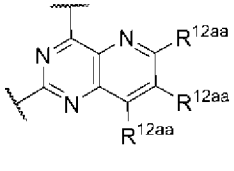
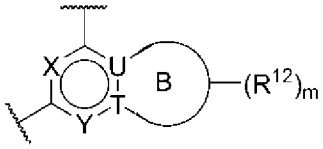
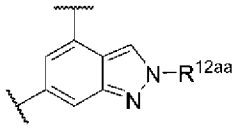
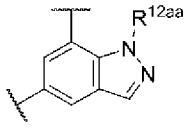
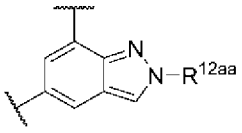
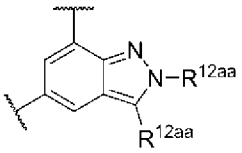
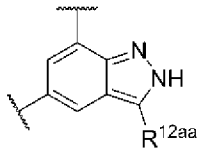
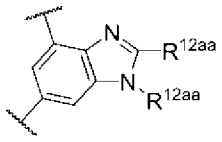
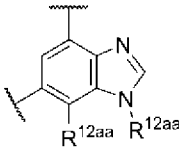
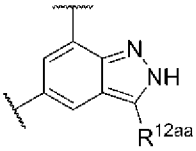
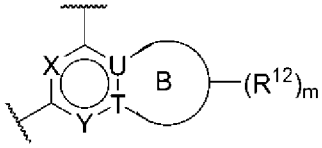
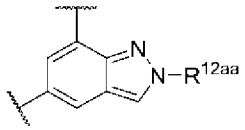
【0100】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，環B為5員雜芳基、6員雜芳基、5員雜環烷基、6員雜環烷基、環戊基或環己基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，環B為5員雜芳基或5員雜環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，環B為苯基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，環B為5員或6員雜芳基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，環B為5員雜芳基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，環B為吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基或三唑基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，環B為咪唑基、吡唑基、噻唑基或噁唑基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，環B為吡唑基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，環B為6員雜芳基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，環B為吡啶基、嘧啶基或吡啡基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，環B為吡啶基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，環B為5員雜環烷基。

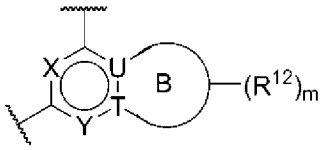
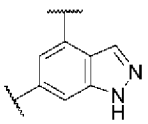
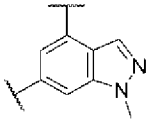
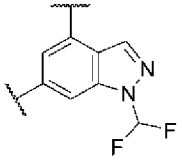
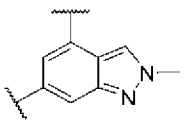
【0101】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{12}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、

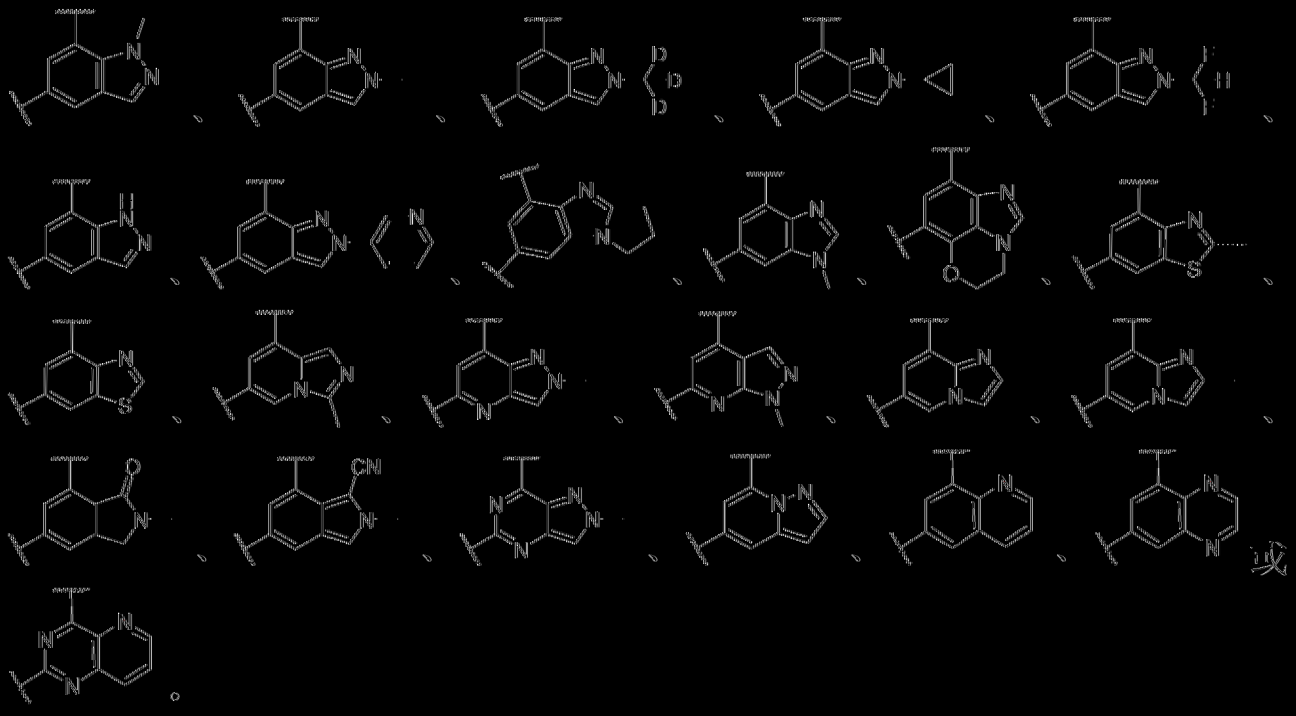
C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{12}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{12}獨立地為鹵素、-CN、-OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、環烷基或雜環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{12}獨立地為苯基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{12}獨立地為5員或6員雜芳基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{12}獨立地為C_3-C_6環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{12}獨立地為5員或6員雜環烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{12}獨立地為-CN、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)或式(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{12}獨立地為C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，各R^{12}獨立地為-CN、甲基、-CHF_2、環丙基或吡啶基。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，甲基為-CD_3。

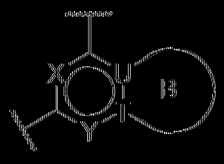
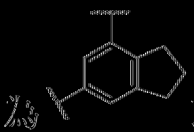
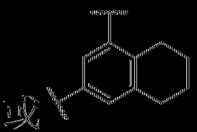
【0102】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，m為0或1。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，m為1或2。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，m為0。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，m為1。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，m為2。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，m為3。

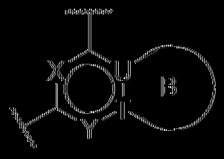
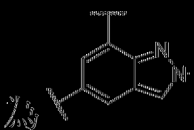
【0103】 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，


為、、、、、、、、、、、、、、、、、、、或，各R^{12aa}獨立地為氫或R^{12}。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，為、、、、、、、、，各R^{12aa}獨立地為氫或R^{12}。在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，為。

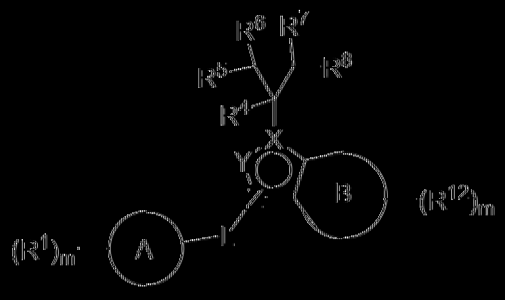
【0104】在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，為、、、、



[0105] 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，為或。

[0106] 在式(I)或(Ia)至(Ic)之化合物的一些實施例中，為。

[0107] 本文亦揭示一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物：



式(II)，

其中：

X為N或C；

Y為-N-或-CR^Y-；

R^Y為氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、甲基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

Z為-N-或-C-；

環A為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各R^1獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SF_5、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-$S(=O)(=NR^b)R^b$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$N=S(=O)(R^b)_2$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$P(=O)(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{1a}取代；

或同一原子上之兩個R^1結合在一起形成側氧基；

各R^{1a}獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SF_5、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-$S(=O)(=NR^b)R^b$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$N=S(=O)(R^b)_2$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$P(=O)(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷

基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{1a}結合在一起形成側氧基；

n為0、1、2、3或4；

L為不存在、-O-、-S-、$-NR^2-$、$-C(R^3)_2-$、$-C(R^3)_2-C(R^3)_2-$、$-C(R^3)=C(R^3)-$、、$-C(R^3)_2O-$、$-OC(R^3)_2-$、$-C(R^3)_2S-$、$-SC(R^3)_2-$、$-C(R^3)_2NR^2-$或$-NR^2C(R^3)_2-$；

R^2為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代；

各R^3獨立地為氫、鹵素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一碳上之兩個R^3結合在一起形成側氧基；

或同一碳上之兩個R^3結合在一起形成環烷基或雜環烷基；其各自視情況經一或多個R取代；

或不同碳上之兩個R^3結合在一起形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其各自視情況經一或多個R取代；

R^4、R^5、R^6及R^7各自獨立地為氫、鹵素或C_1-C_6烷基；

R^8為$-C(=O)OR^9$、$-C(=O)NR^{10}R^{11}$、$-S(=O)_2NR^{10}R^{11}$、$-P(=O)(OR^{10})(OR^{11})$或$-B(OR^{10})(OR^{11})$；

R^9為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、

C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{9a}取代；

各R^{9a}獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SF_5、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-$S(=O)(=NR^b)R^b$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$N=S(=O)(R^b)_2$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$P(=O)(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{9a}結合在一起形成側氧基；

R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{10a}取代；

或R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成視情況經一或多個R^{10b}取代之雜環烷基；

各R^{10a}獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-

$OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-SF_5$、-SH、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-S(=O)(=NR^b)R^b$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-N=S(=O)(R^b)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、$-P(=O)(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{10a}結合在一起形成側氧基；

各R^{10b}獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-SF_5$、-SH、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-S(=O)(=NR^b)R^b$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-N=S(=O)(R^b)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、$-P(=O)(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{10b}結合在一起形成側氧基；

環B為苯基或6員雜芳基；

各R^{12}獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-SF_5$、-SH、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-S(=O)(=NR^b)R^b$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、-

$N=S(=O)(R^b)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、$-P(=O)(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{12}結合在一起形成側氧基；

或不同原子上之兩個R^{12}結合在一起形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其各自視情況經一或多個R取代；

m為0、1、2、3或4；

各R^a獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

各R^b獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

R^c及R^d各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔

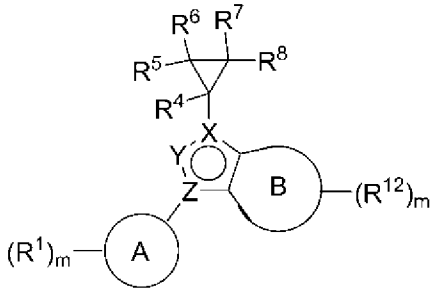
基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或R^c及R^d與其所連接之原子結合在一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；及

各R獨立地為鹵素、-CN、-OH、$-SF_5$、-SH、$-S(=O)C_1$-C_3烷基、$-S(=O)_2C_1$-C_3烷基、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHC_1$-C_3烷基、$-S(=O)_2N(C_1$-C_3烷基$)_2$、$-S(=O)(=NC_1$-C_3烷基$)(C_1$-C_3烷基)、$-NH_2$、$-NHC_1$-C_3烷基、$-N(C_1$-C_3烷基$)_2$、$-N=S(=O)(C_1$-C_3烷基$)_2$、$-C(=O)C_1$-C_3烷基、-C(=O)OH、$-C(=O)OC_1$-C_3烷基、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)NHC_1$-C_3烷基、$-C(=O)N(C_1$-C_3烷基$)_2$、$-P(=O)(C_1$-C_3烷基$)_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3鹵烷氧基、C_1-C_3羥烷基、C_1-C_3胺烷基、C_1-C_3雜烷基或C_3-C_6環烷基；

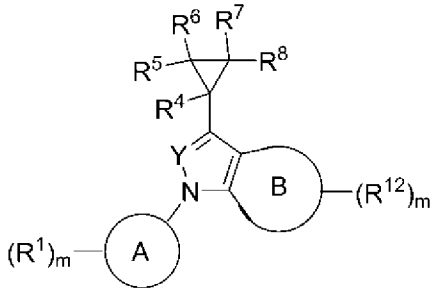
或同一原子上之兩個R形成側氧基。

【0108】在一些實施例中，式(II)化合物為：



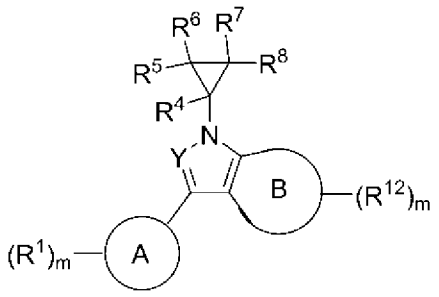
。

【0109】在式(II)化合物之一些實施例中，化合物具有式(IIa)：



式(IIa)。

【0110】在式(II)化合物之一些實施例中，化合物具有式(IIb)：



式(IIb)。

【0111】在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，Y為-N-。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，Y為-CR^Y-。

【0112】在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，R^Y為氫、鹵素、甲基或C_1-C_6鹵烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，R^Y為氫。

【0113】在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，環A為環烷基或雜環烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，環A為環烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，環A為雜環烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，環A為芳基或雜芳基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，環A為苯基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，環A為雜芳基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，環A為5員或6員雜芳基。

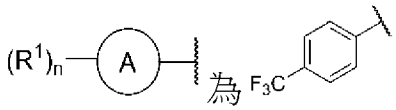
【0114】在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，各R^1獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{1a}取代。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例

中，各R^1獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，各R^1獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，各R^1獨立地為鹵素、-OR^a、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，各R^1獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，各R^1獨立地為C_1-C_6鹵烷基。

【0115】在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，各R^{1a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代；或同一原子上之兩個R^{1a}結合在一起形成側氧基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，各R^{1a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，各R^{1a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，各R^{1a}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

【0116】在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，n為0、1、2或3。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，n為0、1或

2。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，n為0或1。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，n為1或2。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，n為0。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，n為1。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，n為2。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，n為3。

【0117】在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，為。

【0118】在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，R^4為氫或C_1-C_6烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，R^4為氫。

【0119】在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，R^5為氫或C_1-C_6烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，R^5為氫。

【0120】在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，R^6為氫或C_1-C_6烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，R^6為氫。

【0121】在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，R^7為氫或C_1-C_6烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，R^7為氫。

【0122】在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，R^8為-C(=O)OR^9、-C(=O)$NR^{10}R^{11}$或-S(=O)$_2NR^{10}R^{11}$。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，R^8為-C(=O)OR^9。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，R^8為-C(=O)$NR^{10}R^{11}$。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，R^8為-S(=O)$_2NR^{10}R^{11}$。

【0123】在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，R^9為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷

基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{9a}取代。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，R^9為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、環烷基、雜環烷基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{9a}取代。在式(II)化合物之一些實施例中，R^9為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、環烷基或雜環烷基，其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R^{9a}取代。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，R^9為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、環烷基或雜環烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，R^9為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，R^9為氫或C_1-C_6烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，R^9為氫。

【0124】在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，各R^{9a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代；或同一原子上之兩個R^{9a}結合在一起形成側氧基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，各R^{9a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，各R^{9a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、

C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，各R^{9a}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

【0125】 在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{10a}取代。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{10a}取代。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6羥烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫或C_1-C_6烷基。

【0126】 在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，各R^{10a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代；或同一原子上之兩個R^{10a}結合在一起形成側氧基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，各R^{10a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-

C(=O)NR^{c}R^d、C$_1$-C$_6$烷基、C$_1$-C$_6$鹵烷基、C$_1$-C$_6$羥烷基、C$_1$-C$_6$胺烷基或C$_1$-C$_6$雜烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，各R^{10a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^{c}R^d、C$_1$-C$_6$烷基、C$_1$-C$_6$鹵烷基、C$_1$-C$_6$羥烷基、C$_1$-C$_6$胺烷基或C$_1$-C$_6$雜烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，各R^{10a}獨立地為鹵素、C$_1$-C$_6$烷基或C$_1$-C$_6$鹵烷基。

【0127】在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成視情況經一或多個R^{10b}取代之雜環烷基。

【0128】在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，各R^{10b}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^{c}R^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^{c}R^d、C$_1$-C$_6$烷基、C$_1$-C$_6$鹵烷基、C$_1$-C$_6$羥烷基、C$_1$-C$_6$胺烷基、C$_1$-C$_6$雜烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代；或同一原子上之兩個R^{10b}結合在一起形成側氧基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，各R^{10b}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^{c}R^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^{c}R^d、C$_1$-C$_6$烷基、C$_1$-C$_6$鹵烷基、C$_1$-C$_6$羥烷基、C$_1$-C$_6$胺烷基或C$_1$-C$_6$雜烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，各R^{10b}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^{c}R^d、C$_1$-C$_6$烷基、C$_1$-C$_6$鹵烷基、C$_1$-C$_6$羥烷基、C$_1$-C$_6$胺烷基或C$_1$-C$_6$雜烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，各R^{10b}獨立地為鹵素、C$_1$-C$_6$烷基或C$_1$-C$_6$鹵烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，各R^{10b}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^{c}R^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^{c}R^d、C$_1$-C$_6$烷基或C$_1$-C$_6$鹵烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例

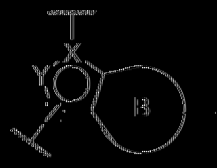
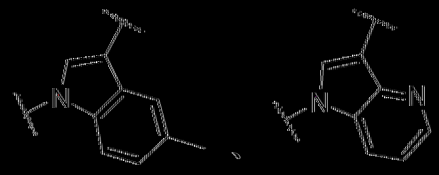
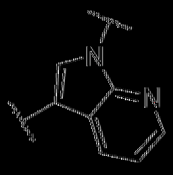
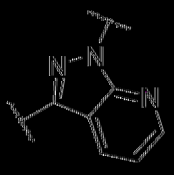
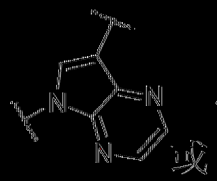
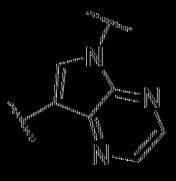
中，各R^{10b}獨立地為-OH、$-OR^a$或$-NR^cR^d$。

【0129】在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，環B為苯基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，環B為6員雜芳基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，環B為吡啶基、嘧啶基或吡咔基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，環B為吡啶基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，環B為嘧啶基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，環B為吡咔基。

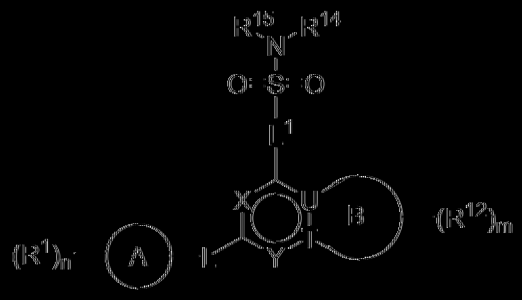
【0130】在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，各R^{12}獨立地為鹵素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，各R^{12}獨立地為鹵素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，各R^{12}獨立地為鹵素、-CN、-OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、環烷基或雜環烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，各R^{12}獨立地為-CN、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，各R^{12}獨立地為C_1-C_6烷基。

【0131】在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，m為0或1。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，m為1或2。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一些實施例中，m為0。在式(II)、(IIa)或

(IIb)之化合物的一典實施例中，m為1。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一典實施例中，m為2。在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一典實施例中，m為3。

[0132] 在式(II)、(IIa)或(IIb)之化合物的一典實施例中，為、、、、或。

[0133] 本文亦揭示一種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物：



式(III)，

其中：

X為N或CR^X；

R^X為氫、鹵素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

Y為N或CR^Y；

R^Y為氫、鹵素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵

烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

環A為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各R^1獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SF_5、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-$S(=O)(=NR^b)R^b$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$N=S(=O)(R^b)_2$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$P(=O)(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{1a}取代；

或同一原子上之兩個R^1結合在一起形成側氧基；

各R^{1a}獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SF_5、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-$S(=O)(=NR^b)R^b$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$N=S(=O)(R^b)_2$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$P(=O)(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或

多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{1a}結合在一起形成側氧基；

n為0、1、2、3或4；

L為不存在、-O-、-S-、-NR^2-、-$C(R^3)_2$-、-$C(R^3)_2$-$C(R^3)_2$-、-$C(R^3)$=$C(R^3)$-、-$C(R^3)_2O$-、-$OC(R^3)_2$-、-$C(R^3)_2S$-、-$SC(R^3)_2$-、-$C(R^3)_2NR^2$-或-$NR^2C(R^3)_2$-；

R^2為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代；

各R^3獨立地為氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一碳上之兩個R^3結合在一起形成側氧基；

或同一碳上之兩個R^3結合在一起形成環烷基或雜環烷基；其各自視情況經一或多個R取代；

或不同碳上之兩個R^3結合在一起形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其各自視情況經一或多個R取代；

L^1為-$[C(R^{13})_2]_p$-；

各R^{13}獨立地為氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一碳上之兩個R^{13}結合在一起形成側氧基；

或同一碳上之兩個R^{13}結合在一起形成視情況經一或多個R取代之C_2-C_6亞烷基；

或相鄰碳上之兩個R^{13}結合在一起形成雙鍵；

或同一碳上之兩個R^{13}結合在一起形成環烷基或雜環烷基；其各自視情況經一或多個R取代；

p為2、3或4；

R^{14}及R^{15}獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或R^{14}與R^{15}結合在一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；

U為-C-或-N-；

T為-C-或-N-；

其限制條件為U及T不均為-N-；

環B為5員雜芳基或5員雜環烷基；

各R^{12}獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SF_5、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-$S(=O)(=NR^b)R^b$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$N=S(=O)(R^b)_2$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$P(=O)(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷

基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{12}結合在一起形成側氧基；

或同一碳上之兩個R^{12}結合在一起形成環烷基或雜環烷基；其各自視情況經一或多個R取代；

或不同原子上之兩個R^{12}結合在一起形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其各自視情況經一或多個R取代；

m為0、1、2、3、4、5或6；

或一個R^{12}及R^{Y}結合在一起形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其各自視情況經一或多個R取代；

各R^{a}獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

各R^{b}獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

R^{c}及R^{d}各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-

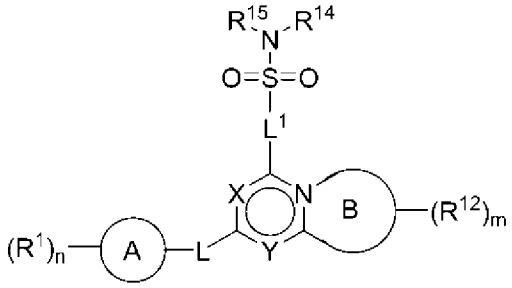
C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或R^c及R^d與其所連接之原子結合在一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；及

各R獨立地為鹵素、-CN、-OH、-SF_5、-SH、-S(=O)C_1-C_3烷基、-S(=O)$_2C_1$-C_3烷基、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2$NHC_1-C_3烷基、-S(=O)$_2$N(C_1-C_3烷基)$_2$、-S(=O)(=NC_1-C_3烷基)(C_1-C_3烷基)、-NH_2、-NHC_1-C_3烷基、-N(C_1-C_3烷基)$_2$、-N=S(=O)(C_1-C_3烷基)$_2$、-C(=O)C_1-C_3烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_3烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NHC_1-C_3烷基、-C(=O)N(C_1-C_3烷基)$_2$、-P(=O)(C_1-C_3烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3鹵烷氧基、C_1-C_3羥烷基、C_1-C_3胺烷基、C_1-C_3雜烷基或C_3-C_6環烷基；

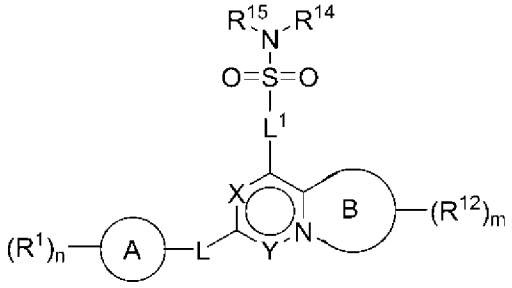
或同一原子上之兩個R形成側氧基。

【0134】 在式(III)化合物之一些實施例中，化合物具有式(IIIa)：



式(IIIa)。

【0135】 在式(III)化合物之一些實施例中，化合物具有式(IIIb)：



式(IIIb)。

【0136】 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，X為-N-。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，X為-CR^X-。

【0137】 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，R^X為氫、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，R^X為氫、鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，R^X為氫、鹵素或C_1-C_6烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，R^X為氫或鹵素。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，R^X為氫。

【0138】 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，Y為-N-。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，Y為-CR^Y-。

【0139】 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，R^Y為氫、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，R^Y為氫、鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，R^Y為氫、鹵素或C_1-C_6烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，R^Y為氫或鹵素。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，R^Y為氫。

【0140】 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物的一些實施例中，其中L為不存在、-O-、-$C(R^3)_2$或-$C(R^3)_2$O-。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，L為不存在、-O-或-$C(R^3)_2$。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，L

為不存在或-O-。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，L為-O-或-$C(R^3)_2O$-。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，L不存在。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，L為-O-。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，L為-$C(R^3)_2$。

【0141】 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，R^2為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，R^2為氫或C_1-C_6烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，R^2為氫。

【0142】 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，各R^3獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，各R^3獨立地為氫或C_1-C_6烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，各R^3為氫。

【0143】 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，環A為環烷基或雜環烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，環A為環烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，環A為雜環烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，環A為芳基或雜芳基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，環A為苯基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，環A為雜芳基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，環A為5員或6員雜芳基。

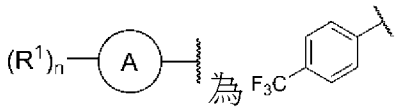
【0144】 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，各R^1獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、

C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{1a}取代。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，各R^1獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，各R^1獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，各R^1獨立地為鹵素、-OR^a、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，各R^1獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，各R^1獨立地為C_1-C_6鹵烷基。

【0145】在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，各R^{1a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代；或同一原子上之兩個R^{1a}結合在一起形成側氧基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，各R^{1a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，各R^{1a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、

C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，各R^{1a}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

【0146】在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，n為0、1、2或3。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，n為0、1或2。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，n為0或1。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，n為1或2。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，n為0。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，n為1。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，n為2。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，n為3。

【0147】在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，為。

【0148】在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，各R^{13}獨立地為氫、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，各R^{13}獨立地為氫、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基或C_1-C_6胺烷基；其中各烷基獨立地視情況經一或多個R取代。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，各R^{13}獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或C_1-C_6羥烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，同一碳上之兩個R^{13}結合在一起形成C_2-C_6亞烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，相鄰碳上之兩個R^{13}結合在

一起形成雙鍵。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，同一碳上之兩個R^{13}結合在一起形成環烷基或雜環烷基，其各自視情況經一或多個R取代。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，同一碳上之兩個R^{13}結合在一起形成視情況經一或多個R取代之環烷基。

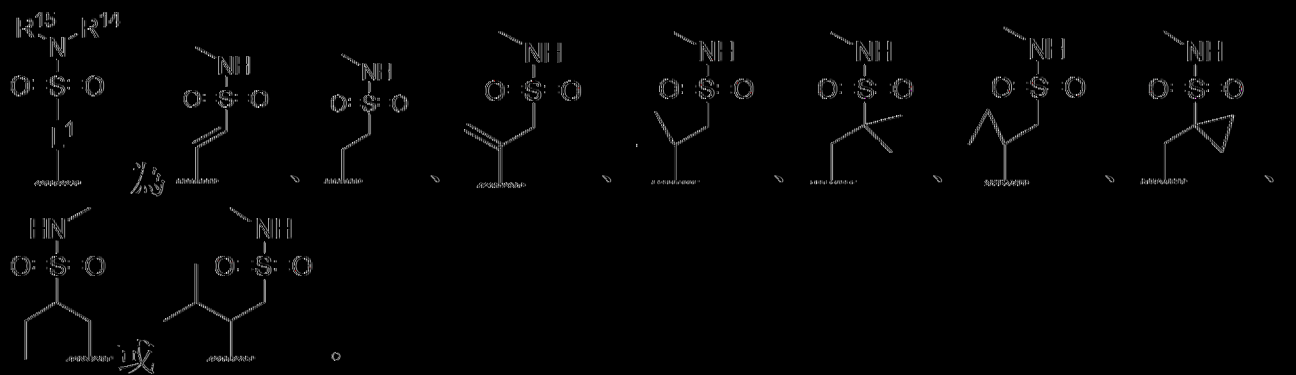
【0149】 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，p為2或3。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，p為2。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，p為3。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，p為4。

【0150】 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，R^{14}及R^{15}獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代。

【0151】 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，R^{14}及R^{15}獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基；其中各烷基獨立地視情況經一或多個R取代。

【0152】 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，R^{14}及R^{15}獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，R^{14}及R^{15}獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，R^{14}及R^{15}獨立地為氫或C_1-C_6烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，R^{14}及R^{15}結合在一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基。

【0153】 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，



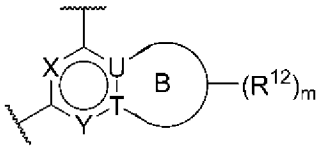
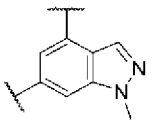
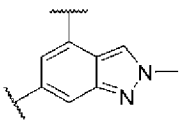
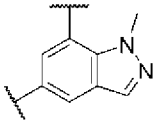
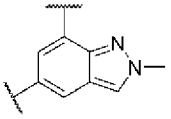
[0154] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，環B為5員雜芳基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，環B為吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基或三唑基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，環B為咪唑基、吡唑基、噻唑基或噁唑基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，環B為吡唑基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，環B為6員雜芳基。

在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，環B為吡啶基、嘧啶基或吡啡基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，環B為吡啶基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，環B為5員雜環烷基。

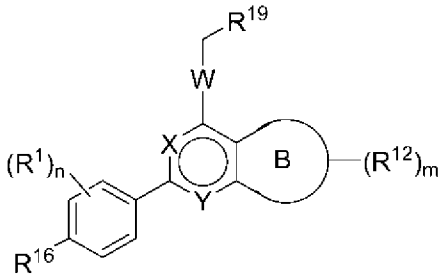
[0155] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，各R^{12}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，各R^{12}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立

地視情況經一或多個R取代。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，各R^{12}獨立地為鹵素、-CN、-OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、環烷基或雜環烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，各R^{12}獨立地為-CN、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，各R^{12}獨立地為氫或C_1-C_6烷基。

【0156】 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，m為0或1。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，m為1或2。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，m為0。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，m為1。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，m為2。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，m為3。

【0157】 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)之化合物的一些實施例中，為、、或。

【0158】 本文亦揭示一種式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物：



式(IV)，

其中：

X為-N-或-CR^X-；

R^X為氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵

烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

Y為-N-或-CR^Y-；

R^Y為氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

W為-$C(R^{17})_2$-、-O-或-NR^{18}-；

各R^{17}獨立地為氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一碳上之兩個R^{17}結合在一起形成側氧基；

或同一碳上之兩個R^{17}結合在一起形成環烷基或雜環烷基；其各自視情況經一或多個R取代；

R^{18}為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代；

R^{19}為-$C(=O)OR^9$、-$C(=O)NR^{10}R^{11}$、-$S(=O)_2NR^{10}R^{11}$、-$P(=O)(OR^{10})(OR^{11})$或-$B(OR^{10})(OR^{11})$；

R^9為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳

基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{9a}取代；

各R^{9a}獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SF_5、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-$S(=O)(=NR^b)R^b$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$N=S(=O)(R^b)_2$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$P(=O)(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{9a}結合在一起形成側氧基；

R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{10a}取代；

或R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成視情況經一或多個R^{10b}取代之雜環烷基；

各R^{10a}獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SF_5、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-

$S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-S(=O)(=NR^b)R^b$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-N=S(=O)(R^b)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、$-P(=O)(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{10a}結合在一起形成側氧基；

各R^{10b}獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-SF_5$、-SH、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-S(=O)(=NR^b)R^b$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-N=S(=O)(R^b)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、$-P(=O)(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{10b}結合在一起形成側氧基；

各R^1獨立地為鹵素、-CN、-OH、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基或雜環烷基；

n為0、1、2、3或4；

R^{16}為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基；

環B為5員雜芳基或5員雜環烷基；

各R^{12}獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SF_5、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-$S(=O)(=NR^b)R^b$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$N=S(=O)(R^b)_2$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$P(=O)(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{12}結合在一起形成側氧基；

或同一碳上之兩個R^{12}結合在一起形成環烷基或雜環烷基；其各自視情況經一或多個R取代；

或不同原子上之兩個R^{12}結合在一起形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其各自視情況經一或多個R取代；

m為0、1、2、3、4、5或6；

或一個R^{12}及R^Y結合在一起形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其各自視情況經一或多個R取代；

各R^a獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基

(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

各R^b獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

R^c及R^d各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或R^c及R^d與其所連接之原子結合在一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；及

各R獨立地為鹵素、-CN、-OH、-SF_5、-SH、-S(=O)C_1-C_3烷基、-$S(=O)_2C_1$-C_3烷基、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHC_1$-C_3烷基、-$S(=O)_2N(C_1$-C_3烷基$)_2$、-S(=O)(=NC_1-C_3烷基)(C_1-C_3烷基)、-NH_2、-NHC_1-C_3烷基、-$N(C_1$-C_3烷基$)_2$、-N=S(=O)(C_1-C_3烷基$)_2$、-C(=O)C_1-C_3烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_3烷基、-$C(=O)NH_2$、-C(=O)NHC_1-C_3烷基、-C(=O)$N(C_1$-C_3烷基$)_2$、-P(=O)(C_1-C_3烷基$)_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3鹵烷氧基、C_1-C_3羥烷基、C_1-C_3胺烷基、C_1-C_3雜烷基或C_3-C_6環烷基；

或同一原子上之兩個R形成側氧基。

【0159】在式(IV)化合物之一些實施例中，X為-N-。在式(IV)化合物之一些實施例中，X為-CR^X-。

【0160】在式(IV)化合物之一些實施例中，R^X為氫、鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(IV)化合物之一些實施例中，R^X為氫。

【0161】在式(IV)化合物之一些實施例中，Y為-N-。在式(IV)化合物之一些實施例中，Y為-CR^Y-。

【0162】在式(IV)化合物之一些實施例中，R^Y為氫、鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(IV)化合物之一些實施例中，R^Y為氫。

【0163】在式(IV)化合物之一些實施例中，W為-$C(R^{17})_2$-。在式(IV)化合物之一些實施例中，W為-O-。在式(IV)化合物之一些實施例中，W為-NR^{18}-。

【0164】在式(IV)化合物之一些實施例中，各R^{17}獨立地為氫、鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(IV)化合物之一些實施例中，各R^{17}為氫。

【0165】在式(IV)化合物之一些實施例中，R^{18}為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(IV)化合物之一些實施例中，R^{18}為氫。

【0166】在式(IV)化合物之一些實施例中，R^{19}為-$C(=O)OR^9$、-$C(=O)NR^{10}R^{11}$或-$S(=O)_2NR^{10}R^{11}$。在式(IV)化合物之一些實施例中，R^{19}為-$C(=O)OR^9$。在式(IV)化合物之一些實施例中，R^{19}為-$C(=O)NR^{10}R^{11}$。在式(IV)化合物之一些實施例中，R^{19}為-$S(=O)_2NR^{10}R^{11}$。

【0167】在式(IV)化合物之一些實施例中，R^9為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳

基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{9a}取代。在式(IV)化合物之一些實施例中，R^9為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、環烷基、雜環烷基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{9a}取代。在式(IV)化合物之一些實施例中，R^9為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、環烷基或雜環烷基，其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R^{9a}取代。在式(IV)化合物之一些實施例中，R^9為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、環烷基或雜環烷基。在式(IV)化合物之一些實施例中，R^9為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(IV)化合物之一些實施例中，R^9為氫或C_1-C_6烷基。在式(IV)化合物之一些實施例中，R^9為氫。

【0168】在式(IV)化合物之一些實施例中，各R^{9a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代；或同一原子上之兩個R^{9a}一起形成側氧基。在式(IV)化合物之一些實施例中，各R^{9a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(IV)化合物之一些實施例中，各R^{9a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(IV)化合物之一些實施例中，各R^{9a}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

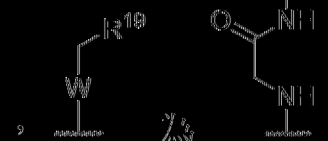
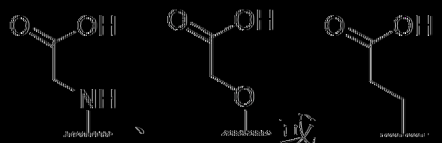
【0169】在式(IV)化合物之一些實施例中，R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{10a}取代。在式(IV)化合物之一些實施例中，R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{10a}取代。在式(IV)化合物之一些實施例中，R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(IV)化合物之一些實施例中，R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6羥烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(IV)化合物之一些實施例中，R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫或C_1-C_6烷基。

【0170】在式(IV)化合物之一些實施例中，各R^{10a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代；或同一原子上之兩個R^{10a}一起形成側氧基。在式(IV)化合物之一些實施例中，各R^{10a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(IV)化合物之一些實施例中，各R^{10a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(IV)化合物

之一典實施例中，各R^{10a}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

[0171] 在式(IV)化合物之一典實施例中，R^{10}及R^{11}與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R^{10b}取代之雜環烷基。

[0172] 在式(IV)化合物之一典實施例中，各R^{10b}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代；或同一原子上之兩個R^{10b}結合在一起形成側氧基。在式(IV)化合物之一典實施例中，各R^{10b}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(IV)化合物之一典實施例中，各R^{10b}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(IV)化合物之一典實施例中，各R^{10b}獨立地為氫、鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(IV)化合物之一典實施例中，各R^{10b}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

[0173] 在式(IV)化合物之一典實施例中，為、或。

[0174] 在式(IV)化合物之一典實施例中，各R^{10b}獨立地為-OH、-OR^a或-NR^cR^d。

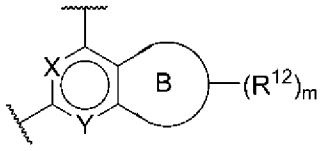
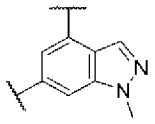
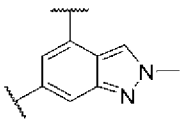
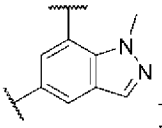
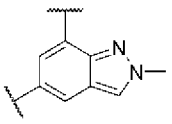
【0175】 在式(IV)化合物之一些實施例中，R^{16}為C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(IV)化合物之一些實施例中，R^{16}為C_1-C_6鹵烷基。

【0176】 在式(IV)化合物之一些實施例中，環B為5員雜芳基。在式(IV)化合物之一些實施例中，環B為吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基或三唑基。在式(IV)化合物之一些實施例中，環B為咪唑基、吡唑基、噻唑基或噁唑基。在式(IV)化合物之一些實施例中，環B為吡唑基。在式(IV)化合物之一些實施例中，環B為5員雜環烷基。

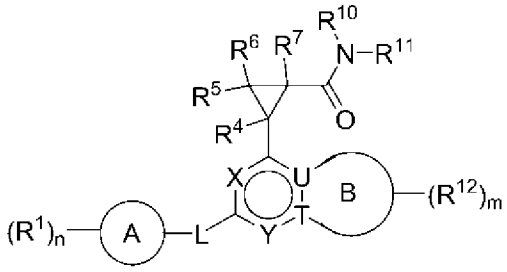
【0177】 在式(IV)化合物之一些實施例中，各R^{12}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。在式(IV)化合物之一些實施例中，各R^{12}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。在式(IV)化合物之一些實施例中，各R^{12}獨立地為鹵素、-CN、-OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、環烷基或雜環烷基。在式(IV)化合物之一些實施例中，各R^{12}獨立地為-CN、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(IV)化合物之一些實施例中，各R^{12}獨立地為C_1-C_6烷基。

【0178】 在式(IV)化合物之一些實施例中，m為0或1。在式(IV)化合物之一些實施例中，m為1或2。在式(IV)化合物之一些實施例中，m為0。在式(IV)化合物之一些實施例中，m為1。在式(IV)化合物之一些實施

例中，m為2。在式(IV)化合物之一些實施例中，m為3。

【0179】在式(IV)化合物之一些實施例中，為、、或。

【0180】本文揭示一種式(V)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物：



式(V)，

其中：

X為-N-或-CR^X-；

R^{X}為氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^{c}R^d、C$_1$-C$_6$烷基、C$_1$-C$_6$鹵烷基、C$_1$-C$_6$羥烷基、C$_1$-C$_6$胺烷基、C$_1$-C$_6$雜烷基、C$_2$-C$_6$烯基、C$_2$-C$_6$炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

Y為-N-或-CR^Y-；

R^{Y}為氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^{c}R^d、C$_1$-C$_6$烷基、C$_1$-C$_6$鹵烷基、C$_1$-C$_6$羥烷基、C$_1$-C$_6$胺烷基、C$_1$-C$_6$雜烷基、C$_2$-C$_6$烯基、C$_2$-C$_6$炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

環A為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各R^1獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SF_5、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-$S(=O)(=NR^b)R^b$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$N=S(=O)(R^b)_2$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$P(=O)(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{1a}取代；

或同一原子上之兩個R^1結合在一起形成側氧基；

各R^{1a}獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SF_5、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-$S(=O)(=NR^b)R^b$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$N=S(=O)(R^b)_2$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$P(=O)(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{1a}結合在一起形成側氧基；

n為0、1、2、3或4；

L為不存在、-O-、-S-、-NR^2-、-$C(R^3)_2$-、-$C(R^3)_2$-$C(R^3)_2$-、-

$C(R^3)=C(R^3)$-、-$C(R^3)_2O$-、-$OC(R^3)_2$-、-$C(R^3)_2S$-、-$SC(R^3)_2$-、-$C(R^3)_2NR^2$-或-$NR^2C(R^3)_2$-；

R^2為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代；

各R^3獨立地為氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一碳上之兩個R^3結合在一起形成側氧基；

或同一碳上之兩個R^3結合在一起形成環烷基或雜環烷基；其各自視情況經一或多個R取代；

或不同碳上之兩個R^3結合在一起形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其各自視情況經一或多個R取代；

R^4、R^5、R^6及R^7各自獨立地為氫、鹵素或C_1-C_6烷基；

R^{10}為氫或C_1-C_6烷基且R^{11}為視情況經一或多個R^{10a}取代之雙環雜環烷基；

或R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成視情況經一或多個R^{10b}取代之雙環雜環烷基；

各R^{10a}獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SF_5、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-$S(=O)(=NR^b)R^b$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-

$N=S(=O)(R^b)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、$-P(=O)(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{10a}結合在一起形成側氧基；

各R^{10b}獨立地為鹵素、$-CN$、$-NO_2$、$-OH$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-SF_5$、$-SH$、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-S(=O)(=NR^b)R^b$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-N=S(=O)(R^b)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、$-P(=O)(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{10b}結合在一起形成側氧基；

U為-C-或-N-；

T為-C-或-N-；

其限制條件為U及T不均為-N-；且其限制條件為，當環B為苯基或6員雜芳基時，U及T均為-C-；

環B為苯基、5員或6員雜芳基或5員雜環烷基；

各R^{12}獨立地為鹵素、$-CN$、$-NO_2$、$-OH$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-SF_5$、$-SH$、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-$

$S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-S(=O)(=NR^b)R^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-N=S(=O)(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-P(=O)(R^b)_2$ 、 C_1-C_6烷基、 C_1-C_6鹵烷基、 C_1-C_6羥烷基、 C_1-C_6胺烷基、 C_1-C_6雜烷基、 C_2-C_6烯基、 C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{12}結合在一起形成側氧基；

或同一碳上之兩個R^{12}結合在一起形成環烷基或雜環烷基；其各自視情況經一或多個R取代；

或不同原子上之兩個R^{12}結合在一起形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其各自視情況經一或多個R取代；

m為0、1、2、3、4、5或6；

或一個R^{12}及R^Y結合在一起形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其各自視情況經一或多個R取代；

各R^a獨立地為C_1-C_6烷基、 C_1-C_6鹵烷基、 C_1-C_6羥烷基、 C_1-C_6胺烷基、 C_1-C_6雜烷基、 C_2-C_6烯基、 C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6伸烷基(環烷基)、 C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

各R^b獨立地為氫、 C_1-C_6烷基、 C_1-C_6鹵烷基、 C_1-C_6羥烷基、 C_1-C_6胺烷基、 C_1-C_6雜烷基、 C_2-C_6烯基、 C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6伸烷基(環烷基)、 C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6伸烷

基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

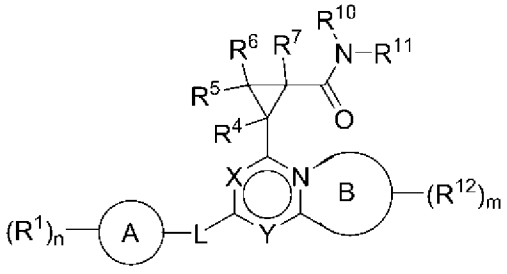
R^c及R^d各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或R^c及R^d與其所連接之原子結合在一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；及

各R獨立地為鹵素、-CN、-OH、$-SF_5$、-SH、$-S(=O)C_1$-C_3烷基、$-S(=O)_2C_1$-C_3烷基、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHC_1$-C_3烷基、$-S(=O)_2N(C_1$-C_3烷基$)_2$、$-S(=O)(=NC_1$-C_3烷基$)(C_1$-C_3烷基)、$-NH_2$、$-NHC_1$-C_3烷基、$-N(C_1$-C_3烷基$)_2$、$-N=S(=O)(C_1$-C_3烷基$)_2$、$-C(=O)C_1$-C_3烷基、-C(=O)OH、$-C(=O)OC_1$-C_3烷基、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)NHC_1$-C_3烷基、$-C(=O)N(C_1$-C_3烷基$)_2$、$-P(=O)(C_1$-C_3烷基$)_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3鹵烷氧基、C_1-C_3羥烷基、C_1-C_3胺烷基、C_1-C_3雜烷基或C_3-C_6環烷基；

或同一原子上之兩個R形成側氧基。

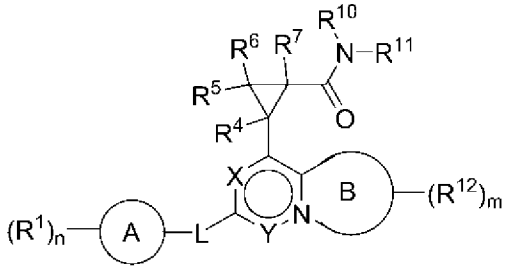
【0181】 在式(V)化合物之一些實施例中，化合物具有式(Va)：



式(Va)，

其中環B為5員雜芳基或5員雜環烷基。

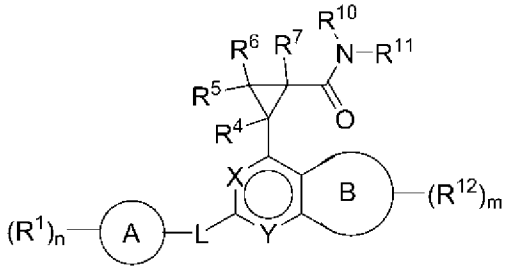
【0182】 在式(V)化合物之一些實施例中，化合物具有式(Vb)：



式(Vb)，

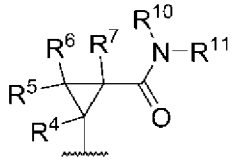
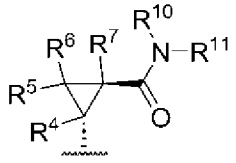
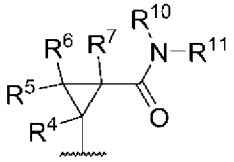
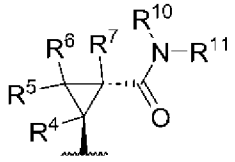
其中環B為5員雜芳基或5員雜環烷基。

【0183】 在式(V)化合物之一些實施例中，化合物具有式(Vc)：



式(Vc)，

其中環B為苯基、5員或6員雜芳基或5員雜環烷基。

【0184】 在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，為。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，為。

【0185】 在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，X為-N-。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，X為-CR^X-。

【0186】 在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^X為氫、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-

C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^X為氫、鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^X為氫、鹵素或C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^X為氫或鹵素。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^X為氫。

【0187】在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，Y為-N-。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，Y為-CR^Y-。

【0188】在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^Y為氫、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^Y為氫、鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^Y為氫、鹵素或C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^Y為氫或鹵素。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^Y為氫。

【0189】在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，L為不存在、-O-、-$C(R^3)_2$或-$C(R^3)_2$O-。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，L為不存在、-O-或-$C(R^3)_2$。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，L為不存在或-O-。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，L為-O-或-$C(R^3)_2$O-。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，L不存在。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，L為-O-。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，L為-$C(R^3)_2$。

【0190】在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^2為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實

施例中，R^2為氫或C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^2為氫。

【0191】在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^3獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^3獨立地為氫或C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^3為氫。

【0192】在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，環A為環烷基或雜環烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，環A為環烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，環A為雜環烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，環A為芳基或雜芳基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，環A為苯基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，環A為雜芳基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，環A為5員或6員雜芳基。

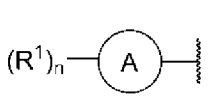
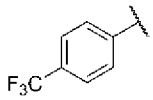
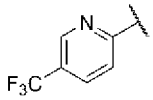
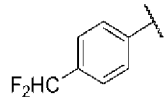
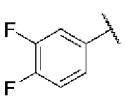
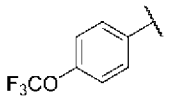
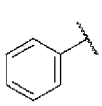
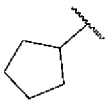
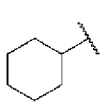
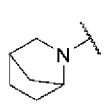
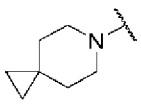
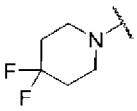
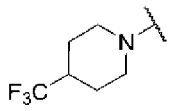
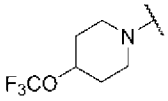
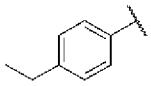
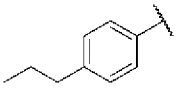
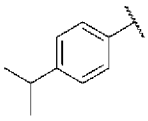
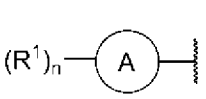
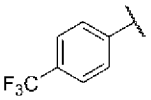
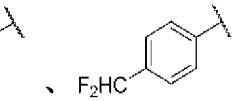
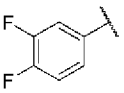
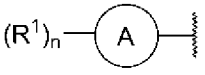
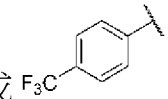
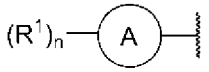
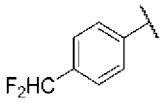
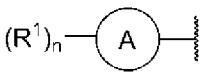
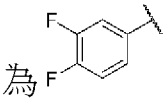
【0193】在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^1獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{1a}取代。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^1獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)

之化合物的一些實施例中，各R^1獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^1獨立地為鹵素、-OR^a、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^1獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^1獨立地為鹵素或C_1-C_6鹵烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^1獨立地為C_1-C_6鹵烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^1獨立地為鹵素。

【0194】在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^{1a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代；或同一原子上之兩個R^{1a}結合在一起形成側氧基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^{1a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^{1a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^{1a}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

【0195】在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，n為0、1、2或3。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，n為0、1或2。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，n為0或1。在式(V)或

(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，n為1或2。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，n為0。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，n為1。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，n為2。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，n為3。

【0196】在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，為、、、、、、、、、、、、、、或。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，為、或。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，或。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，為。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，為。

【0197】在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^4為氫或C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^4為氫。

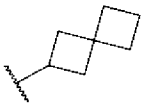
【0198】在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^5為氫或C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^5為氫。

【0199】在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^6為氫或C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^6為氫。

【0200】在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^7為氫

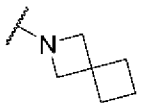
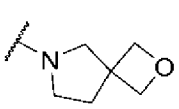
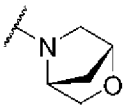
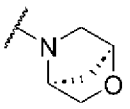
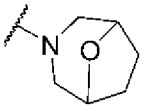
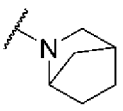
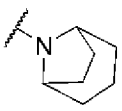
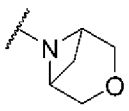
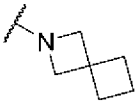
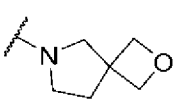
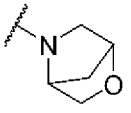
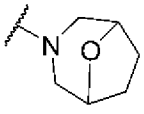
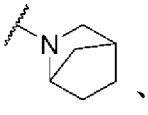
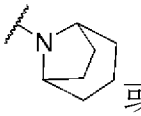
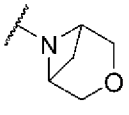
或C_1-C_6烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^7為氫。

【0201】 在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^{10}為氫且R^{11}為視情況經一或多個R^{10a}取代之雙環雜環烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^{10}為氫且R^{11}為視情況經一或多個R^{10a}取代之稠合雙環雜環烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^{10}為氫且R^{11}為視情況經一或多個R^{10a}取代之橋聯雙環雜環烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^{10}為氫且R^{11}為視情況經一或多個R^{10a}取代之雙環螺雜環烷基。

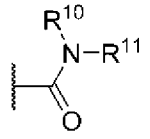
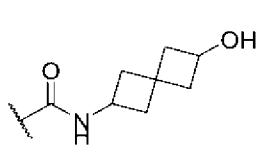
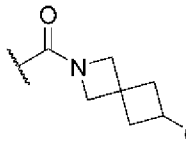
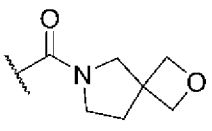
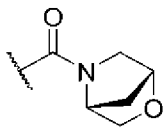
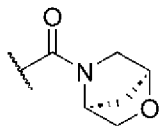
【0202】 在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^{10}為氫且R^{11}為或，其各自視情況經一或多個R^{10a}取代。

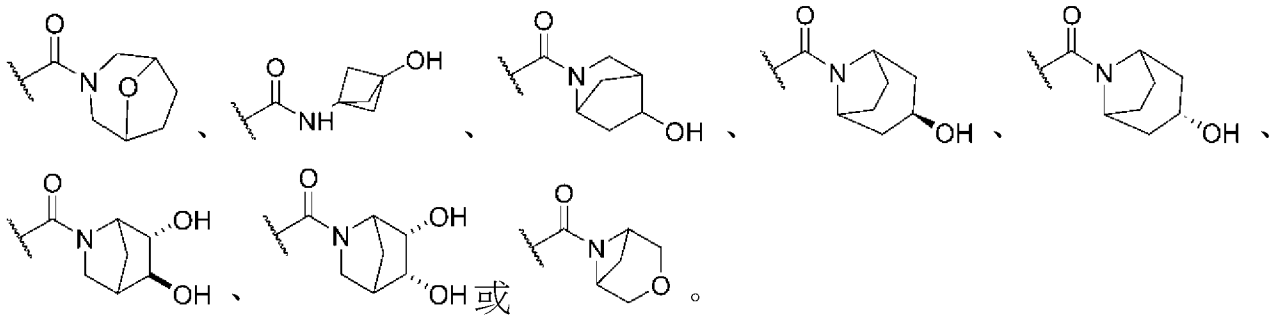
【0203】 在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^{10a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代；或同一原子上之兩個R^{10a}結合在一起形成側氧基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^{10a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^{10a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^{10a}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^{10a}獨立地為鹵素、-

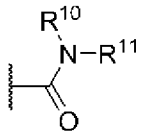
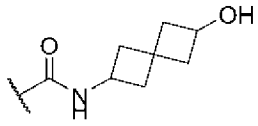
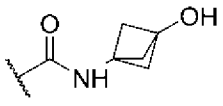
CN、-OH、-OR^a、-NR^{c}R^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^{10a}獨立地為鹵素、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^{10a}獨立地為鹵素、-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^{10a}獨立地為-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^{10a}獨立地為-OH。

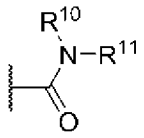
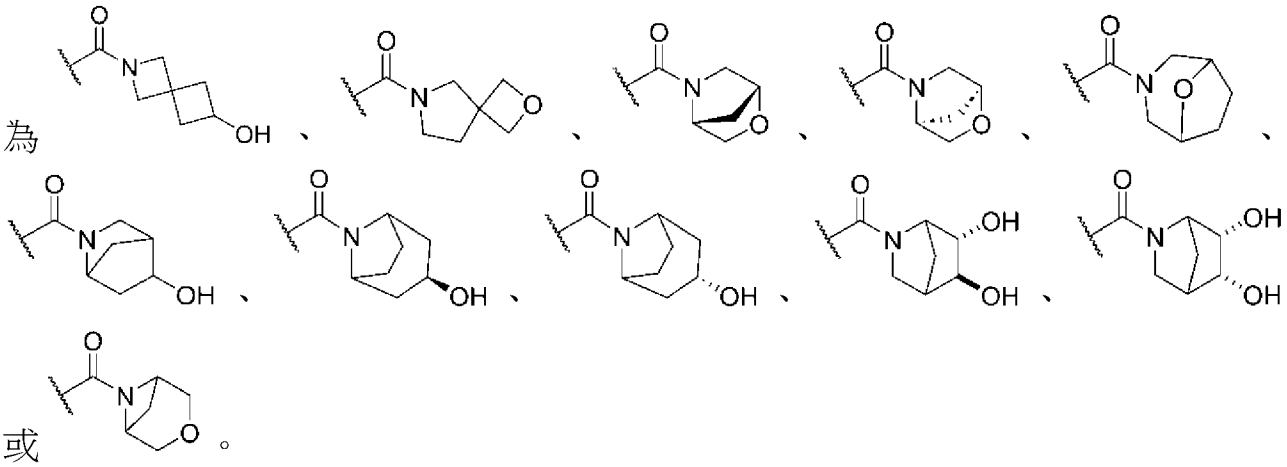
【0204】在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成視情況經一或多個R^{10b}取代之雙環雜環烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成視情況經一或多個R^{10b}取代之稠合雙環雜環烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成視情況經一或多個R^{10b}取代之橋聯雙環雜環烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成視情況經一或多個R^{10b}取代之雙環螺雜環烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成、、、、、、或，其各自視情況經一或多個R^{10b}取代。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，R^{10}及R^{11}與其所連接之原子結合在一起形成、、、、、或，其各自視情況經一或多個R^{10b}取代。

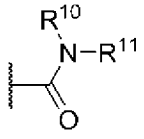
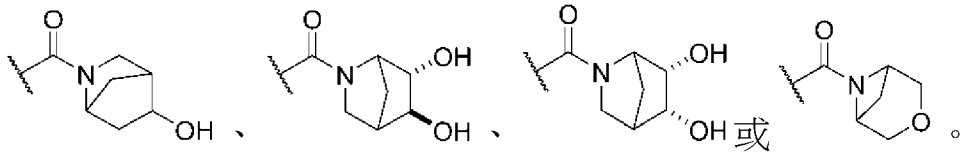
【0205】在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^{10b}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代；或同一原子上之兩個R^{10b}結合在一起形成側氧基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^{10b}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^{10b}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^{10b}獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^{10b}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^{10b}獨立地為-OH、-OR^a或-NR^cR^d。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^{10b}獨立地為-OH、C_1-C_6烷氧基或胺基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^{10b}獨立地為-OH。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，至少一個R^{10b}為-OH。

【0206】在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，為、、、、、



【0207】在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，為或。

【0208】在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，為或。

【0209】在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，為。

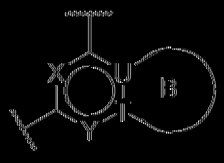
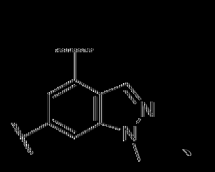
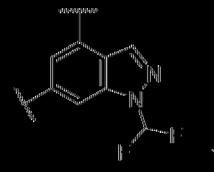
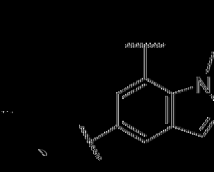
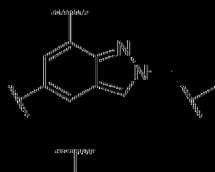
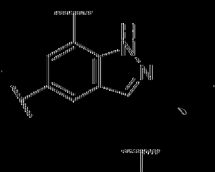
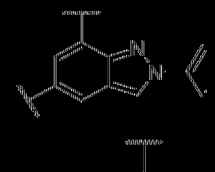
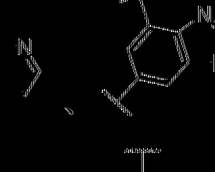
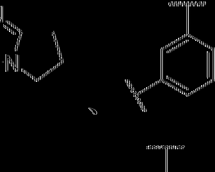
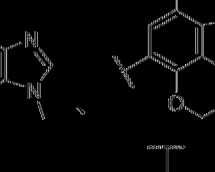
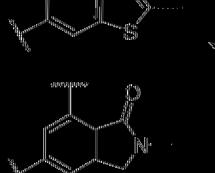
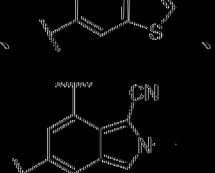
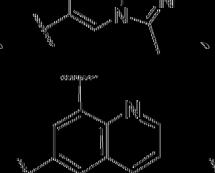
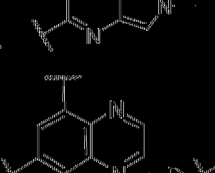
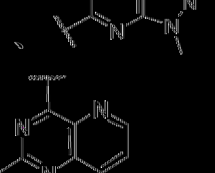
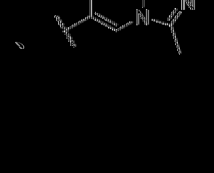
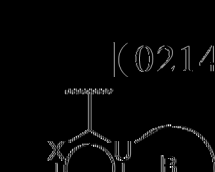
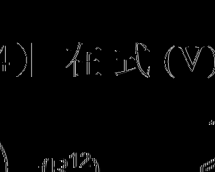
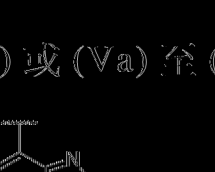
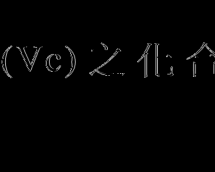
【0210】在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，環B為5員雜芳基或5員雜環烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，環B為苯基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，環B為5員或6員雜芳基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，環B

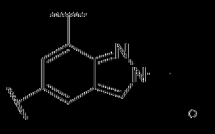
為5員雜芳基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，環B為吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基或三唑基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，環B為咪唑基、吡唑基、噻唑基或噁唑基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，環B為吡唑基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，環B為6員雜芳基。

在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，環B為吡啶基、嘧啶基或吡啡基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，環B為吡啶基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，環B為5員雜環烷基。

【0211】在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^{12}獨立地為鹵素、-CN、-OH、OR^a、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^{12}獨立地為鹵素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^{12}獨立地為鹵素、-CN、-OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、環烷基或雜環烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^{12}獨立地為-CN、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，各R^{12}獨立地為C_1-C_6烷基。

[0212] 在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，m為0或1。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，m為1或2。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，m為0。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，m為1。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，m為2。在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，m為3。

[0213] 在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，為、、、、、、、、、、、、、、、、、、或。

[0214] 在式(V)或(Va)至(Vc)之化合物的一些實施例中，為。

[0215] 在本文所揭示之化合物的一些實施例中，各R^a獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。在本文所揭示之化合物的一些實施例中，各R^a獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環

烷基、芳基或雜芳基，其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。在本文所揭示之化合物的一些實施例中，各R^a獨立地為C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。在本文所揭示之化合物的一些實施例中，各R^a獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基。在本文所揭示之化合物的一些實施例中，各R^a獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在本文所揭示之化合物的一些實施例中，各R^a獨立地為C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在本文所揭示之化合物的一些實施例中，各R^a獨立地為C_1-C_6烷基。

【0216】在本文所揭示之化合物的一些實施例中，各R^b獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。在本文所揭示之化合物的一些實施例中，各R^b獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。在本文所揭示之化合物的一些實施例中，各R^b獨立地為氫、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。在本文所

揭示之化合物的一些實施例中，各R^b獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基。在本文所揭示之化合物的一些實施例中，各R^b獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在本文所揭示之化合物的一些實施例中，各R^b獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在本文所揭示之化合物的一些實施例中，各R^b獨立地為氫或C_1-C_6烷基。在本文所揭示之化合物的一些實施例中，各R^b為氫。在本文所揭示之化合物的一些實施例中，各R^b獨立地為C_1-C_6烷基。

【0217】在本文所揭示之化合物的一些實施例中，R^c及R^d各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。在本文所揭示之化合物的一些實施例中，R^c及R^d各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。在本文所揭示之化合物的一些實施例中，各R^b獨立地為氫、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。在本文所揭示之化合物的一些實施例中，R^c及R^d各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基。在本文所揭示之化合物的一些實施例中，R^c及R^d各自獨立地

為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。在本文所揭示之化合物的一些實施例中，R^c及R^d各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在本文所揭示之化合物的一些實施例中，R^c及R^d各自獨立地為氫或C_1-C_6烷基。在本文所揭示之化合物的一些實施例中，R^c及R^d各自為氫。在本文所揭示之化合物的一些實施例中，R^c及R^d各自獨立地為C_1-C_6烷基。

【0218】在本文所揭示之化合物的一些實施例中，R^c及R^d與其所連接之原子結合在一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基。

【0219】在本文所揭示之化合物的一些實施例中，各R獨立地為鹵素、-CN、-OH、$-SF_5$、$-NH_2$、$-NHC_1$-C_3烷基、$-N(C_1$-C_3烷基$)_2$、$-C(=O)C_1$-C_3烷基、-C(=O)OH、$-C(=O)OC_1$-C_3烷基、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)NHC_1$-C_3烷基、$-C(=O)N(C_1$-C_3烷基$)_2$、$-P(=O)(C_1$-C_3烷基$)_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3鹵烷氧基、C_1-C_3羥烷基、C_1-C_3胺烷基、C_1-C_3雜烷基或C_3-C_6環烷基；或同一原子上之兩個R形成側氧基。在本文所揭示之化合物的一些實施例中，各R獨立地為鹵素、-CN、-OH、$-SF_5$、$-NH_2$、$-NHC_1$-C_3烷基、$-N(C_1$-C_3烷基$)_2$、$-P(=O)(C_1$-C_3烷基$)_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3鹵烷基；或同一原子上之兩個R形成側氧基。在本文所揭示之化合物的一些實施例中，各R獨立地為鹵素、-CN、-OH、$-NH_2$、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵烷基；或同一原子上之兩個R形成側氧基。在本文所揭示之化合物的一些實施例中，各R獨立地為鹵素、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵烷基；或同一原子上之兩個R形成側氧基。

【0220】在本文所揭示之化合物的一些實施例中，R、R^1、R^{1a}、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{9a}、R^{10}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11}、R^{12}、

R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^X、R^Y、R^a、R^b、R^c及R^d基團中之一或多者包含高於氘之天然豐度之百分率的氘。

【0221】在本文所揭示之化合物的一些實施例中，一或多個^1H在以下基團中之一或多者中經一或多個氘置換：R、R^1、R^{1a}、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{9a}、R^{10}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^X、R^Y、R^a、R^b、R^c及R^d。

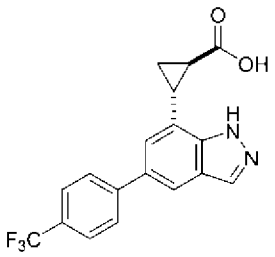
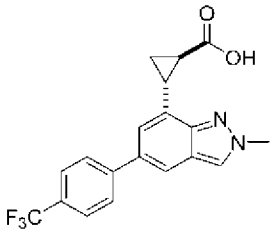
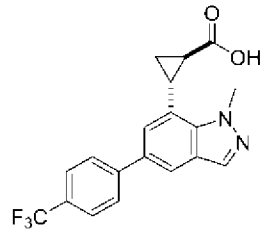
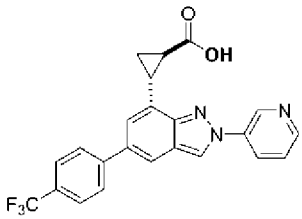
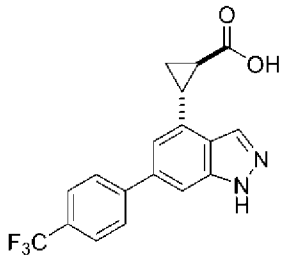
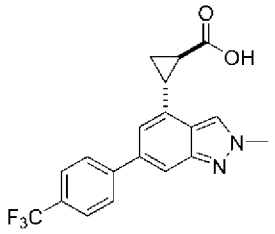
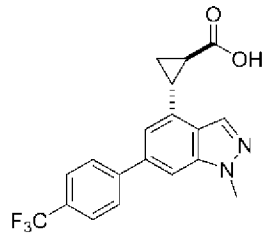
【0222】在本文所揭示之化合物的一些實施例中，R、R^1、R^{1a}、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{9a}、R^{10}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^X、R^Y、R^a、R^b、R^c及R^d中之各者中之氘的豐度獨立地為至少1莫耳%、至少10莫耳%、至少20莫耳%、至少30莫耳%、至少40莫耳%、至少50莫耳%、至少60莫耳%、至少70莫耳%、至少80莫耳%、至少90莫耳%或100莫耳%。

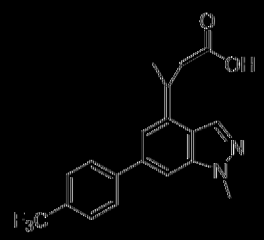
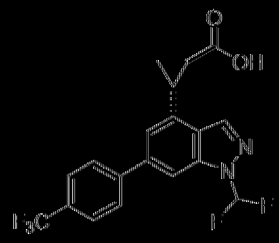
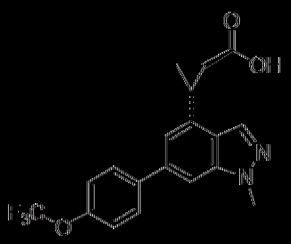
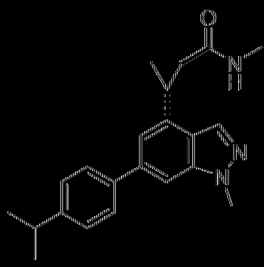
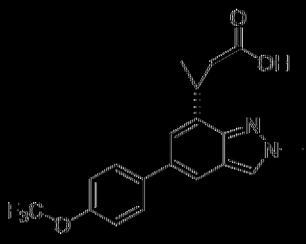
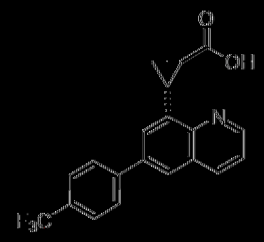
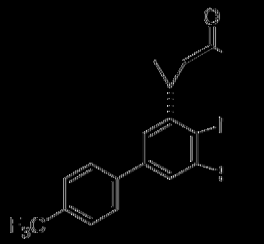
【0223】在本文所揭示之化合物的一些實施例中，環A或環B之一或多個^1H經一或多個氘置換。

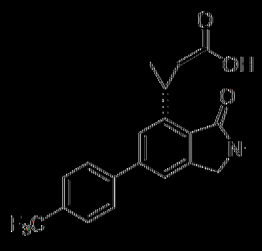
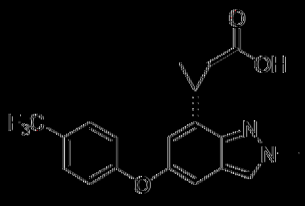
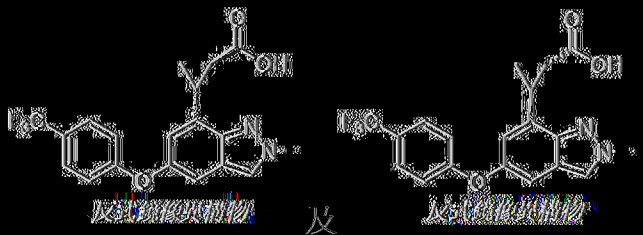
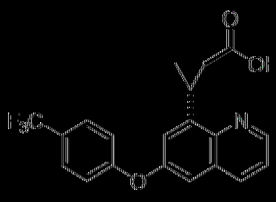
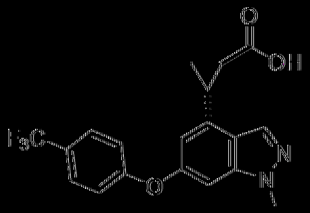
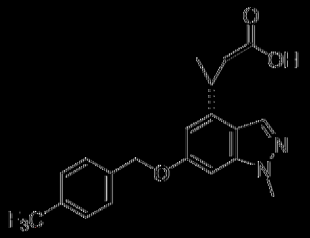
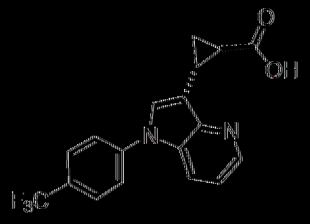
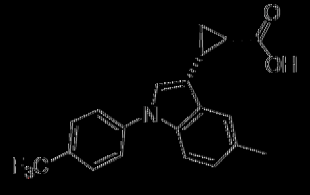
【0224】上文針對各種變數所描述之基團的任何組合涵蓋於本文中。在整個說明書中，熟習此項技術者會選擇基團及其取代基以得到穩定部分及化合物。

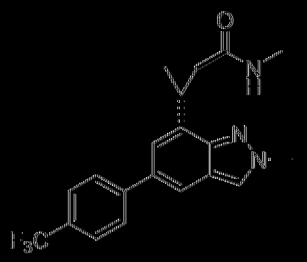
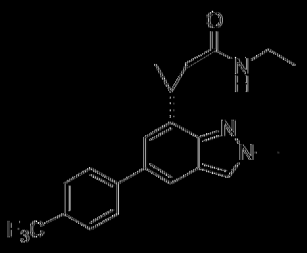
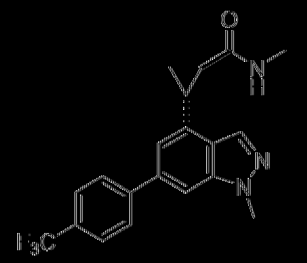
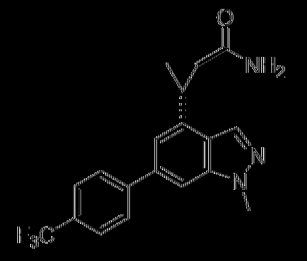
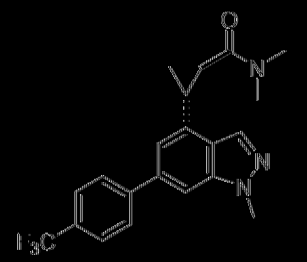
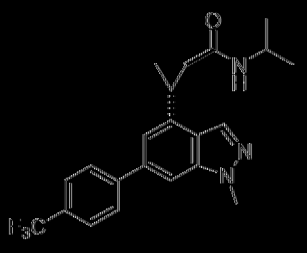
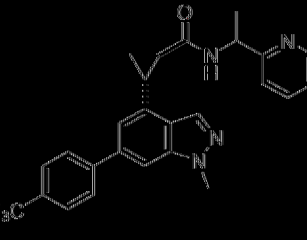
【0225】在一些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物為表1中之化合物中的一者。

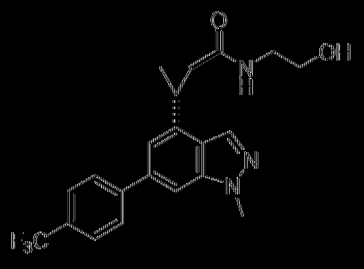
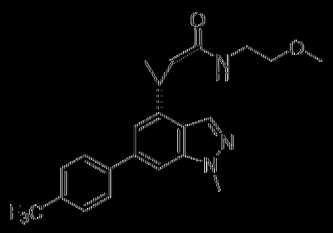
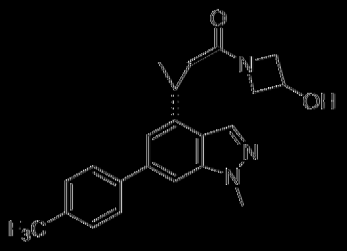
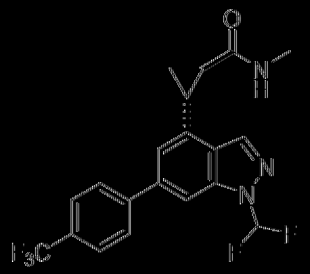
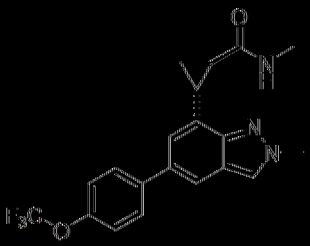
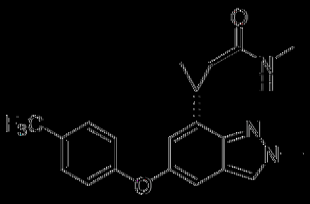
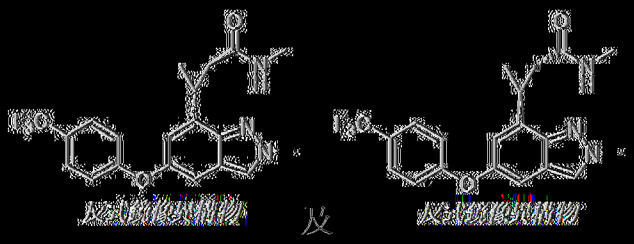
表1

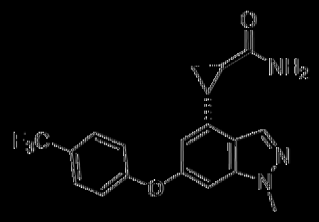
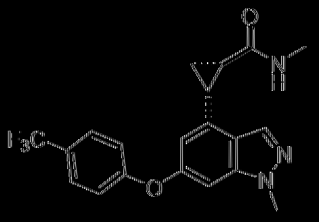
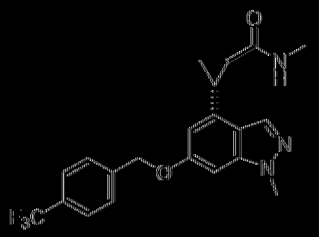
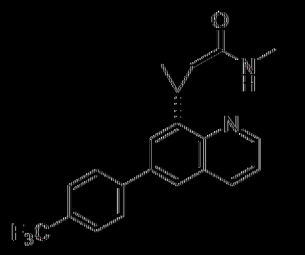
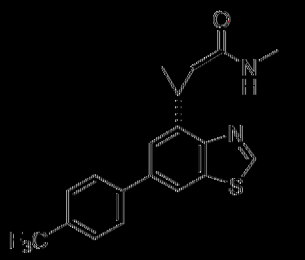
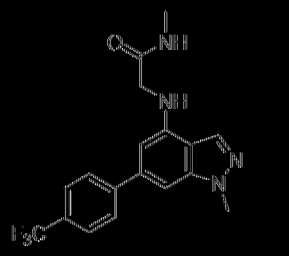
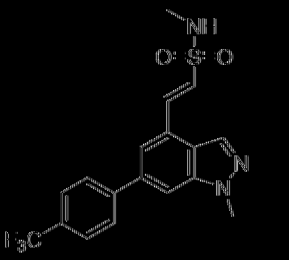
實例	對掌性說明	結構
1	反式外消旋	
2	反式外消旋	
3	反式外消旋	
4	反式外消旋	
5	反式外消旋	
6	反式外消旋	
7	反式外消旋	

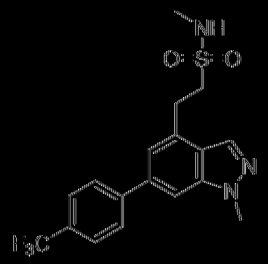
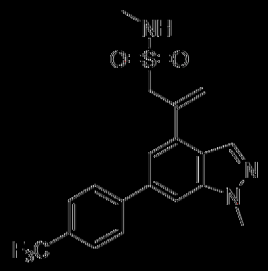
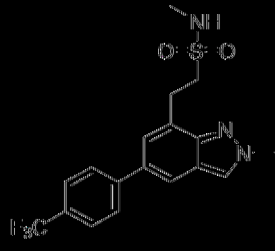
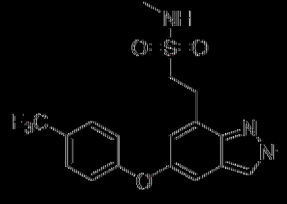
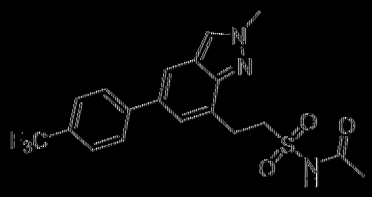
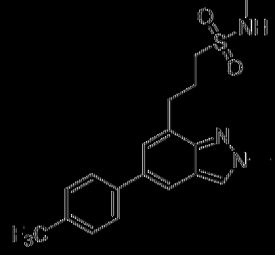
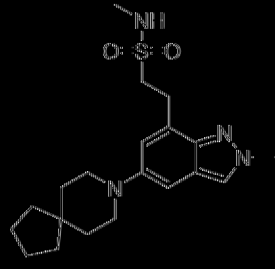
實例	對掌性說明	結構
8	順式外消旋	
9	反式外消旋	
10	反式外消旋	
11	反式外消旋	
12	反式外消旋	
13	反式外消旋	
14	反式外消旋	

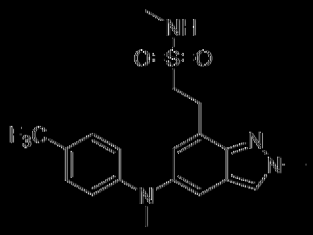
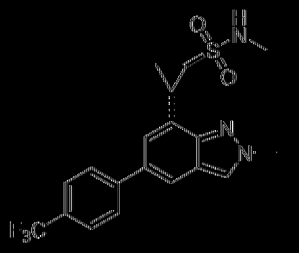
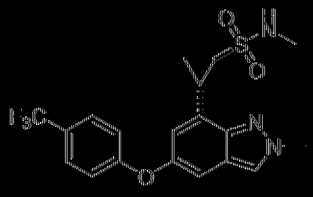
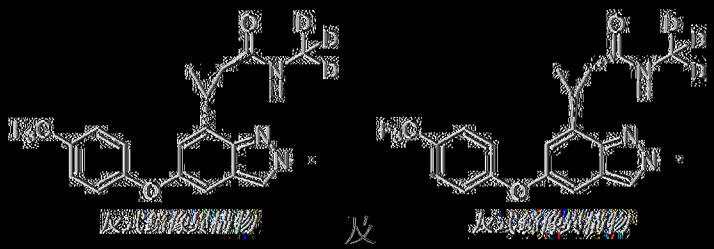
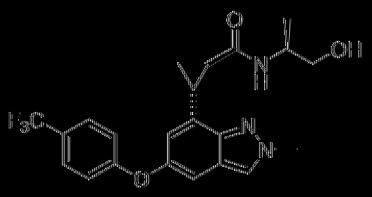
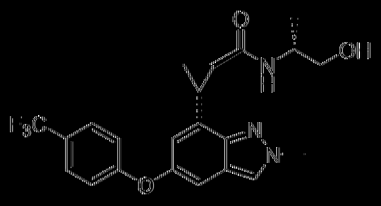
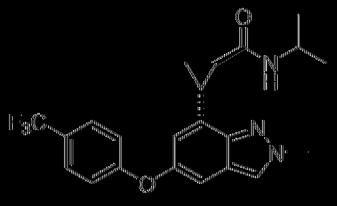
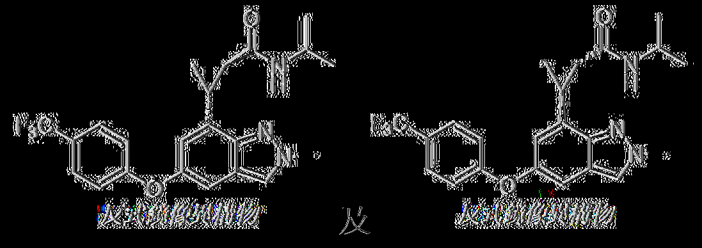
實例	製掌性說明	結構
15	反式外消旋	
16	反式外消旋	
16a及16b	純鏡像異構物(任意指定組態)	
17	反式外消旋	
18	反式外消旋	
19	反式外消旋	
20	反式外消旋	
21	反式外消旋	

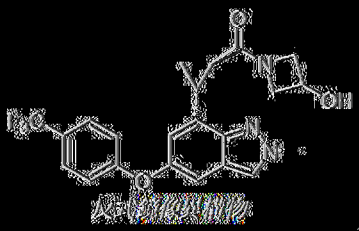
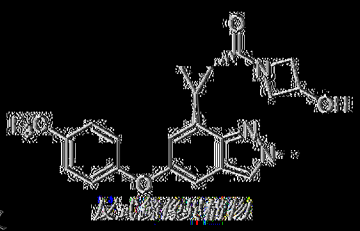
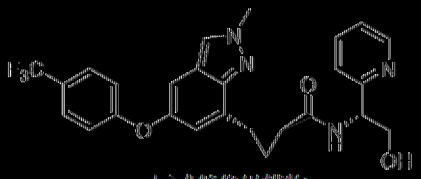
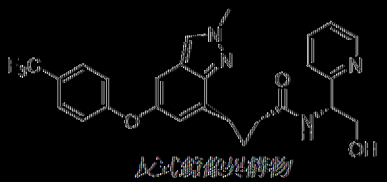
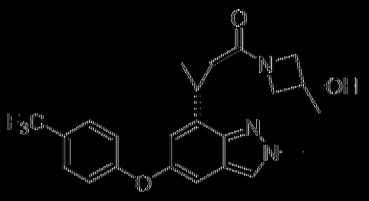
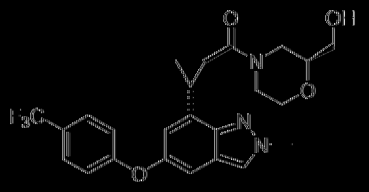
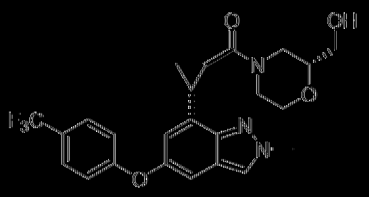
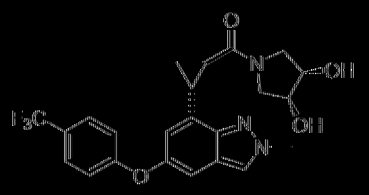
實例	製造性說明	結構
22	反式外消旋	
23	反式外消旋	
24	反式外消旋	
25	反式外消旋	
26	反式外消旋	
27	反式外消旋	
28	反式外消旋	

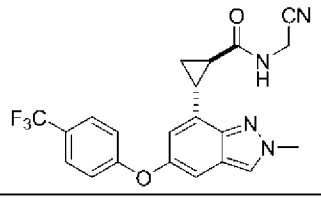
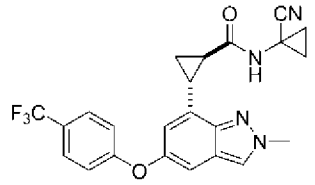
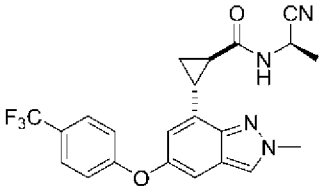
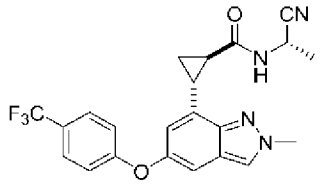
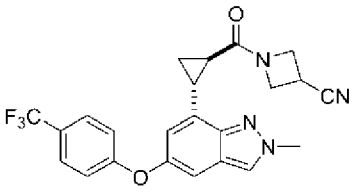
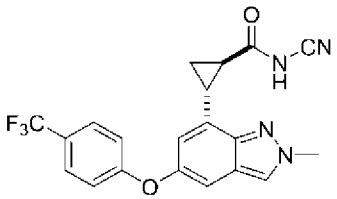
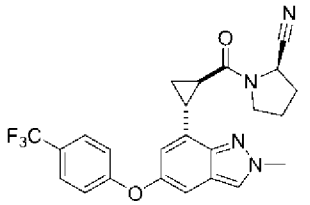
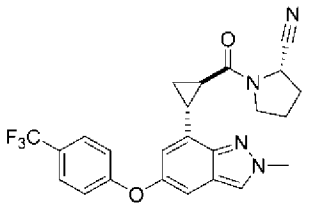
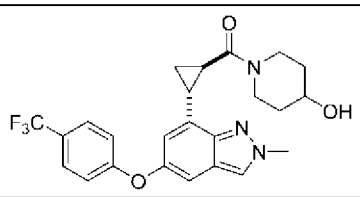
實例	對掌性說明	結構
29	反式外消旋	
30	反式外消旋	
31	反式外消旋	
32	反式外消旋	
33	反式外消旋	
34	反式外消旋	
34a及34b	純鏡像異構物 (任意指定組態)	

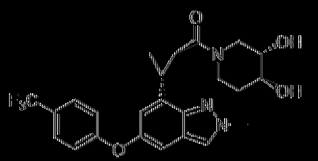
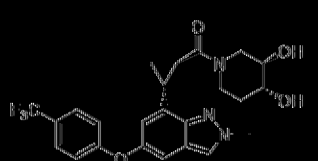
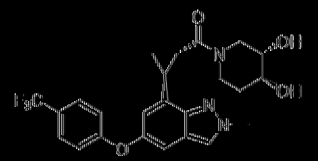
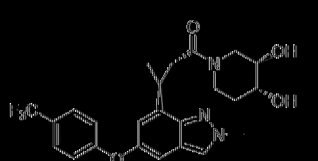
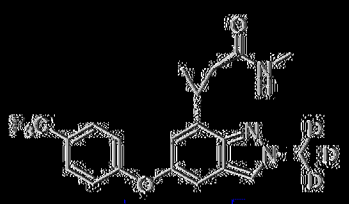
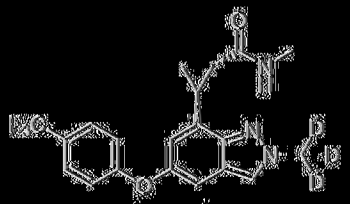
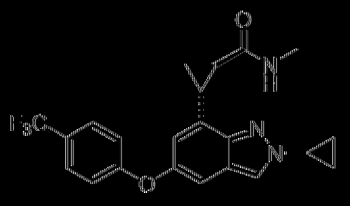
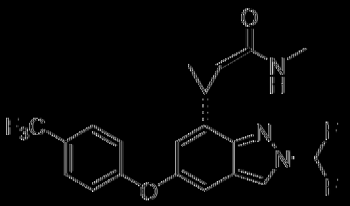
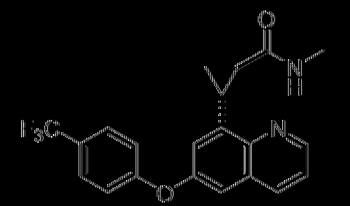
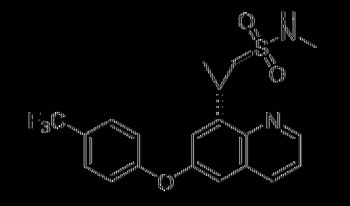
實例	製造性說明	結構
35	以式外消旋	
36	以式外消旋	
37	以式外消旋	
38	以式外消旋	
39	以式外消旋	
40	NA	
41	NA	

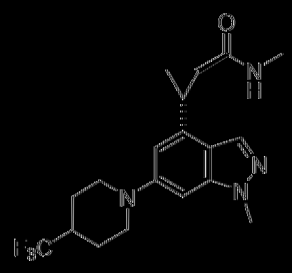
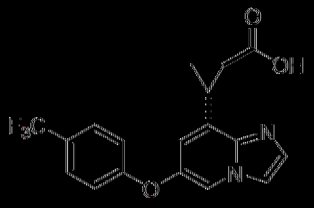
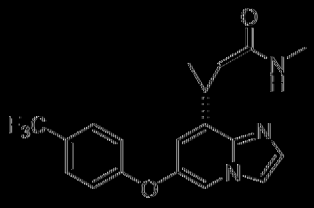
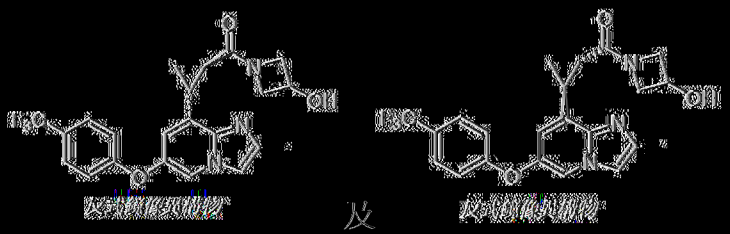
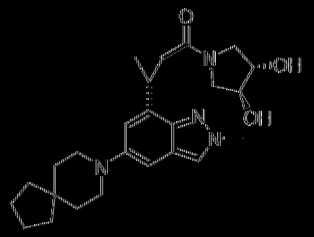
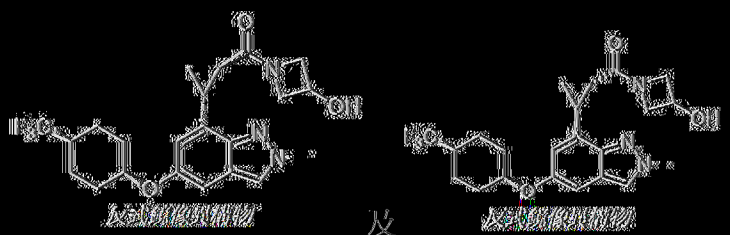
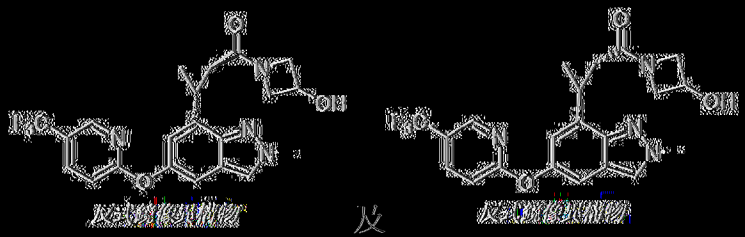
實例	對掌性訊號	結構
42	NA	
43	NA	
44	NA	
45	NA	
46	NA	
47	NA	
48	NA	

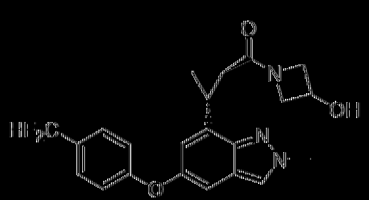
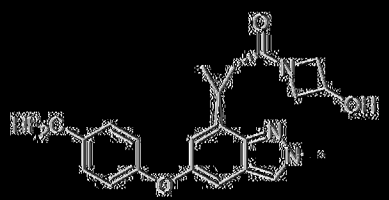
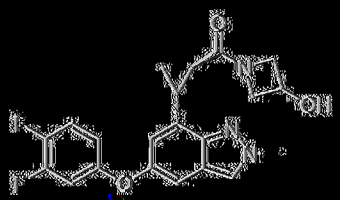
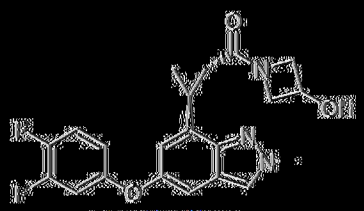
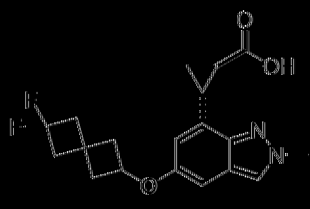
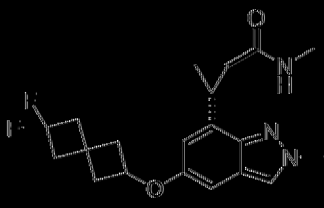
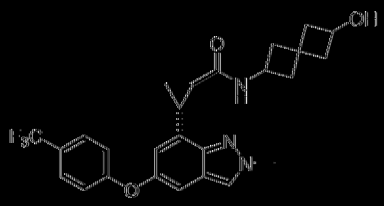
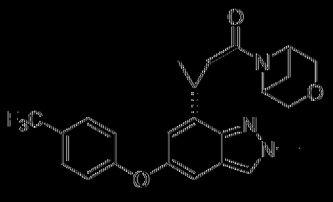
實例	對掌性說明	結構
49	NA	
50	反式外消旋	
51	反式外消旋	
52及53	純鏡像異構物(任意指定組態)	 及
54	純反式鏡像異構物(未知組態)	
55	純反式鏡像異構物(未知組態)	
56	反式外消旋	
56a及56b	純鏡像異構物(任意指定組態)	 及

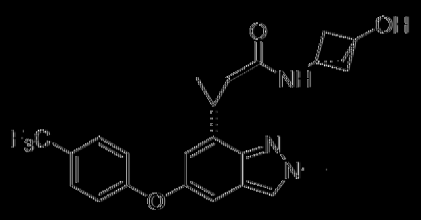
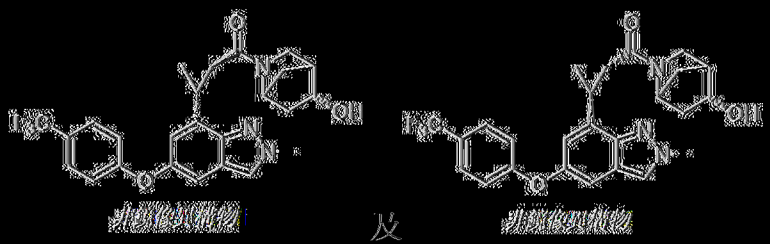
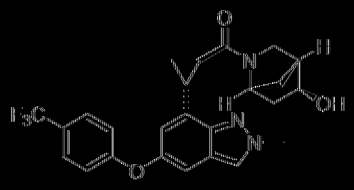
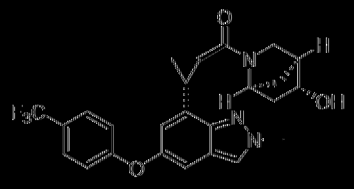
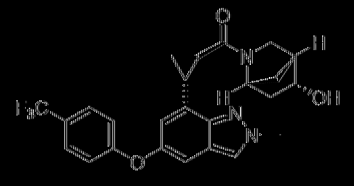
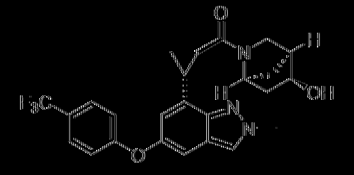
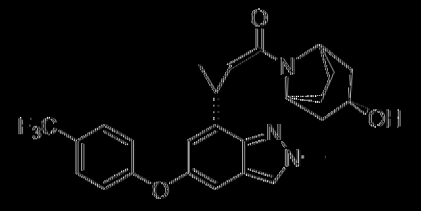
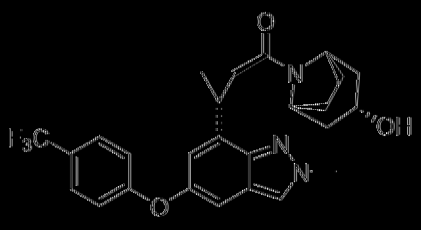
實例	製掌性說明	結構
57	反式外消旋	
58a及58b	純鏡像異構物(任意指定組態)	 反式鏡像異構物 及  反式鏡像異構物
59a及59b	純鏡像異構物(任意指定組態)	 反式鏡像異構物 及  反式鏡像異構物
60	純反式鏡像異構物(未知組態)	
61	純反式鏡像異構物(未知組態)	
62	純反式鏡像異構物(未知組態)	
63	純反式鏡像異構物(未知組態)	
64	純反式鏡像異構物(未知組態)	
65	純反式鏡像異構物(未知組態)	

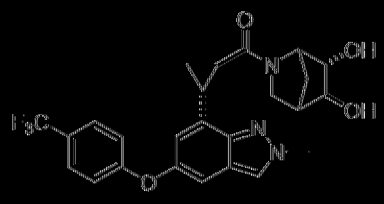
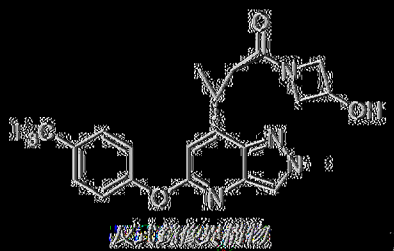
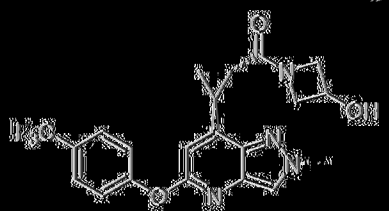
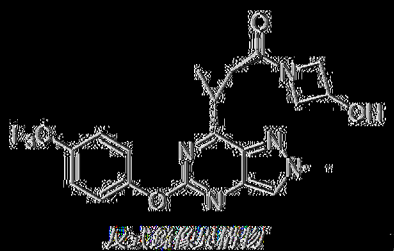
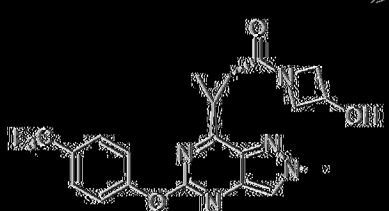
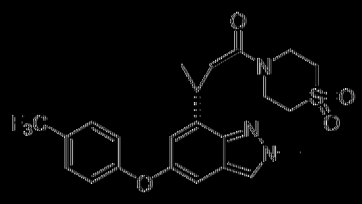
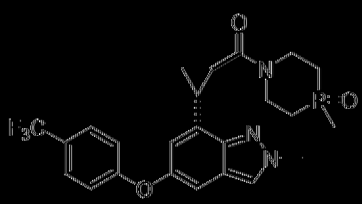
實例	對掌性說明	結構
66	純反式鏡像異構物(未知組態)	
67	純反式鏡像異構物(未知組態)	
68	純反式鏡像異構物(未知組態)	
69	純反式鏡像異構物(未知組態)	
70	純反式鏡像異構物(未知組態)	
71	純反式鏡像異構物(未知組態)	
72	純反式鏡像異構物(未知組態)	
73	純反式鏡像異構物(未知組態)	
74	純反式鏡像異構物(未知組態)	

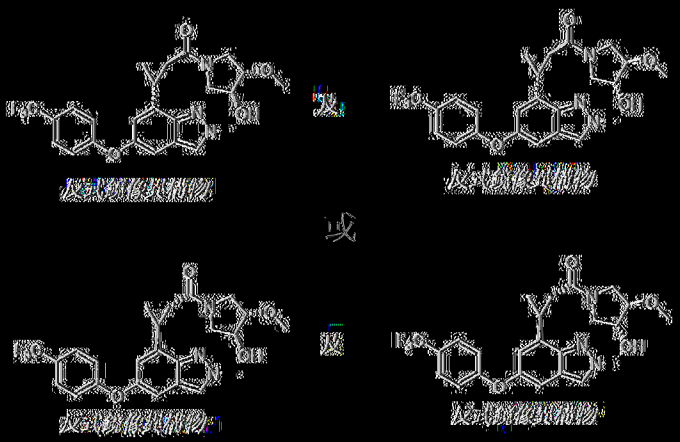
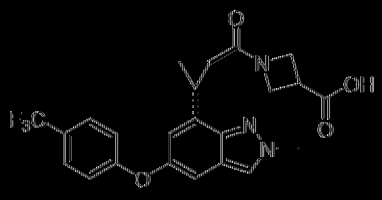
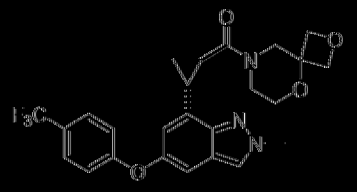
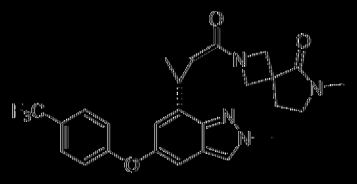
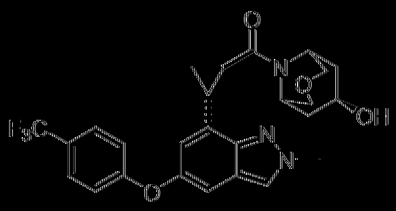
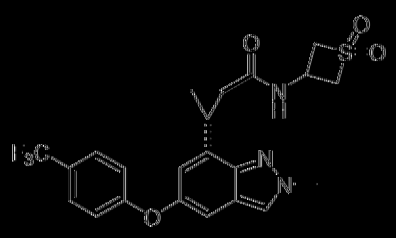
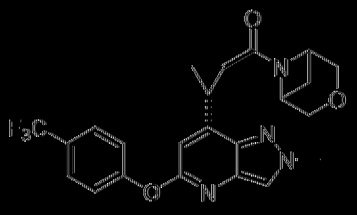
實例	對掌性說明	結構
'5a及'5b	純鏡像異構物 (任意指定組態)	 及  反式鏡像異構物 反式鏡像異構物 或  及  反式鏡像異構物 反式鏡像異構物
'6a及'6b	純鏡像異構物 (任意指定組態)	 及  反式鏡像異構物 反式鏡像異構物
'7	純反式鏡像異構物(未知組態)	
'8	反式外消旋	
'9	反式外消旋	
80	反式外消旋	
81	反式外消旋	

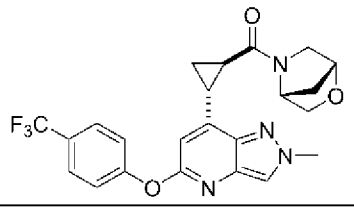
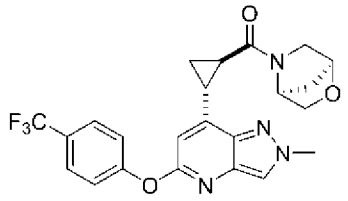
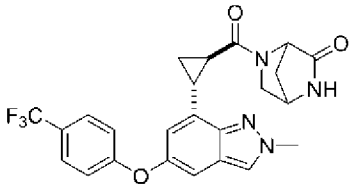
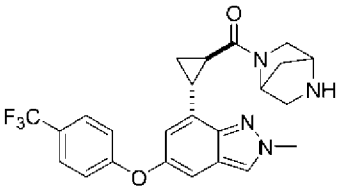
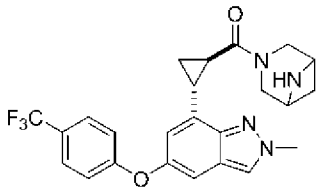
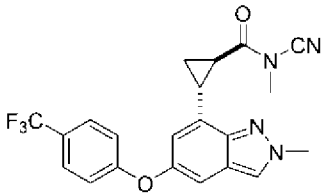
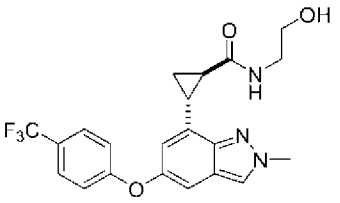
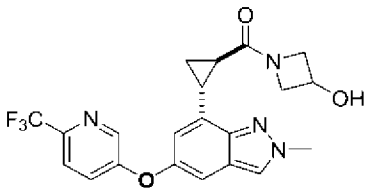
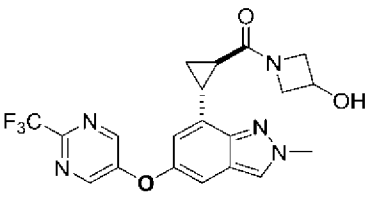
實例	對掌性說明	結構
82	反式外消旋	
83	反式外消旋	
84	反式外消旋	
85a及85b	純鏡像異構物(任意指定組態)	
86	純反式鏡像異構物(未知組態)	
87a及87b	純鏡像異構物(任意指定組態)	
88a及88b	純鏡像異構物(任意指定組態)	

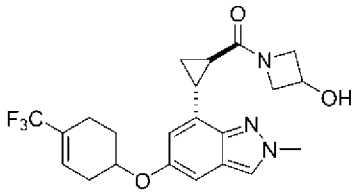
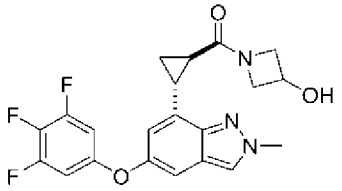
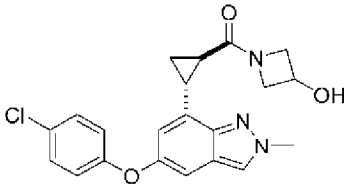
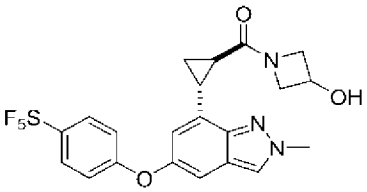
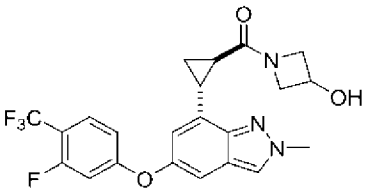
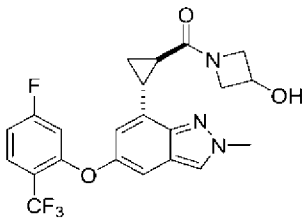
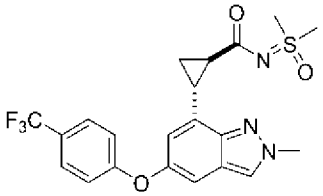
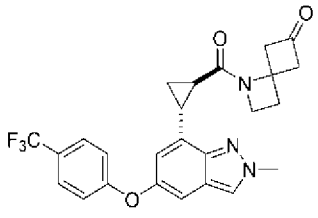
實例	對掌性說明	結構
89a及89b	純鏡像異構物(任意指定組態)	 反式鏡像異構物 及  反式鏡像異構物
90a及90b	純鏡像異構物(任意指定組態)	 反式鏡像異構物 及  反式鏡像異構物
93	反式外消旋	
94	反式外消旋	
95	純反式鏡像異構物(未知組態)	
96	純反式鏡像異構物(未知組態)	
97	純反式鏡像異構物(未知組態)	
98	純反式鏡像異構物(未知組態)	

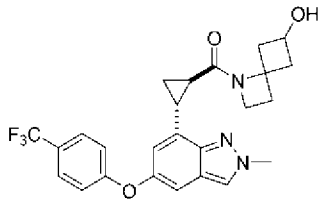
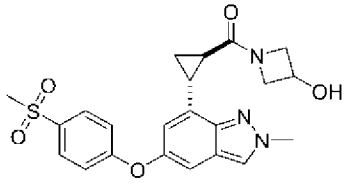
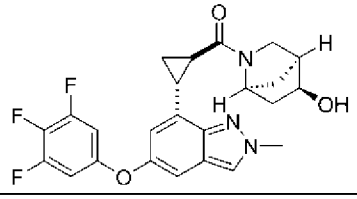
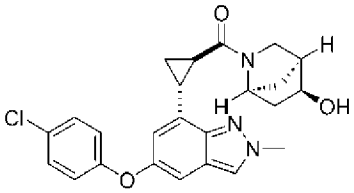
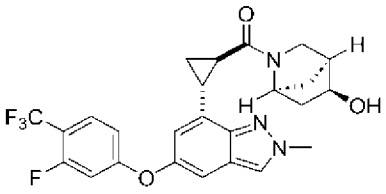
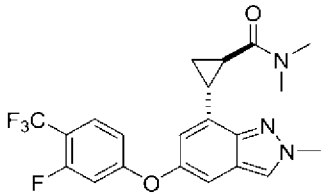
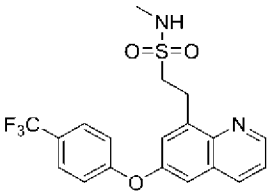
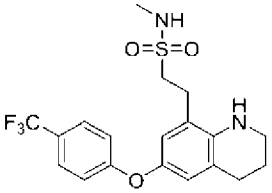
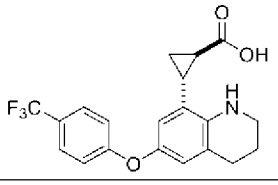
實例	對掌性說明	結構
102	純反式鏡像異構物(未知組態)	
103a及103b	純鏡像異構物(任意指定組態)	 鏡像異構物 及 鏡像異構物
103c	純反式鏡像異構物(未知組態)	
103d	純反式鏡像異構物(未知組態)	
103e	純反式鏡像異構物(未知組態)	
103f	純反式鏡像異構物(未知組態)	
104	純反式鏡像異構物(未知組態)	
105	純反式鏡像異構物(未知組態)	

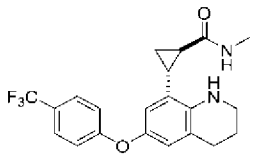
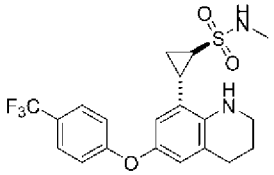
實例	製掌性說明	結構
106	純反式鏡像異構物(未知組態)	
107	純反式鏡像異構物(未知組態)	
108a及108b	純鏡像異構物(任意指定組態)	 反式鏡像異構物 及  反式鏡像異構物
109a及109b	純鏡像異構物(任意指定組態)	 反式鏡像異構物 及  反式鏡像異構物
110	純反式鏡像異構物(未知組態)	
111	純反式鏡像異構物(未知組態)	

實例	對掌性說明	結構
112a及112b	純鏡像異構物(任意指定組態)	
113	純反式鏡像異構物(未知組態)	
114	純反式鏡像異構物(未知組態)	
115	純反式鏡像異構物(未知組態)	
116a	純反式鏡像異構物(未知組態)	
116b	純反式鏡像異構物(未知組態)	
117	純反式鏡像異構物(未知組態)	
118	純反式鏡像異構物(未知組態)	

實例	對掌性說明	結構
119	純反式鏡像異構物(未知組態)	
120	純反式鏡像異構物(未知組態)	
121	純反式鏡像異構物(未知組態)	
122	純反式鏡像異構物(未知組態)	
123	純反式鏡像異構物(未知組態)	
124	純反式鏡像異構物(未知組態)	
125	純反式鏡像異構物(未知組態)	
126	純反式鏡像異構物(未知組態)	
127	純反式鏡像異構物(未知組態)	

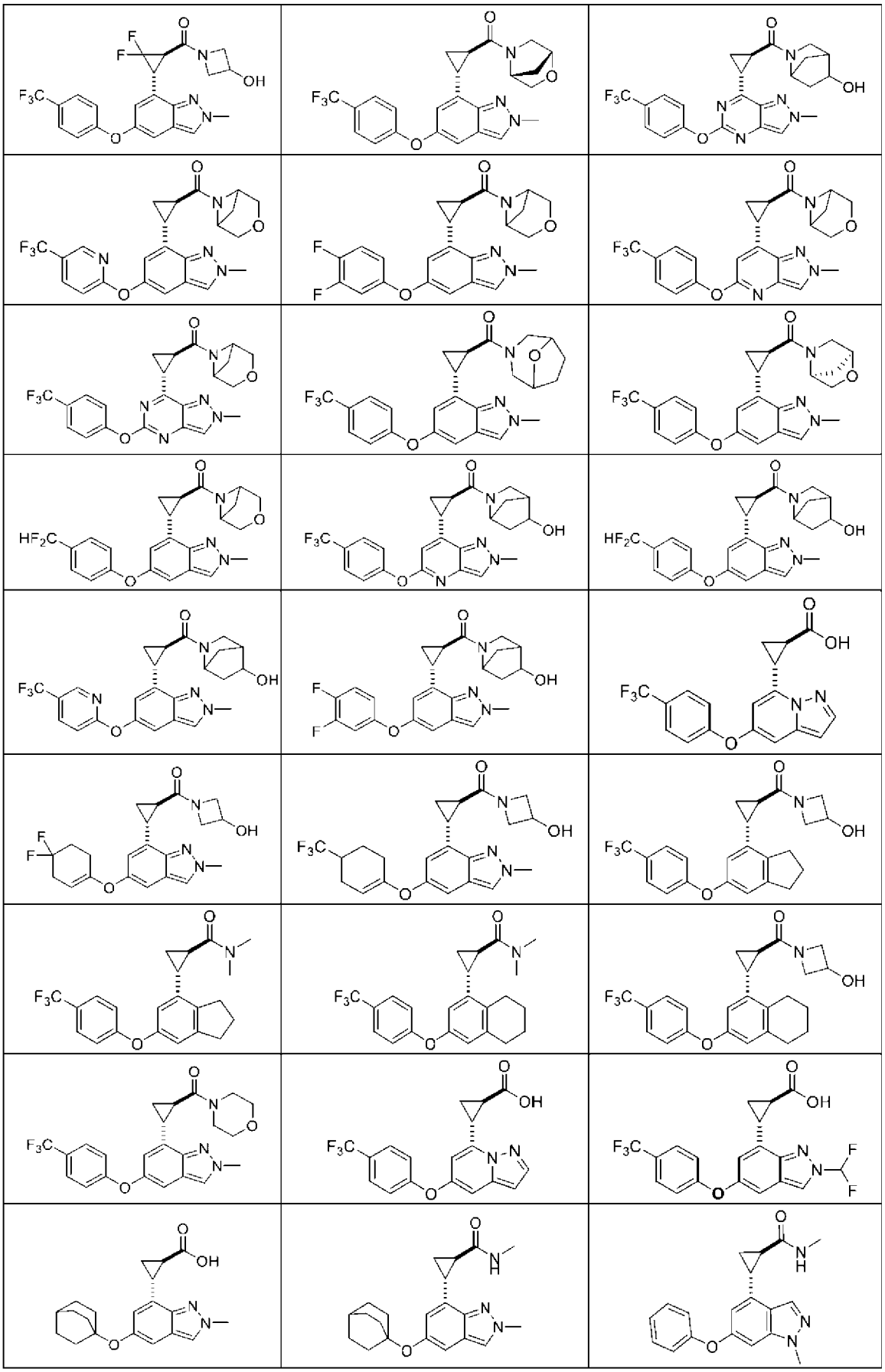
實例	對掌性說明	結構
128	純反式鏡像異構物(未知組態)	
129	純反式鏡像異構物(未知組態)	
130	純反式鏡像異構物(未知組態)	
131	純反式鏡像異構物(未知組態)	
132	純反式鏡像異構物(未知組態)	
133	純反式鏡像異構物(未知組態)	
134	純反式鏡像異構物(未知組態)	
135	純反式鏡像異構物(未知組態)	

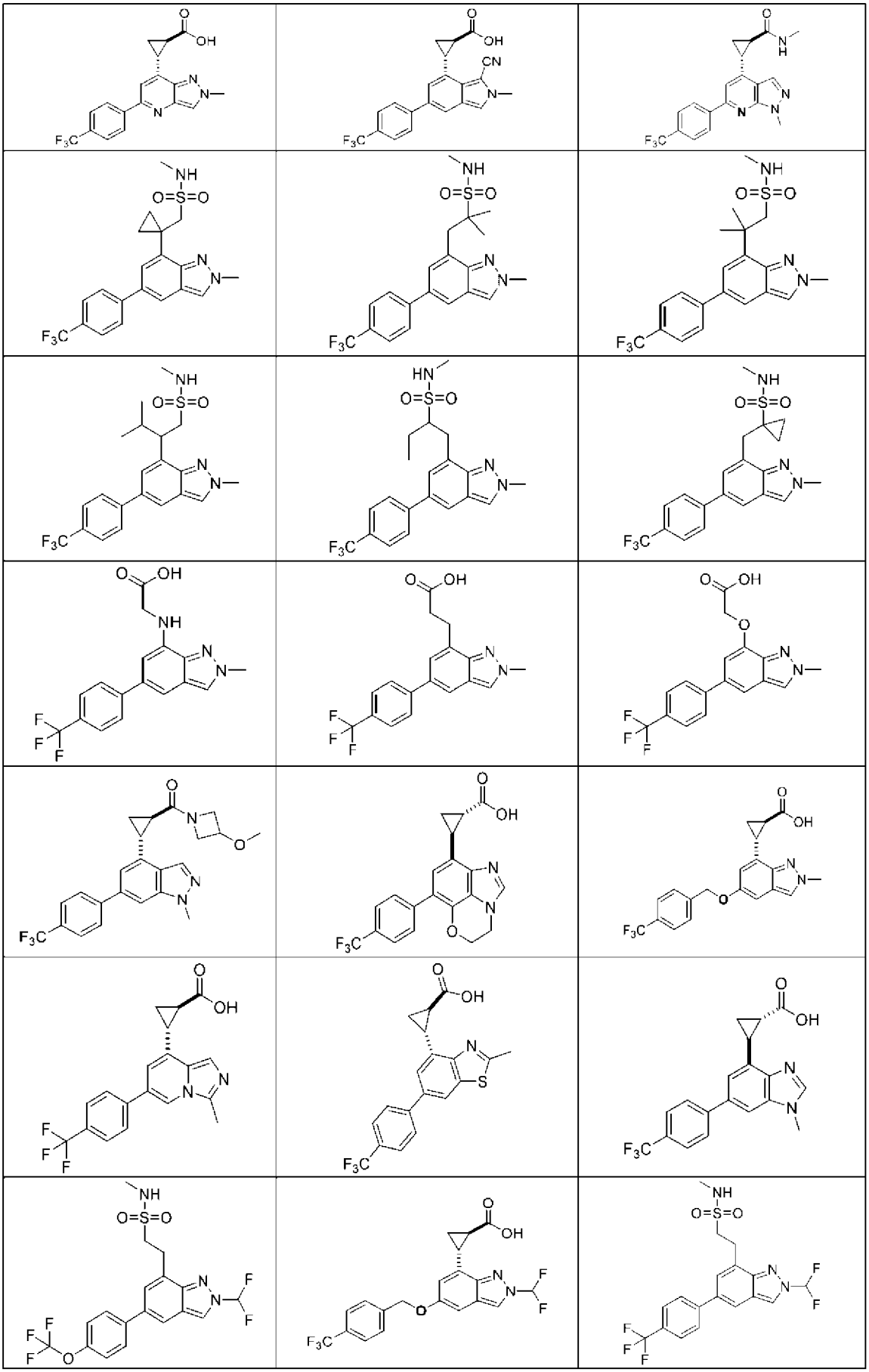
實例	對掌性說明	結構
136	純反式鏡像異構物(未知組態)	
137	純反式鏡像異構物(未知組態)	
138	純反式鏡像異構物(未知組態)	
139	純反式鏡像異構物(未知組態)	
140	純反式鏡像異構物(未知組態)	
141	純反式鏡像異構物(未知組態)	
142	NA	
143	NA	
144	反式外消旋	

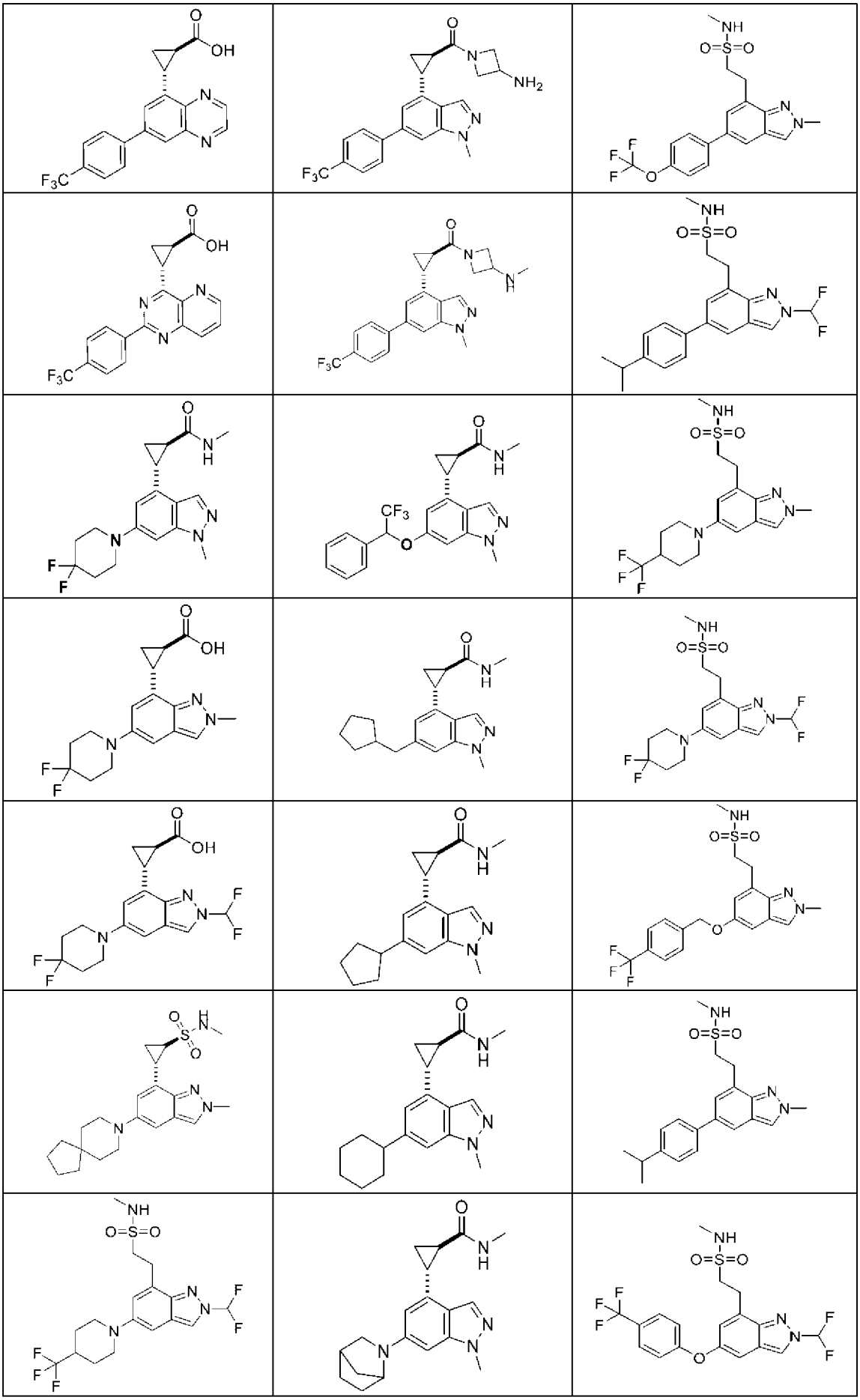
實例	對掌性說明	結構
145	反式外消旋	
146	反式外消旋	

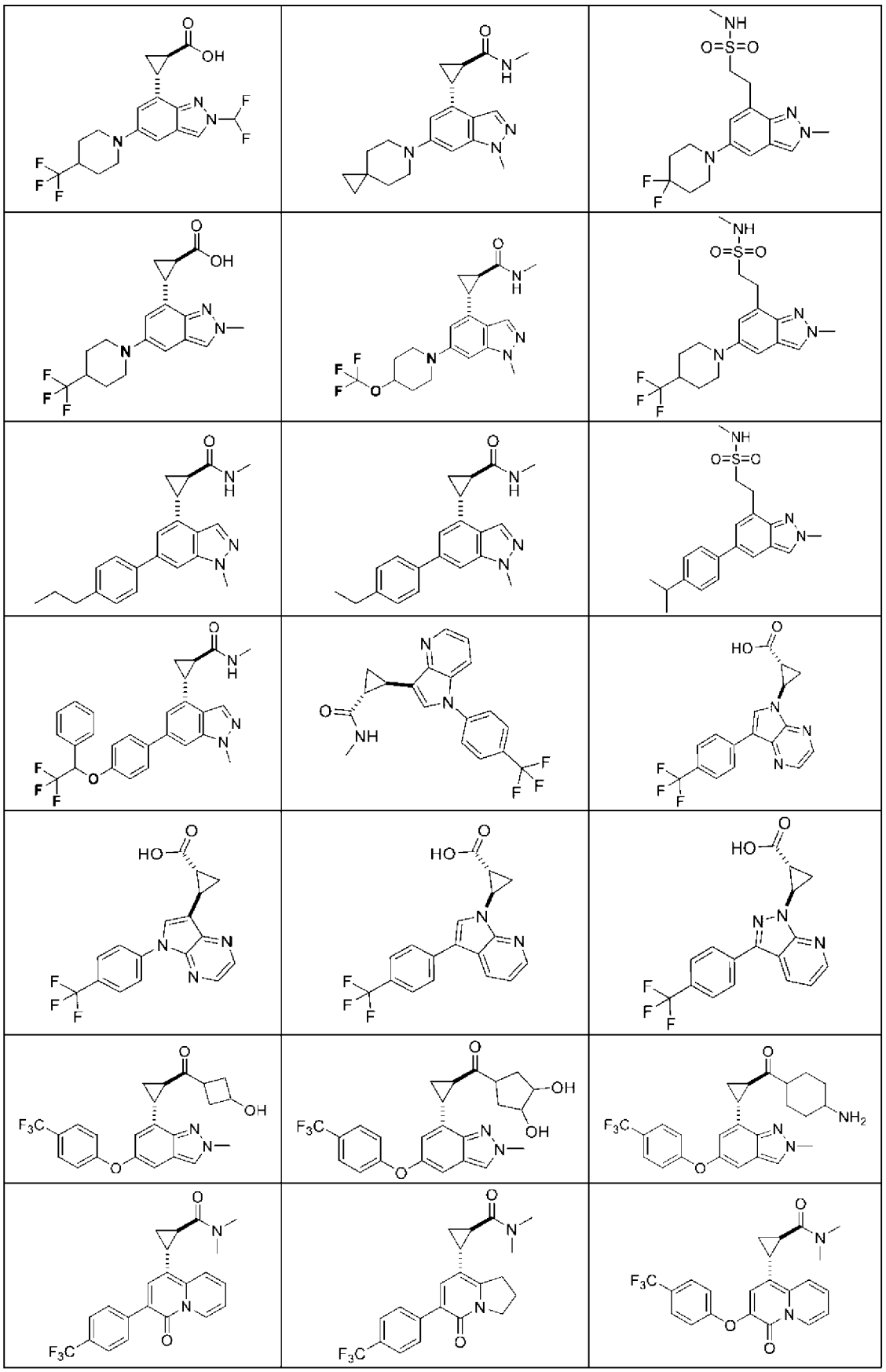
【0226】在一些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物為表2中之化合物中的一者。

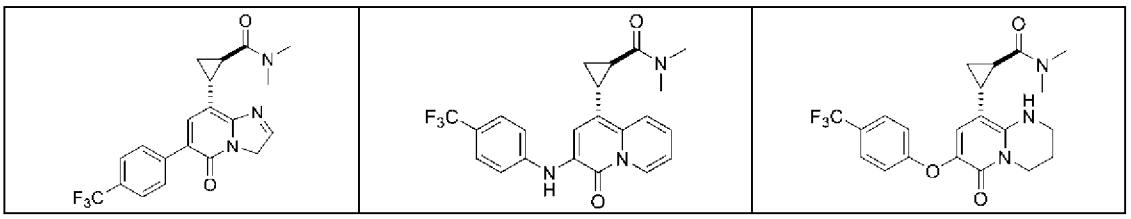
表2











本文所揭示之化合物的其他形式

異構物/立體異構物

【0227】在一些實施例中，本文所描述之化合物以幾何異構物形式存在。在一些實施例中，本文所描述之化合物具有一或多個雙鍵。本文中所呈現之化合物包括所有順式(cis)、反式(trans)、同側(syn)、對側(anti)、異側(entgegen，E)及同側(zusammen，Z)異構物以及其對應混合物。在一些情況下，本文所描述之化合物具有一或多個對掌性中心且各中心以R組態或S組態存在。本文所描述之化合物包括所有非鏡像異構、鏡像異構及差向異構形式以及其對應混合物。在本文所提供之化合物及方法的額外實施例中，由單一製備步驟、組合或相互轉化所產生之鏡像異構物及/或非鏡像異構物之混合物適用於本文所描述之應用。在一些實施例中，本文中所描述之化合物依下以其個別立體異構物形式製備：使化合物之外消旋混合物與光學活性解析劑反應以形成非鏡像異構化合物對，分離非鏡像異構物且回收光學純鏡像異構物。在一些實施例中，可解離複合物較佳。在一些實施例中，非鏡像異構物具有不同物理特性(例如熔點、沸點、溶解性、反應性等)且利用此等不相似性分離。在一些實施例中，非鏡像異構物藉由對掌性層析法來分離或較佳藉由基於溶解性差異之分離/解析技術來分離。在一些實施例中，隨後藉由任何不會引起外消旋化之實用手段來回收光學純鏡像異構物以及解析劑。

【0228】除非另外解釋，否則在本發明中，由實心楔形線()及虛線楔形線()表示之鍵用以指示對掌性中心之絕對組態，由實線()及

虛線()表示之鍵用以指示對掌性中心之相對組態，且由波浪線()表示之鍵用以指示(1)實心楔形線()或虛線楔形線()或(2)實線()或虛線()。

同位素富集化合物

【0229】除非另外說明，否則本文中所描述之化合物可展現其天然同位素豐度，或一或多個原子可人工富集於具有相同原子數但原子質量或質量數與自然界中常見之原子質量或質量數不同的特定同位素中。本發明之化合物的所有同位素變體不論是否具有放射性，均意欲涵蓋於本發明之範疇內。舉例而言，氫具有三種天然存在之同位素，其表示為^{1}H (氕)、^{2}H (氘)及^{3}H (氚)。氕為自然界中存在之最豐富的氫同位素。氘之富集可提供一些治療性優點，諸如延長活體內半衰期及/或暴露，或可提供適用於研究藥物消除及代謝之活體內途徑的化合物。

【0230】舉例而言，本文中所描述之化合物可人工富集於一或多種特定同位素中。在一些實施例中，本文中所描述之化合物可人工富集於一或多種自然界中非常見之同位素中。在一些實施例中，本文中所描述之化合物可人工富集於一或多種選自氘(^{2}H)、氚(^{3}H)、碘-125 (^{125}I)或碳-14 (^{14}C)之同位素中。在一些實施例中，本文中所描述之化合物人工富集於一或多種選自以下之同位素中：^{2}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}C、^{12}N、^{13}N、^{15}N、^{16}N、^{16}O、^{17}O、^{14}F、^{15}F、^{16}F、^{17}F、^{18}F、^{33}S、^{34}S、^{35}S、^{36}S、^{35}Cl、^{37}Cl、^{79}Br、^{81}Br、^{131}I及^{125}I。在一些實施例中，經富集之同位素的豐度獨立地為至少1莫耳%、至少10莫耳%、至少20莫耳%、至少30莫耳%、至少40莫耳%、至少50莫耳%、至少60莫耳%、至少70莫耳%、至少80莫耳%、至少90莫耳%或100莫耳%。

【0231】 在一些實施例中，化合物在至少一個位置經氘化。在一些實施例中，本文中所揭示之化合物中的一些或所有^{1}H原子經^{2}H原子置換。

【0232】 含氘化合物之合成方法為此項技術中已知的，且包括(僅藉助於非限制性實例)描述於美國專利第5,846,514號及第6,334,997號中之程序及以下合成方法。舉例而言，可使用諸如以下中所描述之各種方法來合成經氘取代之化合物：Dean, Dennis C.(編); Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [於Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)中] **2000**, 第110頁；George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, **1989**, 45(21), 6601-21；及Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., **1981**, 64(1-2), 9-32。

【0233】 經氘化之起始物質可易於獲得且經歷本文中所描述之合成方法以提供含氘化合物之合成。大量含氘試劑及建構嵌段可購自諸如Aldrich Chemical公司之化學供應商。

醫藥學上可接受之鹽

【0234】 在一些實施例中，本文中所描述之化合物以其醫藥學上可接受之鹽形式存在。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由投與醫藥學上可接受之鹽來治療疾病的方法。在一些實施例中，本文中所揭示之方法包括藉由以醫藥組合物形式投與此類醫藥學上可接受之鹽來治療疾病的方法。

【0235】 在一些實施例中，本文所描述之化合物具有酸性或鹼性基

團且因此與多種無機鹼或有機鹼以及無機酸及有機酸中之任一者反應，以形成醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，此等鹽在本文所揭示之化合物或其立體異構物之最終分離及純化期間原位製備，或藉由使呈其游離形式之純化化合物與適合之酸或鹼單獨反應，且分離由此形成之鹽來製備。

【0236】 醫藥學上可接受之鹽的實例包括藉由本文所描述之化合物與礦物質、有機酸或無機鹼反應所製備的彼等鹽，此類鹽包括乙酸鹽、丙烯酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸氫鹽、溴化物、丁酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、己酸鹽、辛酸鹽、氯苯甲酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、癸酸鹽、二葡糖酸鹽、二氫磷酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、羥乙酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、羥基苯甲酸鹽、γ-羥基丁酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、碘化物、異丁酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、杏仁酸鹽、偏磷酸鹽、甲磺酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、單氫磷酸鹽、1-萘磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽(pectinate)、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽(picrate)、特戊酸鹽、丙酸鹽、焦硫酸鹽、焦磷酸鹽、丙炔酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯基乙酸鹽、苯丁酸鹽、丙磺酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、亞硫酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、磺酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽及二甲苯磺酸鹽。

【0237】 此外，本文所描述之化合物可藉由使該化合物之游離鹼形式與醫藥學上可接受之無機酸或有機酸反應而形成醫藥學上可接受之鹽來

製備，該醫藥學上可接受之無機酸或有機酸包括(但不限於)無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸及其類似酸；及有機酸，諸如乙酸、丙酸、己酸、環戊丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、對甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、芳基磺酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基雙環-[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡糖庚酸、4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、三級丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸或黏康酸。在一些實施例中，其他酸(諸如草酸)儘管本身在醫藥學上不可接受，但在製備鹽時適用作獲得本文所揭示之化合物或其立體異構物及其醫藥學上可接受之酸加成鹽的中間物。

【0238】 在一些實施例中，本文所描述之包含游離酸基團的彼等化合物與適合之鹼(諸如醫藥學上可接受之金屬陽離子的氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸鹽)、氨或醫藥學上可接受之有機一級、二級、三級或四級胺反應。代表性鹽包括鹼金屬或鹼土金屬鹽，如鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、及鎂鹽以及鋁鹽及其類似鹽。鹼之說明性實例包括氫氧化鈉、氫氧化鉀、膽鹼氫氧化物、碳酸鈉、$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$及其類似者。

【0239】 適用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啉及其類似者。應理解，本文所描述之化合物亦包括其所含之任何鹼性含氮基團的四級銨化。在一些實施例中，由此類四級銨化獲得水溶性或油溶性或可分散性產物。

溶劑合物

【0240】 在一些實施例中，本文中所描述之化合物以溶劑合物形式存在。本發明提供藉由投與此類溶劑合物來治療疾病的方法。本發明進一步提供藉由以醫藥組合物形式投與此類溶劑合物來治療疾病之方法。

【0241】 溶劑合物含有化學計量或非化學計量之量的溶劑，且在一些實施例中，用諸如水、乙醇及其類似者之醫藥學上可接受之溶劑形成。在溶劑為水時形成水合物，或在溶劑為醇時形成醇合物。本文所描述之化合物的溶劑合物可適宜地在本文所描述之製程期間製備或形成。僅藉助於實例，本文所描述之化合物的水合物可適宜地由水性/有機溶劑混合物，使用包括但不限於二噁烷、四氫呋喃或甲醇之有機溶劑來製備。另外，本文提供之化合物可以非溶劑化以及溶劑化形式存在。一般而言，出於本文所提供之化合物及方法之目的，將溶劑化形式視為等效於非溶劑化形式。

互變異構物

【0242】 在一些情形下，化合物以互變異構物形式存在。本文所描述之化合物包括本文所描述之化學式內的所有可能之互變異構物。互變異構物為可藉由氫原子遷移而互相轉化之化合物，氫原子遷移伴隨著單鍵與鄰近雙鍵之轉換。在其中可能發生互變異構之鍵排列中，將存在互變異構物之化學平衡。涵蓋本文所揭示之化合物的所有互變異構形式。互變異構物之確切比率視若干因素而定，包括溫度、溶劑及pH。

治療方法

【0243】 本文揭示治療有需要之個體之疾病的方法，該方法包含向該個體投與有效量的本文所描述之TEAD抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，或本文所描述之組合物。

【0244】 在一些實施例中，疾病係由TEAD活性介導。

【0245】在一些實施例中，疾病為晚期實體腫瘤。在一些實施例中，疾病為實體腫瘤。在一些實施例中，疾病為癌症或增生性病症。在一些實施例中，癌症與TEAD表現增加有關。在一些實施例中，癌症與TEAD活性增加有關。

【0246】在一些實施例中，癌症為其中YAP位於癌症細胞核中之癌症。

【0247】在一些實施例中，TEAD表現增加或TEAD活性增加為TEAD1表現增加或TEAD1活性增加。在一些實施例中，TEAD表現增加或TEAD活性增加為TEAD2表現增加或TEAD2活性增加。在一些實施例中，TEAD表現增加或TEAD活性增加為TEAD3表現增加或TEAD3活性增加。在一些實施例中，TEAD表現增加或TEAD活性增加為TEAD4表現增加或TEAD4活性增加。

【0248】在一些實施例中，疾病為聽神經瘤、急性白血病、急性淋巴球性白血病、急性骨髓細胞性白血病(單核球性白血病、骨髓母細胞性白血病、腺癌、血管肉瘤、星形細胞瘤、骨髓單核球性白血病及前髓細胞性白血病)、急性T細胞白血病、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、腦癌、乳癌、支氣管癌、子宮頸癌、軟骨肉瘤、脊索瘤、絨毛膜癌、慢性白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓細胞性(顆粒球性)白血病、慢性骨髓性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、囊腺癌、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、增殖異常變化(發育不良及化生)、胚胎性癌、子宮內膜癌、內皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、紅白血病、食道癌、雌激素受體陽性乳癌、原發性血小板增多症、尤文氏腫瘤(Ewing's tumor)、纖維肉瘤、濾泡性淋巴瘤、生殖細胞睪丸癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、神經膠質肉瘤、重

鏈病、血管母細胞瘤、血管內皮瘤、肝腫瘤、肝細胞癌、激素不敏感性前列腺癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴母細胞白血病、淋巴瘤(霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)及非霍奇金氏淋巴瘤)；膀胱、乳房、結腸、肺臟、卵巢、胰臟、前列腺、皮膚及子宮之惡性疾病及過度增殖性病症；T細胞或B細胞來源之淋巴惡性疾病、髓性癌、神經管胚細胞瘤、黑色素瘤、腦膜瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、黏液肉瘤、神經母細胞瘤、NUT中線癌(NMC)、非小細胞肺癌、少突神經膠質瘤、口腔癌、成骨性肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀腺癌、乳頭狀癌、松果體瘤、真性紅血球增多症、前列腺癌、直腸癌、腎細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原細胞瘤、皮膚癌、小細胞肺癌瘤(small cell lung carcinoma)、實體腫瘤(癌瘤及肉瘤)、小細胞肺癌(small cell lung cancer)、胃癌、鱗狀細胞癌、滑膜瘤、汗腺瘤、甲狀腺癌、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、睾丸腫瘤、子宮癌及威爾姆斯氏腫瘤(Wilms' tumor)。

【0249】 本文亦揭示一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量的本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，或本文所揭示之醫藥組合物。

【0250】 在治療癌症之方法的一些實施例中，癌症為間皮瘤。在治療癌症之方法的一些實施例中，癌症為NF2缺陷型間皮瘤。

【0251】 在治療癌症之方法的一些實施例中，癌症為上皮樣血管內皮瘤。

【0252】 在治療癌症之方法的一些實施例中，癌症為液體腫瘤。在

治療癌症之方法的一些實施例中，癌症為實體腫瘤。

【0253】 在治療癌症之方法的一些實施例中，該實體腫瘤具有NF2突變、LATS1突變、LATS2突變或其任何組合。在治療癌症之方法的一些實施例中，實體腫瘤具有NF2突變。在治療癌症之方法的一些實施例中，實體腫瘤具有LATS1突變。在治療癌症之方法的一些實施例中，實體腫瘤具有LATS2突變。在治療癌症之方法的一些實施例中，實體腫瘤具有YAP1/TAZ基因融合。

【0254】 本文亦揭示一種治療有需要之個體之疾病的方法，其中Hippo路徑抑制為有益的，該方法包含向有需要之個體投與有效量的本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，或本文所揭示之醫藥組合物。

給藥

【0255】 在某些實施例中，投與含有本文所描述之化合物的組合物以用於治療性治療。在某些治療性應用中，將組合物以足以治癒或至少部分抑制疾病或病狀之至少一種症狀之量投與已患疾病或病狀之患者。對此用途有效之量將視疾病或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況、體重及對藥物之反應以及治療醫師之判斷而定。治療有效量視情況藉由包括但不限於劑量遞增及/或劑量範圍臨床試驗之方法來測定。

【0256】 在其中患者之病狀並未改善之某些實施例中，根據醫生之判斷，化合物之投與為長期投與，亦即持續較長時段，包括患者生命之整個持續時間，以便改善或以其他方式控制或限制患者之疾病或病狀的症狀。

【0257】 一旦患者之病狀出現好轉，則在必要時投與維持劑量。隨

後，在特定實施例中，依據症狀而降低投與之劑量或頻率或兩者。

【0258】 與此種量相對應之給定藥劑的量視諸如具體化合物、疾病病狀及其嚴重程度、需要治療之個體或宿主之身分(例如體重、性別)的因素而變化，但仍根據圍繞包括以下之情況的具體情況來確定：例如所投與之特定藥劑、投與途徑、所治療之病狀及所治療之個體或宿主。

【0259】 在一些實施例中，用於成人治療之劑量通常在每天0.01 mg至5000 mg範圍內。在一些實施例中，適合於本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的日劑量為每公斤體重約0.01至約50 mg。在各種實施例中，每日劑量及單位劑量視多項變數而改變，該等變數包括但不限於所用化合物之活性、待治療之疾病或病狀、投與模式、個別個體之需求、所治療之疾病或病狀之嚴重程度及醫師之判斷。

投與途徑

【0260】 適合之投與途徑包括但不限於經口、靜脈內、經直腸、氣溶膠、非經腸、經眼、經肺、經黏膜、經皮、經陰道、經耳、經鼻及局部投與。另外，僅藉助於實例，非經腸遞送包括肌內、皮下、靜脈內、髓內注射，以及鞘內、直接室內、腹膜內、淋巴管內及鼻內注射。

【0261】 在某些實施例中，依本文所描述之化合物以局部而非全身方式投與，例如常常以儲槽式製劑或持續釋放調配物形式經由將化合物直接注射至器官中來投與。在特定實施例中，長效調配物藉由植入(例如皮下或肌內)或藉由肌內注射來投與。此外，在其他實施例中，藥物係在靶向藥物遞送系統中(例如在包覆有器官特異性抗體之脂質體中)進行遞送。在此類實施例中，脂質體靶向器官且經器官選擇性吸收。在又其他實施例中，依本文所描述之化合物以快速釋放調配物形式、以延長釋放調配物形

式或以中間釋放調配物形式提供。

醫藥組合物/調配物

【0262】 根據標準醫藥實踐，單獨或與醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑組合而以醫藥組合物形式向有需要之個體投與本文所描述之化合物。在一些實施例中，向動物投與本文所描述之化合物。

【0263】 在另一態樣中，本文提供如下醫藥組合物，其包含本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。醫藥組合物係以習知方式使用一或多種有助於將活性化合物加工成醫藥學上可用之製劑的醫藥學上可接受之賦形劑來調配。適當調配物視所選投與途徑而定。本文所描述之醫藥組合物的概述可見於例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第十九版(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)；Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975；Liberman, H.A.及Lachman, L.編, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第七版 (Lippincott Williams & Wilkins1999)，該等揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0264】 在一些實施例中，醫藥學上可接受之賦形劑係選自載劑、黏合劑、填充劑、懸浮劑、調味劑、甜味劑、崩解劑、分散劑、界面活性劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、增溶劑、濕潤劑、塑化劑、穩定劑、滲透增強劑、潤濕劑、消泡劑、抗氧化劑、防腐劑及其任何組合。

【0265】 本文所描述之醫藥調配物包括但不限於水性液體分散液、液體、凝膠、糖漿、酏劑、漿液、懸浮液、自乳化分散液、固溶體、脂質

體分散液、氣溶膠、固體經口劑型、散劑、立即釋放調配物、控制釋放調配物、速溶調配物、錠劑、膠囊、丸劑、散劑、糖衣藥丸、起泡調配物、凍乾調配物、延遲釋放調配物、延長釋放調配物、脈衝釋放調配物、多微粒調配物及混合型立即釋放與控制釋放調配物。

組合

【0266】 本文揭示使用本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物與額外治療劑的組合來治療與TEAD相關之疾病或病症的方法。

【0267】 在一些實施例中，額外治療劑與本文所揭示之化合物同時投與。在一些實施例中，額外治療劑及本文所揭示之化合物依序投與。在一些實施例中，額外治療劑以較本文所揭示之化合物低的頻率投與。在一些實施例中，額外治療劑以較本文所揭示之化合物高的頻率投與。在一些實施例中，額外治療劑在投與本文所揭示之化合物之前投與。在一些實施例中，額外治療劑在投與本文所揭示之化合物之後投與。

【0268】 在一些實施例中，額外治療劑為抗癌劑。

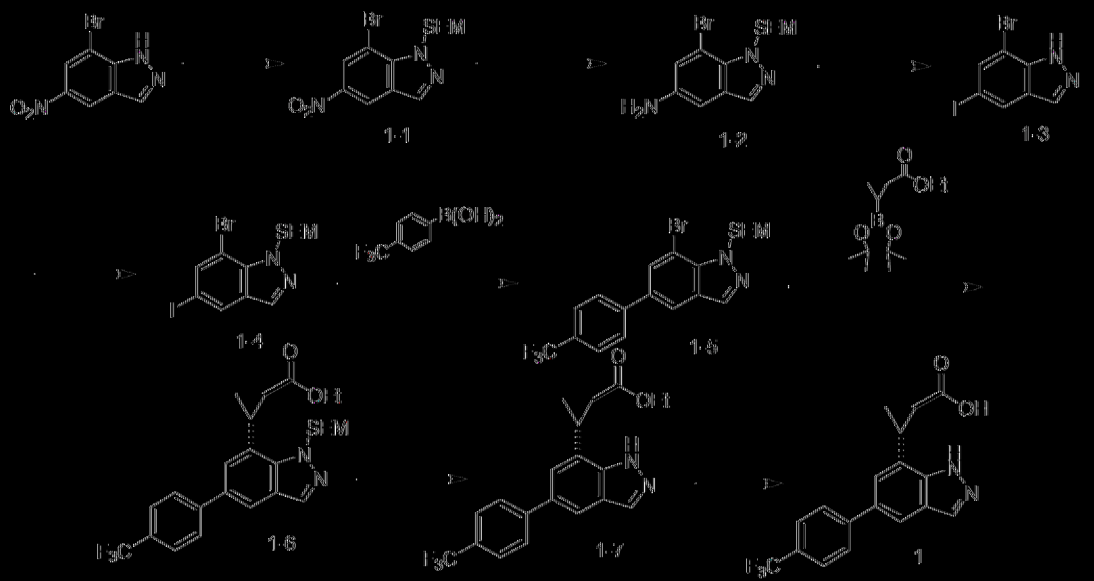
實例

【0269】 提供以下實例以進行說明，而非限制所主張之發明。以下實例進一步說明本發明，但理所當然不應解釋為以任何方式限制其範疇。

【0270】 以下合成流程係出於說明而非限制之目的提供。以下實例說明製造本文所描述之化合物的各種方法。應瞭解，熟習此項技術者可能夠藉由類似方法或藉由將熟習此項技術者已知的其他方法組合來製造此等化合物。亦應理解，熟習此項技術者將能夠藉由使用適當之起始物質且按需要調整合成途徑而以與下文所描述類似的方式來製造。一般而言，起始

物質及試劑可獲自商業供應商或根據熟習此項技術者已知之來源來合成或依本文所描述來製備。

實例1



步驟1：製備化合物1-1

[0271] 在0℃下向7-溴-5-硝基-1*H*-吲唑(9.80 g，40.49 mmol)於THF (10.0 mL)中之溶液中添加NaH (1.94 g，48.5 mmol)。使混合物升溫至25℃且攪拌30分鐘，隨後冷卻至0℃且添加SEM-Cl (8.10 g，48.5 mmol，8.6 mL)。隨後將混合物在25℃下攪拌3小時且過濾。將反應混合物倒入H_2O (200 mL)中，隨後用EtOAc (40 mL×5)萃取。將有機層用鹽水(60 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到化合物1-1 (13.0 g，34.9 mmol，86.2%產率)。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (s, 1H), 9.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 0.98 - 0.89 (m, 2H), 0.01 (s, 9H)。

步驟2：製備化合物1-2

[0272] 向化合物1-1 (4.00 g，10.7 mmol)及NH_4Cl (4.02 g，75.2

mmol)於EtOH (15 mL)及H_2O (15 mL)中之混合物中分三份添加Fe (4.20 g，75.2 mmol)。將混合物在80℃下攪拌3小時且藉由過濾移除鐵粉。移除乙醇且用EtOAc (50 mL×2)及H_2O (100 mL)萃取殘餘物。將有機層用Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析法純化**化合物1-2** (3.50 g，10.2 mmol，76.1%產率)。LCMS: 342.0 $[M+H]^+$。

步驟3：製備化合物1-3

【0273】 將**化合物1-2** (3.00 g，8.76 mmol)於HCl (12 M，14.6 mL)及H_2O (15.0 mL)中之混合物冷卻至0℃，添加$NaNO_2$ (1.81 g，26.2 mmol)。將反應物攪拌30分鐘至0℃，逐滴添加NaI (9.20 g，61.3 mmol)及CuI (834 mg，4.38 mmol)於H_2O (5.0 mL)中之混合物且在25℃下將混合物攪拌2小時。將混合物用$Na_2S_2O_3$ (水溶液，30 mL)淬滅，用Na_2CO_3 (水溶液，30 mL)中和，且用EtOAc (30 mL×2)萃取。使有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由HPLC純化殘餘物，得到**化合物1-3** (700 mg，2.16 mmol，24.5%產率)。LCMS: 322.8 $[M+H]^+$。

步驟4：製備化合物1-4

【0274】 在0℃下向**化合物1-3** (700 mg，2.17 mmol)於THF (10.0 mL)中之溶液中逐份添加NaH (173 mg，4.34 mmol，60.0%純度)。在25℃下攪拌0.5小時之後，逐滴添加SEM-Cl (542 mg，3.25 mmol，575 μL)且將所得混合物在25℃下攪拌1小時。向混合物中添加NH_4Cl (水溶液，30 mL)且用EtOAc (30 mL×2)萃取混合物。將有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到**化合物1-4** (600 mg，1.32 mmol，60.8%產率)。LCMS: 455.0 $[M+H]^+$。

步驟5：製備化合物1-5

【0275】 在80℃下在N_2氛圍下將**化合物1-4** (600 mg，1.32 mmol)、(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(226 mg，1.19 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (96.8 mg，1.32 mmol)及K_2CO_3 (365 mg，2.65 mmol)於二噁烷(10 mL)及H_2O (3 mL)中之混合物攪拌3小時。用EtOAc (10 mL×2)及H_2O (10 mL)萃取反應物。將有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮，且藉由管柱層析法純化殘餘物，得到**化合物1-5** (500 mg，1.06 mmol，80.3%產率)。LCMS: 473.0 $[M+H]^+$。

步驟6：製備化合物1-6

【0276】 在90℃下在N_2氛圍下將**化合物1-5** (700 mg，1.48 mmol)、2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)環丙烷-1-甲酸乙酯(356 mg，1.48 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (108 mg，1.48 mmol)及K_2CO_3 (615 mg，4.45 mmol)於二噁烷(10 mL)及H_2O (2 mL)中之混合物攪拌2小時。用EtOAc (50 mL×2)及H_2O (50 mL)萃取反應物。使有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮，且藉由管柱層析法純化殘餘物，得到**化合物1-6** (250 mg，0.49 mmol，33.18%產率)。LCMS: 505.3 $[M+H]^+$。

步驟7：製備化合物1-7

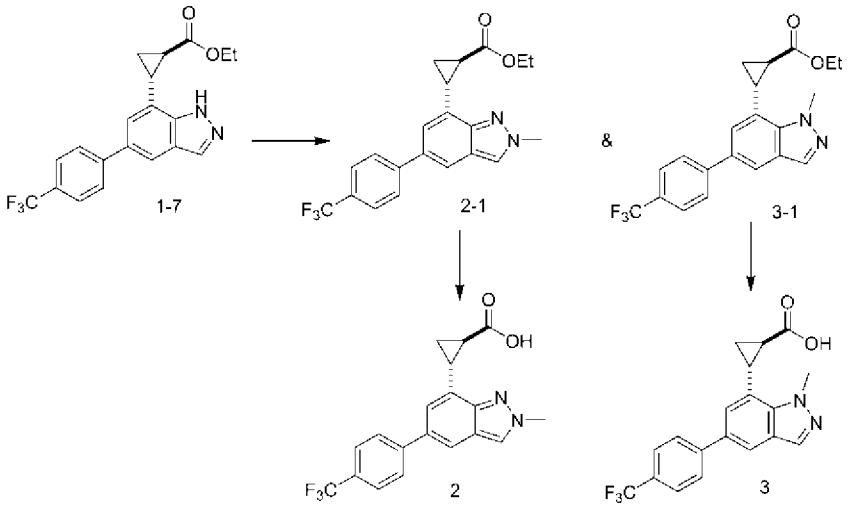
【0277】 在25℃下將**化合物1-6** (150 mg，0.30 μmol)於TFA (0.5 mL)及DCM (1.5 mL)中之溶液攪拌3小時。濃縮混合物，且向殘餘物中添加EtOH (2.0 mL)及$NH_3•H_2O$ (0.5 mL)。將混合物在25℃下攪拌0.5小時且濃縮，得到**化合物1-7** (100 mg，粗物質)。LCMS: 375.2 $[M+H]^+$。

步驟8：製備實例1

【0278】 向**化合物1-7** (40.0 mg，106 μmol)於二噁烷(3.0 mL)及H_2O (1.0 mL)中之溶液中添加$LiOH•H_2O$ (13.4 mg，320 μmol)且將混合物在25℃下攪拌1小時。將反應物用HCl (1 M)中和至約pH 7，倒入H_2O

(10 mL)中，用EtOAc (10 mL×3)萃取。將經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**實例1** (12.5 mg，36.1 μmol，33.8%產率)。LCMS: 347.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.16 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 2H), 7.75 - 7.72 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 2.92 - 2.87 (m, 1H), 2.12 - 2.08 (m, 1H), 1.72 - 1.68 (m, 1H), 1.58 - 1.53 (m, 1H)。

實例2及實例3



步驟1：製備化合物2-1及化合物3-1

【0279】 在0℃下向**化合物1-7** (100 mg，267 μmol)於THF (2 mL)中之溶液中逐份添加NaH (21.3 mg，534 μmol，60.0%純度)。在25℃下攪拌1小時之後，逐滴添加MeI (75.8 mg，534 μmol，33.2 μL)且將所得混合物在25℃下攪拌1小時。向混合物中添加NH_4Cl水溶液(10 mL)且用EtOAc (20 mL×3)萃取混合物。將有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物2-1** (40.0 mg，102 μmol，38.1%產率)與**化合物3-1** (50 mg，126 μmol，47.31%產率)之混合物。

【0280】 **化合物2-1**：LCMS: 389.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.92 (s, 1H), 7.68 (s, 5H), 7.21 (s, 1H), 4.21 - 4.17 (m, 5H), 3.05

- 2.99 (m, 1H), 2.61 - 2.49 (m, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 1H), 1.31 - 1.27 (m, 3H)。

【0281】 **化合物3-1**：LCMS: 389.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.01 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 (s, 4H), 7.30 (s, 1H), 4.37 (s, 3H), 4.30 - 4.15 (m, 2H), 3.10 - 3.05 (m, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 1H), 1.75 - 1.72 (m, 1H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.35 - 1.31 (m, 3H)。

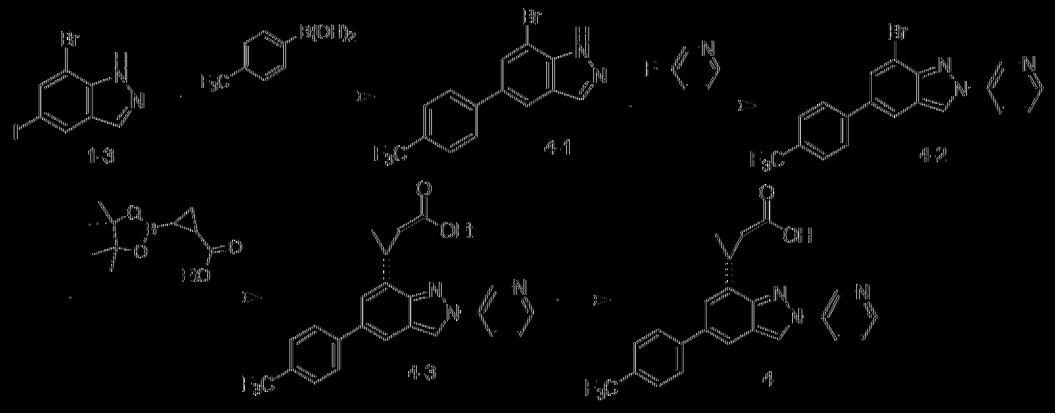
步驟2：製備實例2

【0282】 向**化合物2-1** (50.0 mg，0.129 mmol)於二噁烷(3 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加$LiOH•H_2O$ (20.0 mg，0.386 mmol)，且將反應物在25℃下攪拌2小時。將反應物用HCl (1 M)中和至約pH 7，倒入H_2O (10 mL)中，且用EtOAc (10 mL×3)萃取。將經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，且藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**實例2** (20.0 mg，0.055 mmol，53.8%產率)。LCMS: 361.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.25 (s, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 3H), 7.73 - 07.71 (m, 2H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.01 - 2.96 (m, 1H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 1.82 - 1.78 (m, 1H), 1.66 - 1.61 (m, 1H)。

步驟3：製備實例3

【0283】 根據與**實例2**類似之程序以**化合物3-1** (50.0 mg，0.129 mmol)為起始物質製備**實例3** (21.2 mg，0.059 mmol，45.6%產率)。LCMS: 361.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.05 (s, 1H), 7.93 - 7.92 (m, 1H), 7.84 - 7.82 (m, 2H), 7.74 - 7.72 (m, 2H), 7.46 - 7.45 (m, 1H), 4.38 (s, 3H), 3.12 - 3.07 (m, 1H), 2.02 - 1.98 (m, 1H), 1.71 - 1.67 (m, 2H)。

實例4



步驟1：製備化合物4-1

[0284] 將化合物1-3 (1.20 g，8.85 mmol)、(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(2.52 g，7.21 mmol)、K_2CO_3 (3.67 g，26.5 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 (0.65 g，0.885 mmol)於二噁烷(20.0 mL)及H_2O (5.0 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後將混合物在100℃下在N_2氛圍下攪拌3小時。將反應混合物用水(20.0 mL)稀釋且用EtOAc (30.0 mL×2)萃取。將經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到化合物4-1 (2.70 g，9.27 mmol，粗物質)。LCMS: 341.0 [M+H]$^+$。

步驟2：製備化合物4-2

[0285] 將化合物4-1 (1.20 g，3.51 mmol)、3-氟吡啶(6.83 g，70.3 mmol)、K_2CO_3 (0.97 g，7.035 mmol)於DMF (20 ml)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在120℃下在微波條件下攪拌2小時。將混合物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL×2)萃取。將經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到化合物4-2 (400 mg，9.27 mmol，粗物質)。LCMS: 419.2 [M+H]$^+$。

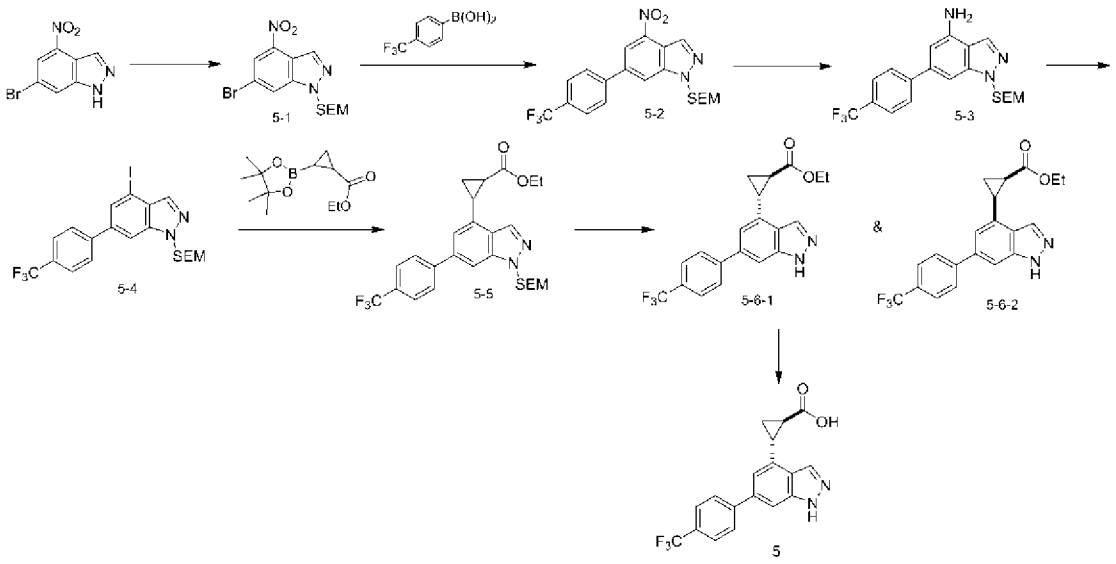
步驟3：製備化合物4-3

【0286】 將**化合物4-2** (400 mg，9.27 mmol)、2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)環丙烷-1-甲酸乙酯(0.90 g，3.73 mmol)、K_2CO_3 (1.03 g，7.46 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (0.18 g，0.25 mmol)於二噁烷(10.0 mL)及H_2O (2.00 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，隨後將混合物在100℃下在N_2氛圍下攪拌3小時。將反應混合物用水(10.0 mL)稀釋且用EtOAc (20.0 mL×3)萃取。將經合併之有機層用鹽水(50.0 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物4-3** (150 mg，0.33 mmol，粗物質)。LCMS: 452.1$[M+H]^+$。

步驟4：製備實例4

【0287】 向**化合物4-3** (150 mg，0.64 mmol)於THF (5.0 mL)中之溶液中添加LiOH (54.0 mg，1.29 mmol)於H_2O (5.0 mL)中之溶液。將混合物在65℃下攪拌24小時。將反應混合物用水(5.0 mL)稀釋且用EtOAc (10.0 mL×3)萃取。將經合併之有機層用鹽水(20.0 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相HPLC純化殘餘物，得到**實例9** (30.0 mg，0.07 mmol，21.2%產率)。LCMS: 424.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.70 - 8.68 (m, 1H), 8.54 - 8.51 (m, 1H), 8.02 - 8.00 (m, 3H), 7.83 - 7.81 (m, 2H), 7.69 - 7.66 (m, 1H), 7.48 - 7.47 (m, 1H), 2.99 - 2.94 (m, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 1.97 - 1.92 (m, 1H), 1.58-1.53 (m, 1H)。

實例5



步驟1：製備化合物5-1

【0288】 在0℃至10℃下向6-溴-4-硝基-1*H*-吲唑(9.00 g，37.2 mmol)於THF (90.0 mL)中之溶液中逐份添加NaH (2.97 g，74.4 mmol，60.0%純度)，且將混合物在25℃下攪拌1小時。逐滴添加SEM-Cl (9.30 g，55.8 mmol，9.87 mL)且將混合物在25℃下攪拌1小時。將混合物倒入NH_4Cl水溶液(100 mL)中且用EtOAc (100 mL)萃取，將有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到**化合物5-1** (9.69 g，26.0 mmol，70.0%產率)。LCMS: 374.1$[M+H]^+$。

步驟2：製備化合物5-2

【0289】 在80℃下在N_2氛圍下將**化合物5-1** (9.00 g，24.2 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (1.77 g，2.42 mmol)、(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(4.59 g，24.2 mmol)及Na_2CO_3 (7.69 g，72.5 mmol)於二噁烷(50.0 mL)及H_2O (20.0 mL)中之混合物攪拌2小時。將混合物倒入H_2O (100 mL)中且用EtOAc (100 mL)萃取。使經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到**化合物5-2** (9.20 g，21.0 mmol，87.0%產率)。LCMS: 438.3 $[M+H]^+$。

【0290】 **步驟3**：製備**化合物5-3**

向Pd/C (0.50 g，10%純度)於MeOH (20.0 mL)中之溶液中添加**化合物5-2** (2.00 g，4.57 mmol)，且混合物在H_2 (15.0 psi)氛圍下在25℃攪拌2小時。經由矽藻土過濾混合物，且移除溶劑，得到粗**化合物5-3** (2.10 g，粗物質)。LCMS: 408.2 $[M+H]^+$。

步驟4：製備化合物5-4

【0291】 在0℃向**化合物5-3**於HCl (10 mL)及H_2O (10 mL)中之溶液中添加$NaNO_2$ (508 mg，7.36 mmol)。攪拌0.5小時後，逐滴添加CuI (234 mg，1.23 mmol)及NaI (1.84 g，12.3 mmol)於H_2O (1.00 mL)中之混合物且將混合物在0℃攪拌0.5小時。將混合物用$Na_2S_2O_3$水溶液(20.0 mL)淬滅，用Na_2CO_3水溶液(20.0 mL)中和，且用EtOAc (60.0 mL)萃取，使有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析法來純化殘餘物，得到**化合物5-4**。LCMS: 518.8 $[M+H]^+$。

步驟5：製備化合物5-5

【0292】 在85℃在N_2氛圍下將**化合物5-4** (550 mg，1.06 mmol)、2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)環丙烷-1-甲酸乙酯(382 mg，1.59 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (77.6 mg，106 μmol)及Na_2CO_3 (337 mg，3.18 mmol)於二噁烷(10.0 mL)及H_2O (5.00 mL)中之混合物攪拌10小時。將混合物倒入水(200 mL)中，用EtOAc (40 mL)萃取，將有機層用鹽水(40 mL)洗，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到**化合物5-5**。LCMS: 505.2 $[M+H]^+$。

步驟6：製備化合物5-6-1及化合物5-6-2

【0293】 向**化合物5-5** (750 mg，1.49 mmol)於DCM (4 mL)中之溶

液中添加TFA (2.31 g，20.3 mmol，1.50 mL)。將混合物在25℃攪拌10小時且濃縮，得到殘餘物，藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物5-6-1** (100 mg，267 μmol，17.97%產率)及**化合物5-6-2** (40.0 mg，0.11 mmol，7.38%產率)。

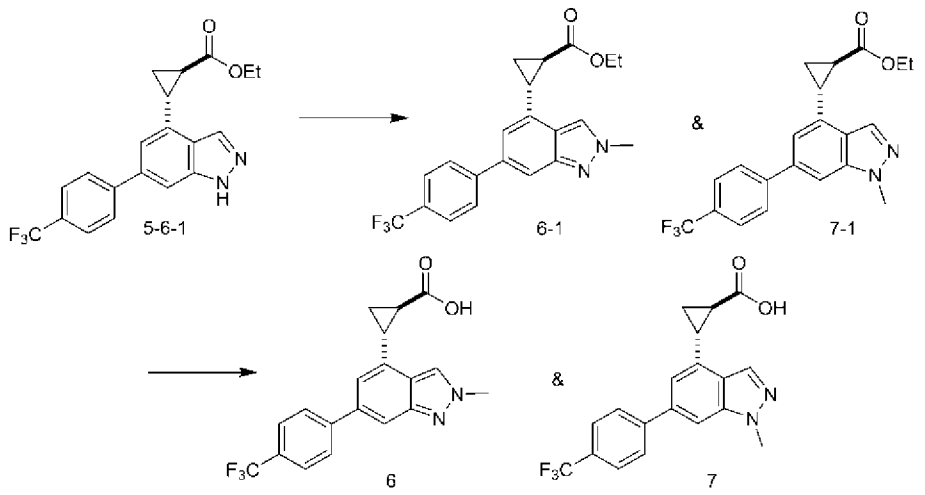
【0294】 **化合物5-6-1**：LCMS: 375.2[M+H]$^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.23 (s, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.86 - 3.76 (m, 2H), 2.91 - 2.87 (m, 1H), 2.34 - 2.30 (m, 1H), 1.90 - 1.88 (m, 1H), 0.90 - 0.87 (m, 3H)。

【0295】 **化合物5-6-2**：LCMS: 375.2[M+H]$^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.15 (s, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 4H), 7.44 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.83 - 3.64 (m, 2H), 2.80 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 1.83 - 1.78 (m, 1H), 1.48 - 1.43 (m, 1H), 0.81 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

步驟7：製備實例5

【0296】 向**化合物5-6-1** (20.0 mg，53.4 μmol)於EtOH (2.00 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加LiOH.H_2O (2.24 mg，53.4 μmol)。將混合物在25℃攪拌2小時且濃縮，得到殘餘物，藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**實例5**。LCMS: 347.2[M+H]$^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.19 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.88 - 7.86 (m, 2H), 7.77 - 7.75 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 2H)。

實例6及實例7



步驟1：製備化合物6-1及化合物7-1

【0297】 根據與**化合物2-1**及**3-1**類似之程序，以**化合物5-6-1** (60.0 mg，155 μmol)為起始物質，製備**化合物6-1**與**化合物7-1**之混合物(20.0 mg，51.5 μmol，32.1%產率)。LCMS: 389.2[M+H]$^+$。

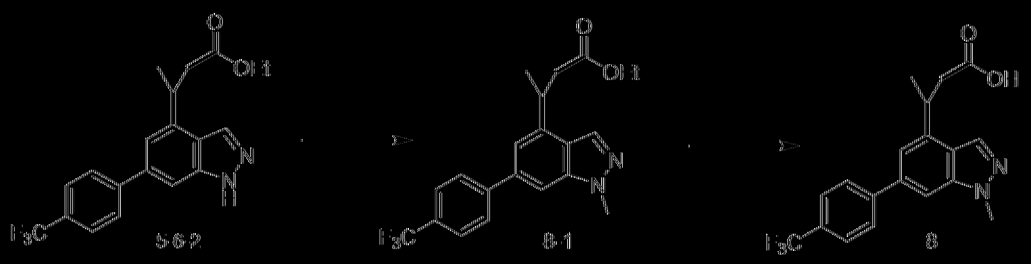
步驟2：製備實例6及實例7

【0298】 根據與**實例2**及**實例3**類似之程序，以**化合物6-1**及**化合物7-1** (35.0 mg，90 μmol)為起始物質，製備**實例6** (15.0 mg，41.5 μmol，46.1%)及**實例7** (10.0 mg，27.8 μmol，30.8%產率)。

【0299】 **實例6** LCMS: 361.2 [M+H]$^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.35 (s, 1H), 7.86 - 7.84 (m, 2H), 7.76 - 7.74 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.81 - 2.76 (m, 1H), 2.10 - 2.05 (m, 1H), 1.67 - 1.57 (m, 2H)。

【0300】 **實例7** LCMS: 361.1 [M+H]$^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.41 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 - 7.88 (m, 2H), 7.77 - 7.75 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.69 - 1.63 (m, 1H), 1.59 - 1.50 (m, 1H)。

實例8



[0301] 根據與實例6及實例7類似之程序，以化合物5-6-2 (40.0 mg，0.11 mmol)為起始物質，製備實例8 (30.0 mg，0.08 mmol，80.8%)。LCMS: 361.1 [M+H]+。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.19 (s, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 2H), 7.79 - 7.77 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 1.84 - 1.80 (m, 1H), 1.57 - 1.52 (m, 1H)。

實例9



步驟1：製備化合物9-1

[0302] 在25℃下在N_2下向4-溴-6-碘-1H-吲唑(600 mg，1.86 mmol)及KF (432 mg，7.43 mmol)於ACN (10.0 mL)中之溶液中添加(溴二氟甲基)膦酸二乙酯(992 mg，3.72 mmol)持續2小時。將混合物在25℃下攪拌5小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中，用EtOAc (20 mL×2)萃取。將有機相用鹽水(20 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到化合物9-1 (200 mg，0.54 mmol，28.9%)。LCMS: 374.8 [M+H]+。

步驟2：製備化合物9-2

【0303】 向**化合物9-1** (200 mg，0.54 mmol)、(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(91.7 mg，0.48 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (39.2 mg，0.05 mmol)於二噁烷(6 mL)及H_2O (2 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3 (114 mg，1.07 mmol)。將反應物在80℃下攪拌2小時。將混合物倒入水(50 mL)中，用EtOAc (20 mL×2)萃取。將有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到**化合物9-2** (140 mg，0.36 mmol，66.7%)。LCMS: 392.8 $[M+H]^+$。

步驟3：製備化合物9-3

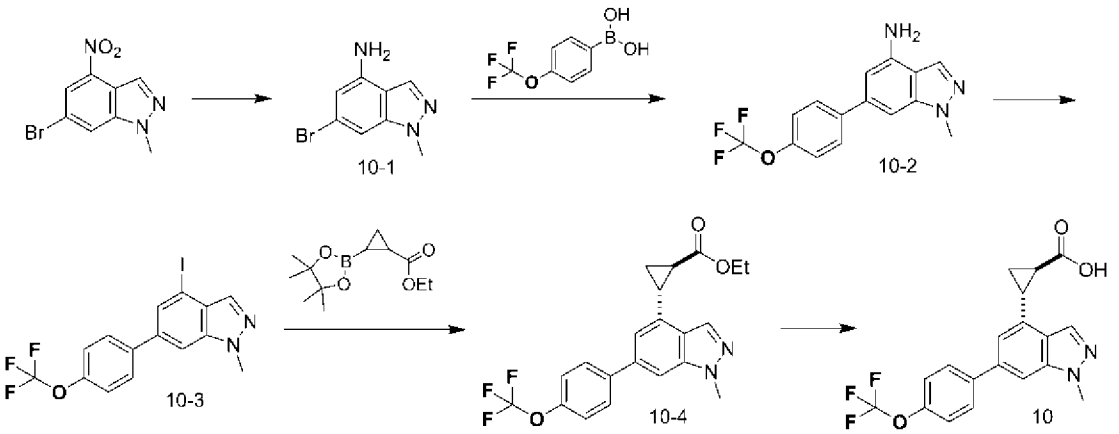
【0304】 向**化合物9-2** (140 mg，0.36 mmol)、2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)環丙烷-1-甲酸乙酯(129 mg，0.54 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (26.2 mg，0.04 mmol)於二噁烷(3 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (98.9 mg，0.72 mmol)，且將反應物在80℃下在N_2下攪拌2小時。將混合物倒入水(50 mL)中，用EtOAc (20 mL×2)萃取。將有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物9-3** (30.0 mg，0.07 mmol，19.8%)。LCMS: 425.1 $[M+H]^+$。

步驟4：製備實例9

【0305】 向**化合物9-3** (30.0 mg，0.07 mmol)於EtOH (4 mL)及H_2O (2 mL)中之溶液中添加LiOH (5.93 mg，0.14 mmol)。將混合物在60℃下攪拌30分鐘且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**實例9** (11.8 mg，0.03 mmol，42.5%)。LCMS: 397.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.42 - 8.41 (m, 1H), 8.00 - 7.71 (m, 6H), 7.32 (s, 1H), 2.96 - 2.94

(m, 1H), 2.18 - 2.14 (m, 1H), 1.75 - 1.72 (m, 1H), 1.69 - 1.64 (m, 1H)。

實例10



步驟1：製備化合物10-1

【0306】 向6-溴-1-甲基-4-硝基吲唑(10 g，39.05 mmol)於EtOH (100 mL)中之溶液中添加NH_4Cl (10.44 g，195.27 mmol)於H_2O (50 mL)及Fe (10.90 g，195.27 mmol)中之溶液。將混合物在60℃下攪拌3小時。將反應混合物用水(5 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL×3)萃取。將經合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到**化合物10-1** (4.2 g，18.577 mmol，47.57%)。LCMS: 226.1 $[M+H]^+$。

步驟2：製備化合物10-2

【0307】 向**化合物10-1** (450 mg，1.99 mmol)、(4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸(615 mg，3.00 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (146 mg，0.20 mmol)於二噁烷(3 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (825 mg，5.97 mmol)，且將反應物在80℃攪拌2小時。將混合物倒入水(50 mL)中且用EtOAc (20 mL×2)萃取。將有機層用鹽水(20 mL×2)洗，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到**化合物10-2** (600 mg，1.95 mmol，98.1%)。LCMS: 308.3 $[M+H]^+$。

步驟3：製備化合物10-3

【0308】 在0℃下，向**化合物10-2** (400 mg，1.30 mmol)於HCl (1 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中緩慢添加含亞硝酸鈉(180 mg，2.60 mmol)之H_2O (1 mL)中。將反應物在0℃下攪拌30分鐘，隨後在0℃下緩慢添加CuI (18.6 mg，0.10 mmol)及KI (648 mg，3.91 mmol)。將反應物在0℃下攪拌1小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中，用EtOAc (20 mL×2)萃取，將有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到**化合物10-3** (200 mg，0.478 mmol，36.74%)。LCMS: 419.2 $[M+H]^+$。

步驟4：製備化合物10-4

【0309】 向**化合物10-3** (200 mg，0.48 mmol)、2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)環丙烷-1-甲酸乙酯(172 mg，0.72 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (70.0 mg，0.10 mmol)於二噁烷(4 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (198 mg，1.44 mmol)，且將反應物在80℃下在N_2下攪拌2小時。將混合物倒入水(50 mL)中，用EtOAc (20 mL×2)萃取。將有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到**化合物10-4** (30 mg，0.074 mmol，15.51%)。LCMS: 405.2$[M+H]^+$。

步驟5：製備實例10

【0310】 向**化合物10-4** (50.0 mg，0.12 mmol)於EtOH (4.0 mL)及H_2O (2.0 mL)中之溶液中添加LiOH (10.4 mg，0.25 mmol)且將反應物在25℃下攪拌2小時。濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**實例10** (10.0 mg，0.03 mmol)。LCMS: 377.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz,

甲醇-d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.83 - 7.81 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.91 - 2.86 (m, 1H), 2.13 - 2.08 (m, 1H), 1.72 - 1.61 (m, 2H)。

實例11

【0311】 根據與**實例10**類似之程序，藉由用(4-異丙基苯基)硼酸置換(4-(三氟甲基)苯基)硼酸來製備**實例11** (10.0 mg，0.03 mmol)。LCMS: 335.1[M+H]$^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.11 (s, 1H), 7.66 - 7.64 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.01 - 2.94 (m, 1H), 2.90 - 2.85 (m, 1H), 2.11 - 2.06 (m, 1H), 1.71 - 1.60 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

實例12

【0312】 根據與**實例10**類似之程序，藉由5-溴-2-甲基-7-硝基-2*H*-吲唑置換6-溴-1-甲基-4-硝基吲唑來製備**實例12** (30 mg，0.138 mmol)。LCMS: 377.2 [M+H]$^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.23 (s, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.24 - 7.23 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.02 - 2.97 (m, 1H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 1.82 - 1.78 (m, 1H), 1.67 - 1.62 (m, 1H)。

實例13

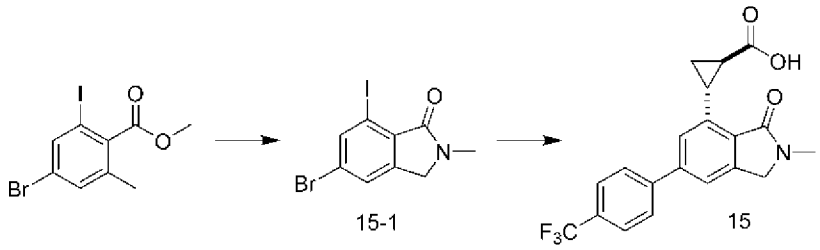
【0313】 根據與**實例10**類似之程序，藉由用8-溴-6-硝基喹啉置換6-溴-1-甲基-4-硝基吲唑來製備**實例13** (10 mg，0.028 mmol)。LCMS: 358.4 [M+H]$^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.96 - 8.95 (m, 1H), 8.43 - 8.40 (m, 1H), 8.11 - 8.10 (m, 1H), 7.99 - 7.97 (m, 2H), 7.82 - 7.80 (m, 2H), 7.69 - 7.68 (m, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 3.68 - 3.63 (m, 1H), 2.16 -

2.14 (m, 1H), 1.79 - 1.75 (m, 1H), 1.71 - 1.66 (m, 1H)。

實例14

【0314】根據與**實例10**類似之程序，藉由用4-溴-6-硝基苯并[d]噻唑置換6-溴-1-甲基-4-硝基吲唑來製備**實例14** (15 mg，41.3 μmol)。LCMS: 364.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.28 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 2H), 7.79 - 7.77 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 3.27 - 3.21 (m, 1H), 2.40 - 2.38 (m, 1H), 1.92 - 1.87 (m, 1H), 1.64 - 1.59 (m, 1H)。

實例15



步驟1：製備化合物15-1

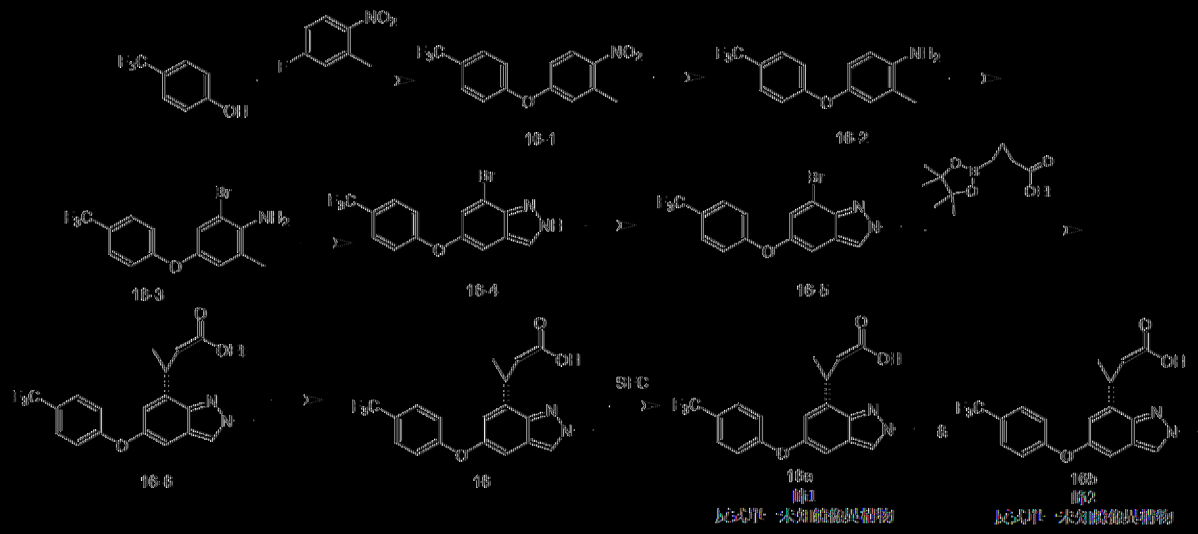
【0315】向4-溴-2-碘-6-甲基苯甲酸甲酯(3.00 g，8.45 mmol)於CCl_4 (30.0 mL)中之溶液中添加NBS (3.31 g，18.5 mmol)及苯甲酸過氧酐(1.02 g，4.22 mmol)。將混合物在80℃下攪拌7小時。將反應混合物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL×3)萃取。將經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到4-溴-2-(溴甲基)-6-碘苯甲酸甲酯(3.20 g，7.38 mmol，87.3%)。LCMS: 433.9 $[M+H]^+$。向4-溴-2-(溴甲基)-6-碘苯甲酸酯(3.20 g，7.37 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加甲胺(0.60 g，18.43 mmol)。攪拌混合物且在50℃下加熱8小時。將反應混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用EtOAc (80 mL×2)萃取。將經合併之有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到**化合物15-1** (1.10 g，

3.12 mmol，42.4%)。LCMS: 351.8 [M+H]+。

步驟2：製備實例15

[0316] 根據與實例10類似之程序，藉由用化合物15-1置換化合物10-3來製備實例15 (15.0 mg，0.04 mmol)。LCMS: 398.2 [M+Na]+。^{1}HNMR: (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.87 - 7.85 (m, 2H), 7.79 - 7.77 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.90 - 3.85 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.03 - 1.99 (m, 1H), 1.71 - 1.66 (m, 1H), 1.61 - 1.56 (m, 1H)。

實例16、實例16a及實例16b



步驟1：製備化合物16-1

[0317] 向4-(三氟甲基)苯酚(15.7 g，96.7 mmol)及4-氟-2-甲基-1-硝基苯(10.0 g，64.5 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (8.90 g，64.5 mmol)，且將反應物在80℃下攪拌5小時。將混合物倒入水(200 mL)中，用EtOAc (40 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(100 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到化合物16-1 (8.00 g，26.9 mmol，41.7%)。

步驟2：製備化合物16-2

[0318] 向化合物16-1 (6000 mg，20.2 mmol)及NH_4Cl (3240 mg，

60.6 mmol)於EtOH (60 mL)及H_2O (30 mL)中之溶液中添加Fe (3380 mg，60.6 mmol)，且將反應物在60℃下攪拌2小時。將混合物過濾且濃縮。將殘餘物倒入H_2O (50 mL)中，用EtOAc (20 mL×2)萃取。將有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到**化合物16-2** (5.20 g，19.5 mmol，96.4%)。LCMS: 268.1$[M+H]^+$。

步驟3：製備化合物16-3

【0319】 向**化合物16-2** (5.20 g，19.5 mmol)於ACN (60 mL)中之溶液中添加NBS (6.90 g，38.9 mmol)，且將反應物在0℃下攪拌1小時。濃縮混合物，且藉由管柱層析法純化殘餘物，得到**化合物16-3** (4.60 g，13.3 mmol，68.3%)。LCMS: 347.9 $[M+H]^+$。

步驟4：製備化合物16-4

【0320】 在0℃下，向**化合物16-3** (4.60 g，13.3 mmol)於AcOH (38 mL)及H_2O (10 mL)中之溶液中添加$NaNO_2$ (0.90 g，13.3 mmol)。將混合物在20℃下攪拌2小時。將混合物濃縮且用H_2O (200 mL)稀釋，用EtOAc (40 mL×3)萃取。將經合併之有機層用鹽水(120 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到**化合物16-4** (4.00 g，11.2 mmol，84.3%)。LCMS: 358.9 $[M+H]^+$。

步驟5：製備化合物16-5

【0321】 向**化合物16-4** (3.00 g，8.40 mmol)於EtOAc (30 mL)中之溶液中添加四氟硼酸三甲基氧鎓(1.50 g，10.1 mmol)，且將反應物在20℃下攪拌2小時。濃縮反應混合物。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到**化合物16-5** (2.50 g，6.74 mmol，80.2%)。LCMS: 371.1 $[M+H]^+$。

步驟6：製備化合物16-6

【0322】 向**化合物16-5** (250 mg，0.67 mmol)、2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)環丙烷-1-甲酸乙酯(162 mg，0.67 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 (493 mg，0.67 mmol)於二噁烷(6 mL)及H_2O (2 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (93.1 mg，0.67 mmol)，且將反應物在80℃下在N_2下攪拌2小時。將混合物倒入H_2O (50 mL)中，用EtOAc (20 mL×2)萃取。將有機層用鹽水(20 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到**化合物16-6** (100 mg，0.25 mmol，36.7%)。LCMS: 405.0 $[M+H]^+$。

步驟7：製備實例16

【0323】 向**化合物16-6** (60.0 mg，0.15 mmol)於EtOH (3 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加LiOH (12.5 mg，0.30 mmol)，且將反應物在25℃下攪拌2小時。濃縮混合物。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**實例16** (20.0 mg，0.05 mmol，35.8%) LCMS: 377.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-*d4*) δ 8.14 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.94 - 2.91 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 1.69 - 1.67 (m, 1H), 1.62 - 1.58 (m, 1H)

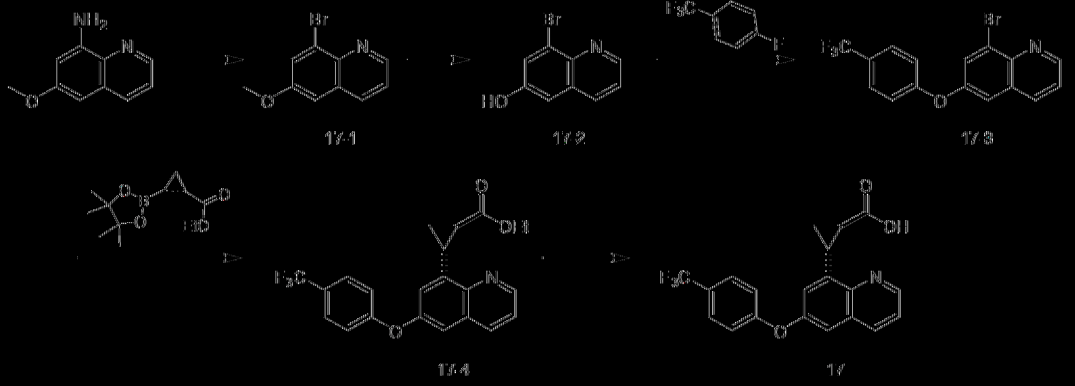
步驟8：實例16a及16b之對掌性分離

【0324】 藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD 250mm*30mm，10μm；移動相：[CO2-EtOH]；梯度：2.5分鐘內20%至20% B)來分離外消旋**實例16** (60 mg，0.16 mmol)，得到**實例16a** (24 mg，0.07 mmol，43.8%) 滯留時間：1.24分鐘。LCMS: 377.1 $[M+H]^+$。

^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-*d4*) δ 8.12 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 2H)

[0325] 及實例16b (19 mg，0.05 mmol，31.6%) 滯留時間：1.41分鐘。LCMS: 377.1 [M+H]$^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-*d4*) δ 8.11 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.15 - 7.03 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.89 - 2.82 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.54 (dt, *J* = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 1.38 (dd, *J* = 16.7, 7.8 Hz, 1H)。

實例17



步驟1：製備化合物17-1

[0326] 向6-甲氧基喹啉-8-胺(4.00 g，23.0 mmol)於ACN (50 mL)中之溶液中添加$CuBr_2$ (0.10 g，18.3 mmol)。在室溫下攪拌30分鐘之後，緩慢添加2-甲基-2-(溴甲基)丙烷(2.37 g，23.0 mmol)。隨後將混合物在60℃下攪拌2小時。將混合物倒入H_2O (50 mL)中且用EtOAc (20 mL×2)萃取。將有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到化合物17-1 (500 mg，2.10 mmol，9.10%)。LCMS: 240.1 [M+H]$^+$。

步驟2：製備化合物17-2

[0327] 在0℃下，向化合物17-1 (500 mg，2.10 mmol)於DCM (15

mL)中之溶液中添加三溴硼烷(526 mg，2.10 mmol)。將混合物在25℃下攪拌3小時，過濾且濃縮，得到**化合物17-2** (400 mg，1.78 mmol，85.0%)。LCMS: 224.1 $[M+H]^+$。

步驟3：製備化合物17-3

【0328】 向**化合物17-2** (400 mg，1.78 mmol)及1-氟-4-(三氟甲基)苯(586 mg，3.57 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (1.75 g，5.36 mmol)。將反應物在110℃下攪拌10小時。將混合物倒入H_2O (50 mL)中且用EtOAc (20 mL×2)萃取。將有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到**化合物17-3** (250 mg，0.68 mmol，38.0%)。LCMS: 370.1 $[M+H]^+$。

步驟4：製備化合物17-4

【0329】 向**化合物17-3** (200 mg，0.54 mmol)、2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)環丙烷-1-甲酸乙酯(130 mg，0.54 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 (397 mg，0.54 mmol)於二噁烷(4 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (75.1 mg，0.54 mmol)，將反應物在80℃下攪拌2小時。將混合物倒入水(50 mL)中，用EtOAc (20 mL×2)萃取，將有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到**化合物17-4** (60.0 mg，0.15 mmol，27.5%)。

步驟5：製備實例17

【0330】 向**化合物17-4** (100 mg，0.25 mmol)於EtOH (4 mL)及H_2O (2 mL)中之溶液中添加LiOH (10.5 mg，0.25 mmol)，將反應物在25℃下攪拌2小時。濃縮混合物。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**實例17** (20.0 mg，0.05 mmol，21.5%)。LCMS: 374.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 氯

仿-*d*) 9.03 (s, 1H), 8.16 - 8.14 (m, 1H), 7.68 - 7.66 (m, 2H), 7.54 - 7.53 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 2H), 7.16 - 7.14 (m, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 1H), 1.98 - 1.94 (m, 1H), 1.90 - 1.86 (m, 1H), 1.64 - 1.59 (m, 1H)。

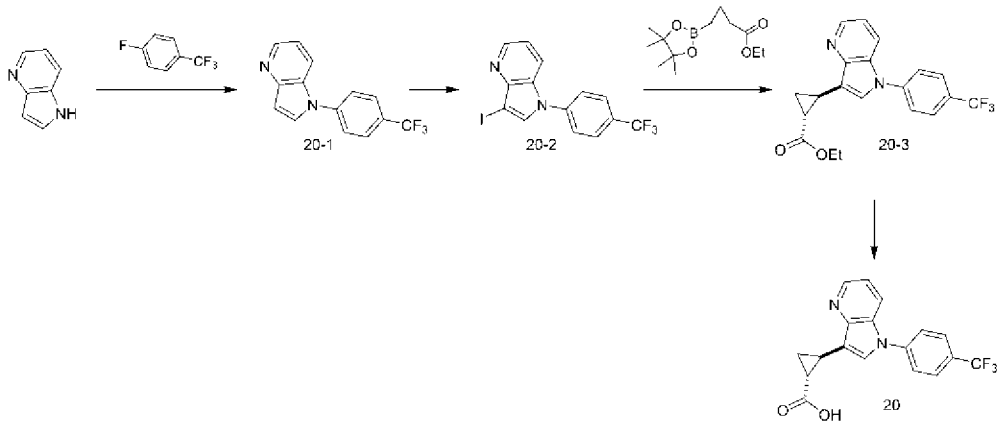
實例18

【0331】 根據與**實例17**類似之程序，藉由用4-溴-1-甲基吲唑-6-醇置換8-溴-6-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉，來製備**實例18** (38.7 mg，0.103 mmol)。LCMS: 377.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.69 - 7.67 (m, 2H), 7.16 - 7.09 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 4.02 - 3.98 (m, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.03 (brs, 1H), 1.66 (brs, 1H), 1.54 (brs, 1H)。

實例19

【0332】 根據與**實例17**類似之程序，藉由用4-溴-1-甲基吲唑-6-醇置換8-溴-6-(4-(三氟甲基)苯氧基)喹啉且用1-(氯甲基)-4-(三氟甲基)苯置換1-氟-4-(三氟甲基)苯，來製備**實例19** (20.0 mg，0.051 mmol)。LCMS: 391.4 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 26.2, 8.2 Hz, 4H), 7.09 (s, 1H), 6.57 - 6.56 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.70 - 2.66 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.53 - 1.49 (m, 2H)。

實例20



步驟1：製備化合物20-1

【0333】 在N_2下向1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶(4.00 g，33.8 mmol)於DMF (40.0 mL)中之溶液中添加1-氟-4-(三氟甲基)苯(6.11 g，37.2 mmol)及Cs_2CO_3 (33.0 g，101 mmol)。將反應物在80℃下攪拌3小時。將混合物用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，得到**化合物20-1**。LCMS: 263.1 $[M+H]^+$。

步驟2：製備化合物20-2

【0334】 在N_2下，向**化合物20-1** (1.00 g，3.81 mmol)於DMF (15 mL)及ACN (15 mL)中之溶液中添加NIS (1.72 g，7.62 mmol)且將反應物在25℃下攪拌12小時。將混合物用H_2O (30 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL×3)萃取。將有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到**化合物20-2**。LCMS: 389.3 $[M+H]^+$。

步驟3：製備化合物20-3

【0335】 向**化合物20-2** (860 mg，2.21 mmol)及2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)環丙烷-1-甲酸乙酯(798 mg，3.32 mmol)於二噁烷(10 mL)及H_2O (2 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (918 mg，6.64 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 (162 mg，0.22 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃3次且在100℃下攪拌12小時。將混合物用H_2O (5 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL×4)萃取。將有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相HPLC純化殘餘物，得到**化合物20-3**。LCMS: 375.1 $[M+H]^+$。

步驟4：製備實例20

【0336】 在25℃下在N_2下向**化合物20-3** (50.0 mg，0.13 mmol)於THF (0.5 mL)及H_2O (0.5 mL)中之溶液中添加LiOH.H_2O (16.8 mg，0.401 mmol)。將反應物在40℃下攪拌3小時。添加2 M HCl以將pH調節至約6，

隨後添加EtOAc (10 mL)。收集有機相，用EtOAc (10.0 mLx4)萃取水層。將經合併之有機層用H_2O (5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相HPLC純化殘餘物，得到實例20。LCMS: 347.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (dd, J = 4.6, 1.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 8.4, 4.6 Hz, 1H), 2.67 – 2.59 (m, 1H), 2.22 – 2.13 (m, 1H), 1.69 (td, J = 8.1, 3.6 Hz, 1H), 1.46 – 1.39 (m, 1H)。

實例21

[0337] 根據與實例20類似之程序，藉由用5-甲基-1H-吲哚置換1H-吡咯并[3,2-b]吡啶，來製備實例21 (20.0 mg，0.051 mmol)。LCMS: 358.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.85 – 7.83 (m, 2H), 7.74 – 7.72 (m, 2H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.89 – 1.84 (m, 1H), 1.60 – 1.55 (m, 1H), 1.48 – 1.43 (m, 1H)

實例22



[0338] 向實例2 (20.0 mg，55.5 μmol)、HATU (158 mg，0.42 mmol)及TEA (0.06 mL，0.42 mmol)於DMF (1.0 mL)中之溶液中添加甲胺(17.2 mg，0.56 mmol)。將混合物在25℃下在N_2下攪拌2小時，且隨後倒入H_2O (50 mL)中，用EtOAc (20 mLx2)萃取。將有機層用鹽水(20

mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**實例22** (15.96 mg，42.7 mmol，76.9%產率)。LCMS: 374.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.26 (s, 1H), 7.85 - 7.84 (m, 3H), 7.75 - 7.73 (m, 2H), 7.29 - 7.28 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.92 - 2.87 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.33 - 2.29 (m, 1H), 1.71 - 1.66 (m, 1H), 1.64 - 1.59 (m, 1H)。

【0339】 下表3中之化合物係根據實例22中之合成順序使用相應起始物質來製備。

表3

實例	**起始物質**	**MW $[M+H]^+$及^1H NMR**
23	**實例2**及$EtNH_2$	LCMS: 388.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.25 (s, 1H), 7.85 - 7.83 (m, 3H), 7.75 - 7.73 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 2.92 - 2.87 (m, 1H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 1.69 - 1.65 (m, 1H), 1.64 - 1.59 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
24	**實例7**及$MeNH_2$	LCMS: 374.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 2H), 7.79 - 7.77 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.82 - 2.78 (m, 4H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 1.67 - 1.62 (m, 1H), 1.55 - 1.51 (m, 1H).
25	**實例7**及NH_4OH	LCMS: 360.0 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 (s, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 2H), 7.80 - 7.78 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.85 - 2.80 (m, 1H), 2.22 - 2.18 (m, 1H), 1.68 - 1.63 (m, 1H) , 1.59 - 1.54 (m, 1H)
26	**實例7**及二甲胺	LCMS: 388.0 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.17 - 8.16 (m, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 2H), 7.80 - 7.78 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.88 - 2.83 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 1.70 - 1.63 (m, 2H)
27	**實例7**及丙-2-胺	LCMS: 402.0 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.93 - 7.91 (m, 2H), 7.80 - 7.78 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.09 - 4.03 (m, 1H), 2.82 - 2.78 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.66 - 1.62 (m, 1H), 1.54 - 1.49 (m, 1H), 1.21-1.19 (m, 6H).
28	**實例7**及1-(吡啶-2-基)乙-1-胺	LCMS: 465.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.58-8.57 (m, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 2H), 7.80 - 7.78 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 11.1, 8.1 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.86 - 2.73 (m, 1H), 2.34 - 2.27 (m, 1H), 1.69 - 1.54 (m, 5H).
29	**實例7**及2-胺基乙-1-醇	LCMS: 404.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 (s, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 2H), 7.80 - 7.78 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.18

		(s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.66 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.43 - 3.39 (m, 2H), 2.85 - 2.80 (m, 1H), 2.23 - 2.19 (m, 1H), 1.69 - 1.64 (m, 1H), 1.56 - 1.52 (m, 1H)
30	**實例7**及2-甲氧基乙-1-胺	LCMS: 418.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.38 - 8.36 (m, 1H), 8.15 - 8.14 (m, 1H), 7.93 - 7.91 (m, 2H), 7.79 - 7.77 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.53 - 3.44 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.22 - 2.17 (m, 1H), 1.68 - 1.63 (m, 1H), 1.56 - 1.51 (m, 1H)
31	**實例7**及氮雜環丁-3-醇	LCMS: 416.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.04 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 4H), 7.33 (s, 1H), 6.94 - 6.93 (m, 1H), 4.68 - 4.62 (m, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 4.29 - 4.25 (m, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 4H), 3.91 - 3.86 (m, 1H), 2.85 - 2.81 (m, 1H), 1.81 - 1.77 (m, 2H), 1.50 - 1.43 (m, 1H).
32	**實例9**及$MeNH_2$	LCMS: 410.2 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.39 (s, 1H), 8.01 - 7.68 (m, 6H), 7.31 (s, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 4H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.73 - 1.66 (m, 1H), 1.59 - 1.52 (m, 1H).
33	**實例12**及$MeNH_2$	LCMS: 390.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.23 (s, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 3H), 7.36 - 7.34 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.91 - 2.86 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.31 - 2.27 (m, 1H), 1.68 - 1.59 (m, 2H).
34	**實例16**及$MeNH_2$	LCMS: 390.0 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.14 (s, 1H), 7.64 - 7.62 (m, 2H), 7.18 - 7.17 (m, 1H), 7.08 - 7.06 (m, 2H), 6.75 - 6.74 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.24 - 2.19 (m, 1H), 1.61 - 1.52 (m, 2H).
34a	**實例16a**及$MeNH_2$	LCMS: 390.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.14 (s, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 2H), 7.18 - 7.17 (m, 1H), 7.08 - 7.05 (m, 2H), 6.75 - 6.74 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.24 - 2.19 (m, 1H), 1.61 - 1.52 (m, 2H).
34b	**實例16b**及$MeNH_2$	LCMS: 390.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.12 (s, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 2H), 7.16 - 7.15 (m, 1H), 7.06 - 7.03 (m, 2H), 6.73 - 6.72 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.85 - 2.82 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.22 - 2.18 (m, 1H), 1.58 - 1.51 (m, 2H).
35	**實例18**及NH_4Cl	LCMS: 376.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 - 8.12 (m, 1H), 7.69 - 7.67 (m, 2H), 7.16 - 7.13 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.65 - 6.64 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.79 - 2.75 (m, 1H), 2.13 - 2.09 (m, 1H), 1.63 - 1.59 (m, 1H), 1.45 - 1.40 (m, 1H).
36	**實例18**及$MeNH_2$	LCMS: 390.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (s, 1H), 8.09 - 8.08 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.63 - 6.62 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 4H), 2.11 - 2.07 (m, 1H), 1.47 - 1.43 (m, 1H), 1.38 - 1.33 (m, 1H).
37	**實例19**及$MeNH_2$	LCMS: 404.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 - 8.12 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 29.6, 8.1 Hz, 4H), 7.12 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.69 - 2.68 (m, 3H), 2.13 - 2.09 (m, 1H), 1.49 - 1.45 (m, 1H), 1.41 - 1.36 (m, 1H), 1.29 (s, 2H).

38	**實例13**及$MeNH_2$	LCMS: 371.2 $[M+H]^+$。 ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.99 - 8.98 (m, 1H), 8.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.17 - 8.16 (m, 1H), 8.00 - 7.98 (m, 2H), 7.84 - 7.82 (m, 2H), 7.77 - 7.76 (m, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 1H), 3.51 - 3.46 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.21 - 2.16 (m, 1H), 1.78 - 1.73 (m, 1H), 1.56 - 1.51 (m, 1H).
39	**實例14**及$MeNH_2$	LCMS: 377.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 3H), 7.87 - 7.85 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 3.12 - 3.02 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.45 - 1.36 (m, 1H)
52	**實例16a**及甲-d_3-胺	LCMS: 393.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 2H), 7.18 - 7.17 (m, 1H), 7.07 - 7.05 (m, 2H), 6.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.87 - 2.83 (m, 1H), 2.24 - 2.19 (m, 1H), 1.60 - 1.54 (m, 2H)
53	**實例16b**及甲-d_3-胺	LCMS: 393.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.18 - 7.17 (m, 1H), 7.07 - 7.05 (m, 2H), 6.74 - 6.73 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.87 - 2.83 (m, 1H), 2.23 - 2.21 (m, 1H), 1.59 - 1.54 (m, 2H)
54	**實例16b**及(*S*)-2-胺基丙-1-醇	LCMS: 434.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.12 (s, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.06 - 7.03 (m, 2H), 6.72 - 6.71 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.98 - 3.96 (m, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 2H), 2.86 - 2.84 (m, 1H), 2.26 - 2.22 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.9 Hz, 3H)
55	**實例16b**及(*R*)-2-胺基丙-1-醇	LCMS: 434.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.14 (s, 1H), 7.63 - 7.61 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.07 - 7.05 (m, 2H), 6.75 - 6.74 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 2.91 - 2.87 (m, 1H), 2.28 - 2.23 (m, 1H), 1.61 - 1.46 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H)
56	**實例16**及丙-2-胺	LCMS: 418.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.14 (s, 1H), 7.63 - 7.61 (m, 2H), 7.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.07 - 7.05 (m, 2H), 6.73 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.07 - 3.96 (m, 1H), 2.87 - 2.85 (m, 1H), 2.23 - 2.21 (m, 1H), 1.59 - 1.56 (m, 1H), 1.52 - 1.49 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 6H)
56a	**實例16a**及丙-2-胺	LCMS: 418.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 2H), 7.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.05 - 7.03 (m, 2H), 6.71 - 6.70 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.05 - 3.92 (m, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 1.57 - 1.42 (m, 2H), 1.49 (ddd, J = 4.0, 6.3, 8.3 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
56b	**實例16b**及丙-2-胺	LCMS: 418.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 (s, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.07 - 7.05 (m, 2H), 6.73 - 6.72 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 1.61 - 1.47 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
57	**實例16**及1-(吡啶-2-基)乙-1-胺	LCMS: 481.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.55 (s, 1H), 8.16 - 8.15 (m, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.57 - 7.55 (m, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 7.10 - 7.08 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.13 - 5.09 (m, 1H), 4.23

		- 4.22 (m, 3H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.39 - 2.36 (m, 1H), 1.60 - 1.55 (m, 2H), 1.53 - 1.51 (m, 3H)
58a	**實例16a**及氮雜環丁-3-醇	LCMS: 432.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.37 (s, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.12 - 7.09 (m, 2H), 6.98 - 6.97 (m, 1H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 4.56 - 4.45 (m, 1H), 4.30 (s, 3H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 2H)
58b	**實例16b**及氮雜環丁-3-醇	LCMS: 432.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.55 - 8.46 (m, 1H), 7.66 - 7.64 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.12 - 7.10 (m, 2H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 4.4 (s, 3H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 4.14 - 3.98 (m, 1H), 3.92 - 3.72 (m, 1H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 1.69 - 1.49 (m, 2H)
59a	**實例16a**及(*R*)-2-胺基-2-(吡啶-2-基)乙-1-醇	LCMS: 497.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.80 - 8.75 (m, 1H), 8.66 - 8.60 (m, 1H), 8.30 - 8.26 (m, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.24 - 7.23 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.90 - 6.85 (m, 1H), 5.22 - 5.15 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 4.04 - 3.95 (m, 2H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 1.64 - 1.56 (m, 2H)
59b	**實例16b**及(*R*)-2-胺基-2-(吡啶-2-基)乙-1-醇	LCMS: 497.5 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.82 - 8.77 (m, 1H), 8.67 - 8.64 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.26 - 7.25 (m, 1H), 7.10 - 7.07 (m, 2H), 6.94 - 6.90 (m, 1H), 5.21 - 5.16 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.01 - 3.96 (m, 2H), 2.89 - 2.82 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 2H)
60	**實例16b**及3-甲基氮雜環丁-3-醇	LCMS: 446.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.22 - 8.14 (m, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 2H), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 6.82 - 6.81 (m, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 3H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 3.98 - 3.87 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 3H)
61	**實例16b**及(*S*)-味啉-2-基甲醇	LCMS: 476.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.20 - 8.12 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 6.84 - 6.81 (m, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 2.95 - 2.78 (m, 2H), 2.64 - 2.45 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 2H)
62	**實例16b**及(*R*)-味啉-2-基甲醇	LCMS: 476.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.17 (s, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 4.50 - 4.32 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.09 - 3.87 (m, 2H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 3.57-3.45 (m, 2H), 3.17 - 2.92 (m, 1H), 2.87 - 2.67 (m, 2H), 2.64 - 2.48 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 2H)
63	**實例16b**及(3*R*,4*S*)-吡咯啶-3,4-二醇	LCMS: 462.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.16 - 8.11 (m, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 6.84 - 6.78 (m, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 5H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.67 - 3.53 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 1H), 1.67 - 1.63 (m, 2H)

64	**實例16b**及(3*S*,4*S*)-吡咯啶-3,4-二醇	LCMS: 462.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.16 (s, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.09 -7.04 (m, 2H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.13 - 4.07 (m, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 1.74 - 1.58 (m, 2H)
65	**實例16b**及(3*R*,4*R*)-吡咯啶-3,4-二醇	LCMS: 462.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.14 (s, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.09 -7.01 (m, 2H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.18 - 4.06 (m, 2H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.71 - 3.54 (m, 3H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 1.68 - 1.59 (m, 2H)
66	**實例16b**及胺基乙腈	LCMS: 415.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.17 - 7.15 (m, 1H), 7.09 -7.01 (m, 2H), 6.75 - 6.71 (m, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 5H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.66 - 1.59 (m, 2H)
67	**實例16b**及1-胺基環丙烷-1-甲腈	LCMS: 441.5 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.21 - 8.09 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.19 - 7.17 (m, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 6.77-6.74 (m, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 3H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.25 - 2.19 (m, 1H), 1.66 - 1.60 (m, 2H), 1.52 - 1.46 (m, 2H), 1.32 - 1.21 (m, 2H)
68	**實例16b**及(*R*)-2-胺基丙腈	LCMS: 428.9 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 (s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 2H), 6.79 - 6.75 (m, 1H), 4.85 - 4.84 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 1.65 - 1.60 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 3H)
69	**實例16b**及(*S*)-2-胺基丙腈	LCMS: 429.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.12 (s, 1H), 7.73 - 7.60 (m, 2H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.06 - 7.02 (m, 2H), 6.75 - 6.72 (m, 1H), 4.83 - 4.80 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 1.66 - 1.58 (m, 2H), 1.54 - 1.49 (m, 3H)
70	**實例16b**及氮雜環丁烷-3-甲腈	LCMS: 441.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.19 - 8.15 (m, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 4.66 - 4.48 (m, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 3H), 3.84 - 3.68 (m, 1H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.16 - 1.98 (m, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 2H)
71	**實例16b**及氮甲腈	LCMS: 401.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.16 (s, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.82 - 6.74 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 1H)
72	**實例16b**及(2*R*)-四氫吡咯-2-甲腈	LCMS: 455.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.23 - 8.10 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.93 - 6.84 (m, 1H), 4.81 - 4.76 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.76 - 3.63 (m, 1H), 2.93 -2.81 (m, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 1H), 2.39 - 2.25 (m, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 1.81 - 1.63 (m, 2H)
73	**實例16b**及(2*S*)-四氫吡咯-2-甲腈	LCMS: 455.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.22 - 8.07 (m, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 2H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.87 - 6.79 (m, 1H), 4.84 - 4.78 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 2.90 - 2.80 (m,

		1H), 2.47 - 2.13 (m, 5H), 1.74 - 1.64 (m, 2H)
74	**實例16b**及六氫吡啶-4-醇	LCMS: 460.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.08 -7.00 (m, 2H), 6.83 - 6.79 (m, 1H), 4.25 - 4.21 (m, 3H), 4.14 - 3.96 (m, 2H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.29 - 3.10 (m, 1H), 2.82 - 2.76 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 1.95 - 1.75 (m, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.57 - 1.42 (m, 2H)
75a	**實例16b**及反-哌啶-3,4-二醇	LCMS: 476.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 6.82 (br s, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 3H), 4.12 - 3.92 (m, 2H), 3.65 - 3.52 (m, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.29 - 3.10 (m, 2H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 1H), 1.69 - 1.56 (m, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 1H)
75b	**實例16b**及反-哌啶-3,4-二醇	LCMS: 476.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.19 - 8.14 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 6.90 - 6.80 (m, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 3H), 4.10 - 3.92 (m, 1H), 3.85 - 3.67 (m, 1H), 3.60 - 3.46 (m, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 1H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.61 - 2.40 (m, 1H), 2.10 - 1.86 (m, 1H), 1.71 - 1.43 (m, 3H)
77	**化合物76-3b**及氮雜環丁-3-醇	LCMS: 435.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.17 - 8.14 (m, 1H), 7.68 - 7.53 (m, 2H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 6.83 - 6.77 (m, 1H), 4.67 - 4.54 (m, 1H), 4.54 - 4.42 (m, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.87 - 3.74 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 1.67 - 1.51 (m, 2H)
80	**實例17**及$MeNH_2$	LCMS: 387.0 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.91 - 8.81 (m, 1H), 8.24 - 8.17 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.57 - 7.47 (m, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.25 - 7.10 (m, 3H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 1H)
84	**實例83**及$MeNH_2$	LCMS: 376.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.31 - 8.27 (m, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 2H), 6.76 - 6.73 (m, 1H), 2.83 - 2.77 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.56 - 1.48 (m, 1H), 1.39 - 1.32 (m, 1H)
94	**實例93**及$MeNH_2$	LCMS: 376.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.96 (s, 1H), 6.68 - 6.65 (m, 1H), 6.59 - 6.56 (m, 1H), 4.71 -4.60 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.81 - 2.75 (m, 4H), 2.74 - 2.57 (m, 6H), 2.34 - 2.26 (m, 2H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 1.60 - 1.45 (m, 2H)
95	**實例16b**及6-胺基螺[3.3]庚-2-醇	LCMS: 486.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.42-8.32 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.17 - 7.15 (m, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 6.74 - 6.70 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.50 - 2.34 (m, 2H), 2.35 - 2.18 (m, 3H), 2.02 - 1.87 (m, 4H), 1.64 - 1.49 (m, 2H)
96	**實例16b**及3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚烷	LCMS: 458.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.17 - 7.15 (m, 1H), 7.10 -7.01 (m, 2H), 6.79 - 6.74 (m, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 4.30 - 4.10 (m, 5H), 3.94 - 3.70 (m, 2H), 3.00 - 2.92 (m,

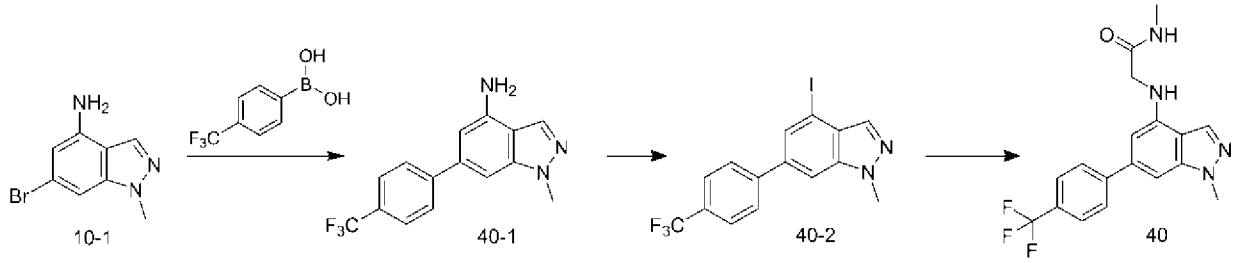
		1H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.31 - 2.15 (m, 1H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.74 - 1.54 (m, 2H)
97	**實例16b**及2-氮雜螺[3.3]庚-6-醇	LCMS: 472.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.17 - 7.15 (m, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 2H), 6.78 - 6.75 (m, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 5H), 4.15 - 3.90 (m, 3H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.59 - 2.49 (m, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 3H), 1.65 - 1.50 (m, 2H)
98	**實例16b**及2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛烷	LCMS: 472.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.16 - 8.10 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 6.85 - 6.76 (m, 1H), 4.71 - 4.57 (m, 4H), 4.25 - 4.19 (m, 3H), 3.99 - 3.84 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.39 - 2.33 (m, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 2H), 1.65 - 1.59 (m, 2H)
102	**實例16b**及3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-醇	LCMS: 458.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.12 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.73-6.69 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.84 - 2.77 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 7H), 1.57 - 1.47 (m, 2H)
103c	**實例16b**及(1*R*,4*R*,5*S*)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-醇	LCMS: 472.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 - 8.10 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 2H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 4.46 - 4.31 (m, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 3H), 3.95 - 3.76 (m, 1H), 3.49 - 3.24 (m, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.84 - 1.60 (m, 4H), 1.68 - 1.57 (m, 3H), 1.42 - 1.34 (m, 1H), 1.30 - 1.26 (m, 1H)
103d	**實例16b**及(1*S*,4*S*,5*R*)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-醇	LCMS: 472.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.16 - 8.10 (m, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 6.84 - 6.69 (m, 1H), 4.52 - 4.45 (m, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 4.24 - 4.18 (m, 3H), 4.04 - 3.80 (m, 1H), 3.45 - 3.21 (m, 1H), 2.84 - 2.80 (m, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 3H), 1.40 - 1.29 (m, 2H)
103e	**實例16b**及(1*R*,4*R*,5*R*)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-醇	LCMS: 472.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.14 - 8.11 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 6.84 - 6.69 (m, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 1H), 4.23 - 4.17 (m, 3H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.51 - 3.25 (m, 1H), 3.24 - 3.00 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.54 - 2.45 (m, 1H), 2.43 - 2.22 (m, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.68 - 1.51 (m, 3H), 1.50 - 1.35 (m, 1H)
103f	**實例16b**及(1*S*,4*S*,5*S*)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-醇	LCMS: 472.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.14 (s, 1H), 7.70 - 7.53 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 2H), 6.84 - 6.70 (m, 1H), 4.57 - 4.42 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 3H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.53 - 3.33 (m, 1H), 3.20 - 2.93 (m, 1H), 2.84 - 2.70 (m, 1H), 2.54 - 2.47 (m, 1H), 2.44 - 2.07 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.73 - 1.45 (m, 3H), 1.61 - 1.21 (m, 1H)
104	**實例16b**及(1*R*,3*S*,5*S*)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-醇	LCMS: 486.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 (s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 2H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H),

		4.24 - 4.17 (m, 3H), 4.12 - 4.05 (m, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 1H), 2.53 - 2.48 (m, 1H), 2.36 - 2.04 (m, 5H), 1.97 - 1.59 (m, 5H)
105	**實例16b**及(1*R*,3*R*,5*S*)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-醇	LCMS: 486.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.14 (s, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.23 - 4.17 (m, 3H), 4.17 - 4.04 (m, 1H), 2.91 - 2.76 (m, 1H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 2.11 - 1.85 (m, 4H), 1.84 - 1.52 (m, 6H)
110	**實例16b**及硫代味啉1,1-二氧化物	LCMS: 494.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.26 - 8.14 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 6.88 - 6.79 (m, 1H), 4.44 - 4.26 (m, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.28 - 3.24 (m, 1H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.54 - 2.46 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 2H)
111	**實例16b**及4-甲基-1,4-氮雜磷雜環己烷4-氧化物	LCMS: 492.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 (s, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 2H), 6.86 - 6.81 (m, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 3H), 4.18 - 3.94 (m, 2H), 3.94 - 3.65 (m, 2H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.15 - 1.84 (m, 4H), 1.71 - 1.60 (m, 5H)
112a	**實例16b**及反-4-甲氧基吡咯啶-3-醇	LCMS: 476.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 - 8.11 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 2H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 4.28 - 4.25 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.85 - 3.72 (m, 3H), 3.66 - 3.51 (m, 3H), 3.39 - 3.36 (m, 3H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 1.69 - 1.56 (m, 2H)
112b	**實例16b**及反-4-甲氧基吡咯啶-3-醇	LCMS: 476.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 4.26 - 4.23 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.87 - 3.66 (m, 3H), 3.65 - 3.47 (m, 3H), 3.38 - 3.32 (m, 3H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 2H)
114	**實例16b**及2,5-二氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬烷	LCMS: 488.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.44 - 8.31 (m, 1 H), 7.68 - 7.58 (m, 2 H), 7.29 - 7.22 (m, 1 H), 7.13 - 7.05 (m, 2 H), 7.05 - 6.92 (m, 1 H), 4.53 - 4.37 (m, 2 H), 4.34 - 4.24 (m, 3 H), 4.09 - 3.39 (m, 8 H), 2.88 - 2.77 (m, 1 H), 2.75 - 2.43 (m, 1 H), 1.73 - 1.53 (m, 2 H)
115	**實例16b**及6-甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮	LCMS: 499.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.16 - 8.12 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2 H), 7.18 - 7.15 (m, 1 H), 7.08 - 7.03 (m, 2 H), 6.82 - 6.78 (m, 1 H), 4.47 - 4.41 (m, 1 H), 4.26 - 4.14 (m, 5 H), 3.98 - 3.88 (m, 1 H), 2.90 - 2.77 (m, 4 H), 2.45 - 2.35 (m, 2 H), 2.25 - 2.12 (m, 1 H), 1.76 - 1.56 (m, 2H)
116a	**實例16b**及(7-內)-3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-7-醇	LCMS: 502.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.14 (s, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 6.84 - 6.79 (m, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 3H), 3.96 - 3.69 (m, 5H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.54 - 2.41 (m, 1H), 2.35 - 2.13 (m, 2H), 1.92 - 1.75 (m, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 2H)
116b	**實例16b**及(7-外)-3-氧雜-9-氮雜雙環	LCMS: 502.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.84 - 6.81 (m, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 4.35 - 4.28 (m,

	[3.3.1]壬-7-醇	1H), 4.24 - 4.18 (m, 3H), 3.90 - 3.73 (m, 3H), 3.72 - 3.59 (m, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.60 - 2.46 (m, 1H), 2.24 - 2.02 (m, 2H), 1.72 - 1.56 (m, 4H)
117	**實例16b**及3-胺基硫雜環丁烷1,1-二氧化物	LCMS: 480.0 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.97 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 2H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 6.81 - 6.77 (m, 1H), 4.57 - 4.48 (m, 2H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 1.72 - 1.64 (m, 1H), 1.44 - 1.35 (m, 1H)
118	**化合物108-8b**及3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚烷	LCMS: 459.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.06 (s, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.88 - 3.76 (m, 2H), 2.99 - 2.79 (m, 1H), 2.78 - 2.66 (m, 1H), 2.58 - 2.49 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.82 - 1.64 (m, 1H)
119	**化合物108-8b**及(1*R*,4*R*)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷	LCMS: 459.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.10 - 8.02 (m, 1 H), 7.78 - 7.66 (m, 2 H), 7.37 - 7.27 (m, 2 H), 6.91 - 6.81 (m, 1 H), 4.70 - 4.60 (m, 1 H), 4.17 (s, 3 H), 3.93 - 3.78 (m, 2 H), 3.73 - 3.52 (m, 1 H), 3.49 - 3.37 (m, 1 H), 2.92 - 2.75 (m, 2 H), 2.63 - 2.52 (m, 1 H), 2.01 - 1.89 (m, 2 H), 1.89 - 1.81 (m, 1 H), 1.80 - 1.69 (m, 1 H)
120	**化合物108-8b**及(1*S*,4*S*)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷	LCMS: 459.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 6.88 - 6.85 (m, 1H), 4.68 - 4.64 (m, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 3H), 3.82 - 3.79 (m, 1H), 3.76 - 3.58 (m, 2H), 3.46 - 3.41 (m, 1H), 2.95 - 2.74 (m, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.01 - 1.83 (m, 3H), 1.78 - 1.64 (m, 1H)
121	**實例16b**及2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-3-酮	LCMS: 471.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.17 - 8.13 (m, 1H), 7.71 - 7.52 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 6.94 - 6.76 (m, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 4H), 3.61 - 3.48 (m, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.01 - 2.88 (m, 1H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.17 - 1.87 (m, 2H), 1.73 - 1.54 (m, 2H)
122	**實例16b**及2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷	LCMS: 457.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.47 (br s, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 2H), 4.27 - 4.13 (m, 5H), 4.12 - 3.85 (m, 2H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.52 - 2.41 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 2H)
123	**實例16b**及3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸三級丁酯 (在醯胺偶合之後，在HCl條件下進行脫除boc保護基)	LCMS: 457.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.20 - 8.12 (m, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 6.88-6.80 (m, 1H), 5.04-4.92 (m, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 3H), 3.92 - 3.35 (m, 4H), 2.92 - 2.75 (m, 1H), 2.46 - 2.07 (m, 2H), 2.05 - 1.91 (m, 1H), 1.75 - 1.55 (m, 2H)
125	**實例16b**及2-胺基乙-1-醇	LCMS: 420.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.11 (s, 1 H), 7.64 - 7.56 (m, 2 H), 7.17 - 7.13 (m, 1 H), 7.07 - 7.00 (m,

		2 H), 6.76 - 6.70 (m, 1 H), 4.20 (s, 3 H), 3.65 - 3.58 (m, 2 H), 3.37 - 3.32 (m, 2 H), 2.90 - 2.81 (m, 1 H), 2.29 - 2.21 (m, 1 H), 1.62 - 1.45 (m, 2 H)
134	**實例16b**及(二甲基亞磺醯基)胺	LCMS: 452.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.76 - 6.65 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.38 - 3.34 (m, 6H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 1.65 - 1.57 (m, 2H)
135	**實例16b**及1-氮雜螺[3.3]庚-6-酮	LCMS: 470.0 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.12 (s, 1H), 7.56 - 7.66 (m, 2H), 7.13 - 7.19 (m, 1H), 6.99 - 7.10 (m, 2H), 6.68 - 6.75 (m, 1H), 5.92 - 6.04 (m, 1H), 4.18 - 4.23 (m, 3H), 3.50 - 3.59 (m, 2H), 3.16 - 3.24 (m, 2H), 2.79 - 2.90 (m, 3H), 2.15 - 2.22 (m, 1H), 1.49 - 1.60 (m, 2H)
136	**實例16b**及1-氮雜螺[3.3]庚-6-醇	LCMS: 472.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.11-8.19 (m, 1H), 7.55 - 7.68 (m, 2H), 7.14 - 7.21 (m, 1H), 7.01 - 7.10 (m, 2H), 6.76 - 6.93 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.12 - 4.18 (m, 1H), 3.97 - 4.05 (m, 1H), 3.83 - 3.94 (m, 1H), 2.80 - 2.99 (m, 3H), 2.64 - 2.76 (m, 1H), 2.50 - 2.59 (m, 2H), 2.30 - 2.48 (m, 3H), 1.57 - 1.73 (m, 1H)

實例40



步驟1：製備化合物40-1

【0340】 將**化合物10-1** (2.00 g，8.846 mmol)、(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(2.52 g，13.3 mmol)、K_2CO_3 (3.67 g，26.5 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 (0.65 g，0.885 mmol)於二噁烷(20 mL)及H_2O (5 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，隨後將混合物在100℃下在N_2氛圍下攪拌3小時。將混合物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到**化合物40-1** (2.70 g，9.27 mmol，粗物質)。LCMS: 292.2 $[M+H]^+$。

步驟2：製備化合物40-2

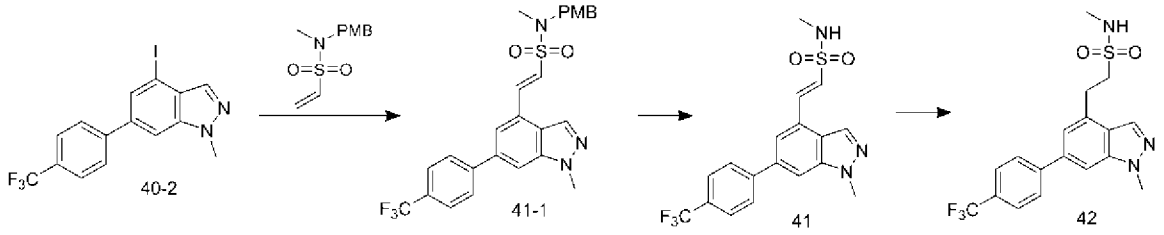
【0341】 向**化合物40-1** (2.70 g，9.27 mmol)於H_2O (10 mL)中之溶

液中添加HCl (15.5 mL，185 mmol)及亞硝酸鈉(1.92 g，27.8 mmol)於H_2O (10 mL)中之溶液。將混合物在0℃下攪拌0.5小時。向混合物中添加碘化鉀(7.69 g，46.3 mmol)及含碘化亞銅(I)(0.88 g，4.64 mmol)之H_2O(10 mL)，且在25℃下攪拌2小時。將混合物用Na_2SO_3 (30 mL)淬滅且用EtOAc (50 mL×3)萃取。將有機層用$NaHCO_3$ (100 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到**化合物40-2** (2.20 g，5.47 mmol，59.0%)。

步驟3：製備實例40

【0342】 向**化合物40-2** (30.0 mg，0.06 mmol)於DCM (1.0 mL)中之溶液中添加TFA (0.3 mL，0.06 mmol)且將混合物在25℃下在N_2氛圍下攪拌6小時。濃縮混合物且藉由逆相HPLC純化殘餘物，得到**實例40** (6.14 mg，0.02 mmol，26.4%)。LCMS: 410.0 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.21 (s, 1H), 7.98 - 7 .96 (m, 2H), 7.83 - 7.79 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.51 - 3.43 (m, 5H), 2.65 (s, 3H)。

實例41及實例42



步驟1：製備化合物41-1

【0343】 向1-(4-甲氧基苯基)-*N*-甲基甲胺(1.50 g，9.92 mmol)於DCM (10 ml)中之溶液中添加TEA (4.83 mL，34.7 mmol)，隨後在0℃下添加2-氯乙烷-1-磺醯氯(1.78 g，10.9 mmol)。將混合物攪拌2小時。將混

合物用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL×3)萃取。將經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到*N*-(4-甲氧基苯甲基)-N-甲基乙烯磺醯胺(2.00 g，8.28 mmol，83.5%)。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-*d4*) δ 7.36 - 7.22 (m, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 6.73 - 6.58 (m, 1H), 6.20 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 6.12 - 6.04 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 3H), 2.65 (s, 3H)

【0344】 向**化合物40-2** (150 mg，0.37 mmol)、*N*-(4-甲氧基苯甲基)-N-甲基乙烯磺醯胺(135 mg，0.56 mmol)及$Pd(OAc)_2$ (8.37 mg，0.04 mmol)於DMF (4 mL)中之溶液中添加TEA (0.16 mL，1.12 mmol)。將反應物在80℃下攪拌2小時。將反應混合物倒入H_2O (50 mL)中，用EtOAc (20 mL×2)萃取。將有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到**化合物41-1** (80.0 mg，0.16 mmol，41.6%)。LCMS: 516.1 $[M+H]^+$。

步驟2：製備實例41

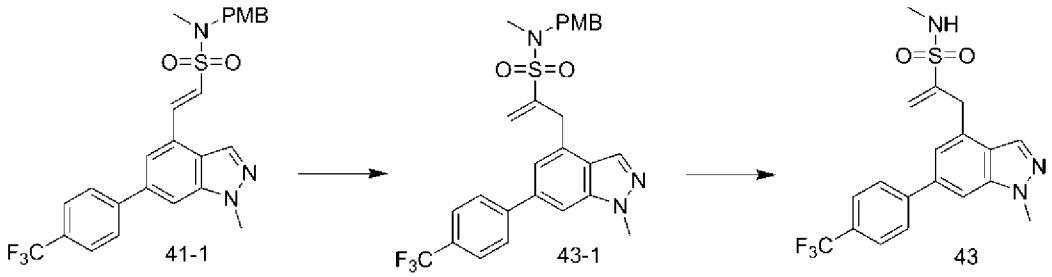
【0345】 向**化合物41-1** (100 mg，0.194 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。將混合物在25℃下在N_2氛圍下攪拌2小時。濃縮混合物。藉由逆相HPLC純化粗產物，得到**實例41** (40.0 mg，0.101 mmol，52.1%)。LCMS: 396.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.37 - 8.34 (m, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 3H), 7.85 - 7.77 (m, 4H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 2.72 (s, 3H)

步驟3：製備實例42

【0346】 在Ar氛圍下，向**實例41** (15.0 mg，0.04 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加Pd/C (20.0 mg，10%純度)。將懸浮液脫氣且用H_2

(0.01 g，6.01 mmol)吹掃3次。將混合物在20℃下在H_2 (30 psi)下攪拌10小時。過濾混合物，且用THF (5 mL×3)洗滌濾餅，隨後濃縮濾液。藉由逆相HPLC純化粗物質，得到**實例42** (8.63 mg，0.02 mmol，57.2%)。LCMS: 398.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.80 - 7.72 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.51 - 3.43 (m, 5H), 2.74 (s, 3H)。

實例43



步驟1：製備化合物43-1

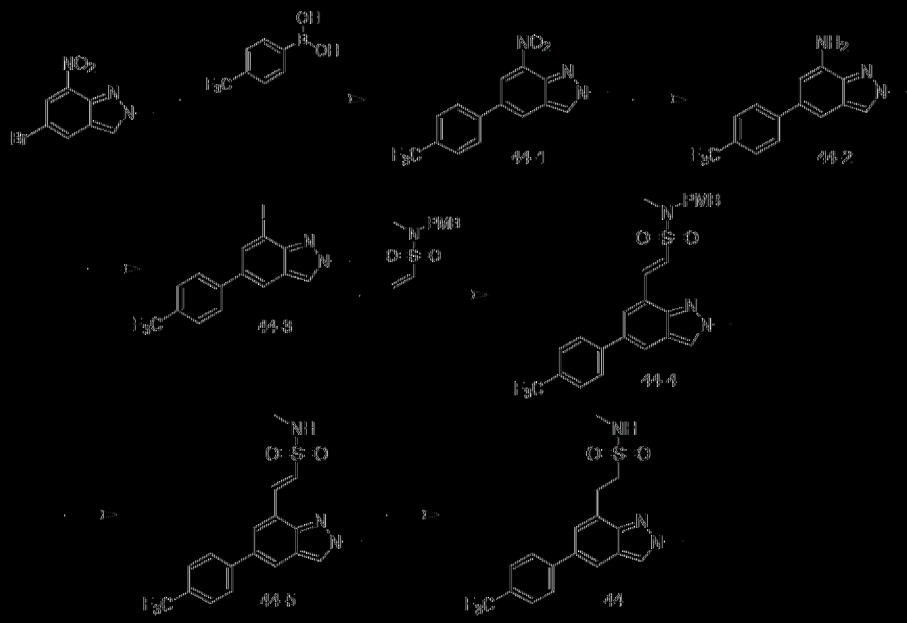
【0347】 向碘化三甲基亞碸(128 mg，0.58 mmol)於DMSO (5 mL)中之溶液中添加NaH (23.2 mg，0.58 mmol)。在25℃下攪拌0.5小時後，在N_2下添加**化合物41-1** (100 mg，0.19 mmol)於DMSO (5 mL)中之溶液。將反應物在25℃下攪拌10小時。將混合物倒入H_2O (50 mL)中，用EtOAc (10 mL×5)萃取。將有機層用鹽水(10 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到**化合物43-1** (30.0 mg，粗物質)。LCMS: 530.1 $[M+H]^+$。

步驟2：製備實例43

【0348】 向**化合物43-1** (50.0 mg，0.12 mmol)、2-胺基-*N*-甲基乙醯胺(16.4 mg，0.19 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (22.8 mg，0.03 mmol)及Xantphos (36.0 mg，0.06 mmol)於甲苯(4 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (122 mg，0.37 mmol)，且將反應物在N_2下在100℃下攪拌6小時。將混合物倒入H_2O (50 mL)中，用EtOAc (20 mL×2)萃取，將有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，

經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到實例43 (8.19 mg，0.03 mmol，26.05%)。LCMS: 263.4 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 3H), 7.85 – 7.79 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.00 (s, 4H), 3.88 (s, 3H), 2.61 (d, J = 4.6 Hz, 3H)

實例44



步驟1：製備化合物44-1

[0349] 向5-溴-2-甲基-7-硝基-2H-吲唑(1.00 g，3.91 mmol)、(4-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)硼酸(1.11 g，5.86 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (285 mg，0.39 mmol)於二噁烷(20 mL)及H_2O (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (1.62 mg，11.7 mmol)。將反應物在80℃下在N_2下攪拌2小時。將混合物倒入H_2O (100 mL)中，用EtOAc (30 mL×3)萃取，將有機層用鹽水(50 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到化合物44-1 (1.00 g，3.11 mmol，79.7%)。LCMS: 322.3 $[M+H]^+$。

步驟2：製備化合物44-2

[0350] 向Pd/C (331 mg，10%)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加化合物44-1 (1.00 mg，3.11 mmol)，將反應物在25℃下攪拌3小時。過濾

且濃縮混合物，得到**化合物44-2** (650 mg，2.23 mmol，71.7%)。LCMS: 292.1 $[M+H]^+$。

步驟3：製備化合物44-3

【0351】 在0℃下，向**化合物44-2** (450 mg，1.55 mmol)於H_2O (2 mL)及濃HCl (2.0 mL)中之溶液中緩慢添加含亞硝酸鈉(128 mg，1.85 mmol)之H_2O (2.0 mL)，將反應物在0℃下攪拌30分鐘。緩慢添加含碘化鉀(769 mg，4.63 mmol)之H_2O (2 mL)，將混合物在25℃下攪拌1小時。將混合物倒入H_2O (50 mL)中且用EtOAc (20 mL×2)萃取。將有機層用鹽水(50 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到**化合物44-3** (300 mg，0.75 mmol，48.29%)。LCMS: 402.9 $[M+H]^+$。

步驟4：製備化合物44-4

【0352】 向**化合物44-3** (150 mg，0.37 mmol)、*N*-(4-甲氧基苯甲基)-*N*-甲基乙烯磺醯胺(135 mg，0.56 mmol)及$Pd(OAc)_2$ (8.37 mg，0.04 mmol)於DMF (4 mL)中之溶液中添加TEA (0.16 mL，1.12 mmol)，將反應物在80℃下攪拌2小時。將混合物倒入H_2O (50 mL)中，用EtOAc (20 mL×2)萃取，將有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到**化合物44-4** (80.0 mg，0.16 mmol，41.6%)。LCMS: 516.1 $[M+H]^+$。

步驟5：製備化合物44-5

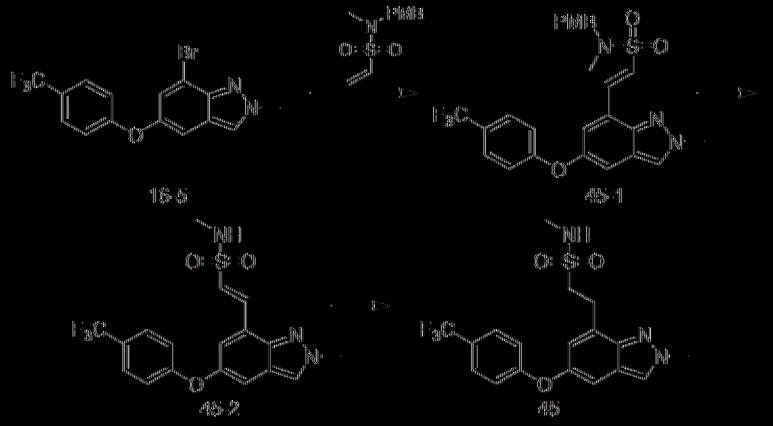
【0353】 向**化合物44-4** (60 mg，0.12 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (0.20 mL，0.04 mmol)，將反應物在25℃下攪拌2小時。將混合物倒入H_2O (50 mL)中，用DCM (20 mL×3)萃取。將有機層用鹽水

(20 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到化合物44-5 (50.0 mg，0.13 mmol，粗[物質)。LCMS: 396.2 [M+H]+

步驟5：製備實例44

[0354] 向Pd/C (13.5 mg，10%純度)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加化合物44-5 (50.0 mg，0.13 mmol)，且將反應物在25℃下在H_2下攪拌2小時。過濾混合物，濃縮液相。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到實例44 (10.0 mg，0.03 mmol，19.9%)。LCMS: 398.2 [M+H]+。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.30 (s, 1H), 7.93 - 7.91 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.53 - 3.44 (m, 2H), 2.77 (s, 3H)。

實例45



步驟1：製備化合物45-1

[0355] 向化合物16-5 (200 mg，0.54 mmol)、*N*-(4-甲氧基苯甲基)-*N*-甲基乙烯磺醯胺(195 mg，0.81 mmol)及雙[參(2-甲基丙-2-基)磷烷]鈀(0) (27.5 mg，0.05 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加TEA (0.22 mL，1.62 mmol)，將反應物在100℃下在微波條件下攪拌2小時。將混合物倒入H_2O (50 mL)中，用EtOAc (20 mL×2)萃取，將有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘

物，得到**化合物45-1** (190 mg，0.36 mmol，66.3%)。LCMS: 554.2 $[M+Na]^+$。

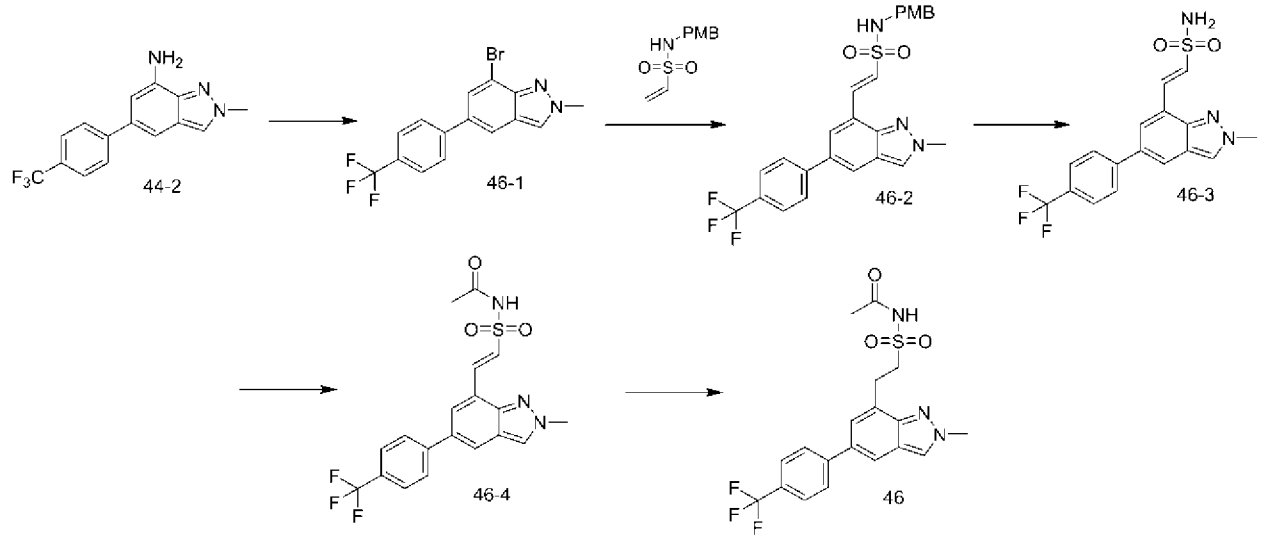
步驟2：製備化合物45-2

【0356】 向**化合物45-1** (200 mg，0.38 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (0.50 mL，0.38 mmol)。將混合物攪拌2小時且濃縮，得到**化合物45-2** (120 mg，0.29 mmol，77.5%)。LCMS: 412.0 $[M+H]^+$。

步驟3：製備實例45

【0357】 將**化合物45-2** (120 mg，0.29 mmol)及Pd/C (310 mg，純度10%)於MeOH (10 ml)中之混合物脫氣且用H_2吹掃3次，將混合物在25 ℃下在H_2氛圍下攪拌3小時。將混合物過濾且濃縮。藉由逆相HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**實例45** (35.3 mg，0.08 mmol，29.5%)。LCMS: 414.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.17 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.99 - 6.98 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.59 - 3.53 (m, 2H), 3.43 - 3.39 (m, 2H), 2.75 (s, 3H)。

實例46



步驟1：製備化合物46-1

【0358】 將**化合物44-2** (2 g，6.87 mmol)及溴(10 mL)於H_2O (10 mL)中之混合物冷卻至0℃，隨後添加含亞硝酸鈉(0.5 g，6.87 mmol)之H_2O (10 ml)，在0℃下攪拌15分鐘，隨後緩慢添加含亞硝酸鈉(0.5 g，6.87 mmol)及溴化亞銅(I)(1.1 g，7.55 mmol)之HBr (10 mL)。將混合物在25℃下攪拌12小時且添加飽和$NaHCO_3$水溶液以將pH調節至約7，隨後用EtOAc (5 mL×3)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到**化合物46-1** (1 g，2.82 mmol，41.0%)。LCMS: 356.9 $[M+H]^+$。

步驟2：製備化合物46-2

【0359】 在120℃下在微波條件下將**化合物46-1** (100 mg，0.282 mmol)、*N*-[(4-甲氧基苯基)甲基]乙烯磺醯胺(83.2 mg，0.366 mmol)、鈀(0)雙[參(2-甲基丙-2-基)磷烷](14.4 mg，0.028 mmol)、TEA (0.120 mL，0.845 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物攪拌2小時。將反應物藉由H_2O (1 mL)淬滅，用EtOAc (1 mL×3)萃取，用鹽水(1 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到**化合物46-2** (70 mg，0.140 mmol，49.6%)。LCMS: 502.0 $[M+H]^+$。

步驟3：製備化合物46-3

【0360】 向**化合物46-2** (70 mg，0.140 mmol)於DCM (0.5 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL)，在40℃下攪拌2小時。將飽和$NaHCO_3$水溶液添加至混合物中以將pH調節至約8，用DCM (1 mL×3)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗**化合物46-3** (60 mg，0.157 mmol)。LCMS: 763.3 $[2M+H]^+$。

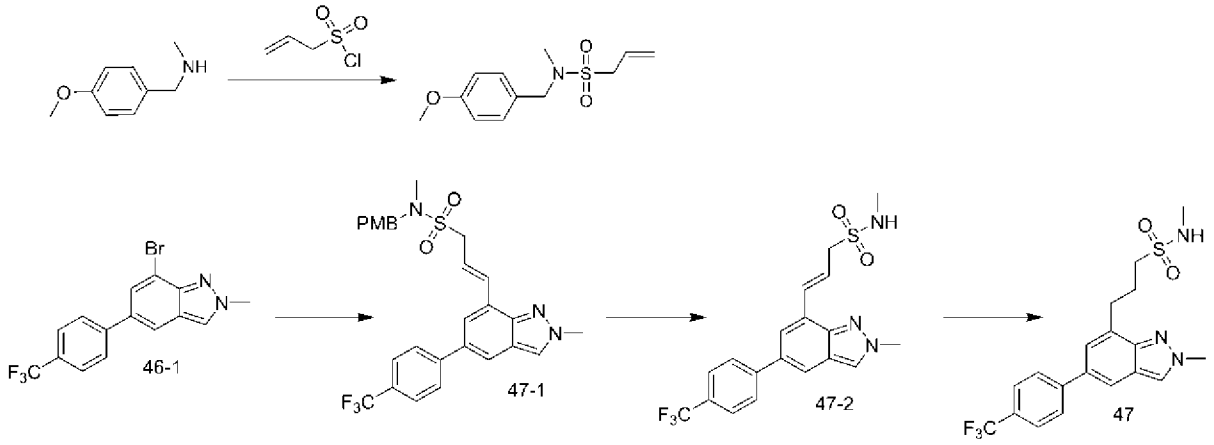
步驟3：製備化合物46-4

【0361】 在0℃下向**化合物46-3** (60 mg，0.157 mmol)於0.25 mL DCM中之溶液中添加含乙醯氯(38.5 mg，0.472 mmol)之1 mL DCM及TEA (0.11 mL，0.787 mmol)，將混合物在25℃下攪拌5小時且藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液(1 mL)淬滅，隨後用DCM (1 mL×3)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到**化合物46-4** (20.0 mg，0.047 mmol，30.0%)。LCMS: 424.1 $[M+H]^+$。

步驟4：製備實例46

【0362】 在25℃下在H_2氛圍下攪拌**化合物46-4** (20.0 mg，0.047 mmol)及Pd/C (2.00 mg，10%純度)於MeOH (0.20 mL)中之混合物。將反應物過濾且濃縮，藉由製備型HPLC純化，得到**實例46** (2.26 mg，0.005 mmol，28.2%)。LCMS: 426.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.28 (s, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.95 - 3.86 (m, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 2.66 (s, 3H)。

實例47



步驟1：製備化合物47-1

【0363】 向1-(4-甲氧基苯基)-*N*-甲基甲胺(1.00 g，6.61 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TEA (1.30 g，13.2 mmol)及丙-2-烯-1-磺醯

氯(0.90 g，6.61 mmol)，將反應物在室溫下攪拌18小時。將反應混合物用EtOAc (10 mL×3)萃取，用鹽水(10 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗*N*-(4-甲氧基苯甲基)-*N*-甲基丙-2-烯-1-磺胺(71.9 mg，0.28 mmol)，其經進一步溶解於DMF (1 mL)中，且添加**化合物46-1** (100 mg，0.282 mmol)、TEA(0.12 mL，0.85 mmol)及雙[參(2-甲基丙-2-基)磷烷]鈀(0) (14.4 mg，0.028 mmol)。將混合物脫氣且用N_2吹掃3次，在130℃下在N_2氛圍下攪拌2小時。將反應物冷卻至室溫，用水淬滅，用EtOAc (2 mL×3)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物，得到**化合物47-1** (88.0 mg，0.166 mmol，59.0%)。LCMS: 530.4 $[M+H]^+$。

步驟2：製備化合物47-2

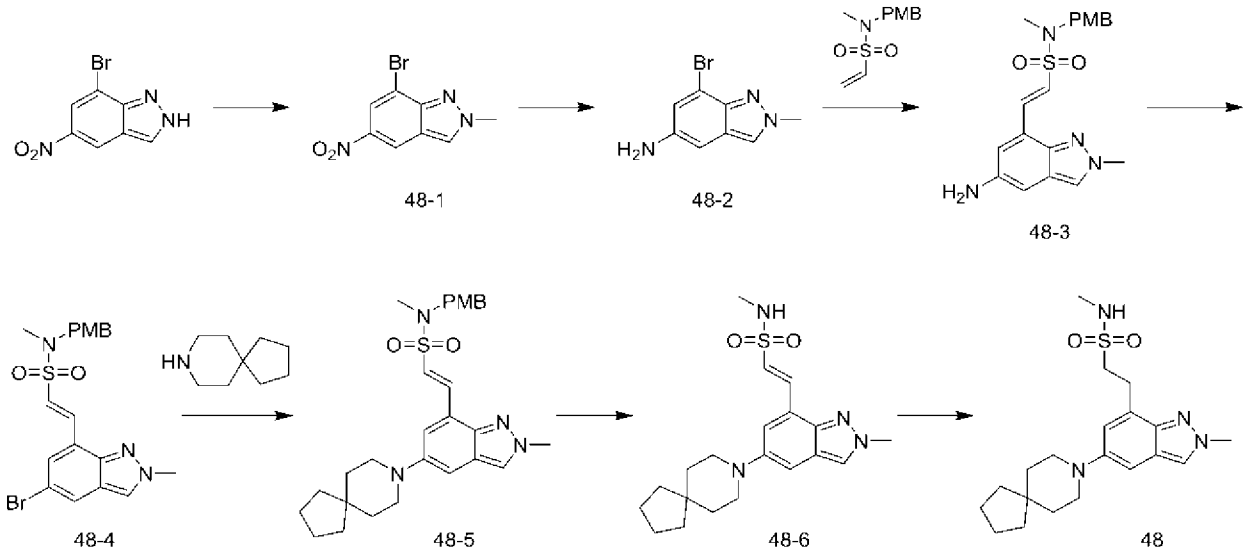
【0364】將**化合物47-1** (88.0 mg，0.166 mmol)及TFA (1 mL，0.161 mmol)於DCM (1 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，將混合物在25℃下在N_2氛圍下攪拌2小時。向混合物中添加飽和$NaHCO_3$水溶液以將pH調節至約7。添加10 mL水且用EtOAc (2 mL×3)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到**化合物47-2** (63.0 mg，0.15 mmol，92.6%)。LCMS: 410.3 $[M+H]^+$；

步驟3：製備實例47

【0365】在N_2氛圍下向**化合物47-2** (63.0 mg，0.15 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加Pd/C (30 mg，10%純度)。將懸浮液脫氣且用H_2吹掃3次，在25℃下在H_2 (15 psi)下攪拌12小時。將反應物過濾且濃縮，藉由製備型HPLC純化，得到**實例47** (23.8 mg，0.06 mmol，37.6%)。LCMS: 412.3 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.29 (s, 1H), 7.91

- 7.84 (m, 3H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 3H), 3.23 - 3.17 (m, 2H), 3.16 - 3.10 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.36 - 2.26 (m, 2H)

實例48



步驟1：製備化合物48-1

【0366】 向7-溴-5-硝基-2*H*-吲唑(5.00 g，20.6 mmol)於EtOAc (50 mL)中之溶液中添加四氟硼酸三甲基氧鎓(3.1 g，20.6 mmol)且將反應物在25℃下攪拌18小時。減壓濃縮以移除EtOAc，濃縮殘餘物，且用$NaHCO_3$溶液將pH調節至約8。過濾之後，將固體殘餘物用水(100 mL×3)洗滌，濃縮，得到**化合物48-1** (5.90 g，19.5 mmol，粗物質)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 - 8.81 (m, 1H), 8.15- 8.14 (m, 1H), 4.25 (s, 3H)。

步驟2：製備化合物48-2

【0367】 在N_2下向**化合物48-1** (5.90 g，19.5 mmol，粗物質)於EtOH (60 mL)及H_2O (60 mL)中之溶液中添加Fe (5.10 g，92.1 mmol)及NH_4Cl (4.90 g，92.1 mmol)，將反應物在80℃下攪拌2小時。將反應物過濾且濃縮，用DCM (100 mL×4)萃取。使經合併之有機層經無水Na_2SO_4乾

燥，濃縮，得到**化合物48-2** (3.8 g，16.8 mmol，73.0%產率)。LCMS: 228.3 $[M+H]^+$；

步驟3：製備化合物48-3

【0368】 在25℃下在N_2下向**化合物48-2** (300 mg，1.17 mmol)及*N*-(4-甲氧基苯甲基)-*N*-甲基乙烯磺醯胺(384 mg，1.59 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加TEA (551 μL，3.98 mmol)及$Pd(P(t\text{-}Bu)_3)_2$ (67.8 mg，0.133 mmol)，將反應物在120℃下在微波下攪拌2小時。將反應物用EtOAc (20 mL×4)及H_2O (10 mL)萃取，用鹽水(1 mL×3)洗，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到**化合物48-3** (265 mg，0.686 mmol，51.7%產率)。LCMS: 387.4 $[M+H]^+$；

步驟4：製備化合物48-4

【0369】 在0℃下在N_2下向**化合物48-3** (210 mg，0.543 mmol)於HBr (2 mL)及H_2O (2 mL)中之溶液中添加含$NaNO_2$ (45.0 mg，0.652 mmol)之H_2O (2 mL)溶液。在0℃下將反應物攪拌0.5小時，在0℃下在N_2下添加含CuBr (233 mg，1.63 mmol)之HBr (2 mL)，在25℃下將反應物攪拌8小時。在0℃下在N_2下添加CuBr (77.9 mg，0.543 mmol)於HBr (1 mL)中之溶液，將反應物在25℃下攪拌8小時，用$NaHCO_3$溶液將pH調節至約6，隨後過濾且用60 mL EtOAc (20 mL×3)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由製備型TLC純化，得到**化合物48-4** (101 mg，0.224 mmol，41.3%產率)。LCMS: 452.3 $[M+H]^+$；

步驟5：製備化合物48-5

【0370】 在25℃下在N_2下向**化合物48-4** (80 mg，0.178 mmol)及8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(46.8 mg，0.266 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中

添加t-BuONa (51.2 mg，0.533 mmol)、RuPhos (33.2 mg，0.071 mmol)、參[(1*E*,4*E*)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮]雙[鈀(0)](32.5 mg，0.036 mmol)，將反應物在100℃下攪拌2小時。將反應混合物藉由H_2O (5 mL)淬滅，用EtOAC (10 mL×3)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，藉由製備型TLC純化，得到**化合物48-5** (51 mg，0.100 mmol，56.4%)。LCMS: 509.5 $[M+H]^+$；

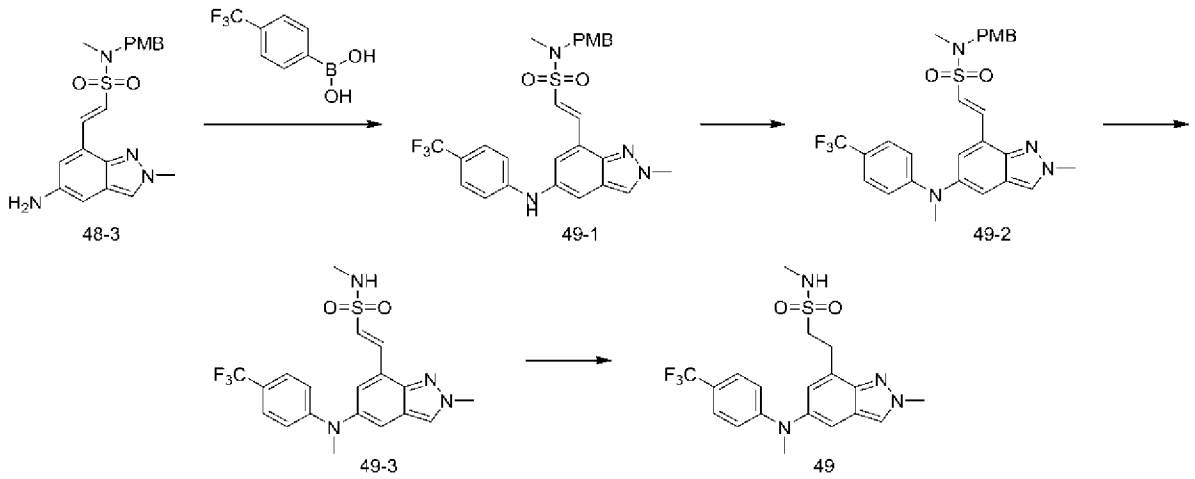
步驟6：製備化合物48-6

【0371】在25℃下在N_2氛圍下將**化合物48-5** (51 mg，0.100 mmol)於DCM (1 mL)及TFA (0.3 mL)中之溶液攪拌2小時，用$NaHCO_3$溶液將pH調節至約7。將反應混合物用EtOAC (5 mL×4)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，得到**化合物48-6** (42.0 mg，0.108 mmol，粗物質)。LCMS: 389.4 $[M+H]^+$。

步驟7：製備實例48

【0372】在Ar氛圍下，向**化合物48-6** (42.0 mg，0.108 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加Pd/C 10% (20 mg，0.188 mmol)。將懸浮液脫氣且用H_2吹掃3次，在25℃下在H_2 (15 psi)下攪拌8小時。將反應物過濾，用MeOH (20 mL×3)洗滌，濃縮且藉由HPLC純化，得到**實例48** (6.8 mg，0.017 mmol，16.1%)。LCMS: 391.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.02 (s, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 3.14 - 3.09 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 1.72 - 1.67 (m, 8H), 1.57 - 1.51 (m, 4H)

實例49



步驟1：製備化合物49-1

【0373】 在25℃下將含**化合物48-3** (720 mg，1.86 mmol)、[(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(389.1 mg，2.04 mmol)、雙(乙酸)銅(507.4 mg，2.79 mmol)、TEA (1.29 mL，9.31 mmol)之DCM (0.5 mL)攪拌2小時。將反應物藉由H_2O (5 mL)淬滅，用DCM (3 mL×3)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由製備型TLC純化，得到**化合物49-1** (70.0 mg，0.13 mmol)。LCMS: 531.1 $[M+H]^+$；

步驟2：製備化合物49-2

【0374】 在0℃下向含NaH (15.8 mg，0.39 mmol)之DMF (0.5 mL)中添加**化合物49-1** (70.0 mg，0.13 mmol)，攪拌30分鐘，添加碘甲烷(20.6 mg，0.14 mmol)。在25℃下攪拌5小時之後，將反應物用H_2O (1 mL)淬滅，用EtOAc (1 mL×3)萃取，用NaCl (1 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到**化合物49-2** (140 mg，0.25 mmol，粗物質)。LCMS: 545.4 $[M+H]^+$；

步驟3：製備化合物49-3

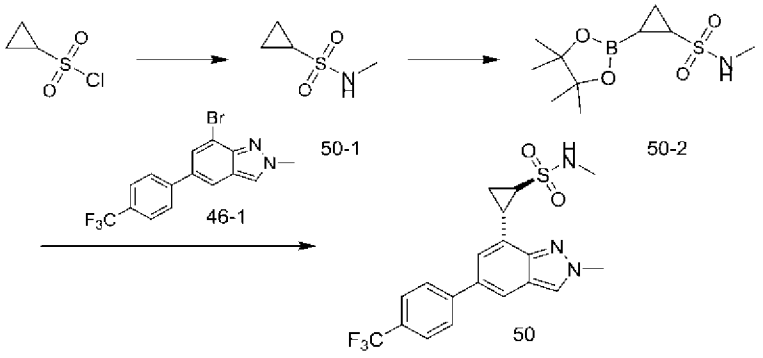
【0375】 向含**化合物49-2** (130 mg，0.23 mmol)之DCM (0.10 mL)中添加TFA (1.50 mL，0.03 mmol)，在45℃下攪拌12小時。添加$NaHCO_3$

水溶液以將pH調節至約8，將混合物用EtOAc (2 mL×3)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且用製備型TLC純化，得到**化合物49-3** (25.0 mg，0.05 mmol)。LCMS: 425.2 $[M+H]^+$；

步驟4：製備實例49

【0376】在25℃，在H_2氛圍下將含**化合物49-3** (30.0 mg，0.07 mmol)及Pd/C (7.50 mg，0.07 mmol)之MeOH (0.5 mL)攪拌2小時。將混合物過濾，濃縮，且用製備型HPLC純化，得到**實例49** (5.9 mg，0.01 mmol，19.5%)。LCMS: 427.2 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.37 (s, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 2H), 4.29 (s, 3H), 3.57 - 3.47 (m, 2H), 3.43 - 3.33 (m, 5H), 2.74 (s, 3H)

實例50



步驟1：製備化合物50-1

【0377】向含環丙烷磺醯氯(2.00 g，14.2 mmol)之DCM (20 mL)中添加TEA (3.94 mL，28.4 mmol)及DMAP (0.30 g，2.13 mmol)，將混合物在25℃下攪拌3小時。將反應物用水(50 mL)稀釋，用EtOAc (50 mL×3)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由管柱層析法純化，得到**化合物50-1** (1.20 g，8.87 mmol)。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 - 8.85 (m, 1H), 2.62 - 2.60 (m, 3H), 2.53 - 2.50 (m, 1H), 0.95 - 0.91 (m, 2H),

0.89 - 0.87 (m, 2H)

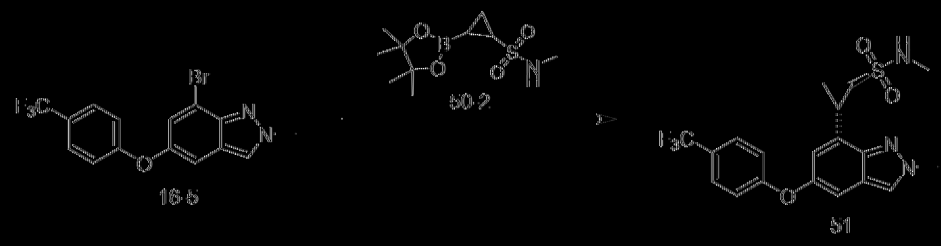
步驟2：製備化合物50-2

【0378】 向**化合物50-1** (0.90 g，6.65 mmol)及B_2pin_2 (2.50 g，9.99 mmol)於THF (5 mL)中之混合物中添加2,9-二甲基吡啶[3,2-*H*]喹啉(0.10 g，0.660 mmol)及(1,5-環辛二烯)(甲氧基)銥(I)二聚體(0.20 g，0.333 mmol)。將混合物在100℃下在微波條件下攪拌5小時。將反應物用水(50 mL)稀釋，用EtOAc (50 mL×3)萃取，用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由管柱層析法純化，得到**化合物50-2** (1.60 g，6.12 mmol)。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 - 8.86 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 3H), 2.53 - 2.50 (m, 1H), 1.16 (s, 12H), 0.95 - 0.92 (m, 2H), 0.89 - 0.88 (m, 2H)

步驟3：製備實例50

【0379】 向**化合物50-2** (441 mg，1.68 mmol)及**化合物46-1** (150 mg，0.422 mmol)於二噁烷(5 mL)及H_2O (2 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl_2 (46.3 mg，0.063 mmol)及K_2CO_3 (146 mg，1.05 mmol)。在95℃下在N_2氛圍下攪拌3小時後，將混合物用H_2O (50 mL)稀釋，用EtOAc (80 mL×2)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由HPLC純化，得到**實例50** (26.3 mg，0.064 mmol，15.2%)。LCMS: 410.2 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.28 (s, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 3H), 7.75 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 3.13 - 3.04 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 1H)

實例51



[0380] 根據與實例50類似之程序，以化合物16-5 (150 mg，0.422 mmol)為起始物質，製備實例51 (3 mg，0.007 mmol，6.4%)。LCMS: 426.2 [M+H]+, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 (s, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 2H), 7.20 - 7.19 (m, 1H), 7.07 - 7.05 (m, 2H), 6.87-6.86 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.86 - 1.84 (m, 1H), 1.71 - 1.69 (m, 1H)

實例76a及實例76b



步驟1：製備化合物76-1

[0381] 將化合物16-4 (4.00 g，11.2 mmol)、2-溴丙烯(碘)甲烷(1.95 g，13.4 mmol)及Cs_2CO_3 (7.30 g，22.4 mmol)於DMF (40 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，將混合物在25℃下在N_2氛圍下攪拌12小時。將混合物在25℃下藉由水(10 mL)淬滅，用EtOAc (40 mL×3)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，且藉由管柱層析法純化，得到化合物76-1 (1.25 g，3.34 mmol)。LCMS: 376.2 [M+H]+

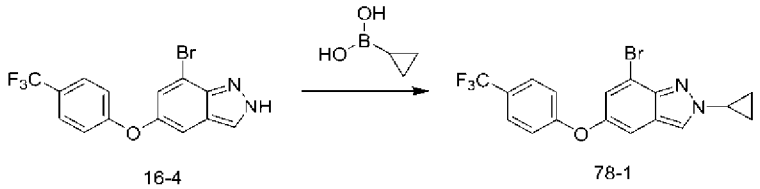
根據與實例16a及實例16b類似之程序，以化合物76-1為起始物質，

製備**化合物76-3a**及**化合物76-3b**。根據與**實例34a**及**實例34b**類似之程序製備**實例76a**及**實例76b**。

【0382】 實例**76a** (20.5 mg，0.052 mmol，39.6%)。LCMS: 393.4 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.14 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 6.77 - 6.72 (m, 1H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 1.60 - 1.51 (m, 2H)

實例76b (30.2 mg，0.077 mmol，58.4%)。LCMS: 393.1 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.14 (s, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 6.76 - 6.71 (m, 1H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 3H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 1.62 - 1.52 (m, 2H)

實例78



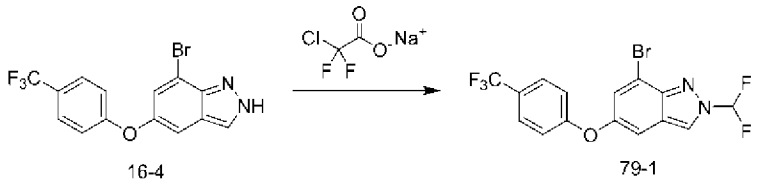
步驟1：製備化合物78-1

【0383】 將**化合物16-4** (1.00 g，2.80 mmol)、環丙基硼二醇(433 mg，5.04 mmol)、Na_2CO_3 (742 mg，7.00 mmol)、雙(乙酸)銅(763 mg，4.20 mmol)及2-(吡啶-2-基)吡啶(875 mg，5.60 mmol)於1,2-二氯乙烷(10 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，將混合物在25℃下在N_2氛圍下攪拌12小時。將混合物在25℃下藉由水(10 mL)淬滅，用鹽水(10 mL)稀釋，用EtOAc (20 mL×3)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，且藉由管柱層析法純化，得到**化合物78-1** (128 mg，0.322 mmol)。LCMS: 399.2 $[M+H]^+$；

【0384】 根據與**實例16**及**實例34**類似之程序，以**化合物78-1**為起始

物質，製備**實例78** (21.21 mg，0.051 mmol，51.4%)。LCMS: 416.4 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.21 (s, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.74 - 6.72 (m, 1H), 4.13 - 3.97 (m, 1H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 1H), 1.61 - 1.55 (m, 2H), 1.41 - 1.33 (m, 2H), 1.21 - 1.17 (m, 2H)

實例79

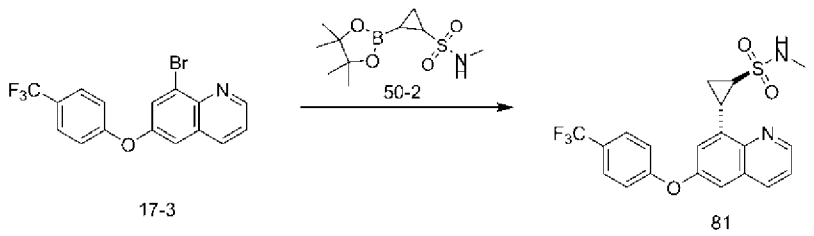


步驟1：製備化合物79-1

【0385】 在0℃下向**化合物16-4** (2.00 g，5.60 mmol)、2-氯-2,2-二氟乙酸鈉(1.71 mg，11.2 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加NaH (448 mg，11.2 mmol)。將混合物在80℃下攪拌12小時。將混合物在0℃下藉由添加NH_4Cl水溶液(10 mL)淬滅，稀釋且用水(50 mL×3)洗滌，用EtOAc (20 mL×3)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，且藉由管柱層析法純化，得到**化合物79-1** (460 mg，1.13 mmol)。LCMS: 416.4 $[M+H]^+$；

【0386】 根據與**實例16**及**實例34**類似之程序，以**化合物79-1**為起始物質，製備**實例79** (71.0 mg，0.167 mmol，55.1%)。LCMS: 426.3 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.58 (s, 1H), 7.97 - 7.76 (m, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 6.93 - 6.88 (m, 1H), 2.89 - 2.82 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.61 - 1.55 (m, 1H)

實例81

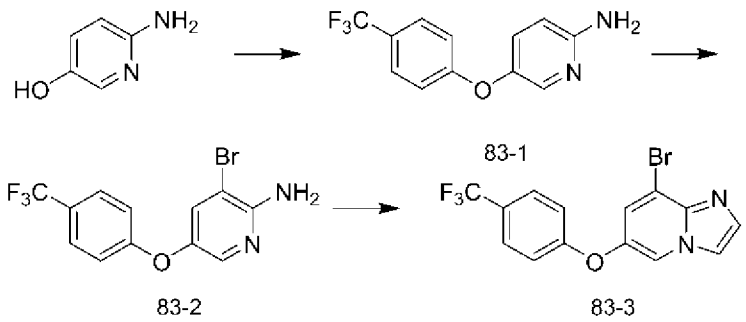


【0387】 根據與**實例50**類似之程序，以**化合物17-3** (500 mg，1.35 mmol)為起始物質，製備**實例81** (108 mg，0.256 mmol，18.8%)。LCMS: 423.1 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.89 - 8.85 (m, 1H), 8.26 - 8.21 (m, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.56 - 7.45 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.11 - 3.00 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.73 - 1.64 (m, 1H)

實例82

【0388】 根據與**實例7**類似之程序製備，以6-溴-4-硝基-1H-吲唑為起始物質，用4-(三氟甲基)六氫吡啶置換(4-(三氟甲基)苯基)硼酸，來製備**實例82** (1.14 mg，0.003 mmol，61.3%)。LCMS: 368.0 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.46 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.76 - 6.72 (m, 1H), 6.71 - 6.60 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.90 - 3.83 (m, 2H), 2.82 - 2.67 (m, 3H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 3H), 1.81 - 1.67 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.50 - 1.40 (m, 1H)

實例83



步驟1：製備化合物83-1

【0389】 向6-胺基吡啶-3-醇(3.00 g，27.2 mmol)於DMF (20 mL)中

之溶液中添加4-氟-1-(三氟甲基)苯(4.90 g，30.0 mmol)、Cs_2CO_3 (26.6 g，81.7 mmol)，將反應物在100℃下攪拌2小時。將反應物用水(50 mL)稀釋，用EtOAc (40 mL×3)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，且藉由管柱層析法純化，得到**化合物83-1** (6.00 g，23.6 mmol，86.6%)。LCMS: 255.1 $[M+H]^+$；

步驟2：製備化合物83-2

【0390】 向**化合物83-1** (6.00 g，23.6 mmol)於ACN (60 mL)中之溶液中添加NBS (4.20 g，23.6 mmol)，將反應物在25℃下攪拌1小時。將混合物用EtOAc及水稀釋，用飽和NaCl水溶液洗滌，濃縮，藉由管柱層析法純化，得到**化合物83-2** (5 g，15.01 mmol，63.6%)。LCMS: 333.2 $[M+H]^+$；

步驟3：製備化合物83-3

【0391】 向**化合物83-2** (2.00 g，6.00 mmol)於EtOH (20 mL)、H_2O (4 mL)中之溶液中添加2-氯乙醛(2.40 g，12.0 mmol)、$NaHCO_3$ (0.6 g，7.20 mmol)，將反應物在90℃下攪拌3小時。將反應物稀釋，用EtOAc (40 mL×3)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，且藉由管柱層析法純化，得到**化合物83-3** (1.20 g，3.36 mmol，56.0%)。LCMS: 359.1 $[M+H]^+$；

【0392】 根據與**實例16**類似之程序，藉由用**化合物83-3**置換**化合物16-5**，來製備**實例83** (4.38 mg，0.012 mmol，6.70%)。LCMS: 363.2 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.25 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.80 - 6.74 (m, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.35 - 1.25 (m, 1H)

實例85a及實例85b

【0393】 根據與**實例83**類似之程序藉由用1-氯丙-2-酮置換2-氯乙醛，且根據與**實例58a**及**實例58b**類似之程序，來製備**實例85a** (17.63 mg，0.041 mmol，51.3%)及**實例85b** (9.76 mg，0.023 mmol，28.4%)。

【0394】 **實例85a**. LCMS: 432.4 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.30 - 8.19 (m, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 3H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.90 - 3.74 (m, 1H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.67 - 1.60 (m, 1H), 1.53 - 1.46 (m, 1H)

【0395】 **實例85b**. LCMS: 432.3 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.28 - 8.24 (m, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 3H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 3.90 - 3.76 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.52 - 2.43 (m, 3H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.68 - 1.59 (m, 1H), 1.54 - 1.46 (m, 1H)

【0396】 根據**實例16/16a/16b**中之合成順序，使用相應起始物質，來製備下表4中之化合物，以得到羧酸中間物或最終化合物。根據與**實例22**類似之程序使羧酸中間物與胺進一步偶合以產生對應醯胺。

表4

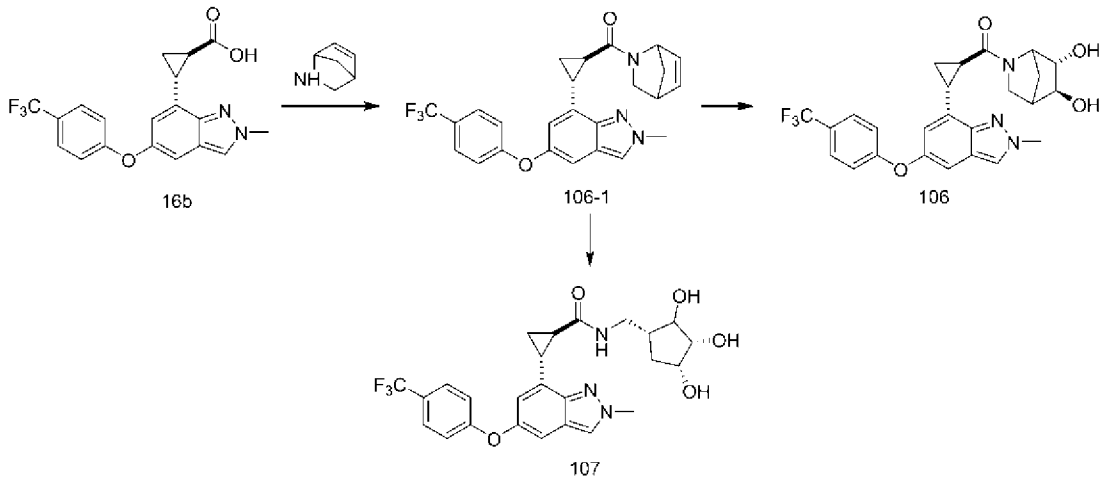
實例	羧酸之起始物質	胺	MW $[M+H]^+$及^{1}H NMR
87a及87b	(1*R*,4*R*)-4-(三氟甲基)環己基甲磺酸酯 及 3-甲基-4-硝基苯酚	氮雜環丁-3-醇	**實例87a.** LCMS: 438.1 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.05 - 8.00 (m, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 6.73 - 6.69 (m, 1H), 4.65 - 4.54 (m, 2H), 4.55 - 4.47 (m, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 3H), 4.10 - 4.05 (m, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 2.80 - 2.74 (m, 1H), 2.31 - 2.11 (m, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 4H), 1.70 - 1.57 (m, 4H) **實例87b.** LCMS: 438.2 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.03 (s, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 1H), 6.75 - 6.65 (m, 1H), 4.64 - 4.56 (m, 2H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 3H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.89 - 3.75 (m, 1H), 2.81 - 2.71

實例	羧酸之起始物質	胺	MW [M+H]$^+$及^{1}H NMR
			(m, 1H), 2.30-2.00 (m, 4H), 1.82 - 1.70 (m, 4H), 1.70 - 1.55 (m, 4H)
88a及88b	2-氟-5-(三氟甲基)吡啶 及 3-甲基-4-硝基苯酚	氮雜環丁-3-醇	**實例88a.** LCMS: 433.2 [M+H]$^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.42 (s, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 1H), 8.13 - 8.01 (m, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 1H), 6.88 - 6.73 (m, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 4H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.90 - 3.73 (m, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.67 - 1.48 (m, 2H) **實例88b.** LCMS: 433.3 [M+H]$^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.41 (s, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 6.86 - 6.75 (m, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 4.52 - 4.39 (m, 1H), 4.31 - 4.18 (m, 4H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.68 - 1.51 (m, 2H)
89a及89b	4-(二氟甲基)苯酚 及 4-氟-2-甲基-1-硝基苯	氮雜環丁-3-醇	**實例89a.** LCMS: 414.3 [M+H]$^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 - 8.10 (m, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 2H), 6.90 - 6.58 (m, 2H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 4H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.89 - 3.76 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.66 - 1.56 (m, 2H) **實例89b.** LCMS: 414.2 [M+H]$^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 - 8.11 (m, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 2H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 2H), 6.89 - 6.59 (m, 2H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 4H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.65 - 1.56 (m, 2H)
90a及90b	3,4-二氟苯酚 及 4-氟-2-甲基-1-硝基苯	氮雜環丁-3-醇	**實例90a.** LCMS: 400.3 [M+H]$^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.14 - 8.10 (m, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 6.82 - 6.79 (m, 1H), 6.78 - 6.73 (m, 1H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 4.23 - 4.22 (m, 3H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.67 - 1.57 (m, 2H) **實例90b.** LCMS: 400.3 [M+H]$^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 6.81 - 6.79 (m, 1H), 6.78 - 6.73 (m, 1H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 4.24 - 4.20 (m, 3H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 2H)
93	6,6-二氟螺[3.3]	-	LCMS: 363.4 [M+H]$^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-

實例	羧酸之起始物質	胺	MW [M+H]+及1H NMR
	庚-2-醇 及 4-氟-2-甲基-1-硝基苯		*d4*) δ 7.99 (s, 1H), 6.73 - 6.67 (m, 1H), 6.59 - 6.53 (m, 1H), 4.71 - 4.64 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.72 - 2.58 (m, 6H), 2.31 - 2.24 (m, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 2H)
126	6-(三氟甲基)吡啶-3-醇 及 4-氟-2-甲基-1-硝基苯	氮雜環丁-3-醇	LCMS: 433.1 [M+H]+, 1HNMR (400 MHz, 甲醇-*d4*) δ 8.42 - 8.38 (m, 1H), 8.25 - 8.12 (m, 1H), 7.84 - 7.69 (m, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 1H), 4.62 - 4.55 (m, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 4H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.86 - 3.74 (m, 1H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.69 - 1.52 (m, 2H)
127	2-(三氟甲基)嘧啶-5-醇 及 4-氟-2-甲基-1-硝基苯	氮雜環丁-3-醇	LCMS: 434.1 [M+H]+, 1HNMR (400 MHz, 甲醇-*d4*) δ 8.63 - 8.56 (m, 2H), 8.26 - 8.19 (m, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 4.63 - 4.57 (m, 1H), 4.55 - 4.47 (m, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 4H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 1H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.64 - 1.57 (m, 1H)
129	3,4,5-三氟苯酚 及 4-氟-2-甲基-1-硝基苯	氮雜環丁-3-醇	LCMS: 418.2 [M+H]+, 1HNMR (400 MHz, 甲醇-*d4*) δ 8.19 - 8.13 (m, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 6.82 - 6.78 (m, 1H), 6.77 - 6.68 (m, 2H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 4H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.89 - 3.76 (m, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 1.70 - 1.63 (m, 1H), 1.62 - 1.56 (m, 1H)
130	4-氯苯酚 及 4-氟-2-甲基-1-硝基苯	氮雜環丁-3-醇	LCMS: 398.0 [M+H]+, 1HNMR (400 MHz, 甲醇-*d4*) δ 8.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 2H), 6.79 - 6.76 (m, 1H), 4.63 - 4.54 (m, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 3H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.64 - 1.54 (m, 2H)
131	4-(五氟硫)苯酚 及 4-氟-2-甲基-1-硝基苯	氮雜環丁-3-醇	LCMS: 398.0 [M+H]+, 1HNMR (400 MHz, 甲醇-*d4*) δ 8.12 - 8.21 (m, 1 H), 7.73 - 7.82 (m, 2 H), 7.17 - 7.25 (m, 1 H), 6.95 - 7.08 (m, 2 H), 6.75 - 6.84 (m, 1 H), 4.42 - 4.61 (m, 2 H), 4.15 - 4.29 (m, 4 H), 4.00 - 4.09 (m, 1 H), 3.73 - 3.87 (m, 1 H), 2.75 - 2.83 (m, 1 H), 2.08 - 2.21 (m, 1 H), 1.51 - 1.71 (m, 2 H)
132及133	2,4-二氟-1-(三氟甲基)苯 及 3-甲基-4-硝基苯酚	氮雜環丁-3-醇	**實例132.** LCMS: 450.1 [M+H]+, 1HNMR (400 MHz, 甲醇-*d4*) δ 8.15 - 8.19 (m, 1 H), 7.57 - 7.64 (m, 1 H), 7.21 - 7.26 (m, 1 H), 6.73 - 6.92 (m, 3 H), 4.43 - 4.63 (m, 2 H), 4.16 - 4.29 (m, 4 H), 4.00 - 4.09 (m, 1 H), 3.74 - 3.87 (m, 1 H), 2.76 - 2.86 (m, 1 H), 2.07 - 2.21 (m, 1 H), 1.51 - 1.69 (m, 2 H) **實例132a.** LCMS: 450.1 [M+H]+, 1HNMR (400 MHz, 甲醇-*d4*) δ 8.15 - 8.21 (m, 1 H), 7.71 - 7.78 (m, 1 H), 7.16 - 7.22 (m, 1 H), 6.90 - 6.97 (m, 1 H),

實例	羧酸之起始物質	胺	MW $[M+H]^+$及^1H NMR
			6.76 - 6.83 (m, 1 H), 6.57 - 6.64 (m, 1 H), 4.55 - 4.64 (m, 1 H), 4.44 - 4.55 (m, 1 H), 4.17 - 4.30 (m, 4 H), 4.01 - 4.11 (m, 1 H), 3.73 - 3.89 (m, 1 H), 2.76 - 2.85 (m, 1 H), 2.11 - 2.23 (m, 1 H), 1.54 - 1.71 (m, 2 H)
137	1-氟-4-(甲磺醯基)苯 及 3-甲基-4-硝基苯酚	氮雜環丁-3-醇	LCMS: 442.1 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.20 - 8.15 (m, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 7.08 - 7.13 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.55 - 4.62 (m, 1H), 4.44 - 4.53 (m, 1H), 4.20 - 4.30 (m, 4H), 4.19 - 4.28 (m, 1H), 3.75 - 3.86 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.76 - 2.83 (m, 1H), 2.08 - 2.21 (m, 1H), 1.54 - 1.67 (m, 2H)
138	3,4,5-三氟苯酚 及 4-氟-2-甲基-1-硝基苯	(1*S*,4*S*,5*S*)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-醇	LCMS: 458.1 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.16 - 8.10 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 6.83 - 6.76 (m, 1H), 6.72 - 6.63 (m, 2H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 4.21 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 4.02 - 3.81 (m, 1H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.11 - 1.93 (m, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 1H), 1.67 - 1.52 (m, 3H), 1.40 - 1.27 (m, 1H)
139	4-氯苯酚 及 4-氟-2-甲基-1-硝基苯	(1*S*,4*S*,5*S*)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-醇	LCMS: 438.2 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.05 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 2H), 6.80 - 6.72 (m, 1H), 4.50 - 4.39 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 4.01 - 3.81 (m, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.42 - 2.28 (m, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 1H), 1.83 - 1.66 (m, 1H), 1.65 - 1.50 (m, 3H), 1.40 - 1.25 (m, 1H)
140	2,4-二氟-1-(三氟甲基)苯 及 3-甲基-4-硝基苯酚	(1*S*,4*S*,5*S*)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-醇	LCMS: 490.2 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 - 8.21 (m, 1H), 7.56 - 7.65 (m, 1 H), 7.21 - 7.28 (m, 1 H), 6.79 - 6.88 (m, 3 H), 4.42 - 4.52 (m, 1 H), 4.29 - 4.40 (m, 1 H), 4.18 - 4.27 (m, 3 H), 3.96 - 4.03 (m, 1 H), 3.80 - 3.87 (m, 1 H), 3.39 - 3.45 (m, 1 H), 3.20 - 3.27 (m, 1 H), 2.80 - 2.93 (m, 1 H), 2.56 - 2.67 (m, 1 H), 2.35 - 2.48 (m, 1 H), 1.93 - 2.12 (m, 1 H), 1.70 - 1.86 (m, 1 H), 1.55 - 1.68 (m, 3 H), 1.27 - 1.40 (m, 1 H)
141	2,4-二氟-1-(三氟甲基)苯 及 3-甲基-4-硝基苯酚	二甲胺	LCMS: 422.2 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.14 - 8.20 (m, 1 H), 7.57 - 7.65 (m, 1 H), 7.21 - 7.26 (m, 1 H), 6.80 - 6.89 (m, 3 H), 4.19 - 4.27 (m, 3 H), 3.14 - 3.21 (m, 3 H), 2.95 - 3.02 (m, 3 H), 2.74 - 2.87 (m, 1 H), 2.53 - 2.64 (m, 1 H), 1.52 - 1.65 (m, 2 H)

實例106及實例107



步驟1：製備化合物106-1

【0397】 向**實例16b** (500 mg，1.33 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加HATU (757 mg，1.99 mmol)及DIEA (2.20 mL，13.2 mmol)，將反應物在25℃下攪拌10分鐘。在25℃下添加2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-烯草酸(446 mg，1.59 mmol)，將反應物在25℃下攪拌2小時。將混合物用EtOAc (10 mL×5)及水(10 mL)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，且藉由製備型TLC純化，得到**化合物106-1** (200 mg，0.44 mmol)。LCMS: 454.1 $[M+H]^+$；

製備實例106

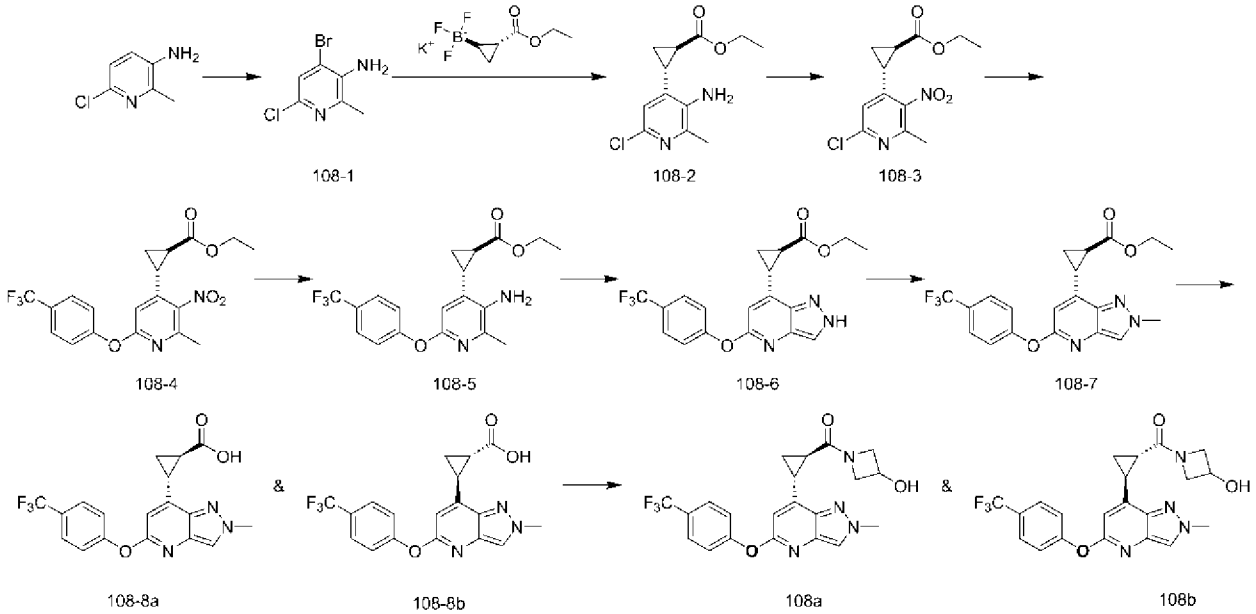
【0398】 在0℃下在N_2下向**化合物106-1** (80 mg，0.18 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加M-CPBA (72.5 mg，0.35 mmol)，且將反應物在25℃下攪拌2小時。將飽和Na_2SO_3水溶液添加至混合物中，用DCM (3×5 mL)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由HPLC純化，得到**實例106** (11 mg，0.02 mmol，12.9%產率)。LCMS: 488.2 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.12 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.74 - 6.71 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.89 - 3.85 (m, 1H), 3.44 - 3.39 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H),

2.26 - 2.15 (m, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.60 - 1.51 (m, 2H), 1.51 - 1.43 (m, 1H)

製備實例107

【0399】 在0℃下在N_2下向**化合物106-1** (120 mg，0.27 mmol)於丙酮(2 mL)及H_2O (0.4 mL)中之溶液中添加4-氧化4-甲基-1,4-噁啡(62 mg，0.53 mmol)及二氧代二側氧基-λ6-鋨酸二鉀(VI)脫水物(dipotassium dioxidodioxo-λ6-osmium(VI) dehydrate) (19.5 mg，0.053 mmol)於1-丙醇(0.4 mL)溶液中，將反應物在25℃下攪拌8小時。將飽和Na_2SO_3水溶液添加至混合物中，用DCM (3×5 mL)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，且藉由HPLC純化，得到**實例107** (32.2 mg，0.07 mmol，25.0%產率)。LCMS: 506.2 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.12 (s, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 2H), 6.74 - 6.70 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.13 - 3.92 (m, 2H), 3.87 - 3.66 (m, 2H), 3.47 - 3.33 (m, 1H), 3.26 - 3.11 (m, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.39 - 2.14 (m, 2H), 1.99 - 1.77 (m, 1H), 1.65 - 1.44 (m, 3H)

實例108a及實例108b



步驟1：製備化合物108-1

【0400】 在0℃下向含6-氯-2-甲基吡啶-3-胺(10.0 g，70.1 mmol)之MeOH (100 mL)及AcOH (8 mL)中添加Br_2 (6.9 mL，126.2 mmol)，在25℃下攪拌2小時。藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液(100 mL)淬滅，用DCM (3×50 mL)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由管柱層析法純化，得到**化合物108-1** (6.00 g，27.0 mmol)。LCMS: 223.0 $[M+H]^+$；

步驟2：製備化合物108-2

【0401】 在80℃下將含**化合物108-1** (5.00 g，22.5 mmol)、(反-2-(乙氧羰基)環丙基)三氟硼酸鉀(7.4 g，33.8 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (1.70 g，2.25 mmol)、Cs_2CO_3 (22.1 g，67.7 mmol)之甲苯(50 mL)及H_2O (5 mL)攪拌12小時。藉由H_2O (100 mL)淬滅，用EtOAc (3×20 mL)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由管柱層析法純化，得到**化合物108-2** (4.48 g，17.59 mmol)。LCMS: 255.0 $[M+H]^+$；

步驟3：製備化合物108-3

【0402】 將$NaBO_3$ (7.2 g，87.9 mmol)添加至AcOH (50 mL)與**化合物108-2** (4.48 g，17.5 mmol)之混合物中，在55℃下攪拌2小時，添加額外$NaBO_3$ (7.2 g，87.9 mmol)且在55℃下攪拌1小時。藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液(100 mL)淬滅，將pH調節至約8，用EtOAc (3×50 mL)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，且藉由管柱層析法純化，得到**化合物108-3** (2.14 g，7.51 mmol)。TLC (PE: EA=3:1, P1: Rf =0.6, R1: Rf=0.3)；

步驟4：製備化合物108-4

【0403】 在80℃下將含**化合物108-3** (1.60 g，5.62 mmol)、4-(三氟

甲基)苯酚(1.80 g，11.2 mmol)、K_2CO_3 (2.30 g，16.8 mmol)之DMF (20 mL)攪拌3小時。將混合物過濾，用EtOAc (3×10 mL)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到**化合物108-4** (3.82 g，9.31 mmol，粗物質)。LCMS: 411.1 $[M+H]^+$；

步驟5：製備化合物108-5

【0404】 在100℃下將含**化合物108-4** (3.30 g，8.04 mmol)、Fe (1.30 g，24.1 mmol)、NH_4Cl (1.30 g，24.1 mmol)之EtOH (15 mL)及H_2O (15 mL)攪拌2小時。將混合物用EtOAc (10 mL×3)萃取，經Na_2SO_4乾燥，濃縮，藉由管柱層析法純化，得到**化合物108-5** (2.26 g，5.94 mmol)。LCMS: 381.1 $[M+H]^+$；

步驟6：製備化合物108-6

【0405】 向含**化合物108-5** (2.06 g，5.41 mmol)之甲苯(20 mL)中添加AcOH (9.3 mL，162.4 mmol)、亞硝酸異戊酯(1.00 g，8.12 mmol)、乙酸鉀(1.10 g，10.8 mmol)且在30℃下攪拌3小時。藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液(100 mL)淬滅，將pH調節至約8，用EtOAc (3×20 mL)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，且藉由管柱層析法純化，得到**化合物108-6** (1.78 g，4.55 mmol)。LCMS: 392.0 $[M+H]^+$；

步驟7：製備化合物108-7

【0406】 向含**化合物108-6** (1.58 g，4.03 mmol)之EtOAc (20 mL)中添加四氟硼酸三甲基氧鎓(0.80 g，5.24 mmol)，在25℃下攪拌3小時。藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)淬滅，將pH調節至約8，用EtOAc (3×10 mL)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，且藉由管柱層析法純化，得到**化合物108-7** (1.20 g，2.96 mmol)。LCMS: 406.1 $[M+H]^+$；

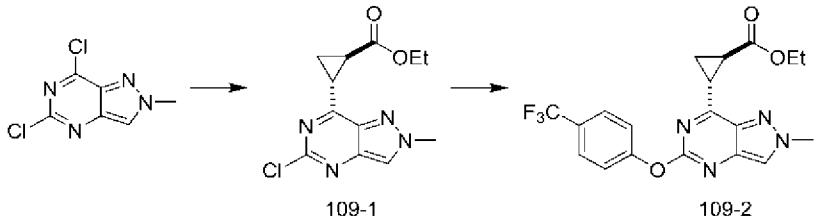
步驟8：製備化合物108-8a及化合物108-8b

【0407】 向含**化合物108-7** (1.10 g，2.71 mmol)之H_2O (2 mL)及ACN (10 mL)中添加水合氫氧化鋰(0.30 g，8.14 mmol)，在50℃下攪拌2小時。向混合物中添加HCl以將pH調節至約3，用EtOAc (10 mL×3)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，藉由SFC純化，以得到**化合物108-8a** (335 mg，0.88 mmol)。SFC滯留時間：1.197, LCMS: 378.1 $[M+H]^+$ 及**化合物108-8b** (417 mg，1.11 mmol)。SFC滯留時間：1.345, LCMS: 378.1 $[M+H]^+$

製備實例108a及實例108b

【0408】 向含**化合物108-8a**或**化合物108-8b** (50 mg，0.13 mmol)之DMF (1 mL)中添加氮雜環丁-3-醇鹽酸鹽(21.8 mg，0.19 mmol)、DIEA (0.07 mL，0.39 mmol)、HATU (100 mg，0.26 mmol)，在25℃下攪拌2小時。將混合物濃縮且藉由HPLC純化，得到實例108a (20.9 mg，0.04 mmol，36.6%)。LCMS: 433.1 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.06 - 8.04 (m, 1H), 7.89 - 7.55 (m, 2H), 7.41 - 7.26 (m, 2H), 6.88 - 6.69 (m, 1H), 4.66 - 4.42 (m, 2H), 4.31 - 4.22 (m, 1H), 4.21 - 4.16 (m, 3H), 4.15 - 3.99 (m, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.61 - 2.39 (m, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 1H), 1.72 - 1.59 (m, 1H)；及**實例108b** (27.7 mg，0.06 mmol，48.3%)。LCMS: 433.1 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.05 (s, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 6.86 - 6.83 (m, 1H), 4.64 - 4.44 (m, 2H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 3H), 4.13 - 4.00 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.53 - 2.44 (m, 1H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 1H)

實例109a及實例109b



步驟1：製備化合物109-1

【0409】 向5,7-二氯-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶(380 mg，1.87 mmol)於甲苯(5 mL)及H_2O (0.5 mL)中之溶液中添加(反-2-(乙氧羰基)環丙基)三氟硼酸鉀(677 mg，3.74 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (68.5 mg，0.094 mmol)及Cs_2CO_3 (1.83 g，5.62 mmol)。將混合物在80℃下攪拌3小時。將混合物在25℃下藉由添加水(10 mL)淬滅，用EtOAc (20 mL×3)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，且藉由管柱層析法純化，得到**化合物109-1** (177 mg，0.631 mmol)。LCMS: 281.1 $[M+H]^+$；

步驟2：製備化合物109-2

【0410】 向化合物**109-1** (177 mg，0.63 mmol)於甲苯(3 mL)中之溶液中添加4-(三氟甲基)苯酚(102 mg，0.63 mmol)、Cs_2CO_3 (616 mg，1.89 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (57.7 mg，0.06 mmol)及t-Bu XPhos (54 mg，0.13 mmol)。將混合物在120℃下攪拌12小時，在25℃下藉由添加水(2 mL)淬滅，用鹽水(1 mL)稀釋，用EtOAc (5 mL×3)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，且藉由製備型TLC純化，以得到**化合物109-2** (90.0 mg，0.221 mmol)。LCMS: 407.1 $[M+H]^+$；

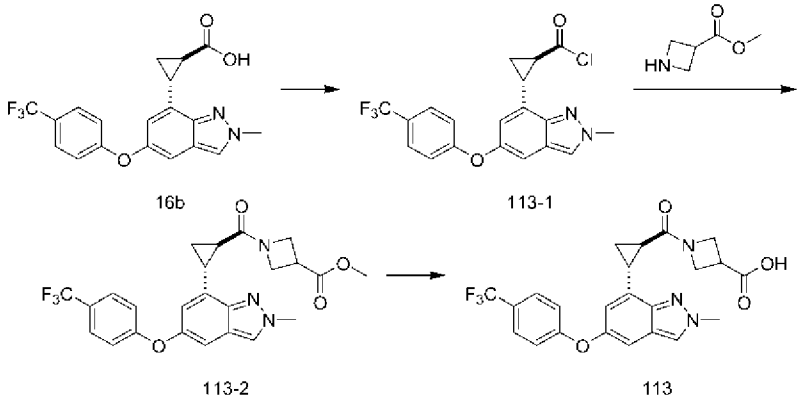
根據與**實例108a**及**實例108b**類似之程序，藉由用**化合物109-2**置換**化合物108-7**，來製備**實例109a** (10.3 mg，0.024 mmol，29.9%)及**實例109b** (11.6 mg，0.027 mmol，33.7%)。

【0411】 **實例109a**.LCMS: 434.1 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇

-d_4) δ 8.19 (s, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 4.66 - 4.45 (m, 2H), 4.30 - 4.28 (m, 3H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 2.55 - 2.47 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 1H)

【0412】 **實例109b**.LCMS: 434.1 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.19 (s, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 4.63 - 4.45 (m, 2H), 4.31 - 4.28 (m, 3H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 2.54 - 2.48 (m, 1H), 1.85 - 1.79 (m, 1H), 1.78 - 1.72 (m, 1H)

實例113



步驟1：製備化合物113-1

【0413】 向**化合物16b** (100 mg，0.27 mmol)於DCM (5 mL)中之混合物中添加草醯二氯(0.15 g，1.116 mmol，0.4 mL)，將混合物在0℃下在N_2下攪拌1小時。濃縮反應物，得到**化合物113-1** (56 mg，0.14 mmol，粗物質)。

步驟2：製備化合物113-2

【0414】 在0℃下向**化合物113-2** (56 mg，0.14 mmol)及氮雜環丁烷-3-甲酸甲酯(97 mg，0.82 mmol)於DCM (5 mL)中之混合物中添加TEA

(282 μL，2.03 mmol)且在25℃下攪拌1小時。濃縮反應物，得到**化合物113-2** (45 mg，0.10 mmol，粗物質)。LCMS: 474.1 $[M+H]^+$；

製備實例113

【0415】 向**化合物**113-**2** (45.2 mg，0.10 mmol)於EtOH (8 mL)及H_2O (3 mL)中之混合物中添加LiOH (121 mg，5 mmol)，將混合物在25℃下攪拌5小時。將反應物濃縮且藉由HPLC純化，得到**實例113** (18.9 mg，0.04 mmol，40%)。LCMS: 460.1 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.18 - 8.14 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.50 - 4.43 (m, 2H), 4.29 - 4.09 (m, 4H), 3.55 - 3.43 (m, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 2H)

實例142

【0416】 根據與**實例45**類似之程序製備**實例142** (11.3 mg，0.028 mmol，22.6%)。LCMS: 411.2 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.90 - 8.85 (m, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.38 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, J = 8.5 Hz, 2H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.60 - 3.49 (m, 2H), 2.77 (s, 3H)

【0417】 將**實例142**添加至Pd/C 10%之溶液中且在25℃下攪拌2小時，將反應混合物過濾且濃縮，藉由HPLC純化，得到**實例143** (13.0 mg，0.03 mmol，32.0%)。採用類似製備程序以用相應起始物質產生**實例144**、**實例145**、**實例146**。

【0418】 **實例143.** LCMS: 415.2 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.69 - 6.62 (m, 1H), 6.64 - 6.58 (m, 1H), 3.36 - 3.32 (m, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 2H), 2.97 -

2.82 (m, 2H), 2.77 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.97 - 1.84 (m, 2H)

實例144. 起始物質：**實例17**及PtO_2。LCMS: 377.6 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.02 - 6.89 (m, 2H), 6.64 - 6.58 (m, 1H), 6.57 - 6.51 (m, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.83 - 2.73 (m, 2H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.54 - 1.42 (m, 1H), 1.24 - 1.13 (m, 1H)

【0419】 **實例145.** 起始物質：**實例80**及PtO_2。LCMS: 391.0 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.02 - 6.90 (m, 2H), 6.61 - 6.57 (m, 1H), 6.57 - 6.53 (m, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 2.78 - 2.74 (m, 5H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.76 - 1.68 (m, 1H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 1.04 - 0.97 (m, 1H)

【0420】 **實例146.** 起始物質：**實例81**及PtO_2。LCMS: 427.2 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.05 - 6.89 (m, 2H), 6.70 - 6.54 (m, 2H), 3.47 - 3.35 (m, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 5H), 2.68 - 2.51 (m, 1H), 2.39 - 2.23 (m, 1H), 2.01 - 1.81 (m, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.51 - 1.33 (m, 1H)

實例A：細胞生長分析

細胞培養

【0421】 用於NCI-H226細胞(來自ATCC)之RPMI1640培養基(Gibco，31800)+ 10%FBS (Biosera，FB-1058/500)。

試劑

【0422】 CellTiter-Glo試劑(CTG試劑，Promega，G7573)。

程序

【0423】 將細胞塗鋪於384孔微量盤中(150個細胞/孔，50 mL培養基/孔)。亦接種額外盤作為第0天對照量測值。在37℃，5% CO_2下將微量盤培育隔夜。

【0424】 將化合物用DMSO連續稀釋3倍且最終最高濃度為30 mM，10點。0.3% DMSO充當媒劑對照。另外，將25 mL/孔之CTG試劑添加至額外盤中且在室溫下培育30分鐘，且藉由使用EnVision (PerkinElmer，2104 Mutilabel Reader)來偵測作為第0天對照之發光信號。

【0425】 將經其他化合物處理之盤在37℃下再培育7天，且將25 mL/孔之CTG試劑添加至盤中，且在室溫下培育30分鐘，且偵測發光信號。

資料分析

【0426】 第0天發光信號用作陰性對照或基線。

信號$_{第0天}$=第0天對照細胞之平均發光信號。

信號$_{空白對照}$=空白對照之平均發光信號。

信號$_{DMSO媒劑對照}$=第7天DMSO媒劑對照細胞之平均發光信號。

信號$_{cpds處理}$=第7天化合物處理細胞之發光信號。

抑制% = 1-(信號$_{cpds處理}$-信號$_{空白對照}$)/(信號$_{DMSO媒劑對照}$-信號$_{空白對照}$)*100。

【0427】 使用劑量反應曲線來計算(抑制性濃度50% (IC_{50})及最大抑制%。

表5

實例	H226 CTG IC_{50}
1	D
2	A
3	D

實例	H226 CTG IC_{50}
4	D
5	D
6	B
7	B
8	D
9	B
10	B
11	C
12	A
13	A
14	D
15	B
16	B
17	B
18	B
19	D
20	B
21	A
22	A
23	B
24	B
25	A
26	B
27	B
28	B
29	C
30	B
31	B
32	B
33	A
34	A
34a	B
34b	A
35	A
36	A
37	D
38	B
39	D
40	B
41	A

實例	H226 CTG IC_{50}
42	A
43	D
44	A
45	B
46	D
47	D
48	D
49	NT
50	NT
51	D
52	D
53	A
54	A
55	A
56	A
56a	C
56b	A
57	B
58a	D
58b	A
59a	B
59b	B
60	A
61	A
62	A
63	A
64	A
65	A
66	A
67	A
68	A
69	A
70	A
71	D
72	A
73	A
74	A
75a	A
75b	A
78	B

實例	H226 CTG IC_{50}
79	B
80	B
81	C
82	D
85a	D
85b	A
86	D
88b	A
89b	A
90b	A
93	B
94	B
95	A
96	A
97	A
98	B
102	A
103a	A
103b	A
103c	A
103d	A
103e	A
103f	A
104	A
105	A
108b	A
112b	A
117	A
121	A
123	A
124	D
125	A
126	A
128	A
129	A
130	A
131	A
132	A
134	A
135	B

實例	H226 CTG IC_{50}
139	A
140	A
141	A
142	B
143	A
144	D
145	B
146	B

H226 CTG IC_{50}：0 < A ≤ 100 nM；100 nM < B ≤ 500 nM；500 nM < C ≤ 1000 nM；1000 nM < D ≤ 30000 nM

NT：未測試

實例B：熱位移分析

實驗方案

【0428】 1)製備Protein Thermal Shift™染料(Applied Biosystems，1000倍)之新鮮8倍稀釋液。

【0429】 2)為確保相同DMSO濃度，化合物按以下稀釋：製備10 mM化合物儲備溶液；

【0430】 最終DMSO濃度為0.1%

【0431】 10 μM：藉由使用PBS將儲備溶液稀釋至100 μM。

【0432】 1 μM：藉由使用DMSO將儲備溶液稀釋至1 mM，隨後藉由使用PBS稀釋至10 μM。

【0433】 3)製備TEAD蛋白：

【0434】 TEAD1：儲備液濃度為2.9 mg/ml；最終濃度為0.2 mg/ml。TEAD2：儲備液濃度為1.8 mg/ml；最終濃度為0.08 mg/ml。

【0435】 TEAD3：儲備液濃度為2.4 mg/ml；最終濃度為0.1 mg/ml。

【0436】 TEAD4：儲備液濃度為2.3 mg/ml；最終濃度為0.1 mg/ml。

【0437】 4)將適當之反應盤或管置放於冰上，隨後製備蛋白質熔融反應物：

反應混合物			
化合物(μl)	蛋白質 + PBS (μl)	PBS (μl)	8*染料 (μl)
1 (最終濃度10μM)	5	1.5	2.5

【0438】 5)用吸液管上下吸取各反應物10次以充分混合。

【0439】 6)用MicroAmp™光學黏著劑膜將盤密封，使其在1000 rpm下旋轉1分鐘。

【0440】 7) 在qPCR儀器上設置且運作。

資料分析

【0441】 使用thermal Shift™軟體v1.3進行分析。

資料展示於表6中。

表6

實例	TEAD1 △Tm (℃)	TEAD2 △Tm (℃)	TEAD3 △Tm (℃)	TEAD4 △Tm (℃)
2	8.1	7	2.7	11.4
4	5	1.6	1.1	4.2
7	5.7	5.7	2	7.2
9	5.8	4.1	1.2	5.6
10	6	7.7	2	7.3
11	5.5	7.8	2.2	8.2
12	7.7	9.4	2.3	11.5
13	7.7	6.6	1.8	8.3
14	0.4	0.3	0	0.2
15	5	5.1	1.2	3.7
16	11.6	12.7	13.1	11.8
16a	11.3	13.7	2	11.4
16b	12.1	14.9	15	12.5
17	9.2	14.2	11.7	10.1
18	8.8	14	7.4	9.1
19	1.9	3.4	0.9	1.8

實例	TEAD1 △Tm (℃)	TEAD2 △Tm (℃)	TEAD3 △Tm (℃)	TEAD4 △Tm (℃)
20	3.8	6.8	3.2	5.9
21	11	6.7	5.2	9.3
22	4.5	5.5	1.1	5.7
23	4.7	3.5	0.7	6.5
24	2.4	4.5	0.3	2.4
25	5.4	6.9	0.7	6.6
26	1.7	1.9	0.1	1.7
27	0.6	0.5	0.3	0.6
28	3.7	0.5	0.5	2.4
30	1.6	0.8	0.1	0.9
31	3	2.7	0	2.8
32	2.1	0.9	0.2	1.3
33	4	6.7	0.6	6.5
34	8.5	12.7	6.6	10.3
34a	5.2	10.2	1.4	5.2
34b	10.2	14.2	10.9	11.3
35	5.4	11.2	5.4	6.1
36	6.8	12.9	4.6	4.3
37	0.2	0.9	0.1	0.1
38	1.1	0.8	0.5	0.2
39	0	0	0	0
40	1.9	2.7	0.2	0.7
41	2.1	1.2	0.7	1.4
42	7.3	4.1	3.5	3.8
44	9.1	7.6	3.0	10
45	9.3	10.3	4	10.6
46	10.4	10.9	7.2	11.2
47	4.7	1.9	-0.8	5.7
48	6.3	9.4	1.9	8.4
49	3.2	2.6	0.1	5.1
50	4.2	2.5	0.7	5.7
51	7.5	9.7	10.6	9.1
52	4.7	9.8	-0.5	4.3
53	9.2	13.7	9.8	10.5
54	8.5	9.8	1.2	9.5
55	11.3	11.1	10.2	11.5
56	8.3	9	7.2	8.6
56a	5.4	6.5	-0.3	2.6
56b	9.1	10.0	8.1	12.5
57	7.6	9.4	12.4	14
58b	9.2	12.9	10.9	11.3
59a	6.9	4.7	0.4	7.9
59b	9.4	11.3	13.1	15.6
60	9.5	12.7	11.2	12.3
61	9.3	12.2	0.8	10.4
62	7.4	10.6	1.2	7.7
63	10.2	13.2	9.6	10.8

實例	TEAD1 △Tm (℃)	TEAD2 △Tm (℃)	TEAD3 △Tm (℃)	TEAD4 △Tm (℃)
64	11.0	12.7	11.7	11.9
65	9.8	12.0	11.4	10.9
66	11.1	14.7	10.6	11.7
67	8.8	9.9	1.7	7.9
69	10.9	13.9	11.6	12.9
70	8.4	11.7	7.0	8.6
71	11.2	13.4	12.2	12.2
72	3.5	8.6	1.7	4.7
73	9.5	15.1	13.9	12.1
74	10.7	12.9	11.4	10.2
75a	9.0	12.2	10.0	11.3
75b	9.3	11.9	10.1	11.6
76a	5.4	10.3	0.6	4.7
76b	11.5	15.4	10.9	12.6
78	9.2	11.1	0.4	6.6
79	8.1	12.3	1.0	7.7
80	6.0	10.5	5.1	6.2
81	5.5	9.6	8.9	8.2
83	2.7	8.0	1.4	3.6
84	1.0	6.5	1.2	3.1
85b	7.4	7.1	1.8	4.4
86	2.6	2.7	0.2	2.6
87a	4.9	10.1	1.0	6.8
87b	-0.4	2.6	0.0	0.3
88a	-0.3	1.5	0.1	0.1
88b	7.6	10.9	2.6	9.7
89a	0.0	3.3	0.2	-0.2
89b	8.6	12.4	8.8	11.4
90a	-0.2	2.6	0.2	0.6
90b	7.7	10.5	2.9	10.3
93	6.7	9.3	1.3	6.4
94	3.3	6.5	0.7	2.6
95	9.4	10.6	6.4	9.4
96	10.5	13.1	12.3	12.6
97	9.9	9.0	7.6	10.2
98	7.3	9.2	0	8.4
102	7.3	9.1	2.1	8.7
103a	6.4	9.9	3.0	9.0
103b	9.2	12.0	10.4	11.8
103c	9.2	11.1	9.4	10.7
103d	9.5	11.6	10.3	11.2
103e	6.9	9.1	1.8	8.7
103f	8.2	9.8	9.2	11.1
104	6.5	9.0	2.0	8.1
105	6.8	8.2	2.2	8.1
106	6.4	9.9	2.2	8.5
107	5.0	4.9	1.1	6.1

實例	TEAD1 △Tm (℃)	TEAD2 △Tm (℃)	TEAD3 △Tm (℃)	TEAD4 △Tm (℃)
108b	7.9	9.1	8.8	8.3
109b	1.8	2.2	0.9	3.4
110	4.1	5.2	1.0	4.1
111	3.0	3.7	0.7	3.2
112a	7.2	9.5	2.0	8.6
112b	8.4	10.2	1.9	10.1
113	4.1	5.7	1.5	4.2
114	4.6	7.1	1.5	7.1
115	4.2	3.5	1.3	3.5
116a	4.6	6.1	1.8	6.1
116b	5.5	5.3	2.2	7.1
117	7.1	9.4	2.3	7.7
118	4.6	6.2	1.6	6.1
119	4.2	6.1	1.6	4.7
120	4.1	6.5	1.2	4.5
121	7.9	10.6	2.0	8.9
122	5.9	6.5	1.8	4.9
123	7.7	9.1	1.8	9.2
124	6.0	9.8	1.0	7.7
125	9.1	11.9	9.3	9.6
126	6.8	9.7	1.9	7.9
127	3.9	6.1	1.5	5.7
128	5.9	10.4	1.9	7.2
129	8.2	10.3	9.5	10.3
130	9.1	12.4	6.4	11.4
131	9.8	12.9	13.1	11.7
132	10.9	15.8	13.9	13.7
133	1.1	8.5	0.3	4.9
134	6.8	6.0	1.5	5.8
135	25.0	25.0	18.0	6.9
136	7.1	12.4	1.7	10.3
138	4.2	6.8	2.3	6.4
139	5.5	9.2	2.8	7.6
140	7.6	11.1	8.9	10.6
141	9.3	16.2	11.4	12.0
142	8.9	11.4	10.2	9.7
143	9.6	13.2	10.3	8.8
144	10.6	18.2	13.1	9.9
145	4.8	9.9	1.0	2.9
146	5.5	12.0	1.0	6.7

實例C：藥物動力學概況評估

【0442】向三隻SPF之CD-1小鼠(Sino-British SIPPR/BK Lab Animal Ltd，Shanghai.)靜脈內投與給定化合物(調配物：5% DMSO+10%

溶液+85%鹽水)或經口管飼投與給定化合物(調配物：5% DMSO+10%溶液+85%鹽水)。在靜脈內(iv)投與之後0.083小時、0.25小時、0.5小時、1小時、2小時、4小時、8小時及24小時的時間點或在經口管飼投與之後0.25小時、0.5小時、1小時、2小時、4小時、6小時、8小時及24小時的時間點以30 μL/時間點經由頭靜脈採集血液樣品。將血液樣品置放於含有K2-EDTA之管中且儲存於冰上直至離心。在收集之後的1小時內，將血液樣品在2℃至8℃下以6800 g離心6分鐘，且在約-80℃下冷凍儲存。將20 μL血漿樣品之等分試樣用含有100 ng/mL維拉帕米(Verapamil) (IS)之400 μL MeOH進行蛋白沉澱。使混合物渦旋1分鐘，且在18000 g下離心10分鐘。將400 μL上清液轉移至96孔盤。注入5 μL上清液之等分試樣以藉由LC-MS/MS-27 (TQ6500+)儀器進行LC-MS/MS分析。對於分析內變化，使用品質控制樣品來確認分析結果。>66.7%之品質控制樣品之準確度應在已知值之80%至120%之間。將使用FDA認證之藥物動力學程式Phoenix WinNonlin 7.0 (Pharsight，USA)中之非房室分析模組來計算標準參數集，包括曲線下面積($AUC_{(0-t)}$)、最大血漿濃度(C_{max})、消除半衰期($T_{1/2}$)。

實例C之資料展示於**表7**中。

表7.以10 mg/kg經口投與之後的小鼠PK概況

實例	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (ng*h/mL)
2	9746	5.4	104258
16	40127	26.4	675700
17	33732	26	496545
18	41168	11.2	616612
24	5532	5.2	70031
34b	3182	2.2	31847
44	2466	2.6	16140
45	3100	2.2	11527
58b	1706	3.6	17180

63	2167	4.1	11518
64	1338	3.2	9395
65	1216	3.2	7403
75a	1647	2.3	10707
103f	4123	4.8	51551

實例D：活體內藥效學及功效研究

【0443】 研究目標為評估**實例58b**、**實例64**、**實例75a**在BALB/c裸小鼠(Jiangsu GemPharmatech有限公司，雌性，6至9週)中之人類肺癌NCI-H226異種移植模型中的活體內抗腫瘤功效。

方法：

【0444】 在5% CO_2/空氣之氛圍中，在37℃下將NCI-H226癌細胞活體外維持於補充有10%胎牛血清之RPMI1640培養基中。將收集指數生長期中之細胞且藉由細胞計數器定量，隨後腫瘤接種。用NCI-H226腫瘤細胞(1×10^7)在0.2ml之與Matrigel (1:1)混合之PBS中對各小鼠之右前側區域進行皮下接種，用於腫瘤發育。當平均腫瘤體積達至150至200 mm^3時，將動物隨機分組。自分組當天開始，一日一次向小鼠經口投與測試物，總共21天(QD×21天)。定期監測動物體重變化作為藥物安全性之指標。主要終點係看見腫瘤生長是否可延遲或小鼠是否可治癒。使用測徑規每週兩次二維量測腫瘤尺寸，且以mm^3為單位使用下式表示體積：$V = 0.5\ a\times b^2$，其中a及b分別為腫瘤之長徑及短徑。

【0445】 隨後使用腫瘤體積來計算TGI。對各組使用下式來計算TGI：$TGI\ (\%) = [1-(T_i-T_0)/(C_i-C_0)] \times 100$；$T_i$為在既定日期時治療組之平均腫瘤體積，$T_0$為在治療第一天時治療組之平均腫瘤體積，$C_i$為在與$T_i$同一天時媒劑對照組之平均腫瘤體積，且$C_0$為在治療第一天時媒劑組之平均腫瘤體積。為比較預先指定天數時之不同組的腫瘤體積，使用巴特萊特檢

驗(Bartlett's test)來檢查所有組中之變化均質性的假設。結果顯示於表8中。

表8.在NCI-H226異種移植模型中，基於第21天腫瘤體積及第21天與第1天相比之體重變化，來計算腫瘤生長抑制。

組	劑量(mg/kg)	TGI(%)	*P*值	體重變化(%)
媒劑	-	-	-	+2.7
58b	1 mg/kg,QD	95	<0.05	+8.2
58b	3 mg/kg,QD	103	<0.05	+4.0
58b	10 mg/kg,QD	128	<0.01	+1.6
58b	30 mg/kg,QD	145	<0.01	+2.9
64	3 mg/kg,QD	104	<0.01	-1.1
64	10 mg/kg,QD	116	<0.01	+0.8
64	30 mg/kg,QD	119	<0.01	-1.4
64	60 mg/kg,QD	122	<0.01	+0.4
75a	3 mg/kg,QD	90	<0.05	+6.7
75a	10 mg/kg,QD	119	<0.01	+3.0
75a	30 mg/kg,QD	150	<0.01	+4.0
75a	60 mg/kg,QD	149	<0.01	+1.5

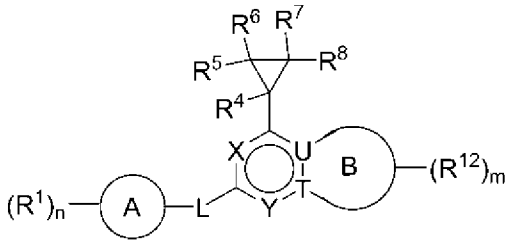
【0446】 在治療21天之後，與腫瘤體積之媒劑組相比，本申請案之所選實例產生顯著抗腫瘤活性。

【0447】 應瞭解，本文所描述之實例及實施例僅出於說明之目的，且根據其之各種修改或變化將由熟習此項技術者提出且包括在本申請案之精神及範圍以及所附申請專利範圍之範疇內。本文所引用之所有公開案、專利及專利申請案均以全文引用之方式併入本文中以達成所有目的。

【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或立體異構物：



式(I)，

其中：

X為-N-或-CR^X-；

R^X為氫、鹵素、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

Y為-N-、-CR^Y-或-C(=O)-；

R^Y為氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

環A為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各R^1獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SF_5、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-S(=O)(=NR^b)R^b、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-

$N=S(=O)(R^b)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、$-P(=O)(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{1a}取代；

或同一原子上之兩個R^1一起形成側氧基(oxo)；

各R^{1a}獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-SF_5$、-SH、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-S(=O)(=NR^b)R^b$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-N=S(=O)(R^b)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、$-P(=O)(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{1a}一起形成側氧基；

n為0、1、2、3或4；

L為不存在、-O-、-S-、$-NR^2-$、$-C(R^3)_2-$、$-C(R^3)_2-C(R^3)_2-$、$-C(R^3)=C(R^3)-$、、$-C(R^3)_2O-$、$-OC(R^3)_2-$、$-C(R^3)_2S-$、$-SC(R^3)_2-$、$-C(R^3)_2NR^2-$或$-NR^2C(R^3)_2-$；

R^2為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基或雜環烷基；其中各烷

基、烯基、炔基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代；

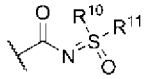
各R^3獨立地為氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基或雜環烷基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一碳上之兩個R^3一起形成側氧基；

或同一碳上之兩個R^3一起形成環烷基或雜環烷基；各自視情況經一或多個R取代；

或不同碳上之兩個R^3一起形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；各自視情況經一或多個R取代；

R^4、R^5、R^6及R^7各自獨立地為氫、鹵素或C_1-C_6烷基；

R^8為-$C(=O)OR^9$、-$C(=O)NR^{10}R^{11}$、-$C(=O)R^9$、-$S(=O)_2NR^{10}R^{11}$、、-$S(=O)_2R^9$、-$S(=O)R^9$、-$P(=O)(OR^{10})(OR^{11})$或-$B(OR^{10})(OR^{11})$；

R^9為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{9a}取代；

各R^{9a}獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SF_5、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-$S(=O)(=NR^b)R^b$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-

$N=S(=O)(R^b)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、$-P(=O)(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{9a}一起形成側氧基；

R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫、-CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{10a}取代；

或R^{10}及R^{11}與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R^{10b}取代之雜環烷基；

各R^{10a}獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-SF_5$、-SH、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-S(=O)(=NR^b)R^b$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-N=S(=O)(R^b)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、$-P(=O)(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{10a}一起形成側氧基；

各R^{10b}獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SF_5、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-$S(=O)(=NR^b)R^b$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$N=S(=O)(R^b)_2$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$P(=O)(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{10b}一起形成側氧基；

U為-C-或-N-；

T為-C-或-N-；

限制條件為U及T不均為-N-；且限制條件為，當環B為苯基或6員雜芳基時，U及T均為-C-；

環B為苯基、5員或6員雜芳基、5員或6員雜環烷基，或C_5-C_7環烷基；

各R^{12}獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SF_5、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-$S(=O)(=NR^b)R^b$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$N=S(=O)(R^b)_2$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、-$P(=O)(R^b)_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、

C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R^{12}一起形成側氧基；

或同一碳上之兩個R^{12}一起形成環烷基或雜環烷基；各自視情況經一或多個R取代；

或不同原子上之兩個R^{12}一起形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；各自視情況經一或多個R取代；

m為0、1、2、3、4、5或6；

或一個R^{12}及R^Y一起形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；各自視情況經一或多個R取代；

各R^a獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

各R^b獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

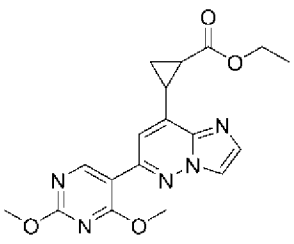
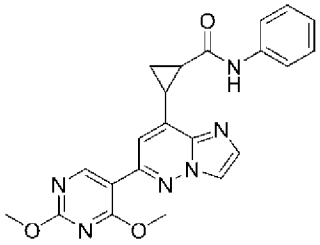
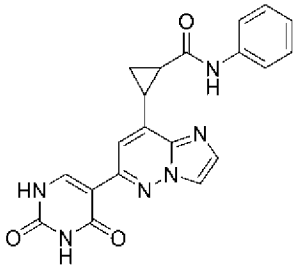
R^c及R^d各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷

基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；及

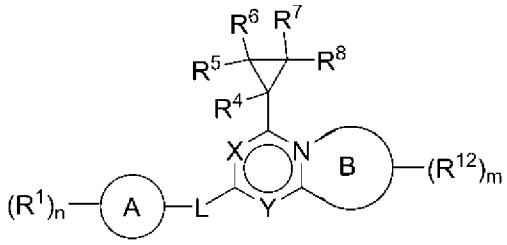
各R獨立地為鹵素、-CN、-OH、-SF_5、-SH、-S(=O)C_1-C_3烷基、-S(=O)$_2C_1$-C_3烷基、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2$NHC_1-C_3烷基、-S(=O)$_2$N(C_1-C_3烷基)$_2$、-S(=O)(=NC_1-C_3烷基)(C_1-C_3烷基)、-NH_2、-NHC_1-C_3烷基、-N(C_1-C_3烷基)$_2$、-N=S(=O)(C_1-C_3烷基)$_2$、-C(=O)C_1-C_3烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_3烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NHC_1-C_3烷基、-C(=O)N(C_1-C_3烷基)$_2$、-P(=O)(C_1-C_3烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3鹵烷氧基、C_1-C_3羥烷基、C_1-C_3胺烷基、C_1-C_3雜烷基或C_3-C_6環烷基；

或同一原子上之兩個R形成側氧基；

限制條件為該化合物不為  、  或  。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中該化合物具有式(Ia)：

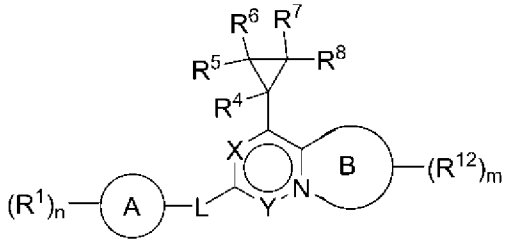


式(Ia)，

其中環B為5員雜芳基或5員雜環烷基。

【請求項3】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中該化合物具有式(Ib)：

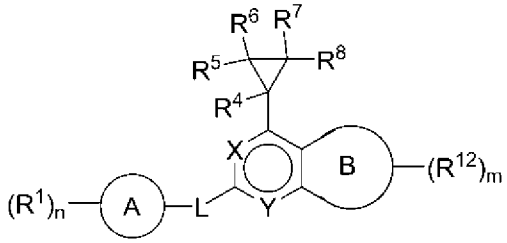


式(Ib)，

其中環B為5員雜芳基或5員雜環烷基。

【請求項4】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中該化合物具有式(Ic)：



式(Ic)，

其中環B為苯基、5員或6員雜芳基或5員雜環烷基。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異

構物，其中X為-N-。

【請求項6】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中X為-CR^X-。

【請求項7】

如請求項1至4或6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^X為氫、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基。

【請求項8】

如請求項1至4或6或7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^X為氫、鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

【請求項9】

如請求項1至4或6至8中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^X為氫。

【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或立體異構物，其中Y為-N-。

【請求項11】

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或立體異構物，其中Y為-CR^Y-。

【請求項12】

如請求項1至9或11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^Y為氫、鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

【請求項13】

如請求項1至9或11或12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^Y為氫。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中L為不存在、-O-、$-C(R^3)_2$或$-C(R^3)_2O-$。

【請求項15】

如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中L為不存在、-O-或$-C(R^3)_2$。

【請求項16】

如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中L不存在。

【請求項17】

如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中L為-O-。

【請求項18】

如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中L為$-C(R^3)_2$。

【請求項19】

如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中各R^3獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

【請求項20】

如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異

構物，其中各R^3為氫。

【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或立體異構物，其中環A為環烷基或雜環烷基。

【請求項22】

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或立體異構物，其中環A為環烷基。

【請求項23】

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或立體異構物，其中環A為雜環烷基。

【請求項24】

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或立體異構物，其中環A為芳基或雜芳基。

【請求項25】

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或立體異構物，其中環A為苯基。

【請求項26】

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或立體異構物，其中環A為雜芳基。

【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或立體異構物，其中各R^1獨立地為鹵素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-

C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{1a}取代。

【請求項28】

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或立體異構物，其中各R^1獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基。

【請求項29】

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或立體異構物，其中各R^1獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

【請求項30】

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或立體異構物，其中各R^1獨立地為C_1-C_6鹵烷基。

【請求項31】

如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中n為0、1或2。

【請求項32】

如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中n為0或1。

【請求項33】

如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中n為1或2。

【請求項34】

如請求項1至33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^4為氫。

【請求項35】

如請求項1至34中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^5為氫。

【請求項36】

如請求項1至35中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^6為氫。

【請求項37】

如請求項1至36中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^7為氫。

【請求項38】

如請求項1至37中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^8為$-C(=O)OR^9$、$-C(=O)NR^{10}R^{11}$或$-S(=O)_2NR^{10}R^{11}$。

【請求項39】

如請求項1至38中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^8為$-C(=O)OR^9$。

【請求項40】

如請求項1至39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^9為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

【請求項41】

如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^9為氫或C_1-C_6烷基。

【請求項42】

如請求項1至38中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^8為-C(=O)$NR^{10}R^{11}$。

【請求項43】

如請求項1至38中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^8為-S(=O)$_2NR^{10}R^{11}$。

【請求項44】

如請求項1至38或42或43中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{10a}取代。

【請求項45】

如請求項1至38或42至44中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R^{10a}取代。

【請求項46】

如請求項1至38或42至45中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基或C_1-C_6雜烷基。

【請求項47】

如請求項1至38或42至46中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6羥烷基或C_1-C_6雜烷基。

【請求項48】

如請求項1至38或42至47中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫或C_1-C_6烷基。

【請求項49】

如請求項1至38或42或43中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫或視情況經一或多個R^{10a}取代之雜環烷基。

【請求項50】

如請求項1至38或42或43中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^{10}及R^{11}與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R^{10b}取代之雜環烷基。

【請求項51】

如請求項1至38或42或43中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^{10}及R^{11}與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R^{10b}取代之單環雜環烷基。

【請求項52】

如請求項1至38或42或43中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R^{10}及R^{11}與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R^{10b}取代之雙環雜環烷基。

【請求項53】

如請求項1至38或42或43或51或52中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中各R^{10b}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

【請求項54】

如請求項1至38或42或43或51至53中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中各R^{10b}獨立地為-OH、-OR^a或-NR^cR^d。

【請求項55】

如請求項1至38或42或43或51至53中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中各R^{10b}獨立地為-OH。

【請求項56】

如請求項1至55中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中環B為苯基。

【請求項57】

如請求項1至55中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中環B為5員或6員雜芳基。

【請求項58】

如請求項1至55中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中環B為5員雜芳基。

【請求項59】

如請求項1至55中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中環B為吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基或三唑基。

【請求項60】

如請求項1至55中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中環B為咪唑基、吡唑基、噻唑基或噁唑基。

【請求項61】

如請求項1至55中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中環B為吡唑基。

【請求項62】

如請求項1至55中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中環B為6員雜芳基。

【請求項63】

如請求項1至55中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中環B為吡啶基、嘧啶基或吡哄基。

【請求項64】

如請求項1至55中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中環B為吡啶基。

【請求項65】

如請求項1至55中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中環B為5員雜環烷基。

【請求項66】

如請求項1至65中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中各R^{12}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。

【請求項67】

如請求項1至66中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中各R^{12}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。

【請求項68】

如請求項1至67中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中各R^{12}獨立地為鹵素、-CN、-OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、環烷基或雜環烷基。

【請求項69】

如請求項1至68中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中各R^{12}獨立地為-CN、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

【請求項70】

如請求項1至69中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中各R^{12}獨立地為C_1-C_6烷基。

【請求項71】

如請求項1至70中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異

構物，其中m為0或1。

【請求項72】

如請求項1至71中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中m為1或2。

【請求項73】

如請求項1至72中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中m為0。

【請求項74】

如請求項1至73中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中m為1。

【請求項75】

一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其係選自表1或表2中之化合物。

【請求項76】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至75中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項77】

一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包含向該有需要之個體投與有效量的如請求項1至76中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【請求項78】

如請求項77之方法，其中該癌症為間皮瘤。

【請求項79】

如請求項78之方法，其中該癌症為NF2缺陷型間皮瘤。

【請求項80】

如請求項77之方法，其中該癌症為上皮樣血管內皮瘤。

【請求項81】

如請求項77之方法，其中該癌症為實體腫瘤。

【請求項82】

如請求項81之方法，其中該實體腫瘤具有NF2突變、LATS1突變、LATS2突變，或其任何組合。

【請求項83】

如請求項82之方法，其中該實體腫瘤具有NF2突變。

【請求項84】

如請求項82之方法，其中該實體腫瘤具有LATS1突變。

【請求項85】

如請求項82之方法，其中該實體腫瘤具有LATS2突變。

【請求項86】

如請求項81之方法，其中該實體腫瘤具有YAP1/TAZ基因融合。