



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I873098 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 02 月 21 日

(21)申請案號：108123334

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 02 日

(51)Int. Cl.：

*C07D209/40 (2006.01)**C07D471/04 (2006.01)**C07D487/04 (2006.01)**C07D491/052(2006.01)**C07D495/04 (2006.01)**C07D513/04 (2006.01)**A61K31/404 (2006.01)**A61K31/407 (2006.01)**A61K31/4162(2006.01)**A61K31/437 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2018/07/03 美國

62/693,768

2019/06/14 美國

62/861,825

(71)申請人：瑞士商諾華製藥公司(瑞士) NOVARTIS PHARMA AG (CH)

瑞士

(72)發明人：羅西 威廉 R ROUSH, WILLIAM R. (US)；文卡特曼 山可 VENKATRAMAN, SHANKAR (US)；格利克 蓋瑞 GLICK, GARY (US)；賽德 漢斯 馬汀 SEIDEL, HANS MARTIN (US)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹；黃裕煦

(56)參考文獻：

CN 1678589A

WO 2016/049774A1

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 376 頁

(54)名稱

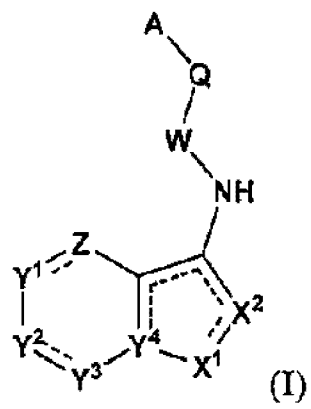
用於治療與 STING 活性相關之病症的化合物及組合物

(57)摘要

本揭示內容係關於抑制(例如拮抗)干擾素基因刺激物(Stimulator of Interferon Genes, STING)之化學實體(例如，化合物或該化合物之醫藥上可接受之鹽及/或水合物及/或共晶體及/或藥物組合)。該等化學實體可用於例如治療個體(例如人類)之病症、疾病或病況，其中因提高(例如，過度)之 STING 活化(例如 STING 信號傳導)而助長該病症、疾病或病況(例如癌症)之病理學及/或症狀及/或進展。本揭示內容亦係關於含有其之組合物以及其使用及製備方法。

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

特徵化學式：





I873098

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療與STING活性相關之病症的化合物及組合物

【英文發明名稱】

COMPOUNDS AND COMPOSITIONS FOR TREATING
CONDITIONS ASSOCIATED WITH STING ACTIVITY

【中文】

本揭示內容係關於抑制(例如拮抗)干擾素基因刺激物(Stimulator of Interferon Genes, STING)之化學實體(例如, 化合物或該化合物之醫藥上可接受之鹽及/或水合物及/或共晶體及/或藥物組合)。該等化學實體可用於例如治療個體(例如人類)之病症、疾病或病況, 其中因提高(例如, 過度)之STING活化(例如STING信號傳導)而助長該病症、疾病或病況(例如癌症)之病理學及/或症狀及/或進展。本揭示內容亦係關於含有其之組合物以及其使用及製備方法。

【英文】

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

This disclosure also features compositions containing the same as well as methods of using and making the same.

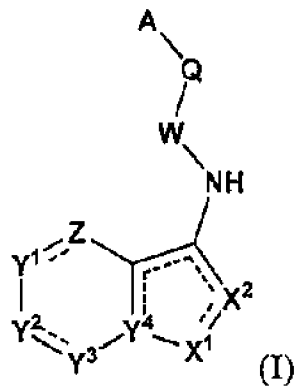
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療與STING活性相關之病症的化合物及組合物

【英文發明名稱】

COMPOUNDS AND COMPOSITIONS FOR TREATING
CONDITIONS ASSOCIATED WITH STING ACTIVITY

【技術領域】

【0001】 本揭示內容係關於抑制(例如拮抗)干擾素基因刺激物(STING)之化學實體(例如化合物或該化合物之醫藥上可接受之鹽及/或水合物及/或共晶體及/或藥物組合)。該等化學實體可用於例如治療個體(例如人類)之病症、疾病或病況，其中因提高(例如，過度)之STING活化(例如STING信號傳導)而助長該病症、疾病或病況(例如癌症)之病理學及/或症狀及/或進展。本揭示內容亦係關於含有其之組合物以及其使用及製備方法。

【先前技術】

【0002】 STING 亦稱為跨膜蛋白質 173 (TMEM173) 及 MPYS/MITA/ERIS，其係在人類中由TMEM173基因編碼之蛋白質。已顯示STING在先天性免疫中起作用。在細胞感染有諸如病毒、分枝桿菌及細胞內寄生蟲等細胞內病原體時，STING誘導I型干擾素產生。由STING調介之I型干擾素以自分泌及旁分泌方式保護受感染細胞及鄰近細胞免受局部感染。

【0003】 STING路徑在介導胞質DNA之識別中起關鍵作用。在此背景下，定位至內質網(ER)之跨膜蛋白質STING起2',3'環狀GMP-AMP (下

文稱為cGAMP)之第二傳訊者受體之作用，該cGAMP係在dsDNA結合後由cGAS產生。另外，STING亦可起細菌環狀二核苷酸(CDN)及小分子激動劑之主要模式識別受體之作用。內源性或原核CDN之識別經由STING之羧基末端結構域進行，該結構域面向胞質液且產生由STING同二聚體形成之V形結合口袋。配體誘導之STING活化觸發其重新定位至高爾基體(Golgi)，此過程對促進STING與TBK1之相互作用至關重要。此蛋白質複合體進而經由轉錄因子IRF-3發出信號以誘導I型干擾素(IFN)及其他共調控抗病毒因子。另外，顯示STING觸發NF- κ B及MAP激酶活化。在信號轉導起始後，STING迅速降解，一個認為對終止發炎反應甚為重要之步驟。

【0004】 STING之過度活化與單基因性自體發炎病症之子組(即所謂的I型干擾素病變)相關。該等疾病之實例包括稱為嬰兒期發病之STING相關之血管病變(SAVI)之臨床症候群，其係由TMEM173 (STING之基因名稱)中之功能獲得型突變引起。此外，STING參與艾卡迪-古鐵雷斯症候群(Aicardi-Goutières Syndrome, AGS)之發病機制及遺傳型狼瘡。與SAVI相反，核酸代謝之失調係AGS中持續先天免疫活化之基礎。除該等遺傳性病況以外，新出現之證據表明STING在一系列發炎相關病況(例如全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎及癌症)中具有更普遍之致病作用。因此，STING信號傳導路徑中之基於小分子之藥理學介入具有治療廣泛疾病之顯著潛力。

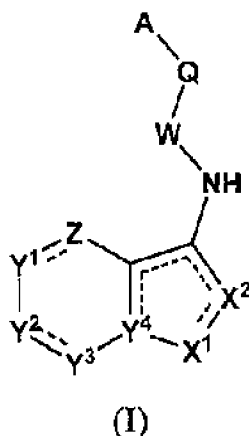
【發明內容】

【0005】 本揭示內容係關於抑制(例如拮抗)干擾素基因刺激物(STING)之化學實體(例如化合物或該化合物之醫藥上可接受之鹽及/或水

合物及/或共晶體及/或藥物組合)。該等化學實體可用於例如治療個體(例如人類)之病症、疾病或病況，其中因提高(例如，過度)之STING活化(例如STING信號傳導)而助長該病症、疾病或病況(例如癌症)之病理學及/或症狀及/或進展。本揭示內容亦係關於含有其之組合物以及其使用及製備方法。

【0006】 STING之「拮抗劑」包括在蛋白質層面上直接結合或修飾STING以使得STING之活性降低之化合物，例如藉由抑制、阻斷或抑制激動劑介導之反應，改變分佈或其他方式。STING拮抗劑包括干擾或抑制STING信號傳導之化學實體。

【0007】 在一態樣中，以式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽為特徵：



其中 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Z 、 W 、 Q 及 A 可如本文中任一地方所定義。

【0008】 在一態樣中，以醫藥組合物為特徵，其包括本文所闡述之化學實體(例如本文一般或明確闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或含有其之組合物)及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

【0009】 在一態樣中，以抑制(例如拮抗) STING活性之方法為特徵，其包括使STING與本文所闡述之化學實體(例如本文一般或明確闡述

之化合物或其醫藥上可接受之鹽或含有其之組合物)接觸。方法包括活體外方法，例如使包括一或多種包含STING之細胞(例如先天性免疫細胞，例如肥胖細胞、巨噬細胞、樹突細胞(DC)及天然殺手細胞)之樣本與化學實體接觸。方法亦可包括活體內方法；例如，向患有疾病之個體(例如人類)投與化學實體，其中因提高(例如，過度)之STING信號傳導助長該疾病之病理學及/或症狀及/或進展。

【0010】 在一態樣中，以治療藉由拮抗STING而改善之病症、疾病或病況之方法為特徵，例如治療個體(例如人類)中因提高(例如，過度)之STING活化(例如STING信號傳導)而助長病症、疾病或病況(例如癌症)之病理學及/或症狀及/或進展之病症、疾病或病況。該等方法包括向需要此治療之個體投與有效量之本文所闡述之化學實體(例如本文一般或明確闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或含有其之組合物)。

【0011】 在另一態樣中，以治療癌症之方法為特徵，其包括向需要此治療之個體投與有效量之本文所闡述之化學實體(例如本文一般或明確闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或含有其之組合物)。

【0012】 在另一態樣中，以治療STING相關之其他病症之方法為特徵，該等病症例如I型干擾素病變(例如嬰兒期發病之STING相關之血管病變(SAVI))、艾卡迪-古鐵雷斯症候群(AGS)、遺傳型狼瘡及發炎相關病況(例如全身性紅斑狼瘡及類風濕性關節炎)。該等方法包括向需要此治療之個體投與有效量之本文所闡述之化學實體(例如本文一般或明確闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或含有其之組合物)。

【0013】 在另一態樣中，以抑制有需要之個體中STING依賴性I型干擾素產生之方法為特徵，其包括向該個體投與有效量之本文所闡述之化學

實體(例如本文一般或明確闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或含有其之組合物)。

【0014】 在另一態樣中，以治療疾病之方法為特徵，其中因提高(例如，過度)之STING活化(例如STING信號傳導)而助長該疾病之病理學及/或症狀及/或進展。該等方法包括向需要此治療之個體投與有效量之本文所闡述之化學實體(例如本文一般或明確闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或含有其之組合物)。

【0015】 在另一態樣中，以治療方法為特徵，其包括向個體投與有效量之本文所闡述之化學實體(例如本文一般或明確闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或含有其之組合物)；其中該個體患有(或易患)其中因提高(例如，過度)之STING活化(例如STING信號傳導)而助長疾病之病理學及/或症狀及/或進展之疾病。

【0016】 在另一態樣中，以治療方法為特徵，其包括向個體投與本文所闡述之化學實體(例如本文一般或明確闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或含有其之組合物)，其中該化學實體係以有效治療疾病(其中因提高(例如，過度)之STING活化(例如STING信號傳導)而助長該疾病之病理學及/或症狀及/或進展)之量投與，藉此治療該疾病。

【0017】 實施例可包括以下特徵中之一或多者。

【0018】 化學實體可與一或多種其他治療劑及/或方案組合投與。舉例而言，方法可進一步包括投與一或多種(例如兩種、三種、四種、五種、六種或更多種)其他藥劑。

【0019】 化學實體可與一或多種可用於治療STING相關之其他病症之其他治療劑及/或方案組合投與，該等STING相關之其他病症係例如I型

干擾素病變(例如嬰兒期發病之STING相關之血管病變(SAVI))、艾卡迪-古鐵雷斯症候群(AGS)、遺傳型狼瘡及發炎相關病況(例如全身性紅斑狼瘡及類風濕性關節炎)。

【0020】化學實體可與一或多種其他癌症療法組合投與，該一或多種其他癌症療法係例如手術、放射療法、化學療法、毒素療法、免疫療法、冷凍療法或基因療法或其組合；例如，包括投與一或多種(例如兩種、三種、四種、五種、六種或更多種)其他化學治療劑之化學療法。其他化學治療劑之非限制性實例係選自烷基化劑(例如順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、甲基二(氯乙基)胺(mechlorethamine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、氮芥苯丁酸(chlorambucil)、異環磷醯胺(ifosfamide)及/或奧沙利鉑(oxaliplatin))；抗代謝物(例如，硫唑嘌呤及/或巯嘌呤)；萜類(例如，長春花生物鹼及/或紫杉烷；例如，長春新鹼(Vincristine)、長春鹼(Vinblastine)、長春瑞濱(Vinorelbine)及/或長春地辛(Vindesine)、紫杉醇、太平洋紫杉醇(Paclitaxel)及/或多西他賽(Docetaxel))；拓撲異構酶(例如I型拓撲異構酶及/或2型拓撲異構酶；例如，喜樹鹼(camptothecin)，例如伊立替康(irinotecan)及/或托泊替康(topotecan)；安吡啶(amsacrine)、依託泊苷(etoposide)、磷酸依託泊苷及/或替尼泊苷(teniposide))；細胞毒性抗生素(例如放線菌素(actinomycin)、蒽環、多柔比星(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、戊柔比星(valrubicin)、伊達比星(idarubicin)、泛艾黴素(epirubicin)、博來黴素(bleomycin)、普卡黴素(plicamycin)及/或絲裂黴素(mitomycin))；激素(例如促黃體激素釋放激素激動劑；例如，亮丙瑞林(leuprolidine)、戈舍瑞林(goserelin)、曲普瑞林(triptorelin)、組胺瑞林

(histrelin)、比卡魯胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)及/或尼魯米特(nilutamide))；抗體(例如阿昔單抗(Abciximab)、阿達木單抗(Adalimumab)、阿倫單抗(Alemtuzumab)、阿替珠單抗(Atlizumab)、巴利昔單抗(Basiliximab)、貝利木單抗(Belimumab)、貝伐珠單抗(Bevacizumab)、本妥昔單抗維多汀(Brentuximab vedotin)、卡那單抗(Canakinumab)、西妥昔單抗(Cetuximab)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(Certolizumab pegol)、達克珠單抗(Daclizumab)、地諾單抗(Denosumab)、依庫珠單抗(Eculizumab)、依法利珠單抗(Efalizumab)、吉妥珠單抗(Gemtuzumab)、戈利木單抗(Golimumab)、戈利木單抗、替伊莫單抗(Ibritumomab tiuxetan)、英利昔單抗(Infliximab)、伊匹單抗(Ipilimumab)、莫羅單抗-CD3 (Muromonab-CD3)、那他珠單抗(Natalizumab)、奧法木單抗(Ofatumumab)、奧馬珠單抗(Omalizumab)、帕利珠單抗(Palivizumab)、帕尼單抗(Panitumumab)、蘭尼單抗(Ranibizumab)、利妥昔單抗(Rituximab)、托珠單抗(Tocilizumab)、托西莫單抗(Tositumomab)及/或曲妥珠單抗(Trastuzumab))；抗血管生成劑；細胞介素；抗血栓劑；生長抑制劑；抗蠕蟲劑；及免疫檢查點抑制劑，其靶向選自由以下組成之群之免疫檢查點受體：CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1 - PD-L1、PD-1 - PD-L2、介白素-2 (IL-2)、吲哚胺2,3-雙加氧酶(IDO)、IL-10、轉化生長因子- β (TGF β)、T細胞免疫球蛋白及黏蛋白3 (TIM3或HAVCR2)、半乳糖凝集素(Galectin 9) - TIM3、磷酯醯絲胺酸-TIM3、淋巴球活化基因3蛋白(LAG3)、MHC II類-LAG3、4-1BB-4-1BB配體、OX40-OX40配體、GITR、GITR配體-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40配體、

HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM - BTLA、HVEM - CD160、HVEM - LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80 - PDL-1、PDL2 - CD80、CD244、CD48 - CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOS配體、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、嗜乳脂蛋白(Butyrophilin)(包括BTNL2)、Siglec家族、TIGIT及PVR家族成員、KIR、ILT及LIR、NKG2D及NKG2A、MICA及MICB、CD244、CD28、CD86 - CD28、CD86 - CTLA、CD80 - CD28、CD39、CD73腺苷-CD39-CD73、CXCR4-CXCL12、磷酯醯絲胺酸、TIM3、磷酯醯絲胺酸-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、神經纖毛蛋白(Neuropilin)、CD160、CD30及CD155 (例如CTLA-4或PD1或PD-L1)。

【0021】 個體可患有癌症；例如，個體已經歷及/或正在經歷及/或經經歷一或多種癌症療法。

【0022】 癌症之非限制性實例包括黑色素瘤、子宮頸癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、睪丸癌、尿路上皮癌、膀胱癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肉瘤、結腸直腸腺癌、胃腸基質瘤、胃食道癌、結腸直腸癌、胰臟癌、腎癌、肝細胞癌、惡性間皮瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓發育不良症候群、多發性骨髓瘤、移行細胞癌、神經胚細胞瘤、漿細胞贅瘤、威爾姆氏瘤(Wilm's tumor)或肝細胞癌。在某些實施例中，癌症可係難治性癌症。

【0023】 化學實體可腫瘤內投與。

【0024】 該等方法可進一步包括鑑別個體。

【0025】 其他實施例包括實施方式及/或申請專利範圍中所闡述之彼等。

【0026】

其他定義

為而有助於理解本文所述之本揭示內容，下文定義多個其他術語。通常，本文所使用之命名及本文所闡述之有機化學、醫藥化學及藥理學中之實驗室程序係相關技藝所熟知且普遍採用之彼等。除非另有定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語通常均具有與熟習本揭示內容所屬領域技術者通常所理解相同之含義。整個本說明書及隨附附錄中所提及之每一專利、申請案、公開申請案及其他出版物係以全文引用的方式併入本文中。

【0027】 如本文所使用，術語「STING」意欲包括(但不限於)核酸、多核苷酸、寡核苷酸、有義及反義多核苷酸鏈、互補序列、肽、多肽、蛋白質、同源及/或直系同源STING分子、同種型、前體、突變體、變體、衍生物、剪接變體、等位基因、不同物種及其活性片段。

【0028】 如本文所使用之關於調配物、組合物或成分之術語「可接受」意指對所治療個體之總體健康狀況無持續有害效應。

【0029】 「API」係指活性醫藥成分。

【0030】 如本文所使用，術語「有效量」或「治療有效量」係指足以將所治療疾病或病症之一或多種症狀減輕至一定程度之所投與化學實體(例如展現作為粒線體解偶合劑之活性之化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或水合物及/或共晶體；例如，諸如氯硝柳胺(niclosamide)等化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或水合物及/或共晶體；例如，諸如氯硝柳胺類似物等化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或水合物及/或共晶體)之量。結果包括降低及/或緩和疾病之徵象、症狀或病因或生物系統之任何其他期望變化。舉例而言，對於治療用途而言，「有效量」係使疾病症狀在臨床上顯

著減輕所需之包含如本文所揭示化合物之組合物之量。在任一個別情形中之適當「有效」量係使用諸如劑量遞增研究等任一適宜技術來測定。

【0031】術語「賦形劑」或「醫藥上可接受之賦形劑」意指醫藥上可接受之材料、組合物或媒劑，例如液體或固體填充劑、稀釋劑、載劑、溶劑或囊封材料。在一個實施例中，每一組分在以下意義上係「醫藥上可接受的」：與醫藥調配物之其他成分相容，且適用於與人類及動物之組織或器官接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應、免疫原性或其他問題或併發症，與合理的效益/風險比相稱。例如，參見*Remington : The Science and Practice of Pharmacy*，第21版，Lippincott Williams & Wilkins：Philadelphia, PA, 2005；*Handbook of Pharmaceutical Excipients*，第6版，Rowe等人編輯，The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association：2009；*Handbook of Pharmaceutical Additives*，第3版，Ash及Ash編輯，Gower Publishing Company：2007；*Pharmaceutical Preformulation and Formulation*，第2版，Gibson編輯，CRC Press LLC：Boca Raton, FL, 2009。

【0032】術語「醫藥上可接受之鹽」係指化合物之調配物，其不會對其投與之生物體造成顯著刺激且不會消除該化合物之生物活性及性質。在某些情況下，醫藥上可接受之鹽係藉由使本文所闡述之化合物與諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、柳酸及諸如此類之酸反應來獲得。在一些情況下，醫藥上可接受之鹽係藉由使本文所闡述具有酸性基團之化合物與鹼反應以形成諸如以下等鹽來獲得：銨鹽；鹼金屬鹽，例如鈉鹽或鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如鈣鹽或鎂鹽；諸如二環己胺、*N*-甲基-*D*-葡萄糖胺、參(羥甲基)甲胺等有機鹼之鹽及與

諸如精胺酸、離胺酸及諸如此類之胺基酸之鹽；或藉由先前確定之其他方法來獲得。藥理上可接受之鹽並無特別限制，只要其可用於藥劑中即可。本文所闡述化合物與鹼形成之鹽之實例包括以下：與無機鹼形成之其鹽，例如鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽、鈣鹽及鋁鹽；與諸如甲胺、乙胺及乙醇胺等有機鹼形成之其鹽；與諸如離胺酸及鳥胺酸等鹼性胺基酸形成之其鹽；及銨鹽。鹽可為酸加成鹽，其特定而言係由與以下各項所形成之酸加成鹽例示：礦物酸，例如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸及磷酸；有機酸，例如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸及乙磺酸；酸性胺基酸，例如天冬胺酸及麩胺酸。

【0033】 術語「醫藥組合物」係指本文所闡述之化合物與其他化學組分(在本文中統稱為「賦形劑」)(例如載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑及/或增稠劑)之混合物。醫藥組合物而有助於向生物體投與化合物。相關技藝存在多種投與化合物之技術，包括(但不限於)經直腸、經口、靜脈內、氣溶膠、非經腸、經眼、經肺及局部投與。

【0034】 術語「個體」係指動物，其包括(但不限於)靈長類動物(例如人類)、猴、牛、豬、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠或小鼠。術語「個體」及「患者」在本文中在提及(例如)哺乳動物個體(例如人類)時可互換使用。

【0035】 術語「治療(treat、treating及treatment)」在治療疾病或病況之背景中意欲包括緩和或消除病況、疾病或病症，或與該病況、疾病或病症相關之一或多種症狀；或減緩疾病、病況或病症或其一或多種症狀之進展、擴散或惡化。「治療癌症」係指以下效應中之一或多者：(1)在一

定程度上抑制腫瘤生長，包括(i)減慢及(ii)完全生長停滯；(2)減少腫瘤細胞之數量；(3)維持腫瘤大小；(4)降低腫瘤大小；(5)抑制，包括(i)降低，(ii)減慢或(iii)完全預防腫瘤細胞浸潤至外周器官中；(6)抑制，包括(i)降低，(ii)減慢或(iii)完全預防轉移；(7)增強抗腫瘤免疫反應，此可導致(i)維持腫瘤大小，(ii)降低腫瘤大小，(iii)減緩腫瘤生長，(iv)降低、減緩或預防侵襲及/或(8)在一定程度上緩解與病況相關之一或多種症狀之嚴重程度或數量。

【0036】 術語「鹵基」係指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

【0037】 術語「烷基」係指可為直鏈或具支鏈之烴鏈，其含有指示數目之碳原子。舉例而言，C₁₋₁₀指示該基團中可具有1至10 (包括1及10)個碳原子。非限制性實例包括甲基、乙基、異丙基、第三丁基、正己基。

【0038】 術語「鹵代烷基」係指其中一或多個氫原子經獨立選擇之鹵基替代之烷基。

【0039】 術語「烷氧基」係指-O-烷基(例如-OCH₃)。

【0040】 術語「伸烷基」係指二價烷基(例如-CH₂-)。

【0041】 術語「烯基」係指可為具有一或多個碳-碳雙鍵之直鏈或具支鏈之烴鏈。烯基部分含有指示數目之碳原子。舉例而言，C₂₋₆指示該基團中可具有2至6 (包括2及6)個碳原子。

【0042】 術語「炔基」係指可為具有一或多個碳-碳三鍵之直鏈或具支鏈之烴鏈。炔基部分含有指示數目之碳原子。舉例而言，C₂₋₆指示該基團中可具有2至6 (包括2及6)個碳原子。

【0043】 術語「芳基」係指6至20個碳之單環、二環、三環或多環基團，其中系統中之至少一個環為芳香族(例如6碳單環、10碳二環或14碳三

環芳香族環系統)；且其中每一環之0、1、2、3或4個原子可經取代基取代。芳基之實例包括苯基、萘基、四氫萘基及諸如此類。

【0044】如本文所使用之術語「環烷基」包括具有3至20個環碳、較佳地3至16個環碳且更佳地3至12個環碳或3至10個環碳或3至6個環碳之環狀烴基團，其中該環烷基可視情況經取代。環烷基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。環烷基可包括多個稠合及/或橋接環。稠合/橋接環烷基之非限制性實例包括：二環[1.1.0]丁烷、二環[2.1.0]戊烷、二環[1.1.1]戊烷、二環[3.1.0]己烷、二環[2.1.1]己烷、二環[3.2.0]庚烷、二環[4.1.0]庚烷、二環[2.2.1]庚烷、二環[3.1.1]庚烷、二環[4.2.0]辛烷、二環[3.2.1]辛烷、二環[2.2.2]辛烷及諸如此類。環烷基亦包括螺環(例如其中兩個環經由僅一個原子連結之螺環二環)。螺環烷基之非限制性實例包括螺[2.2]戊烷、螺[2.5]辛烷、螺[3.5]壬烷、螺[3.5]壬烷、螺[3.5]壬烷、螺[4.4]壬烷、螺[2.6]壬烷、螺[4.5]癸烷、螺[3.6]癸烷、螺[5.5]十一烷及諸如此類。

【0045】如本文所使用之術語「環烯基」包括具有3至20個環碳、較佳地3至16個環碳且更佳地3至12個環碳或3至10個環碳或3至6個環碳之部分不飽和環狀烴基團，其中該環烯基可視情況經取代。環烯基之實例包括(但不限於)環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。環烯基可具有任一飽和度，條件係環系統中之環均不為芳香族；且環烯基整體上不完全飽和。環烯基可包括多個稠合環及/或橋接環及/或螺環。

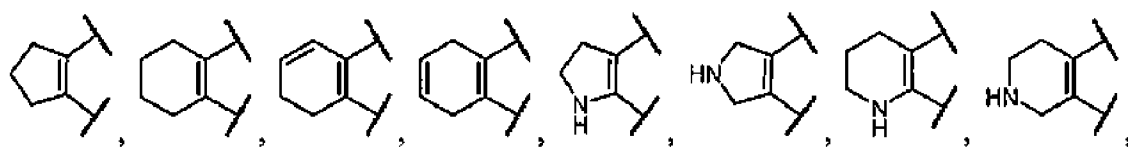
【0046】如本文所使用，術語「雜芳基」意指以下單環、二環、三環或多環基團：具有5至20個環原子或者5個、6個、9個、10個或14個環原子；且在環狀陣列中具有6個、10個或14個共享 π 電子；其中系統中之

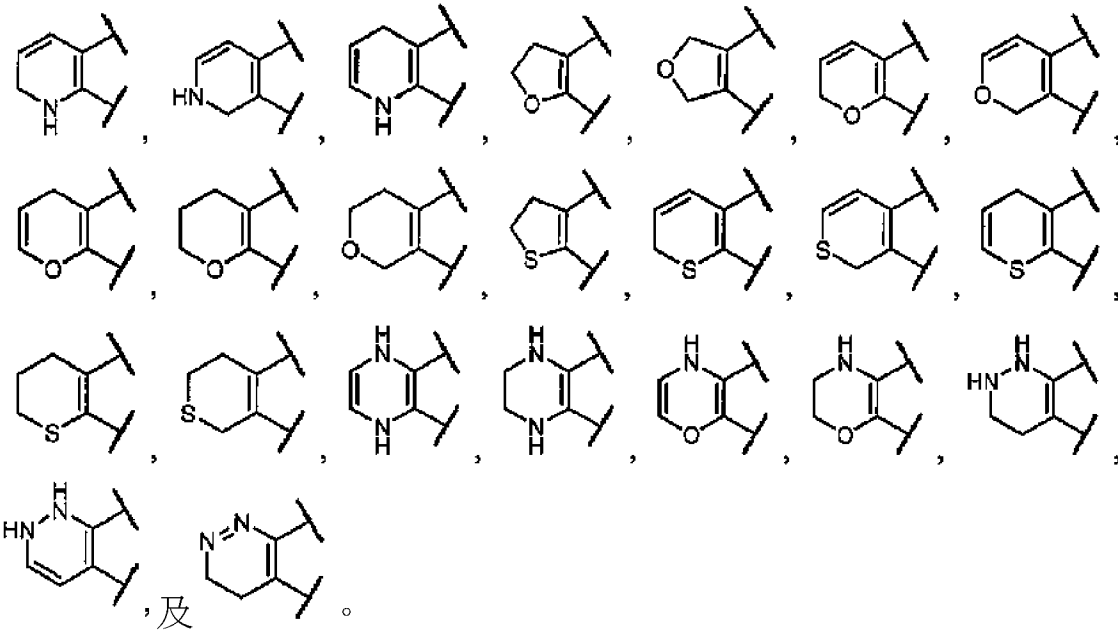
至少一個環為芳香族(但不必係含有雜原子之環，例如四氫異喹啉基，例如四氫喹啉基)，且系統中之至少一個環含有一或多個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子。雜芳基可未經取代或經一或多個取代基取代。雜芳基之實例包括噻吩基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、噁二唑基、吡咯基、咪唑基、三唑基、噻二唑基、吡唑基、異噁唑基、噻二唑基、吡喃基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、三嗪基、噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吡啶基、吲哚基、異喹啉基、異噻唑基、蔡啶基、嘌呤基、噻吩并吡啶基、吡啶并[2,3-*d*]嘧啶基、吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、喹啉基、喹啉基、噻吩并[2,3-*c*]吡啶基、吡唑并[3,4-*b*]吡啶基、吡唑并[3,4-*c*]吡啶基、吡唑并[4,3-*c*]吡啶、吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、四唑基、吡啶、2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己烯、苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯、2,3-二氫苯并呋喃、四氫喹啉、2,3-二氫苯并[*b*][1,4]氧硫雜環己二烯、異吲哚啉及其他。在一些實施例中，雜芳基係選自噻吩基、吡啶基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、異吲哚啉基、吡喃基、吡嗪基及嘧啶基。

【0047】 術語「雜環基」係指具有3至16個環原子之單環、二環、三環或多環非芳香族環系統(例如5員至8員單環、8員至12員二環或11員至14員三環系統)，其具有1至3個雜原子(若單環)、1至6個雜原子(若二環)或1至9個雜原子(若三環或多環)，該等雜原子係選自O、N或S (例如碳原子及若單環、二環或三環，則分別1至3個、1至6個或1至9個N、O或S之雜原子)，其中每一環之0、1、2或3個原子可經取代基取代。雜環基之實例包括六氫吡嗪基、吡咯啶基、二噁烷基、嗎啉基、四氫呋喃基及諸如此類。雜環基可包括多個稠合及橋接環。稠合/橋接雜環基之非限制性實例

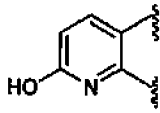
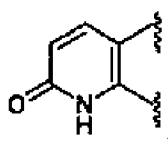
包括：2-氮雜二環[1.1.0]丁烷、2-氮雜二環[2.1.0]戊烷、2-氮雜二環[1.1.1]戊烷、3-氮雜二環[3.1.0]己烷、5-氮雜二環[2.1.1]己烷、3-氮雜二環[3.2.0]庚烷、八氫環戊[c]吡咯、3-氮雜二環[4.1.0]庚烷、7-氮雜二環[2.2.1]庚烷、6-氮雜二環[3.1.1]庚烷、7-氮雜二環[4.2.0]辛烷、2-氮雜二環[2.2.2]辛烷、3-氮雜二環[3.2.1]辛烷、2-氧雜二環[1.1.0]丁烷、2-氧雜二環[2.1.0]戊烷、2-氧雜二環[1.1.1]戊烷、3-氧雜二環[3.1.0]己烷、5-氧雜二環[2.1.1]己烷、3-氧雜二環[3.2.0]庚烷、3-氧雜二環[4.1.0]庚烷、7-氧雜二環[2.2.1]庚烷、6-氧雜二環[3.1.1]庚烷、7-氧雜二環[4.2.0]辛烷、2-氧雜二環[2.2.2]辛烷、3-氧雜二環[3.2.1]辛烷及諸如此類。雜環基亦包括螺環(例如其中兩個環經由僅一個原子連結之螺環二環)。螺環雜環基之非限制性實例包括2-氮雜螺[2.2]戊烷、4-氮雜螺[2.5]辛烷、1-氮雜螺[3.5]壬烷、2-氮雜螺[3.5]壬烷、7-氮雜螺[3.5]壬烷、2-氮雜螺[4.4]壬烷、6-氮雜螺[2.6]壬烷、1,7-二氮雜螺[4.5]癸烷、7-氮雜螺[4.5]癸烷、2,5-二氮雜螺[3.6]癸烷、3-氮雜螺[5.5]十一烷、2-氧雜螺[2.2]戊烷、4-氧雜螺[2.5]辛烷、1-氧雜螺[3.5]壬烷、2-氧雜螺[3.5]壬烷、7-氧雜螺[3.5]壬烷、2-氧雜螺[4.4]壬烷、6-氧雜螺[2.6]壬烷、1,7-二氧雜螺[4.5]癸烷、2,5-二氧雜螺[3.6]癸烷、1-氧雜螺[5.5]十一烷、3-氧雜螺[5.5]十一烷、3-氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一烷及諸如此類。

【0048】如本文所使用，「包括 Z 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 之環部分不飽和」意指該環可具有任一不飽和度，條件係該環不為芳香族且整體上不完全飽和。此等環之實例包括：





【0049】 另外，構成本發明實施例之化合物之原子意欲包括此等原子之所有同位素形式。如本文所使用之同位素包括具有相同原子數但質量數不同之彼等原子。根據一般實例且並不加以限制，氫同位素包括氕及氘，且碳同位素包括¹³C及¹⁴C。

【0050】 另外，本文一般或明確揭示之化合物意欲包括所有互變異構形式。因此，舉例而言，含有部分  之化合物涵蓋含有部分  之互變異構形式。類似地，描述為視情況經羥基取代之吡啶基或嘧啶基部分涵蓋吡啶酮或嘧啶酮互變異構形式。

【0051】 在隨附圖式及以下說明中陳述本發明之一或多個實施例之細節。本發明之其他特徵及優點自說明及圖式且自申請專利範圍將顯而易見。

【實施方式】

【0052】

優先權主張

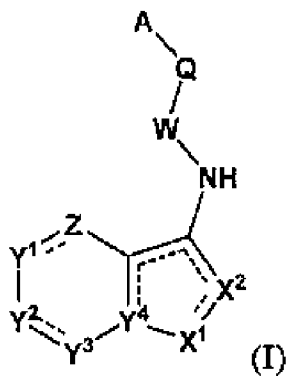
本申請案主張2018年7月3日提出申請之美國臨時申請案第62/693,768號及2019年6月14日提出申請之美國臨時申請案第62/861,825號之權益，該等臨時申請案各自係以全文引用的方式併入本文中。

【0053】本揭示內容係關於抑制(例如拮抗)干擾素基因刺激物(STING)之化學實體(例如化合物或該化合物之醫藥上可接受之鹽及/或水合物及/或共晶體及/或藥物組合)。該等化學實體可用於例如治療個體(例如人類)之病症、疾病或病況，其中因提高(例如，過度)之STING活化(例如STING信號傳導)而助長該病症、疾病或病況(例如癌症)之病理學及/或症狀及/或進展。本揭示內容亦係關於含有其之組合物以及其使用及製備方法。

【0054】

式I化合物

在一態樣中，以式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽為特徵：



或其醫藥上可接受之鹽、或其N-氧化物，

其中：

Z係選自由以下組成之群：鍵、 CR^1 、 $\text{C}(\text{R}^3)_2$ 、N及 NR^2 ；

Y^1 、 Y^2 及 Y^3 中之每一者獨立地選自由以下組成之群：O、S、 CR^1 、 $\text{C}(\text{R}^3)_2$ 、N及 NR^2 ；

Y⁴係C或N；

X¹係選自由以下組成之群：O、S、N、**NR²**及**CR¹**；

X²係選自由以下組成之群：O、S、N、**NR⁴**及**CR⁵**；

每一≡獨立地係單鍵或雙鍵，條件係包含**Y⁴**、**X¹**及**X²**之5員環係雜芳基；

W係選自由以下組成之群：

- (i) C(=O)；
- (ii) C(=S)；
- (iii) S(O)₁₋₂；
- (iv) C(=NR^d)；
- (v) C(=NH)；
- (vi) C(=C-NO₂)；
- (vii) S(O)N(R^d)；及
- (viii) S(O)NH；

Q-A係根據下文(A)或(B)來定義：

(A)

Q係NH或N(C₁₋₆烷基)，其中該C₁₋₆烷基視情況經1至2個經獨立選擇之**R^a**取代，且

A係：

- (i) -(Y^{A1})_n-Y^{A2}，其中：
 - **n**係0或1；
 - **Y^{A1}**係C₁₋₆伸烷基，其視情況經1至6個**R^a**取代；且
 - **Y^{A2}**係：

(a) C_{3-20} 環烷基，其視情況經1至4個 R^b 取代，

(b) C_{6-20} 芳基，其視情況經1至4個 R^c 取代；

(c) 包括5至20個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及S組成之群，且其中一或多個雜芳基環碳原子視情況經1至4個經獨立選擇之 R^c 取代，或

(d) 包括3至16個環原子之雜環基，其中1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)及O組成之群，且其中一或多個雜環基環碳原子視情況經1至4個經獨立選擇之 R^b 取代，

或

(ii) $-Z^1-Z^2-Z^3$ ，其中：

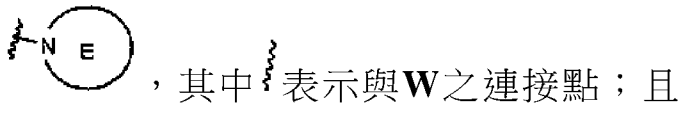
- Z^1 係 C_{1-3} 伸烷基，其視情況經1至4個 R^a 取代；
- Z^2 係-N(H)-、-N(R^d)-、-O-或-S-；且
- Z^3 係 C_{2-7} 烷基，其視情況經1至4個 R^a 取代；

或

(iii) C_{1-10} 烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之 R^a 取代，或

(B)

Q及A一起形成：



E係包括3至16個環原子之雜環基，其中除所存在之氮原子以外，0至3個其他環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)及O組成之群，且其中一或多個雜環基環碳原子視情況經1至4個經獨立選擇之 R^b 取代，

每個出現之 R^1 獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基； C_{1-6} 烷

基，其視情況經1至2個 $\mathbf{R}^a$ 取代； C_{2-6} 烯基； C_{2-6} 炔基； C_{1-4} 鹵代烷基； C_{1-4} 烷氧基； C_{1-4} 鹵代烷氧基； $-(\text{C}_{0-3}\text{伸烷基})-\text{C}_{3-6}$ 環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代； $-(\text{C}_{0-3}\text{伸烷基})-\text{C}_{6-10}$ 芳基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代； $-(\text{C}_{0-3}\text{伸烷基})-5$ 員至10員雜芳基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代； $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ； $-\text{NR}^e\text{R}^f$ ； $-\text{OH}$ ；側氧基； $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{NR}'\text{R}'')$ ； $-\text{C}_{1-4}$ 硫烷氧基； $-\text{NO}_2$ ； $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ； $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ； $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ；及 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}')(\text{R}'')$ ；

每個出現之 $\mathbf{R}^2$ 獨立地選自由以下組成之群：

- (i) C_{1-6} 烷基，其視情況經1至2個經獨立選擇之 $\mathbf{R}^a$ 取代；
- (ii) C_{3-6} 環烷基；
- (iii) 包括3至10個環原子之雜環基，其中1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 N 、 $\text{N}(\text{H})$ 、 $\text{N}(\mathbf{R}^d)$ 及 O 組成之群。

- (iv) $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ；
- (v) $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ；
- (vi) $-\text{CON}(\text{R}')(\text{R}'')$ ；
- (vii) $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{NR}'\text{R}'')$ ；
- (viii) $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ；
- (ix) $-\text{OH}$ ；
- (x) C_{1-4} 烷氧基；及
- (xi) H ；

每個出現之 $\mathbf{R}^3$ 獨立地選自 H ； C_{1-6} 烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之 $\mathbf{R}^a$ 取代； C_{1-4} 鹵代烷基； $-\text{OH}$ ； $-\text{F}$ ； $-\text{Cl}$ ； $-\text{Br}$ ； $-\text{NR}^e\text{R}^f$ ； C_{1-4} 烷氧基； C_{1-4} 鹵代烷氧基； $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ； $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ； $-$

$C(=O)OH$ ； $-C(=O)N(R')(R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}\text{烷基})$ ；
 氰基；及 C_{3-6} 環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；或
 同一碳上之兩個 R^3 組合以形成側氧基；

R^4 係選自H及 C_{1-6} 烷基；

R^5 係選自H、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、OH、側氧基及 C_{1-6} 烷基；

每個出現之 R^a 獨立地選自由以下組成之群： $-OH$ ； $-F$ ； $-Cl$ ； $-Br$ ；
 NR^eR^f ； C_{1-4} 烷氧基； C_{1-4} 鹵代烷氧基； $-C(=O)O(C_{1-4}\text{烷基})$ ； $-C(=O)(C_{1-4}\text{烷基})$ ；
 $-C(=O)OH$ ； $-CON(R')(R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}\text{烷基})$ ；
 氰基；及 C_{3-6} 環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；

每個出現之 R^b 獨立地選自由以下組成之群： C_{1-10} 烷基，其視情況經1
 至6個經獨立選擇之 R^a 取代； C_{1-4} 鹵代烷基； $-OH$ ；側氧基； $-F$ ； $-Cl$ ；
 $-Br$ ； $-NR^eR^f$ ； C_{1-4} 烷氧基； C_{1-4} 鹵代烷氧基； $-C(=O)(C_{1-4}\text{烷基})$ ；
 $-C(=O)O(C_{1-4}\text{烷基})$ ； $-C(=O)OH$ ； $-C(=O)N(R')(R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ ；
 $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}\text{烷基})$ ；氰基； C_{6-10} 芳基，其視情況經1至4個經獨立選擇之
 C_{1-4} 烷基取代；及 C_{3-6} 環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基
 取代；

每個出現之 R^c 獨立地選自由以下組成之群：

(i) 鹵基；

(ii) 氰基；

(iii) C_{1-10} 烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之 R^a 取代；

(iv) C_{2-6} 烯基；

(v) C_{2-6} 炔基；

(vi) C_{1-4} 鹵代烷基；

(vii) C_{1-4} 烷氧基；

(viii) C_{1-4} 鹵代烷氧基；

(ix) $-(C_{0-3}$ 伸烷基) $-C_{3-6}$ 環烷基，其視情況經 1 至 4 個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；

(x) $-(C_{0-3}$ 伸烷基)-雜環基，其中該雜環基包括 3 至 16 個環原子，其中 1 至 3 個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 N、N(H)、N(R^d) 及 O 組成之群；

(xi) $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 烷基)；

(xii) $-NR^e R^f$ ；

(xiii) $-OH$ ；

(xiv) $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ ；

(xv) $-C_{1-4}$ 硫烷氧基；

(xvi) $-NO_2$ ；

(xvii) $-C(=O)(C_{1-4}$ 烷基)；

(xviii) $-C(=O)O(C_{1-4}$ 烷基)；

(xix) $-C(=O)OH$ ，及

(xx) $-C(=O)N(R')(R'')$ ；

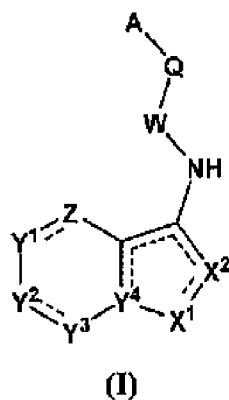
R^d 係選自由以下組成之群： C_{1-6} 烷基； C_{3-6} 環烷基； $-C(O)(C_{1-4}$ 烷基)； $-C(O)O(C_{1-4}$ 烷基)； $-CON(R')(R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 烷基)； $-OH$ ；及 C_{1-4} 烷氧基；

每個出現之 R^e 及 R^f 獨立地選自由以下組成之群： H ； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 鹵代烷基； C_{3-6} 環烷基； $-C(O)(C_{1-4}$ 烷基)； $-C(O)O(C_{1-4}$ 烷基)；-

CON(R')(R'')；-S(O)₁₋₂(NR'R'')；-S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基)；-OH；及C₁₋₄烷氧基；或R^e及R^f與其各自所連接之氮原子一起形成包括3至8個環原子之環，其中該環包括：(a) 1至7個環碳原子，其各自經1至2個獨立地選自H及C₁₋₃烷基之取代基取代；及(b) 0至3個環雜原子(除與R'及R''連接之氮原子以外)，其各自獨立地選自由以下組成之群：N(R^d)、O及S；且

每個出現之R'及R''獨立地選自由H及C₁₋₄烷基組成之群；或R'及R''與其各自所連接之氮原子一起形成包括3至8個環原子之環，其中該環包括：(a) 1至7個環碳原子，其各自經1至2個獨立地選自H及C₁₋₃烷基之取代基取代；及(b) 0至3個環雜原子(除與R'及R''連接之氮原子以外)，其各自獨立地選自由以下組成之群：N(R^d)、O及S。

【0055】 在一態樣中，以式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽為特徵：



或其醫藥上可接受之鹽、或其N-氧化物，

其中：

Z係選自由以下組成之群：鍵、CR¹、C(R³)₂、N及NR²；

Y¹、Y²及Y³中之每一者獨立地選自由以下組成之群：O、S、CR¹、C(R³)₂、N及NR²；

Y⁴係C或N；

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

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

每一 $\equiv$ 獨立地係單鍵或雙鍵，條件係包含 $\mathbf{Y}^4$ 、 $\mathbf{X}^1$ 及 $\mathbf{X}^2$ 之5員環係雜芳基；

$\mathbf{W}$ 係選自由以下組成之群：

(i) $\mathbf{C}(=\mathbf{O})$ ；

(ii) $\mathbf{C}(=\mathbf{S})$ ；

(iii) $\mathbf{S}(\mathbf{O})_{1-2}$ ；

(iv) $\mathbf{C}(=\mathbf{NR}^d)$ ；

(v) $\mathbf{C}(=\mathbf{NH})$ ；

(vi) $\mathbf{C}(=\mathbf{C}-\mathbf{NO}_2)$ ；

(vii) $\mathbf{S}(\mathbf{O})\mathbf{N}(\mathbf{R}^d)$ ；及

(viii) $\mathbf{S}(\mathbf{O})\mathbf{NH}$ ；

$\mathbf{Q-A}$ 係根據下文(A)或(B)來定義：

(A)

$\mathbf{Q}$ 係 $\mathbf{NH}$ 或 $\mathbf{N}(\mathbf{C}_{1-6}\text{烷基})$ ，其中該 $\mathbf{C}_{1-6}$ 烷基視情況經1至2個經獨立選擇之 $\mathbf{R}^a$ 取代，且

$\mathbf{A}$ 係：

(i) $-(\mathbf{Y}^{A1})_n-\mathbf{Y}^{A2}$ ，其中：

• n 係0或1；

• $\mathbf{Y}^{A1}$ 係 $\mathbf{C}_{1-6}$ 伸烷基，其視情況經1至6個 $\mathbf{R}^a$ 取代；且

• $\mathbf{Y}^{A2}$ 係：

(a) $\mathbf{C}_{3-20}$ 環烷基，其視情況經1至4個 $\mathbf{R}^b$ 取代，

(b) C_{6-20} 芳基，其視情況經1至4個 R^c 取代；

(c) 包括5至20個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及S組成之群，且其中一或多個雜芳基環碳原子視情況經1至4個經獨立選擇之 R^c 取代，或

(d) 包括3至16個環原子之雜環基，其中1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)及O組成之群，且其中一或多個雜環基環碳原子視情況經1至4個經獨立選擇之 R^b 取代，

或

(ii) $-Z^1-Z^2-Z^3$ ，其中：

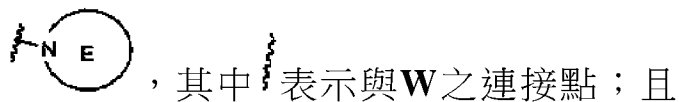
- Z^1 係 C_{1-3} 伸烷基，其視情況經1至4個 R^a 取代；
- Z^2 係-N(H)-、-N(R^d)-、-O-或-S-；且
- Z^3 係 C_{2-7} 烷基，其視情況經1至4個 R^a 取代；

或

(iii) C_{1-10} 烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之 R^a 取代，或

(B)

Q及A一起形成：



E係包括3至16個環原子之雜環基，其中除所存在之氮原子以外，0至3個其他環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)及O組成之群，且其中一或多個雜環基環碳原子視情況經1至4個經獨立選擇之 R^b 取代，

每個出現之 R^1 獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基； C_{1-6} 烷基，其視情況經1至2個 R^a 取代； C_{2-6} 烯基； C_{2-6} 炔基； C_{1-4} 鹵代烷基； C_{1-4}

烷氧基； C_{1-4} 鹵代烷氧基； $-(C_{0-3}$ 伸烷基)- C_{3-6} 環烷基，其視情況經 1 至 4 個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代； $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 烷基)； $-NR^eR^f$ ； $-OH$ ；側氧基； $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ ； $-C_{1-4}$ 硫烷氧基； $-NO_2$ ； $-C(=O)(C_{1-4}$ 烷基)； $-C(=O)O(C_{1-4}$ 烷基)； $-C(=O)OH$ ；及 $-C(=O)N(R')(R'')$ ；

每個出現之 R^2 獨立地選自由以下組成之群：

(i) C_{1-6} 烷基，其視情況經 1 至 2 個經獨立選擇之 R^a 取代；

(ii) C_{3-6} 環烷基；

(iii) 包括 3 至 10 個環原子之雜環基，其中 1 至 3 個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 N 、 $N(H)$ 、 $N(R^d)$ 及 O 組成之群。

(iv) $-C(O)(C_{1-4}$ 烷基)；

(v) $-C(O)O(C_{1-4}$ 烷基)；

(vi) $-CON(R')(R'')$ ；

(vii) $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ ；

(viii) $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 烷基)；

(ix) $-OH$ ；

(x) C_{1-4} 烷氧基；及

(xi) H ；

每個出現之 R^3 獨立地選自 H ； C_{1-6} 烷基，其視情況經 1 至 6 個經獨立選擇之 R^a 取代； C_{1-4} 鹵代烷基； $-OH$ ； $-F$ ； $-Cl$ ； $-Br$ ； $-NR^eR^f$ ； C_{1-4} 烷氧基； C_{1-4} 鹵代烷氧基； $-C(=O)(C_{1-4}$ 烷基)； $-C(=O)O(C_{1-4}$ 烷基)； $-C(=O)OH$ ； $-C(=O)N(R')(R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 烷基)；氰基；及 C_{3-6} 環烷基，其視情況經 1 至 4 個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；或同一碳上之兩個 R^3 組合以形成側氧基；

R^4 係選自H及C₁₋₆烷基；

R^5 係選自H、鹵基、C₁₋₄烷氧基、OH、側氧基及C₁₋₆烷基；

每個出現之 R^a 獨立地選自由以下組成之群：-OH；-F；-Cl；-Br；-NR^eR^f；C₁₋₄烷氧基；C₁₋₄鹵代烷氧基；-C(=O)O(C₁₋₄烷基)；-C(=O)(C₁₋₄烷基)；-C(=O)OH；-CON(R')(R'')；-S(O)₁₋₂(NR'R'')；-S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基)；氰基；及C₃₋₆環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之C₁₋₄烷基取代；

每個出現之 R^b 係獨立地選自由以下組成之群：C₁₋₁₀烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之 R^a 取代；C₁₋₄鹵代烷基；-OH；側氧基；-F；-Cl；-Br；-NR^eR^f；C₁₋₄烷氧基；C₁₋₄鹵代烷氧基；-C(=O)(C₁₋₄烷基)；-C(=O)O(C₁₋₄烷基)；-C(=O)OH；-C(=O)N(R')(R'')；-S(O)₁₋₂(NR'R'')；-S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基)；氰基；C₆₋₁₀芳基，其視情況經1至4個經獨立選擇之C₁₋₄烷基取代；及C₃₋₆環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之C₁₋₄烷基取代；

每個出現之 R^c 獨立地選自由以下組成之群：

- (i) 鹵基；
- (ii) 氰基；
- (iii) C₁₋₁₀烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之 R^a 取代；
- (iv) C₂₋₆烯基；
- (v) C₂₋₆炔基；
- (vi) C₁₋₄鹵代烷基；
- (vii) C₁₋₄烷氧基；
- (viii) C₁₋₄鹵代烷氧基；

(ix) $-(C_{0-3}\text{伸烷基})-C_{3-6}\text{環烷基}$ ，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；

(x) $-(C_{0-3}\text{伸烷基})-\text{雜環基}$ ，其中該雜環基包括3至16個環原子，其中1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)及O組成之群；

(xi) $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}\text{烷基})$ ；

(xii) $-NR^eR^f$ ；

(xiii) $-OH$ ；

(xiv) $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ ；

(xv) $-C_{1-4}\text{硫烷基}$ ；

(xvi) $-NO_2$ ；

(xvii) $-C(=O)(C_{1-4}\text{烷基})$ ；

(xviii) $-C(=O)O(C_{1-4}\text{烷基})$ ；

(xix) $-C(=O)OH$ ，及

(xx) $-C(=O)N(R')(R'')$ ；

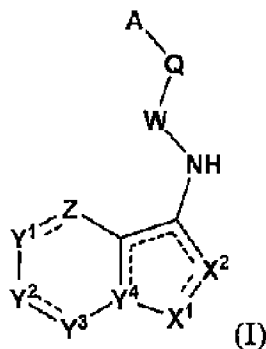
R^d 係選自由以下組成之群： $C_{1-6}\text{烷基}$ ； $C_{3-6}\text{環烷基}$ ； $-C(O)(C_{1-4}\text{烷基})$ ； $-C(O)O(C_{1-4}\text{烷基})$ ； $-CON(R')(R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}\text{烷基})$ ； $-OH$ ；及 $C_{1-4}\text{烷基}$ ；

每個出現之 R^e 及 R^f 獨立地選自由以下組成之群： H ； $C_{1-6}\text{烷基}$ ； $C_{1-6}\text{鹵代烷基}$ ； $C_{3-6}\text{環烷基}$ ； $-C(O)(C_{1-4}\text{烷基})$ ； $-C(O)O(C_{1-4}\text{烷基})$ ； $-CON(R')(R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}\text{烷基})$ ； $-OH$ ；及 $C_{1-4}\text{烷基}$ ；或 R^e 及 R^f 與其各自所連接之氮原子一起形成包括3至8個環原子之環，其中該環包括：**(a)** 1至7個環碳原子，其各自經1至2個獨立地選自H

及C₁₋₃烷基之取代基取代；及**(b)** 0至3個環雜原子(除與**R'**及**R''**連接之氮原子以外)，其各自獨立地選自由以下組成之群：N(**R^d**)、O及S；且

每個出現之**R'**及**R''**獨立地選自由H及C₁₋₄烷基組成之群；或**R'**及**R''**與其各自所連接之氮原子一起形成包括3至8個環原子之環，其中該環包括：**(a)** 1至7個環碳原子，其各自經1至2個獨立地選自H及C₁₋₃烷基之取代基取代；及**(b)** 0至3個環雜原子(除與**R'**及**R''**連接之氮原子以外)，其各自獨立地選自由以下組成之群：N(**R^d**)、O及S。

【0056】 在一態樣中，本發明提供式(I)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、或其N-氧化物，

其中：

Z係選自由以下組成之群：鍵、**CR¹**、**C(R³)₂**、N及**NR²**；

Y¹、**Y²**及**Y³**中之每一者獨立地選自由以下組成之群：O、S、**CR¹**、**C(R³)₂**、N及**NR²**；

Y⁴係C或N；

X¹係選自由以下組成之群：O、S、N、**NR²**及**CR¹**；

X²係選自由以下組成之群：O、S、N、**NR⁴**及**CR⁵**；

每一—獨立地係單鍵或雙鍵，條件係包含**Y⁴**、**X¹**及**X²**之5員環係雜芳基；

W係選自由以下組成之群：

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

Q-A係根據下文**(A)**或**(B)**來定義：

(A)

Q係NH或N(C₁₋₆烷基)，其中該C₁₋₆烷基視情況經1至2個經獨立選擇之**R^a**取代，且

A係：

(i) $-(Y^{A1})_n-Y^{A2}$ ，其中：

- **n**係0或1；
- **Y^{A1}**係C₁₋₆伸烷基，其視情況經1至6個**R^a**取代；且
- **Y^{A2}**係：

(a) C₃₋₂₀環烷基，其視情況經1至4個**R^b**取代，

(b) C₆₋₂₀芳基，其視情況經1至4個**R^c**取代；

(c) 包括5至20個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R^d**)、O及S組成之群，且其中一或多個雜芳基環碳原子視情況經1至4個經獨立選擇之**R^c**取代，或

(d) 包括3至16個環原子之雜環基，其中1至3個環原子係雜原子，

該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^b)、N(R^d)及O組成之群，且其中一或多個雜環基環碳原子視情況經1至4個經獨立選擇之R^b取代，

或

(ii) -Z¹-Z²-Z³，其中：

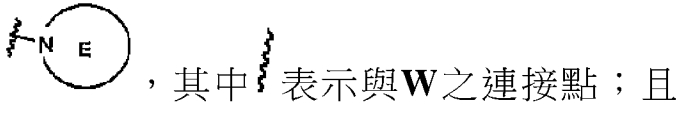
- Z¹係C₁₋₃伸烷基，其視情況經1至4個R^a取代；
- Z²係-N(H)-、-N(R^d)-、-O-或-S-；且
- Z³係C₂₋₇烷基，其視情況經1至4個R^a取代；

或

(iii) C₁₋₁₀烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之R^a取代，或

(B)

Q及A一起形成：



E係包括3至16個環原子之環，其中除所存在之氮原子以外，0至3個其他環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)及O組成之群，且其中一或多個雜環基環碳原子視情況經1至4個經獨立選擇之R^b取代，

每個出現之R¹獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；C₁₋₆烷基，其視情況經1至2個R^a取代；C₂₋₆烯基；C₂₋₆炔基；C₁₋₄鹵代烷基；C₁₋₄烷氧基；C₁₋₄鹵代烷氧基；-(C₀₋₃伸烷基)-C₃₋₆環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之R^g取代；-(C₀₋₃伸烷基)-C₆₋₁₀芳基，其視情況經1至4個經獨立選擇之R^g取代；-(C₀₋₃伸烷基)-5員至10員雜芳基，其中該雜芳基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、NH、NR^d、O及S組成之群，其中該雜芳基視情況經1至4個經獨立選擇之R^g取代；-(C₀₋₃伸

烷基)-5員至10員雜環基，其中該雜環基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、NH、 NR^{d} 、O及S組成之群，其中該雜環基視情況經1至4個經獨立選擇之 R^{g} 取代； $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ； $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ ； $-\text{OH}$ ；側氧基； $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{NR}'\text{R}'')$ ； $-\text{C}_{1-4}\text{硫烷氧基}$ ； $-\text{NO}_2$ ； $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ； $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ； $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ；及 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}')(\text{R}'')$ ；

每個出現之 R^2 獨立地選自由以下組成之群：

- (i) $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ ，其視情況經1至2個經獨立選擇之 R^{a} 取代；
- (ii) $\text{C}_{3-6}\text{環烷基}$ ；
- (iii) 包括3至10個環原子之雜環基，其中1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、 $\text{N}(\text{H})$ 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{d}})$ 及O組成之群；

- (iv) $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ；
- (v) $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ；
- (vi) $-\text{CON}(\text{R}')(\text{R}'')$ ；
- (vii) $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{NR}'\text{R}'')$ ；
- (viii) $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ；
- (ix) $-\text{OH}$ ；
- (x) $\text{C}_{1-4}\text{烷氧基}$ ；及
- (xi) H；

每個出現之 R^3 獨立地選自由以下組成之群：H； $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ ，其視情況經1至6個經獨立選擇之 R^{a} 取代； $\text{C}_{1-4}\text{鹵代烷基}$ ； $-\text{OH}$ ； $-\text{F}$ ； $-\text{Cl}$ ； $-\text{Br}$ ； $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ ； $\text{C}_{1-4}\text{烷氧基}$ ； $\text{C}_{1-4}\text{鹵代烷氧基}$ ； $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ； $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ； $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ； $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}')(\text{R}'')$ ； $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{NR}'\text{R}'')$ ； $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ；氰基；及 $\text{C}_{3-6}\text{環烷基}$ ，其視情況經1至4個經獨立選擇之 $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 取

代；或同一碳上之兩個 R^3 組合以形成側氧基；

R^4 係選自由H及 C_{1-6} 烷基組成之群；

R^5 係選自由以下組成之群：H、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、OH、側氧基及 C_{1-6} 烷基；

每個出現之 R^a 獨立地選自由以下組成之群： $-OH$ ； $-F$ ； $-Cl$ ； $-Br$ ； $-NR^eR^f$ ； C_{1-4} 烷氧基； C_{1-4} 鹵代烷氧基； $-C(=O)O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ ； $-C(=O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ ； $-C(=O)OH$ ； $-CON(R')(R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(C_{1-4} \text{ 烷基})$ ；氰基；及 C_{3-6} 環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；

每個出現之 R^b 係獨立地選自由以下組成之群： C_{1-10} 烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之 R^a 取代； C_{1-4} 鹵代烷基； $-OH$ ；側氧基； $-F$ ； $-Cl$ ； $-Br$ ； $-NR^eR^f$ ； C_{1-4} 烷氧基； C_{1-4} 鹵代烷氧基； $-C(=O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ ； $-C(=O)O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ ； $-C(=O)OH$ ； $-C(=O)N(R')(R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(C_{1-4} \text{ 烷基})$ ；氰基； $(C_{0-3} \text{ 伸烷基})-C_{6-10}$ 芳基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；及 $(C_{0-3} \text{ 伸烷基})-C_{3-6}$ 環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；

每個出現之 R^c 獨立地選自由以下組成之群：

- (i) 鹵基；
- (ii) 氰基；
- (iii) C_{1-10} 烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之 R^a 取代；
- (iv) C_{2-6} 烯基；
- (v) C_{2-6} 炔基；
- (vi) C_{1-4} 鹵代烷基；

(vii) C_{1-4} 烷基；

(viii) C_{1-4} 鹵代烷基；

(ix) $-(C_{0-3}$ 伸烷基)- C_{3-6} 環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；

(x) $-(C_{0-3}$ 伸烷基)-雜環基，其中該雜環基包括3至16個環原子，其中1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)及O組成之群；

(xi) $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 烷基)；

(xii) $-NR^eR^f$ ；

(xiii) $-OH$ ；

(xiv) $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ ；

(xv) $-C_{1-4}$ 硫烷基；

(xvi) $-NO_2$ ；

(xvii) $-C(=O)(C_{1-4}$ 烷基)；

(xviii) $-C(=O)O(C_{1-4}$ 烷基)；

(xix) $-C(=O)OH$ ；

(xx) $-C(=O)N(R')(R'')$ ；及

(xxi) $-(C_{0-3}$ 伸烷基)- C_{6-10} 芳基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；及

(xxii) $-(C_{0-3}$ 伸烷基)-5員至10員雜芳基，其中該雜芳基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、NH、 NR^d 、O及S組成之群，其中該雜芳基視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；

R^d 係選自由以下組成之群： C_{1-6} 烷基； C_{3-6} 環烷基； $-C(O)(C_{1-4}$ 烷

基)； $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ； $-\text{CON}(\text{R}')(\text{R}'')$ ； $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{NR}'\text{R}'')$ ； $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ； $-\text{CN}$ ； $-\text{OH}$ ；及 C_{1-4} 烷氧基；

每個出現之 R^e 及 R^f 獨立地選自由以下組成之群： H ； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 鹵代烷基； C_{3-6} 環烷基； $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ； $-\text{CON}(\text{R}')(\text{R}'')$ ； $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{NR}'\text{R}'')$ ； $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ； $-\text{OH}$ ；及 C_{1-4} 烷氧基；或 R^e 及 R^f 與其各自所連接之氮原子一起形成包括3至8個環原子之環，其中該環包括：**(a)** 1至7個環碳原子，其各自經1至2個獨立地選自由 H 及 C_{1-3} 烷基組成之群之取代基取代；及**(b)** 0至3個環雜原子(除與 R^e 及 R^f 連接之氮原子以外)，其各自獨立地選自由以下組成之群： $\text{N}(\text{R}^d)$ 、 O 及 S ；

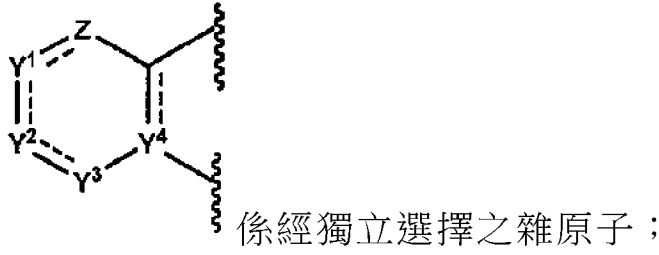
每個出現之 R^g 獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基； C_{1-6} 烷基，其視情況經1至2個經獨立選擇之 R^a 取代； C_{1-4} 鹵代烷基； C_{1-6} 烷氧基，其視情況經1至2個經獨立選擇之 R^a 取代； C_{1-4} 鹵代烷氧基； $\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ； $-\text{NR}^e\text{R}^f$ ； $-\text{OH}$ ；側氧基； $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{NR}'\text{R}'')$ ； $-\text{C}_{1-4}$ 硫烷氧基； $-\text{NO}_2$ ； $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ； $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ； $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ；及 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}')(\text{R}'')$ ；

且

每個出現之 R' 及 R'' 獨立地選自由 H 及 C_{1-4} 烷基組成之群；或 R' 及 R'' 與其各自所連接之氮原子一起形成包括3至8個環原子之環，其中該環包括：**(a)** 1至7個環碳原子，其各自經1至2個獨立地選自由 H 及 C_{1-3} 烷基組成之群之取代基取代；及**(b)** 0至3個環雜原子(除與 R' 及 R'' 連接之氮原子以外)，其各自獨立地選自由以下組成之群： $\text{N}(\text{R}^d)$ 、 O 及 S ，

條件係a)、b)及c)中之一或多者適用：

a) 以下環中 **Z**、**Y¹**、**Y²**、**Y³**及**Y⁴**中之一或多者

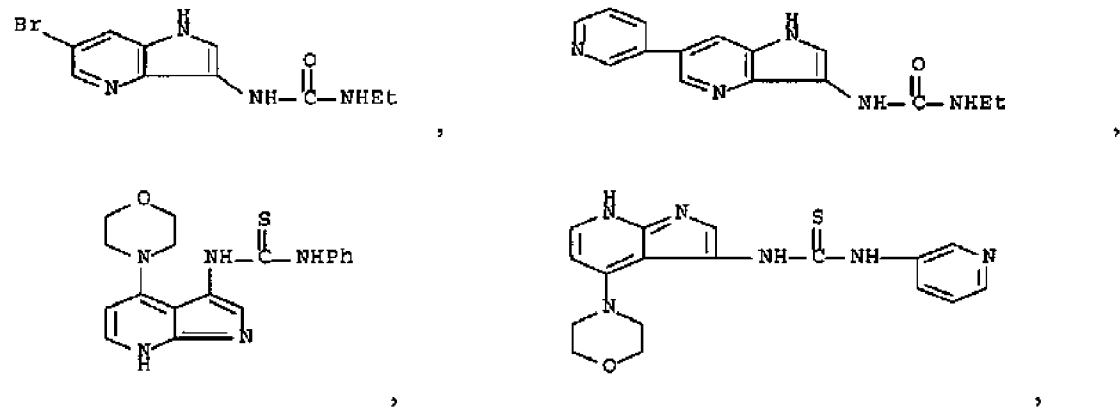


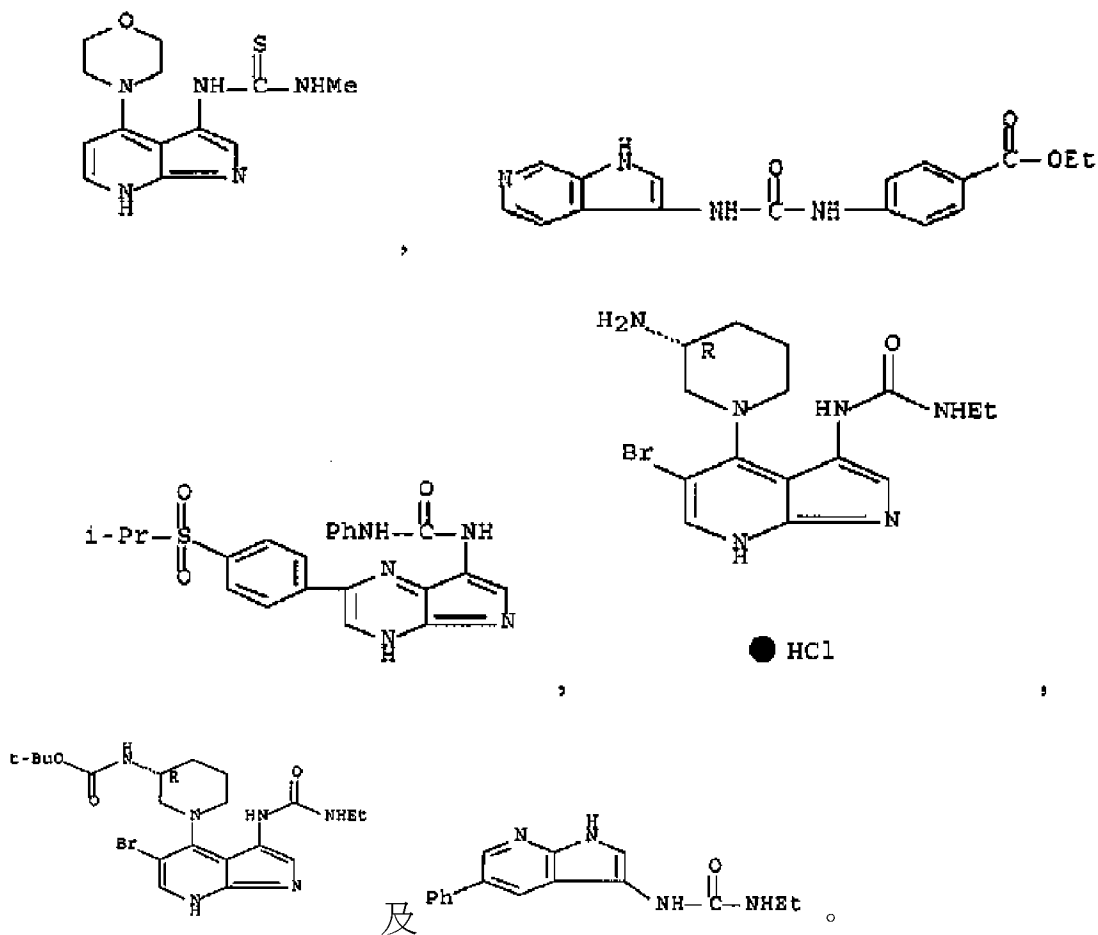
b) 包括 **Z**、**Y¹**、**Y²**、**Y³**及**Y⁴**之環係部分不飽和的；或

c) **Z**係鍵；

另一條件係當 **Q-A**係根據**(A)**來定義；**A**係在對位經C₁₋₁₀烷基(例如C₂₋₆烷基(例如C₃₋₅烷基(例如C₄烷基(例如正丁基))))單取代之C₆芳基；且包括**Z**、**Y¹**、**Y²**、**Y³**及**Y⁴**之環為芳香族時，則包括**Z**、**Y¹**、**Y²**、**Y³**及**Y⁴**之環必須經一或多個不為氫之**R¹**取代；且

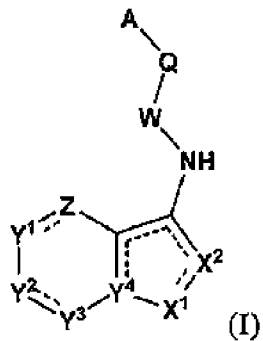
且另一條件係該化合物不選自由以下組成之群：





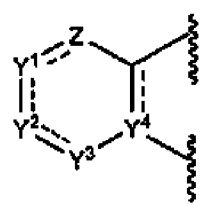
在一些實施例中，條件係當**Q-A**係根據**(A)**來定義；**A**係在對位經C₄烷基(例如正丁基)單取代之C₆芳基；且包括**Z**、**Y¹**、**Y²**、**Y³**及**Y⁴**之環為芳香族時，則包括**Z**、**Y¹**、**Y²**、**Y³**及**Y⁴**之環必須經一或多個不為氫之**R¹**取代。

【0057】在另一態樣中，本文提供式(I)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、或其N-氧化物，
其中：

以下環中 Z 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 中之一或多者



係經獨立選擇之雜原子；

Z 係選自由 CR^1 及 N 組成之群；

Y^1 、 Y^2 及 Y^3 中之每一者獨立地選自由 CR^1 及 N 組成之群；

條件係 Z 、 Y^1 、 Y^2 及 Y^3 中之一或多者係經獨立選擇之 CR^1 ；

Y^4 係 C ；

X^1 係 NH ；

X^2 係 CH ；

每一 $\equiv$ 獨立地係單鍵或雙鍵，條件係包含 Y^4 、 X^1 及 X^2 之5員環係雜芳基；且

包括 Z 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 之環為芳香族；

W 係選自由以下組成之群：

- (i) $C(=O)$ ；
- (ii) $C(=S)$ ；
- (iv) $C(=NR^d)$ ；及
- (v) $C(=NH)$ ；

$Q-A$ 係根據下文(A)或(B)來定義：

(A)

Q 係 NH 或 $N(C_{1-6}\text{烷基})$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經1至2個經獨立選擇之 R^a 取代，且

A 係：

(i) $-(Y^{A1})_n-Y^{A2}$ ，其中：

- n 係0或1；
- Y^{A1} 係 C_{1-6} 伸烷基，其視情況經1至6個 R^a 取代；且
- Y^{A2} 係：

(a) C_{3-20} 環烷基，其視情況經1至4個 R^b 取代，

(b) C_{6-20} 芳基，其視情況經1至4個 R^c 取代；

(c) 包括5至20個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及S組成之群，且其中一或多個雜芳基環碳原子視情況經1至4個經獨立選擇之 R^c 取代，或

(d) 包括3至16個環原子之雜環基，其中1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^b)、N(R^d)及O組成之群，且其中一或多個雜環基環碳原子視情況經1至4個經獨立選擇之 R^b 取代，

或

(ii) $-Z^1-Z^2-Z^3$ ，其中：

- Z^1 係 C_{1-3} 伸烷基，其視情況經1至4個 R^a 取代；
- Z^2 係-N(H)-、-N(R^d)-、-O-或-S-；且
- Z^3 係 C_{2-7} 烷基，其視情況經1至4個 R^a 取代；

或

(iii) C_{1-10} 烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之 R^a 取代，

或

(B)

Q及A一起形成：



，其中表示與W之連接點；且

E係包括3至16個環原子之環，其中除所存在之氮原子以外，0至3個其他環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R^d**)及O組成之群，且其中一或多個雜環基環碳原子視情況經1至4個經獨立選擇之**R^b**取代，

每個出現之**R^l**獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；C₁₋₆烷基，其視情況經1至2個**R^a**取代；C₂₋₆烯基；C₂₋₆炔基；C₁₋₄鹵代烷基；C₁₋₄烷氧基；C₁₋₄鹵代烷氧基；-(C₀₋₃伸烷基)-C₃₋₆環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之**R^g**取代；-(C₀₋₃伸烷基)-C₆₋₁₀芳基，其視情況經1至4個經獨立選擇之**R^g**取代；-(C₀₋₃伸烷基)-5員至10員雜芳基，其中該雜芳基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、NH、N**R^d**、O及S組成之群，其中該雜芳基視情況經1至4個經獨立選擇之**R^g**取代；-(C₀₋₃伸烷基)-5員至10員雜環基，其中該雜環基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、NH、N**R^d**、O及S組成之群，其中該雜環基視情況經1至4個經獨立選擇之**R^g**取代；-S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基)；-N**R^e****R^f**；-OH；側氧基；-S(O)₁₋₂(N**R'****R''**)；-C₁₋₄硫烷氧基；-NO₂；-C(=O)(C₁₋₄烷基)；-C(=O)O(C₁₋₄烷基)；-C(=O)OH；及-C(=O)N(**R'**)(**R''**)；

每個出現之**R^a**獨立地選自由以下組成之群：-OH；-F；-Cl；-Br；-N**R^e****R^f**；C₁₋₄烷氧基；C₁₋₄鹵代烷氧基；-C(=O)O(C₁₋₄烷基)；-C(=O)(C₁₋₄烷基)；-C(=O)OH；-CON(**R'**)(**R''**)；-S(O)₁₋₂(N**R'****R''**)；-S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基)；氰基；及C₃₋₆環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之C₁₋₄烷基取代；

每個出現之**R^b**係獨立地選自由以下組成之群：C₁₋₁₀烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之**R^a**取代；C₁₋₄鹵代烷基；-OH；側氧基；-F；-Cl；

-Br ; -NR^eR^f ; C₁₋₄ 烷氧基 ; C₁₋₄ 鹵代烷氧基 ; -C(=O)(C₁₋₄ 烷基) ; -C(=O)O(C₁₋₄ 烷基) ; -C(=O)OH ; -C(=O)N(R')(R'') ; -S(O)₁₋₂(NR'R'') ; -S(O)₁₋₂(C₁₋₄ 烷基) ; 氰基 ; (C₀₋₃ 伸烷基)-C₆₋₁₀ 芳基 , 其視情況經1至4個經獨立選擇之C₁₋₄ 烷基取代 ; 及(C₀₋₃ 伸烷基)-C₃₋₆ 環烷基 , 其視情況經1至4個經獨立選擇之C₁₋₄ 烷基取代 ;

每個出現之R^e獨立地選自由以下組成之群 :

- (i) 鹵基 ;
- (ii) 氰基 ;
- (iii) C₁₋₁₀ 烷基 , 其視情況經1至6個經獨立選擇之R^a取代 ;
- (iv) C₂₋₆ 烯基 ;
- (v) C₂₋₆ 炔基 ;
- (vi) C₁₋₄ 鹵代烷基 ;
- (vii) C₁₋₄ 烷氧基 ;
- (viii) C₁₋₄ 鹵代烷氧基 ;
- (ix) -(C₀₋₃ 伸烷基)-C₃₋₆ 環烷基 , 其視情況經1至4個經獨立選擇之C₁₋₄ 烷基取代 ;
- (x) -(C₀₋₃ 伸烷基)-雜環基 , 其中該雜環基包括3至16個環原子 , 其中1至3個環原子係雜原子 , 該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)及O組成之群 ;
- (xi) -S(O)₁₋₂(C₁₋₄ 烷基) ;
- (xii) -NR^eR^f ;
- (xiii) -OH ;
- (xiv) -S(O)₁₋₂(NR'R'') ;

(xv) $-C_{1-4}$ 硫烷氧基；

(xvi) $-NO_2$ ；

(xvii) $-C(=O)(C_{1-4}$ 烷基)；

(xviii) $-C(=O)O(C_{1-4}$ 烷基)；

(xix) $-C(=O)OH$ ；

(xx) $-C(=O)N(R')(R'')$ ；

(xxi) $-(C_{0-3}$ 伸烷基)- C_{6-10} 芳基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；及

(xxii) $-(C_{0-3}$ 伸烷基)-5員至10員雜芳基，其中該雜芳基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、NH、 NR^d 、O及S組成之群，其中該雜芳基視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；

R^d 係選自由以下組成之群： C_{1-6} 烷基； C_{3-6} 環烷基； $-C(O)(C_{1-4}$ 烷基)； $-C(O)O(C_{1-4}$ 烷基)； $-CON(R')(R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 烷基)； $-OH$ ； $-CN$ ；及 C_{1-4} 烷氧基；

每個出現之 R^e 及 R^f 獨立地選自由以下組成之群：H； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 鹵代烷基； C_{3-6} 環烷基； $-C(O)(C_{1-4}$ 烷基)； $-C(O)O(C_{1-4}$ 烷基)； $-CON(R')(R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 烷基)； $-OH$ ；及 C_{1-4} 烷氧基；或 R^e 及 R^f 與其各自所連接之氮原子一起形成包括3至8個環原子之環，其中該環包括：(a) 1至7個環碳原子，其各自經1至2個獨立地選自H及 C_{1-3} 烷基之取代基取代；及(b) 0至3個環雜原子(除與 R^e 及 R^f 連接之氮原子以外)，其各自獨立地選自由以下組成之群： $N(R^d)$ 、O及S；

每個出現之 R^g 獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基； C_{1-6} 烷基，其視情況經1至2個經獨立選擇之 R^a 取代； C_{1-4} 鹵代烷基； C_{1-6} 烷氧基，其

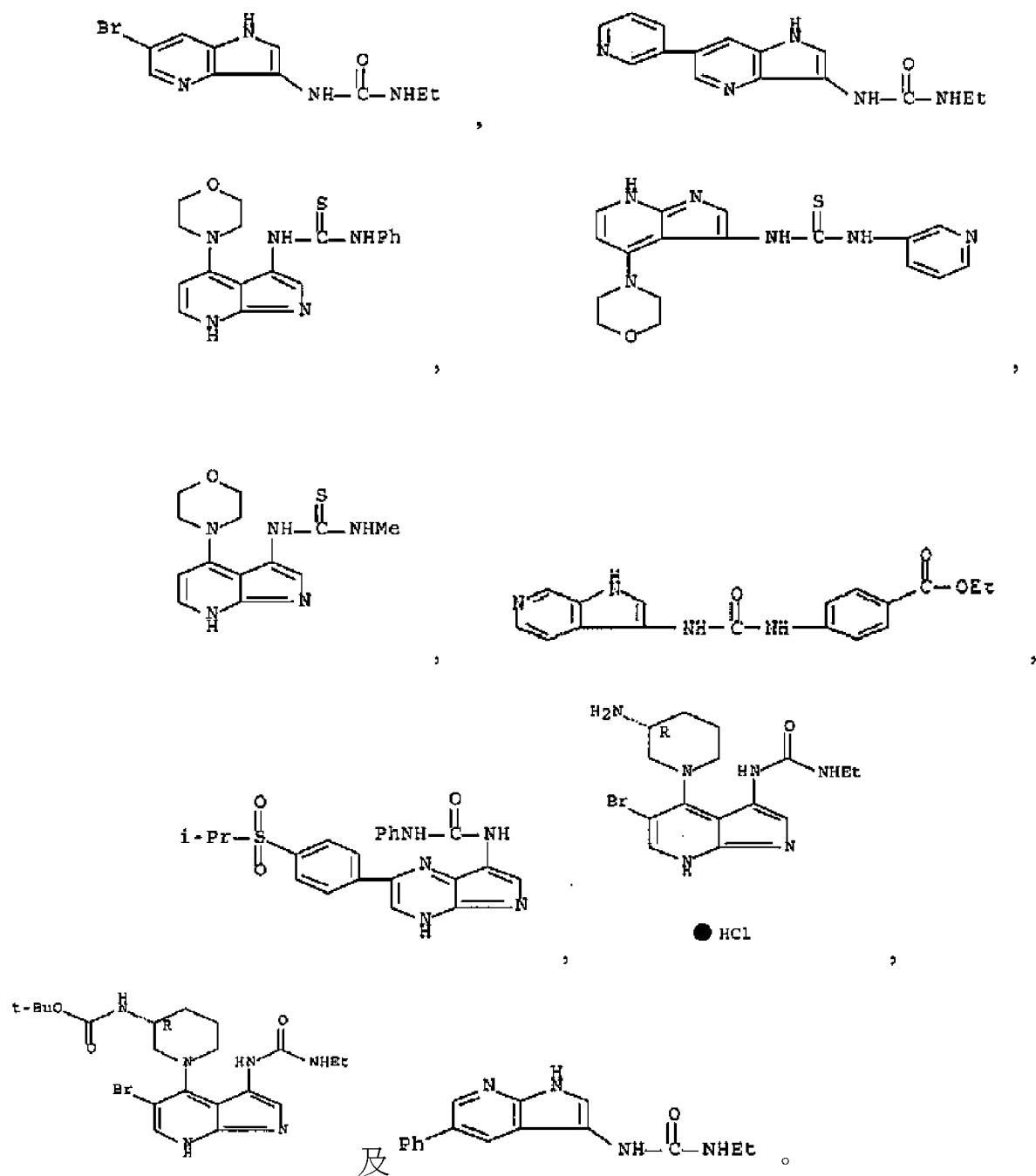
視情況經1至2個經獨立選擇之 $\mathbf{R}^a$ 取代； C_{1-4} 鹵代烷氧基； $\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)； $-\text{NR}^e\text{R}^f$ ； $-\text{OH}$ ；側氧基； $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{NR}'\text{R}'')$ ； $-\text{C}_{1-4}$ 硫烷氧基； $-\text{NO}_2$ ； $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}$ 烷基)； $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)； $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ；及 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}')(\text{R}'')$ ；

且

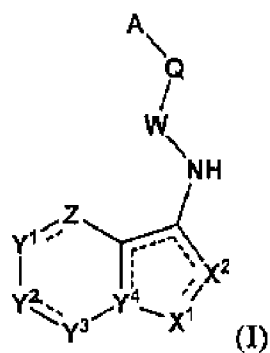
每個出現之 $\mathbf{R}'$ 及 $\mathbf{R}''$ 獨立地選自由 $\mathbf{H}$ 及 C_{1-4} 烷基組成之群；或 $\mathbf{R}'$ 及 $\mathbf{R}''$ 與其各自所連接之氮原子一起形成包括3至8個環原子之環，其中該環包括：(a) 1至7個環碳原子，其各自經1至2個獨立地選自 $\mathbf{H}$ 及 C_{1-3} 烷基之取代基取代；及(b) 0至3個環雜原子(除與 $\mathbf{R}'$ 及 $\mathbf{R}''$ 連接之氮原子以外)，其各自獨立地選自由以下組成之群： $\text{N}(\mathbf{R}^d)$ 、 O 及 S ；

條件係當 $\mathbf{Q}-\mathbf{A}$ 係根據(A)來定義； $\mathbf{A}$ 係在對位經 C_4 烷基(例如正丁基)單取代之 C_6 芳基時，則包括 $\mathbf{Z}$ 、 $\mathbf{Y}^1$ 、 $\mathbf{Y}^2$ 、 $\mathbf{Y}^3$ 及 $\mathbf{Y}^4$ 之環必須經一或多個不為氫之 $\mathbf{R}^1$ 取代；且

另一條件係該化合物不為以下中之一或多者：



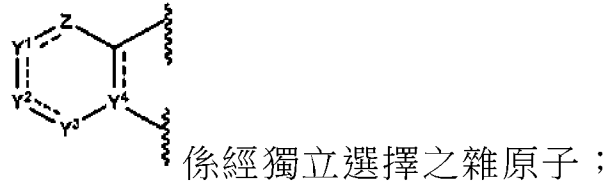
【0058】 在另一態樣中，本文提供式(I)化合物，



或其醫藥上可接受之鹽、或其N-氧化物，

其中：

以下環中Z、Y¹、Y²、Y³及Y⁴中之一或多者



Z係選自由CR¹及N組成之群；

Y¹、Y²及Y³中之每一者獨立地選自由CR¹及N組成之群；

條件係Z、Y¹、Y²及Y³中之一或多者係經獨立選擇之CR¹；

Y⁴係C；

X¹係NH；

X²係CH；

每一—獨立地係單鍵或雙鍵，條件係包含Y⁴、X¹及X²之5員環係雜芳基；且

包括Z、Y¹、Y²、Y³及Y⁴之環為芳香族；

W係選自由以下組成之群：

- (i) C(=O)；
- (ii) C(=S)；
- (iv) C(=NR^d)；及
- (v) C(=NH)；

Q-A係根據下文(A)或(B)來定義：

(A)

Q係NH或N(C₁₋₆烷基)，其中該C₁₋₆烷基視情況經1至2個經獨立選擇之R^a取代，且

A係：

(i) $-(Y^{A1})_n-Y^{A2}$ ，其中：

• **n**係0或1；

• Y^{A1} 係 C_{1-6} 伸烷基，其視情況經1至6個 R^a 取代；且

• Y^{A2} 係：

(a) C_{3-20} 環烷基，其視情況經1至4個 R^b 取代，

(b) C_{6-20} 芳基，其視情況經1至4個 R^c 取代；

(c) 包括5至20個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及S組成之群，且其中一或多個雜芳基環碳原子視情況經1至4個經獨立選擇之 R^c 取代，或

(d) 包括3至16個環原子之雜環基，其中1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^b)、N(R^d)及O組成之群，且其中一或多個雜環基環碳原子視情況經1至4個經獨立選擇之 R^b 取代，

或

(ii) $-Z^1-Z^2-Z^3$ ，其中：

• Z^1 係 C_{1-3} 伸烷基，其視情況經1至4個 R^a 取代；

• Z^2 係-N(H)-、-N(R^d)-、-O-或-S-；且

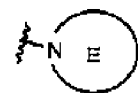
• Z^3 係 C_{2-7} 烷基，其視情況經1至4個 R^a 取代；

或

(iii) C_{1-10} 烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之 R^a 取代，或

(B)

Q及**A**一起形成：



，其中表示與**W**之連接點；且

E係包括3至16個環原子之環，其中除所存在之氮原子以外，0至3個其他環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R^d**)及O組成之群，且其中一或多個雜環基環碳原子視情況經1至4個經獨立選擇之**R^b**取代，

每個出現之**R^l**獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；C₁₋₆烷基，其視情況經1至2個**R^a**取代；C₂₋₆烯基；C₂₋₆炔基；C₁₋₄鹵代烷基；C₁₋₄烷氧基；C₁₋₄鹵代烷氧基；-(C₀₋₃伸烷基)-C₃₋₆環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之**R^g**取代；-(C₀₋₃伸烷基)-C₆₋₁₀芳基，其視情況經1至4個經獨立選擇之**R^g**取代；-(C₀₋₃伸烷基)-5員至10員雜芳基，其中該雜芳基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、NH、N**R^d**、O及S組成之群，其中該雜芳基視情況經1至4個經獨立選擇之**R^g**取代；-(C₀₋₃伸烷基)-5員至10員雜環基，其中該雜環基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、NH、N**R^d**、O及S組成之群，其中該雜環基視情況經1至4個經獨立選擇之**R^g**取代；-S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基)；-N**R^e****R^f**；-OH；側氧基；-S(O)₁₋₂(N**R[']****R^{''}**)；-C₁₋₄硫烷氧基；-NO₂；-C(=O)(C₁₋₄烷基)；-C(=O)O(C₁₋₄烷基)；-C(=O)OH；及-C(=O)N(**R[']**)(**R^{''}**)；

每個出現之**R^a**獨立地選自由以下組成之群：-OH；-F；-Cl；-Br；-N**R^e****R^f**；C₁₋₄烷氧基；C₁₋₄鹵代烷氧基；-C(=O)O(C₁₋₄烷基)；-C(=O)(C₁₋₄烷基)；-C(=O)OH；-CON(**R[']**)(**R^{''}**)；-S(O)₁₋₂(N**R[']****R^{''}**)；-S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基)；氰基；及C₃₋₆環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之C₁₋₄烷基取代；

每個出現之**R^b**係獨立地選自由以下組成之群：C₁₋₁₀烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之**R^a**取代；C₁₋₄鹵代烷基；-OH；側氧基；-F；-Cl；

-Br ; -NR^eR^f ; C₁₋₄ 烷氧基 ; C₁₋₄ 鹵代烷氧基 ; -C(=O)(C₁₋₄ 烷基) ; -C(=O)O(C₁₋₄ 烷基) ; -C(=O)OH ; -C(=O)N(R')(R'') ; -S(O)₁₋₂(NR'R'') ; -S(O)₁₋₂(C₁₋₄ 烷基) ; 氰基 ; (C₀₋₃ 伸烷基)-C₆₋₁₀ 芳基 , 其視情況經1至4個經獨立選擇之C₁₋₄ 烷基取代 ; 及(C₀₋₃ 伸烷基)-C₃₋₆ 環烷基 , 其視情況經1至4個經獨立選擇之C₁₋₄ 烷基取代 ;

每個出現之R^e獨立地選自由以下組成之群 :

(i) 鹵基 ;

(ii) 氰基 ;

(iii) C₁₋₁₀ 烷基 , 其視情況經1至6個經獨立選擇之R^a取代 ;

(iv) C₂₋₆ 烯基 ;

(v) C₂₋₆ 炔基 ;

(vi) C₁₋₄ 鹵代烷基 ;

(vii) C₁₋₄ 烷氧基 ;

(viii) C₁₋₄ 鹵代烷氧基 ;

(ix) -(C₀₋₃ 伸烷基)-C₃₋₆ 環烷基 , 其視情況經1至4個經獨立選擇之C₁₋₄ 烷基取代 ;

(x) -(C₀₋₃ 伸烷基)-雜環基 , 其中該雜環基包括3至16個環原子 , 其中1至3個環原子係雜原子 , 該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)及O組成之群 ;

(xi) -S(O)₁₋₂(C₁₋₄ 烷基) ;

(xii) -NR^eR^f ;

(xiii) -OH ;

(xiv) -S(O)₁₋₂(NR'R'') ;

(xv) $-C_{1-4}$ 硫烷基；

(xvi) $-NO_2$ ；

(xvii) $-C(=O)(C_{1-4}$ 烷基)；

(xviii) $-C(=O)O(C_{1-4}$ 烷基)；

(xix) $-C(=O)OH$ ；

(xx) $-C(=O)N(R')(R'')$ ；

(xxi) $-(C_{0-3}$ 伸烷基)- C_{6-10} 芳基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；及

(xxii) $-(C_{0-3}$ 伸烷基)-5員至10員雜芳基，其中該雜芳基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、NH、 NR^d 、O及S組成之群，其中該雜芳基視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；

R^d 係選自由以下組成之群： C_{1-6} 烷基； C_{3-6} 環烷基； $-C(O)(C_{1-4}$ 烷基)； $-C(O)O(C_{1-4}$ 烷基)； $-CON(R')(R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 烷基)； $-OH$ ； $-CN$ ；及 C_{1-4} 烷氧基；

每個出現之 R^e 及 R^f 獨立地選自由以下組成之群：H； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 鹵代烷基； C_{3-6} 環烷基； $-C(O)(C_{1-4}$ 烷基)； $-C(O)O(C_{1-4}$ 烷基)； $-CON(R')(R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 烷基)； $-OH$ ；及 C_{1-4} 烷氧基；或 R^e 及 R^f 與其各自所連接之氮原子一起形成包括3至8個環原子之環，其中該環包括：(a) 1至7個環碳原子，其各自經1至2個獨立地選自H及 C_{1-3} 烷基之取代基取代；及(b) 0至3個環雜原子(除與 R^e 及 R^f 連接之氮原子以外)，其各自獨立地選自由以下組成之群： $N(R^d)$ 、O及S；

每個出現之 R^g 獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基； C_{1-6} 烷基，其視情況經1至2個經獨立選擇之 R^a 取代； C_{1-4} 鹵代烷基； C_{1-6} 烷氧基，其

視情況經1至2個經獨立選擇之 $\mathbf{R}^a$ 取代； C_{1-4} 鹵代烷氧基； $\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)； $-\text{NR}^e\text{R}^f$ ； $-\text{OH}$ ；側氧基； $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{NR}'\text{R}'')$ ； $-\text{C}_{1-4}$ 硫烷氧基； $-\text{NO}_2$ ； $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}$ 烷基)； $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)； $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ；及 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}')(\text{R}'')$ ；

且

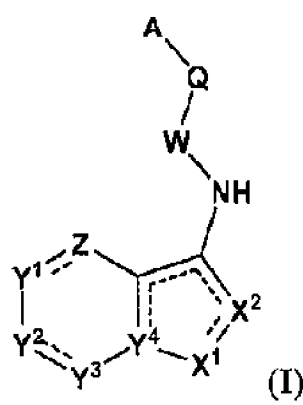
每個出現之 $\mathbf{R}'$ 及 $\mathbf{R}''$ 獨立地選自由 $\mathbf{H}$ 及 C_{1-4} 烷基組成之群；或 $\mathbf{R}'$ 及 $\mathbf{R}''$ 與其各自所連接之氮原子一起形成包括3至8個環原子之環，其中該環包括：(a) 1至7個環碳原子，其各自經1至2個獨立地選自 $\mathbf{H}$ 及 C_{1-3} 烷基之取代基取代；及(b) 0至3個環雜原子(除與 $\mathbf{R}'$ 及 $\mathbf{R}''$ 連接之氮原子以外)，其各自獨立地選自由以下組成之群： $\text{N}(\mathbf{R}^d)$ 、 O 及 S ；

條件係：

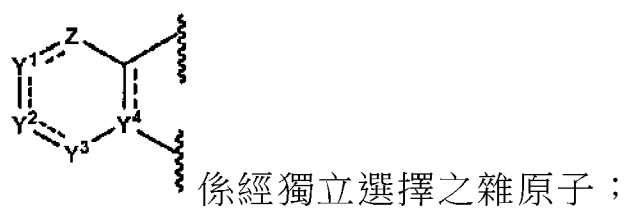
- (1) 當 $\mathbf{W}$ 係 $\text{C}(=\text{O})$ 時， $\mathbf{A}$ 不為未經取代之乙基或未經取代之苯基；
- (2) 當 $\mathbf{W}$ 係 $\text{C}(=\text{S})$ 時， $\mathbf{R}^1$ 不為嗎啉-4-基；且
- (3) 當 $\mathbf{Y}^2$ 係 N ；且 $\mathbf{Z}$ 、 $\mathbf{Y}^1$ 及 $\mathbf{Y}^3$ 中之每一者係 CH 時，則 $\mathbf{A}$ 不為在對位經 $\text{C}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}$ 烷基) (例如 $\text{C}(\text{O})_2\text{Et}$)單取代之 C_6 芳基；

條件係當 $\mathbf{Q}-\mathbf{A}$ 係根據 $(\mathbf{A})$ 來定義； $\mathbf{A}$ 係在對位經 C_4 烷基(例如正丁基)單取代之 C_6 芳基時，則包括 $\mathbf{Z}$ 、 $\mathbf{Y}^1$ 、 $\mathbf{Y}^2$ 、 $\mathbf{Y}^3$ 及 $\mathbf{Y}^4$ 之環必須經一或多個不為氫之 $\mathbf{R}^1$ 取代。

【0059】 在另一態樣中，本文提供式(I)化合物，



或其醫藥上可接受之鹽、或其N-氧化物，
其中：
以下環中Z、Y¹、Y²、Y³及Y⁴中之一或多者



係經獨立選擇之雜原子；
Z係選自由CR¹及N組成之群；
Y¹、Y²及Y³中之每一者獨立地選自由CR¹及N組成之群；
條件係Z、Y¹、Y²及Y³中之一或多者係經獨立選擇之CR¹；
Y⁴係C；
X¹係NH；
X²係CH；

每一≡獨立地係單鍵或雙鍵，條件係包含Y⁴、X¹及X²之5員環係雜芳基；且

包括Z、Y¹、Y²、Y³及Y⁴之環為芳香族；
W係選自由以下組成之群：

- (i) C(=O)；
- (ii) C(=S)；

(iv) $C(=NR^d)$ ；及

(v) $C(=NH)$ ；

Q-A係根據下文**(A)**或**(B)**來定義：

(A)

Q係NH或N(C₁₋₆烷基)，其中該C₁₋₆烷基視情況經1至2個經獨立選擇之**R^a**取代，且

A係：

(i) $-(Y^{A1})_n-Y^{A2}$ ，其中：

- **n**係0或1；

- **Y^{A1}**係C₁₋₆伸烷基，其視情況經1至6個**R^a**取代；且

- **Y^{A2}**係：

(a) C₃₋₂₀環烷基，其視情況經1至4個**R^b**取代，

(b) C₆芳基，其經1至4個獨立之**R^c**取代，其中出現之1個**R^c**係**R^{c'}**；

(c) C₇₋₂₀芳基，其視情況經1至4個**R^c**取代；

(d) 包括5至6個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R^d**)、O及S組成之群，且其中一或多個雜芳基環碳原子經1至4個經獨立選擇之**R^c**取代，

(e) 包括7至20個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R^d**)、O及S組成之群，且其中一或多個雜芳基環碳原子視情況經1至4個經獨立選擇之**R^c**取代；或

(f) 包括3至16個環原子之雜環基，其中1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R^b**)、N(**R^d**)及O組成之群，且其中一或多個雜環基環碳原子視情況經1至4個經獨立選擇之**R^b**取代，

或

(ii) $-Z^1-Z^2-Z^3$ ，其中：

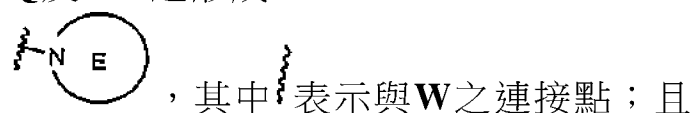
- Z^1 係 C_{1-3} 伸烷基，其視情況經1至4個 R^a 取代；
- Z^2 係 $-N(H)-$ 、 $-N(R^d)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；且
- Z^3 係 C_{2-7} 烷基，其視情況經1至4個 R^a 取代；

或

(iii) C_{3-10} 烷基(例如 C_{5-10} 、 C_{6-10} 或 C_{7-10} 烷基)，其視情況經1至6個經獨立選擇之 R^a 取代，或

(B)

Q及A一起形成：



E係包括3至16個環原子之環，其中除所存在之氮原子以外，0至3個其他環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)及O組成之群，且其中一或多個雜環基環碳原子視情況經1至4個經獨立選擇之 R^b 取代，

每個出現之 R^1 獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基； C_{1-6} 烷基，其視情況經1至2個 R^a 取代； C_{2-6} 烯基； C_{2-6} 炔基； C_{1-4} 鹵代烷基； C_{1-4} 烷氧基； C_{1-4} 鹵代烷氧基； $-(C_{0-3}$ 伸烷基)- C_{3-6} 環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代； $-(C_{0-3}$ 伸烷基)- C_{6-10} 芳基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代； $-(C_{0-3}$ 伸烷基)-5員至10員雜芳基，其中該雜芳基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、NH、 NR^d 、O及S組成之群，其中該雜芳基視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代； $-(C_{0-3}$ 伸烷基)-5員至10員雜環基，其中該雜環基之1至3個環原子係雜原子，該等

雜原子各自獨立地選自由N、NH、 NR^d 、O及S組成之群，其中該雜環基視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代； $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ； $-\text{NR}^e\text{R}^f$ ； $-\text{OH}$ ；側氧基； $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{NR}'\text{R}'')$ ； $-\text{C}_{1-4}$ 硫烷氧基； $-\text{NO}_2$ ； $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ； $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ； $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ；及 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}')(\text{R}'')$ ；

每個出現之 R^a 獨立地選自由以下組成之群： $-\text{OH}$ ； $-\text{F}$ ； $-\text{Cl}$ ； $-\text{Br}$ ； $-\text{NR}^e\text{R}^f$ ； C_{1-4} 烷氧基； C_{1-4} 鹵代烷氧基； $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ； $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ； $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ； $-\text{CON}(\text{R}')(\text{R}'')$ ； $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{NR}'\text{R}'')$ ； $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ；氰基；及 C_{3-6} 環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；

每個出現之 R^b 係獨立地選自由以下組成之群： C_{1-10} 烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之 R^a 取代； C_{1-4} 鹵代烷基； $-\text{OH}$ ；側氧基； $-\text{F}$ ； $-\text{Cl}$ ； $-\text{Br}$ ； $-\text{NR}^e\text{R}^f$ ； C_{1-4} 烷氧基； C_{1-4} 鹵代烷氧基； $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ； $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ； $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ； $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}')(\text{R}'')$ ； $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{NR}'\text{R}'')$ ； $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ；氰基； $(\text{C}_{0-3}\text{伸烷基})-\text{C}_{6-10}$ 芳基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；及 $(\text{C}_{0-3}\text{伸烷基})-\text{C}_{3-6}$ 環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；

每個出現之 R^c 獨立地選自由以下組成之群：

- (i) 鹵基；
- (ii) 氰基；
- (iii) C_{1-10} 烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之 R^a 取代；
- (iv) C_{2-6} 烯基；
- (v) C_{2-6} 炔基；
- (vi) C_{1-4} 鹵代烷基；

(vii) C_{1-4} 烷基；

(viii) C_{1-4} 鹵代烷基；

(ix) $-(C_{0-3}$ 伸烷基)- C_{3-6} 環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；

(x) $-(C_{0-3}$ 伸烷基)-雜環基，其中該雜環基包括3至16個環原子，其中1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)及O組成之群；

(xi) $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 烷基)；

(xii) $-NR^eR^f$ ；

(xiii) $-OH$ ；

(xiv) $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ ；

(xv) $-C_{1-4}$ 硫烷基；

(xvi) $-NO_2$ ；

(xvii) $-C(=O)(C_{1-4}$ 烷基)；

(xviii) $-C(=O)O(C_{1-4}$ 烷基)；

(xix) $-C(=O)OH$ ；

(xx) $-C(=O)N(R')(R'')$ ；及

(xxi) $-(C_{0-3}$ 伸烷基)- C_{6-10} 芳基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；及

(xxii) $-(C_{0-3}$ 伸烷基)-5員至10員雜芳基，其中該雜芳基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、NH、 NR^d 、O及S組成之群，其中該雜芳基視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；

R^c 獨立地選自由以下組成之群：

- (i) 鹵基；
- (ii) 氰基；
- (iii) C₁₋₁₀烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之R^a取代；
- (iv) C₂₋₆烯基；
- (v) C₂₋₆炔基；
- (vi) C₁₋₄鹵代烷基；
- (vii) C₁₋₄烷氧基；
- (viii) C₁₋₄鹵代烷氧基；
- (ix) -(C₀₋₃伸烷基)-C₃₋₆環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之C₁₋₄烷基取代；
- (x) -(C₀₋₃伸烷基)-雜環基，其中該雜環基包括3至16個環原子，其中1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)及O組成之群；
- (xi) -S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基)；
- (xii) -NR^eR^f；
- (xiii) -OH；
- (xiv) -S(O)₁₋₂(NR'R'')；
- (xv) -C₁₋₄硫烷氧基；
- (xvi) -NO₂；
- (xvii) -C(=O)(C₁₋₄烷基)；
- (xviii) -C(=O)OMe或-C(=O)O(C₃₋₄烷基)；
- (xix) -C(=O)OH；
- (xx) -C(=O)N(R')(R'')；及

(xxi) $-(C_{0-3}\text{伸烷基})-C_{6-10}\text{芳基}$ ，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；及

(xxii) $-(C_{0-3}\text{伸烷基})-5\text{員至}10\text{員雜芳基}$ ，其中該雜芳基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自N、NH、 NR^d 、O及S，其中該雜芳基視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；

R^d 係選自由以下組成之群： C_{1-6} 烷基； C_{3-6} 環烷基； $-C(O)(C_{1-4}\text{烷基})$ ； $-C(O)O(C_{1-4}\text{烷基})$ ； $-CON(R')(R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}\text{烷基})$ ； $-OH$ ； $-CN$ ；及 C_{1-4} 烷氧基；

每個出現之 R^e 及 R^f 獨立地選自由以下組成之群： H ； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 鹵代烷基； C_{3-6} 環烷基； $-C(O)(C_{1-4}\text{烷基})$ ； $-C(O)O(C_{1-4}\text{烷基})$ ； $-CON(R')(R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}\text{烷基})$ ； $-OH$ ；及 C_{1-4} 烷氧基；或 R^e 及 R^f 與其各自所連接之氮原子一起形成包括3至8個環原子之環，其中該環包括：**(a)** 1至7個環碳原子，其各自經1至2個獨立地選自H及 C_{1-3} 烷基之取代基取代；及**(b)** 0至3個環雜原子(除與 R^e 及 R^f 連接之氮原子以外)，其各自獨立地選自由以下組成之群： $N(R^d)$ 、O及S；

每個出現之 R^g 獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基； C_{1-6} 烷基，其視情況經1至2個經獨立選擇之 R^a 取代； C_{1-4} 鹵代烷基； C_{1-6} 烷氧基，其視情況經1至2個經獨立選擇之 R^a 取代； C_{1-4} 鹵代烷氧基； $S(O)_{1-2}(C_{1-4}\text{烷基})$ ； $-NR^eR^f$ ； $-OH$ ；側氧基； $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ ； $-C_{1-4}$ 硫烷氧基； $-NO_2$ ； $-C(=O)(C_{1-4}\text{烷基})$ ； $-C(=O)O(C_{1-4}\text{烷基})$ ； $-C(=O)OH$ ；及 $-C(=O)N(R')(R'')$ ；

且

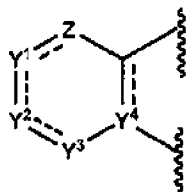
每個出現之 R' 及 R'' 獨立地選自由H及 C_{1-4} 烷基組成之群；或 R' 及 R''

與其各自所連接之氮原子一起形成包括3至8個環原子之環，其中該環包括：(a) 1至7個環碳原子，其各自經1至2個獨立地選自H及C₁₋₃烷基之取代基取代；及(b) 0至3個環雜原子(除與R'及R''連接之氮原子以外)，其各自獨立地選自由以下組成之群：N(R^d)、O及S，

條件係當Q-A係根據(A)來定義；A係在對位經C₄烷基(例如正丁基)單取代之C₆芳基時，則包括Z、Y¹、Y²、Y³及Y⁴之環必須經一或多個不為氫之R¹取代。

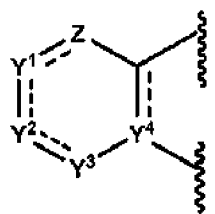
【0060】 實施例可包括下文及/或申請專利範圍中所描述特徵中之任一或多者。

在一些實施例中，以下環中Z、Y¹、Y²、Y³及Y⁴中之一或多者



係經獨立選擇之雜原子。

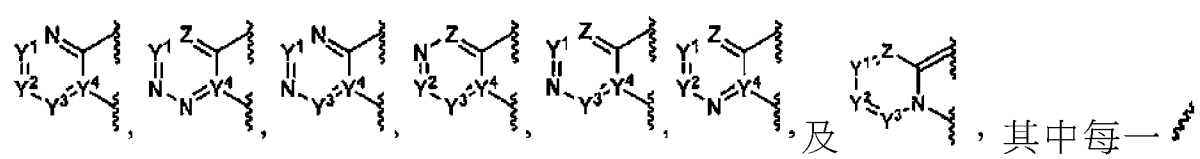
在一些實施例中，包括Z、Y¹、Y²、Y³及Y⁴之環：



為芳香族。

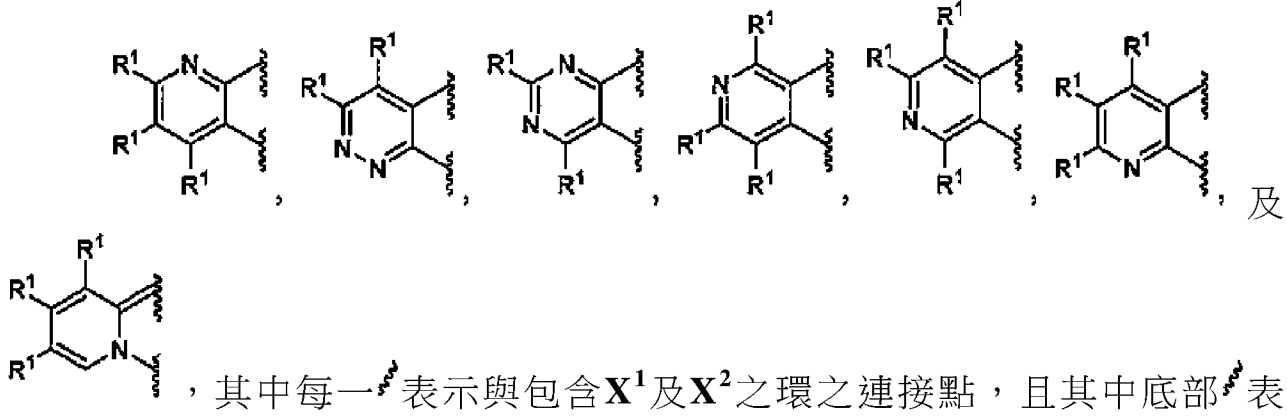
在某些實施例中，Z不為鍵。

在某些該等實施例中，Z、Y¹、Y²、Y³及Y⁴中之1至2者獨立地係N。舉例而言，包括Z、Y¹、Y²、Y³及Y⁴之環係選自：



表示與包含 X^1 及 X^2 之環之連接點，且其中底部表示與 X^1 之連接點。

舉例而言，包含 Z 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 之環係選自：



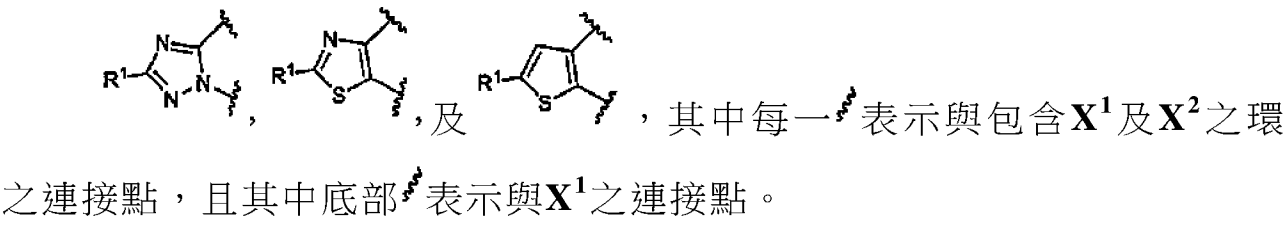
在其他實施例中， Z 係鍵。

在某些該等實施例中， Y^2 係 CR^1 。

在某些該等實施例中， Y^1 及 Y^3 中之1至2者不為 CR^1 。

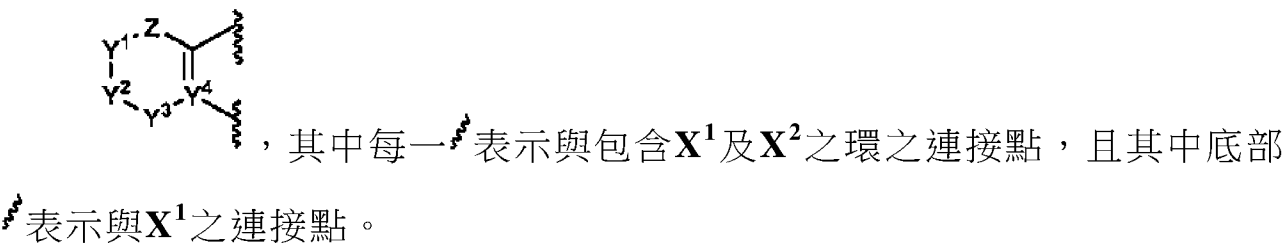
在某些該等實施例中， Y^1 及 Y^3 中之1至2者獨立地選自N、 CR^1 及S。

舉例而言，包括 Z 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 之環係選自：



在一些實施例中，包括 Z 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 之環係部分不飽和的。

在某些該等實施例中，包括 Z 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 之環係：

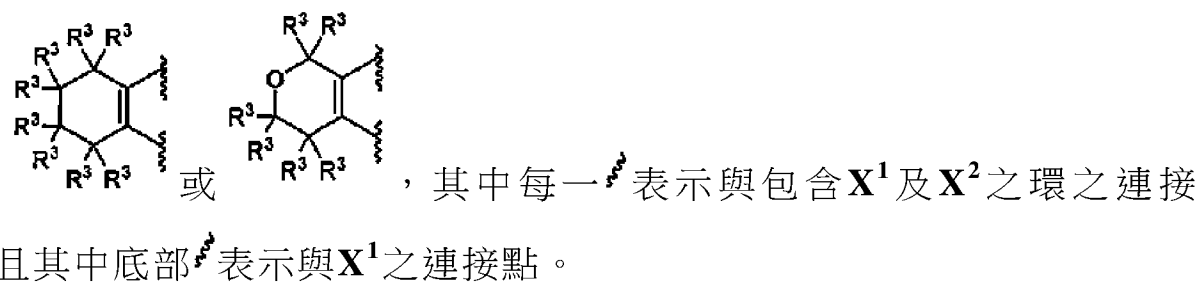


在其他該等實施例中， Z 不為單鍵。

在某些實施例中， Y^4 係C。

在某些實施例中，**Z**、**Y**¹、**Y**²及**Y**³中之一者不為**C(R**³**)**₂。

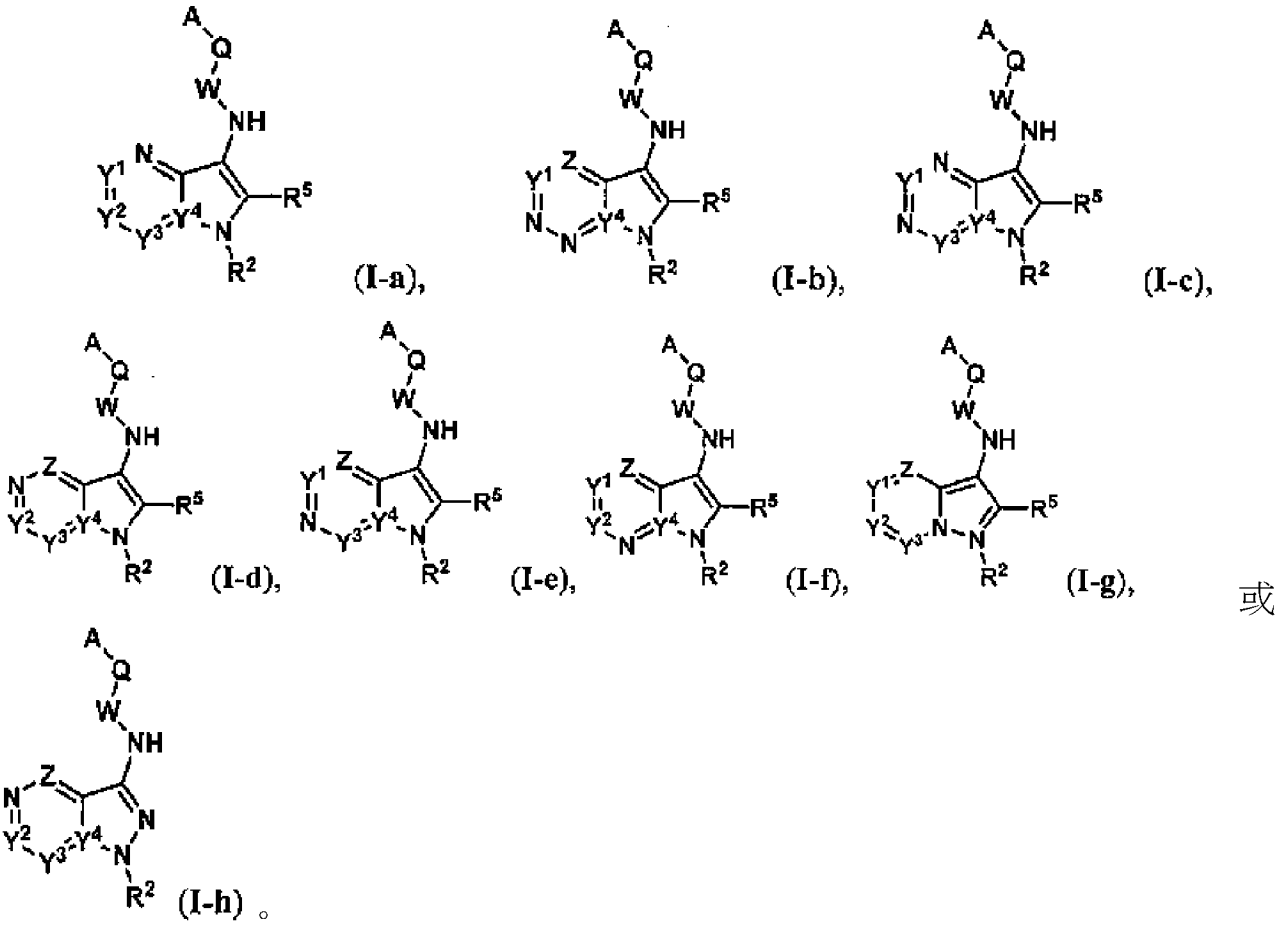
舉例而言，包含**Z**、**Y**¹、**Y**²、**Y**³及**Y**⁴之環係：



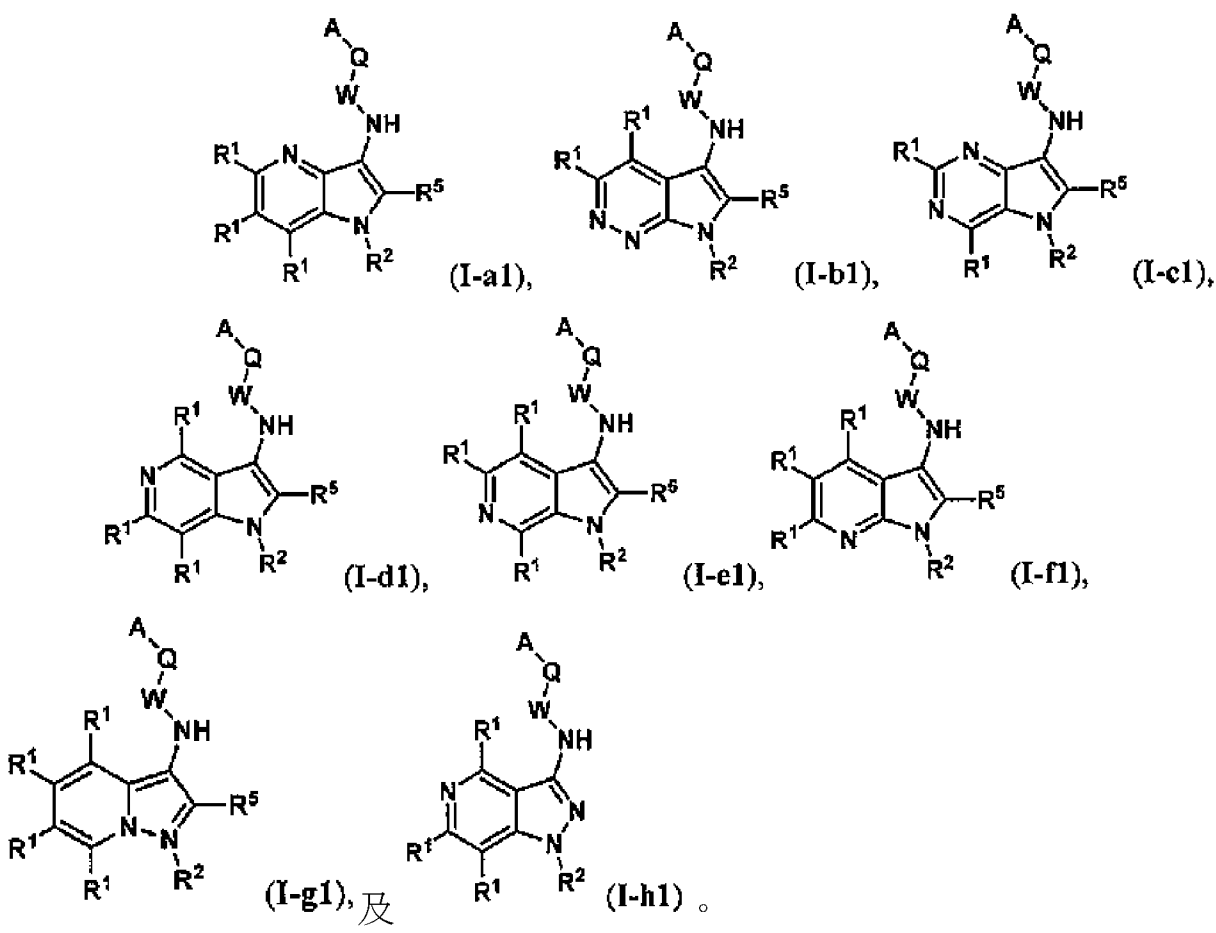
在一些實施例中，**X**²係**N**或**CR**⁵ (例如**X**²係**CR**⁵)。

在一些實施例中，**X**¹係選自**N**及**NR**² (例如**R**²係**H**)。

在某些實施例中，化合物具有式：

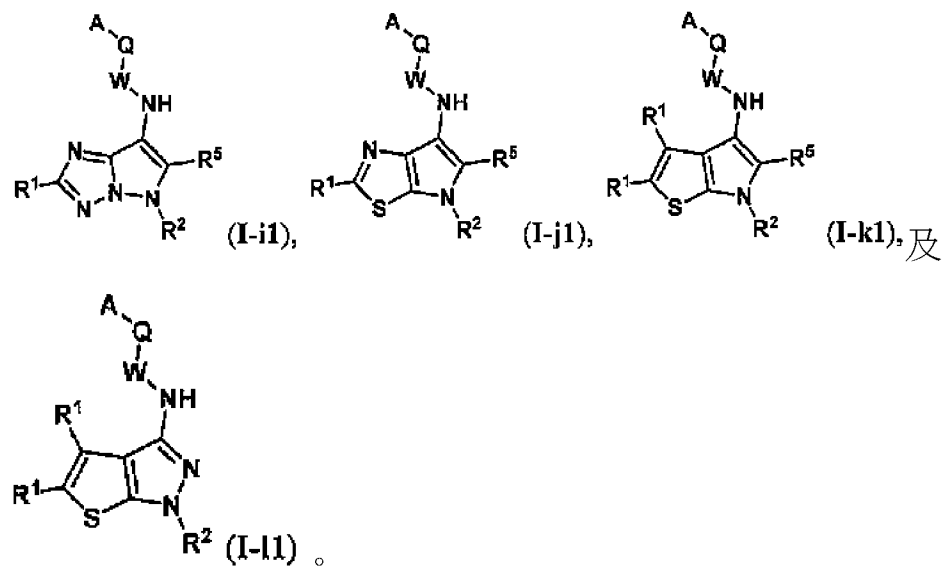


舉例而言，化合物可具有式：

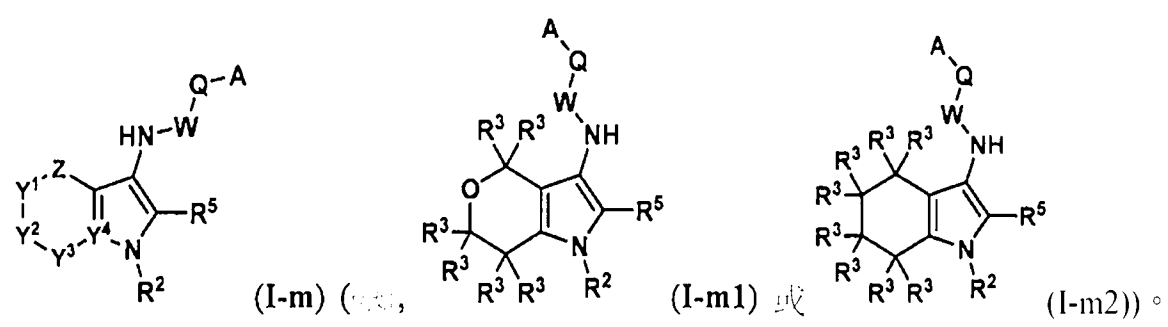


在某些實施例中，化合物具有式(I-a1)；或化合物具有式(I-b1)；或化合物具有式(I-c1)；或化合物具有式(I-d1)；或化合物具有式(I-e1)；或化合物具有式(I-f1)；或化合物具有式(I-g1)；化合物具有式(I-h1)。

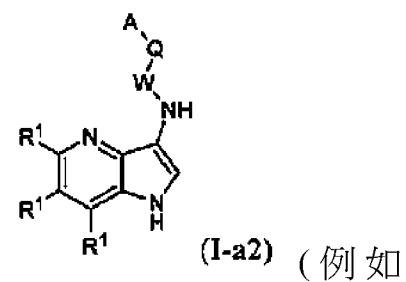
在某些實施例中，化合物具有式：



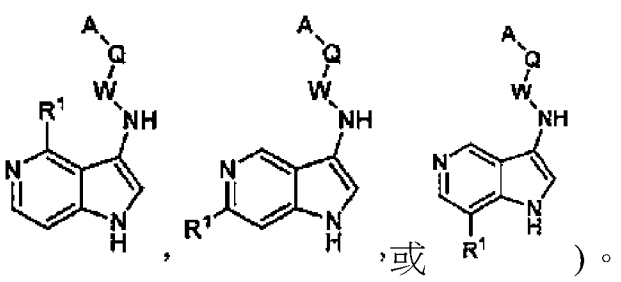
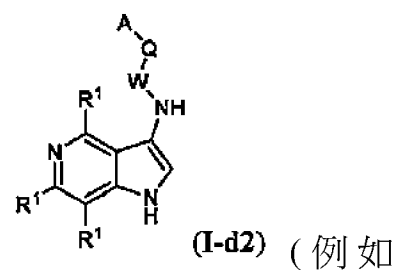
在某些實施例中，化合物具有式：



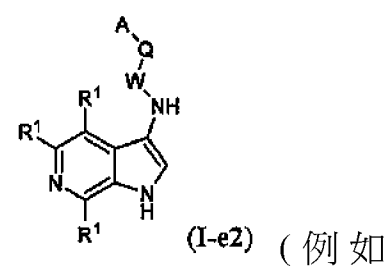
在一些實施例中，化合物具有式(I-a2)：

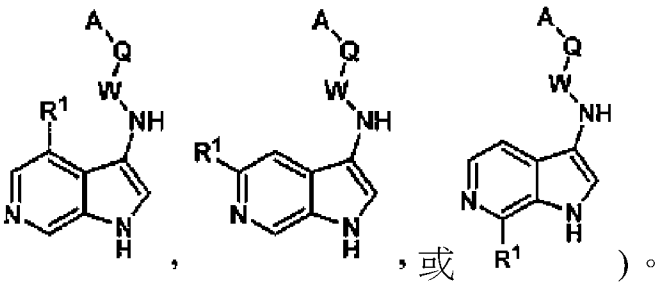


在一些實施例中，化合物具有式(I-d2)：

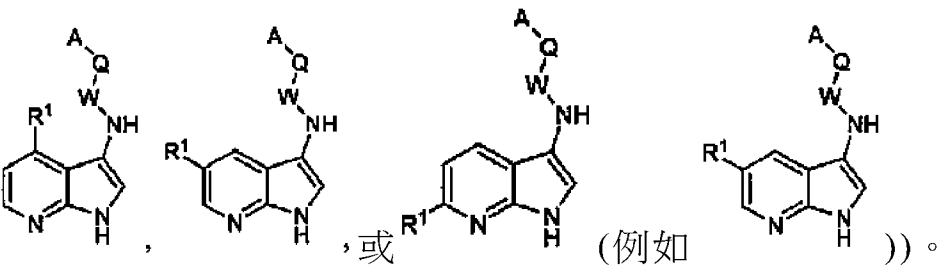
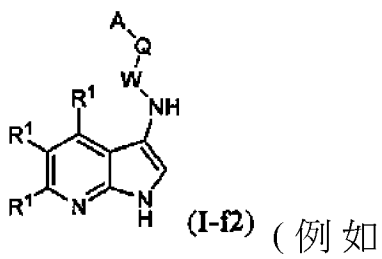


在一些實施例中，化合物具有式(I-e2)：

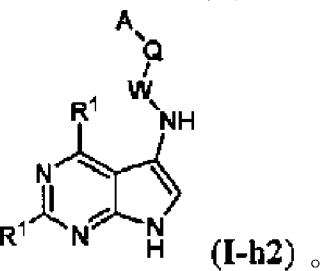
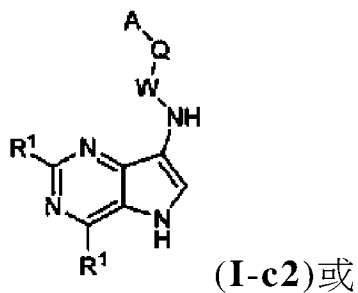




在一些實施例中，化合物具有式 (I-f2)：



在一些實施例中，化合物具有式 (I-c2) 或 (I-i2)：



在一些實施例中，**R¹**獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；C₁₋₆烷基，其視情況經1至2個**R^a**取代；C₁₋₄鹵代烷基；C₁₋₄烷氧基；C₁₋₄鹵代烷氧基；OH；-S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基)；-S(O)₁₋₂(NR'R'')；-C₁₋₄硫烷氧基；-NO₂；-C(=O)(C₁₋₄烷基)；-C(=O)O(C₁₋₄烷基)；-C(=O)OH；及 -C(=O)N(R')(R'')。

在某些實施例中，出現之一個或多個**R¹**獨立地係H。

在某些實施例中，其餘每個出現之 R^1 係如技術方案32中所定義(例如不為H)。舉例而言，其餘每個出現之 R^1 係選自：甲基、 $C(O)NHMe$ 、 CF_3 、羥基- C_{1-6} 烷基(例如1-羥基-乙-1-基)及甲氧基。

在一些實施例中，每一 R^1 獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基； C_{1-6} 烷基，其視情況經1至2個 R^a 取代； C_{1-4} 鹵代烷基； C_{2-6} 烯基(例如乙烯基)； C_{2-6} 炔基(例如乙炔基)； C_{1-4} 烷氧基； C_{1-4} 鹵代烷氧基；OH；- $S(O)_{1-2}(C_{1-4} \text{ 烷基})$ ；- $S(O)_{1-2}(NR'R'')$ ；- C_{1-4} 硫烷氧基；- NO_2 ；- $C(=O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ ；- $C(=O)O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ ；- $C(=O)OH$ ；- $C(=O)N(R')(R'')$ ；-(C_{0-3} 伸烷基)- C_{3-6} 環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代；-(C_{0-3} 伸烷基)- C_{6-10} 芳基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代；-(C_{0-3} 伸烷基)-5員至10員雜芳基，其中該雜芳基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自N、NH、 NR^d 、O及S，其中該雜芳基視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代；及-(C_{0-3} 伸烷基)-5員至10員雜環基，其中該雜環基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、NH、 NR^d 、O及S組成之群，其中該雜環基視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代。

在某些實施例中，出現之1至2個(如：1個) R^1 不為H。

在某些實施例中，出現之1至2個(如：1個) R^1 獨立地選自由以下組成之群：鹵基(例如F)、氰基、 C_{1-3} 烷基(例如甲基)、 C_{1-3} 鹵代烷基、- $C(=O)N(R')(R'')$ 、羥基- C_{1-6} 烷基(例如1-羥基-乙-1-基)及甲氧基(例如，出現之1個 R^1 獨立地係鹵基)。

在某些該等實施例中，出現之1至2個(如：1個) R^1 獨立地係鹵基(例如F)。

在某些實施例中，出現之1個 R^1 係 C_{1-6} 烷基，其視情況經1至2個 R^a 取代。在某些該等實施例中，出現之1個 R^1 係 C_{1-6} 烷基(例如甲基或乙基)。

在某些實施例中，出現之1個 R^1 係 C_{2-6} 烯基(例如乙烯基)。

在某些實施例中，出現之1個 R^1 係 C_{2-6} 炔基(例如乙炔基)。

在某些實施例中，出現之1個 R^1 係 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基)。

在某些實施例中，出現之1個 R^1 係氰基。

在某些實施例中，出現之1個 R^1 係選自由以下組成之群：

- C_{3-6} 環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代；
- C_{6-10} 芳基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代(例如苯基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代)；

- 5員至10員雜芳基(例如5員或6員雜芳基)，其中該雜芳基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、NH、 NR^d 、O及S組成之群，其中該雜芳基視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代(例如嘧啶基、吡啶基、吡唑基及噻吩基(例如吡唑基)，其各自視情況經1至3個經獨立選擇之 R^g 取代)；及

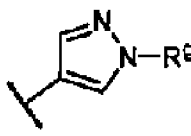
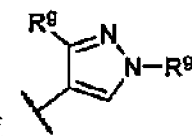
- 5員至10員雜環基，其中該雜環基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、NH、 NR^d 、O及S組成之群，其中該雜環基視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代(例如四氫吡啶基或四氫吡喃基，其各自視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代)。

在某些該等實施例中，出現之1個 R^1 獨立地係 C_{6-10} 芳基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代。

在某些實施例中，出現之1個 R^1 獨立地係苯基，其視情況經1至4個(例如1至3個)經獨立選擇之 R^g 取代。

在某些實施例中，出現之1個 R^1 獨立地係5員至10員雜芳基，其中該雜芳基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、NH、 NR^d 、O及S組成之群，其中該雜芳基視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代。

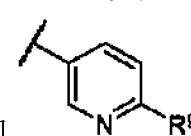
在某些該等實施例中，出現之1個 R^1 獨立地係5員雜芳基，其中該雜芳基之1至3個(例如1個或2至3個)環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、NH、 NR^d 、O及S組成之群，其中該雜芳基視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代。

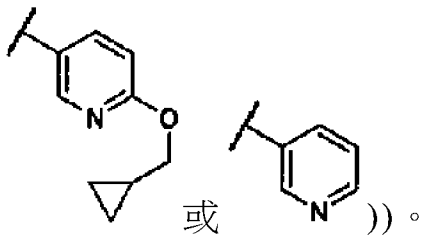
作為該等實施例之非限制性實例， R^1 係吡唑基，其視情況經1至3個經獨立選擇之 R^g 取代(例如  或 )。

作為另一非限制性實例， R^1 係噻唑基，其視情況經1至2個經獨立選擇之 R^g 取代。

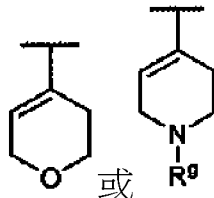
作為另一非限制性實例， R^1 係噻吩基，其視情況經1至2個經獨立選擇之 R^g 取代。

在某些實施例中，出現之1個 R^1 獨立地係6員雜芳基，其中該雜芳基之1至2個環原子係環氮原子，其中該雜芳基視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代。

在某些該等實施例中，出現之1個 R^1 係吡啶基或嘧啶基，其各自視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代(例如3-吡啶基(例如  (例如



在某些實施例中，出現之1個 R^1 係5員至10員雜環基，其中該雜環基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、NH、 NR^d 、O及S組成之群，其中該雜環基視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代(例如四氫吡啶基或四氫吡喃基(例如



或 R^g)，其各自視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代))。

在某些實施例中，出現之1個 R^1 係視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代之 C_{3-6} 環烷基(例如視情況經1至2個經獨立選擇之 R^g 取代之 C_6 環烷基(例如環己基或環己烯基))。

在前述實施例中之一或多者中，每一 R^g 獨立地選自由以下組成之群： NR^eR^f (例如 NH_2 、4-甲基六氫吡嗪-1-基、嗎啉-4-基)、 C_{1-4} 烷基(例如甲基、乙基或異丙基)、 C_{1-4} 鹵代烷基(例如 CF_3)、經 R^a 取代之 C_{1-4} 烷基(例如經OH、 NR^eR^f 或 $C(O)OC_{1-4}$ 烷基取代之 C_{1-4} 烷基)、視情況經 R^a 取代之 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基或 $-OCH_2-$ 環丙基)、 $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ (例如 $S(O)_2NMe_2$ 或 $S(O)_2NH_2$)及 $-S(O)_{1-2}(C_{1-4} \text{ 烷基})$ (例如 $S(O)_2Me$)。

在一些實施例中，每一 R^2 獨立地選自：

- (i) C_{1-6} 烷基，其視情況經1至2個經獨立選擇之 R^a 取代；
- (ii) C_{3-6} 環烷基；
- (iii) 包括3至10個環原子之雜環基，其中1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、 $N(R^d)$ 及O組成之群；及
- (xi) H。

在某些實施例中，每一 R^2 獨立地選自：

- (i) C_{1-6} 烷基，其視情況經1至2個經獨立選擇之 R^a 取代；及

(xi) H (例如每一 R^2 獨立地係H)。

在一些實施例中，每一 R^3 獨立地選自H； C_{1-6} 烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之 R^a 取代； C_{1-4} 鹵代烷基；-OH；-F；-Cl；-Br； C_{1-4} 烷氧基； C_{1-4} 鹵代烷氧基；-C(=O)(C_{1-4} 烷基)；-C(=O)O(C_{1-4} 烷基)；-C(=O)OH；-C(=O)N(R')(R'')；-S(O)₁₋₂($NR'R''$)；-S(O)₁₋₂(C_{1-4} 烷基)；及氰基；或同一碳上之兩個 R^3 組合以形成側氧基；

在某些實施例中，每一 R^3 獨立地選自H； C_{1-6} 烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之 R^a 取代；及 C_{1-4} 鹵代烷基；或同一碳上之兩個 R^3 組合以形成側氧基。

在某些實施例中，每一 R^3 獨立地選自H； C_{1-6} 烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之 R^a 取代；及 C_{1-4} 鹵代烷基。

在某些實施例中，每一 R^3 係H。

在一些實施例中，每一 R^5 獨立地選自H、側氧基及羥基。

在一些實施例中，每一 R^5 係H或 C_{1-3} 烷基(例如 R^5 係H)。

在一些實施例中，W係選自由以下組成之群：

(i) C(=O)；

(ii) C(=S)；

(iii) S(O)₁₋₂；

(iv) C(=NR^d)；

(v) C(=NH)；及

(vi) C(=C-NO₂)。

在某些實施例中，W係C(=O)。

在某些實施例中，W係S(O)₂。

在某些實施例中，**W**係 $C(=NR^d)$ 。在某些該等實施例中，**W**係 $C(=N-CN)$ 。

在一些實施例中，**Q**及**A**係根據**(A)**來定義。

在某些實施例中，**Q**係NH。

在某些實施例中，**Q**係 $N(C_{1-3}\text{烷基})$ 。

在某些實施例中，**A**係 $-(Y^{A1})_n-Y^{A2}$ 。

在某些實施例中，**n**係0。

在某些實施例中，**n**係1。在某些該等實施例中，**Y^{A1}**係 C_{1-3} 伸烷基(例如**Y**係 CH_2 或 CH_2CH_2)。在某些其他實施例中，**Y^{A1}**係經**R^a**取代之 C_{1-3} 伸烷基(例如 CHR^aCH_2 (例如 $CH(C(=O)NHMe)CH_2$))。

在某些前述實施例中，**Y^{A2}**係 C_{6-20} 芳基，其視情況經1至4個**R^c**取代。

舉例而言，**Y^{A2}**可係 C_{6-10} 芳基，其視情況經1至3個**R^c**取代；例如，**Y^{A2}**可係苯基，其視情況經1至3個**R^c**取代。在某些實施例中，**Y^{A2}**係經1個**R^c** (例如在對位)取代之苯基。

作為另一實例，**Y^{A2}**可係萘基，其視情況經1至3個**R^c**取代。

作為另一實例，**Y^{A2}**係四氫-萘基，其視情況經1至3個**R^c**取代。

在某些實施例中，**Y^{A2}**係 C_6 芳基，其經1至4個獨立之**R^c**取代。

在某些該等實施例中，**Y^{A2}**係 C_6 芳基，其經1至3個獨立之**R^c**取代，其中出現之1個**R^c**係**R^{c'}**。

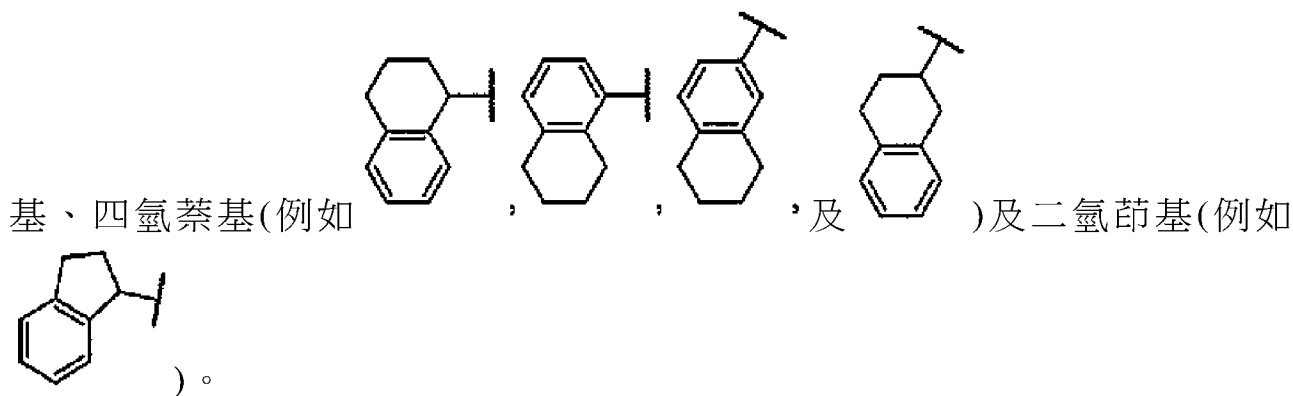
在某些實施例中，**Y^{A2}**係經1至3個經獨立選擇之**R^c**取代之苯基(例如經1個**R^c**取代之苯基；或經1個**R^{c'}**取代之苯基)，其中出現之1個**R^c**係在對位之**R^{c'}**。

在某些實施例中，**Y^{A2}**係經1至3個經獨立選擇之**R^c**取代之苯基(例如

經1個 R^c 取代之苯基；或經1個 $R^{c'}$ 取代之苯基)，其中出現之1個 R^c 係在間位之 $R^{c'}$ 。

在某些實施例中， Y^{A2} 係 C_{7-20} 芳基，其視情況經1至4個 R^c 取代。

作為前述實施例之非限制性實例， Y^{A2} 係選自由以下組成之群：萘



在其他前述實施例中， Y^{A2} 係包括5至20個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及S組成之群，且其中一或多個雜芳基環碳原子視情況經1至4個經獨立選擇之 R^c 取代。

舉例而言， Y^{A2} 可係包括5至10個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及S組成之群，且其中一或多個雜芳基環碳原子視情況經1至4個(例如1至3個)經獨立選擇之 R^c 取代。

在某些實施例中， Y^{A2} 係包括5至10個環原子之雜芳基，其中1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)及N(R^d)組成之群，且其中一或多個雜芳基環碳原子視情況經1至3個經獨立選擇之 R^c 取代。

在某些實施例中， Y^{A2} 係包括5至10個環原子之雜芳基，其中1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)及N(R^d)組成之

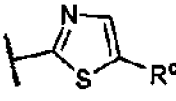
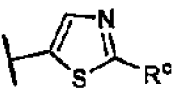
群，且其中一或多個雜芳基環碳原子視情況經1至2個經獨立選擇之 R^c 取代。

在某些實施例中， Y^{A2} 係包括6至10個環原子之雜芳基，其中1至2個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)及N(R^d)組成之群，且其中一或多個雜芳基環碳原子視情況經1至2個經獨立選擇之 R^c 取代。

舉例而言， Y^{A2} 係喹啉基或四氫喹啉基，其視情況經1至2個經獨立選擇之 R^c 取代(例如未經取代之喹啉基或四氫喹啉基)。

在某些實施例中， Y^{A2} 係包括5至6個環原子之雜芳基，其中1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及S組成之群，且其中一或多個雜芳基環碳原子經1至3個經獨立選擇之 R^c 取代。

在某些該等實施例中， Y^{A2} 係包括5個環原子之雜芳基，其中1至3個(例如1至2個)環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及S組成之群，且其中一或多個雜芳基環碳原子經1至2個經獨立選擇之 R^c 取代。

作為前述實施例之非限制性實例， Y^{A2} 係經1至2個經獨立選擇之 R^c 取代之噻唑基或吡唑基(例如噻唑基，例如  或 )。

在某些實施例中， Y^{A2} 係包括6個環原子之雜芳基(例如吡啶基或嘧啶基)，其中1至2個環原子係環氮原子，且其中一或多個雜芳基環碳原子經1至3個經獨立選擇之 R^c 取代。

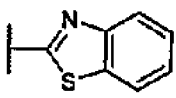
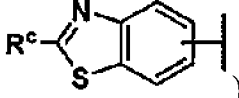
在某些該等實施例中，出現之1個 R^c 相對於與 Y^{A1} 之連接點為對位。

在某些實施例中(當 Y^{A2} 係包括6個環原子之雜芳基(例如吡啶基或嘧

啖基)，其中1至2個環原子係環氮原子，且其中一或多個雜芳基環碳原子經1至3個經獨立選擇之 R^c 取代時)，出現之1個 R^c 相對於與 Y^{A1} 之連接點為間位。

在某些其他實施例中， Y^{A2} 係包括7至12個(例如8至10個)環原子之雜芳基，其中1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及S組成之群，且其中一或多個雜芳基環碳原子視情況經1至3個經獨立選擇之 R^c 取代。

作為非限制性實例， Y^{A2} 係視情況經1至2個經獨立選擇之 R^c 取代之異喹啉基、喹啉基、四氫-喹啉基或四氫異喹啉基(例如未經取代之喹啉基或四氫喹啉基)。

作為另一非限制性實例， Y^{A2} 係視情況經1至2個經獨立選擇之 R^c 取代之苯并噻唑基(例如  或 )。

在某些前述實施例中，每個出現之 R^c 獨立地選自：

(iii) C_{1-10} 烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之 R^a 取代；

(ix) $-(C_{0-3}$ 伸烷基)- C_{3-6} 環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；及

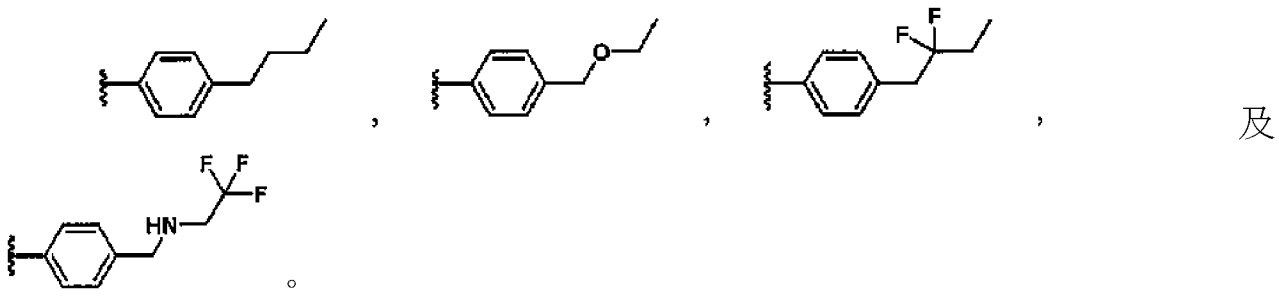
(x) $-(C_{0-3}$ 伸烷基)-雜環基，其中該雜環基包括3至16個環原子，其中1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)及O組成之群。

在某些實施例中，每個出現之 R^c 獨立地係 C_{1-6} 烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之 R^a 取代。

在某些實施例中， R^c 獨立地選自 C_{1-6} 烷基，其視情況經鹵基(例如F)、 C_{1-4} 烷氧基及/或 NR^eR^f 取代。

舉例而言，**R^c**可獨立地係未經取代之C₁₋₆烷基(例如正丁基)、乙氧基甲基、CH₂NHCH₂CF₃及CH₂CF₂CH₂CH₃。

A之非限制性實例可選自：



在某些實施例中，每個出現之**R^c**獨立地選自：

(ix) -(C₀₋₃伸烷基)-C₃₋₆環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之C₁₋₄烷基取代；及

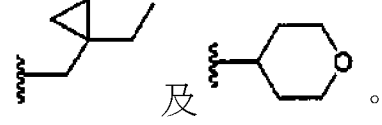
(x) -(C₀₋₃伸烷基)-雜環基，其中該雜環基包括3至16個環原子，其中1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R^d**)及O組成之群。

在某些實施例中，每個出現之**R^c**獨立地選自：

(ix) -(C₁伸烷基)-C₃₋₆環烷基，其視情況經一個經獨立選擇之C₁₋₄烷基取代；及

(x) -雜環基，其中該雜環基包括6個以上環原子，其中1個以上環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R^d**)及O組成之群。

舉例而言，每個出現之**R^c**獨立地選自：



在某些前述實施例中，出現之1個**R^c**或**R^{c'}**獨立地係C₁₋₁₀ (例如C₁₋₂、C₃、C₄、C₅、C₆或C₇₋₁₀)烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之**R^a**取代。

在某些該等實施例中，出現之1個 R^c 或 $R^{c'}$ 係未經取代之 C_{1-10} （例如 C_{1-2} 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 或 C_{7-10} ）烷基（例如丁基）。

在某些其他實施例中，出現之1個 R^c 或 $R^{c'}$ 獨立地係 C_{1-10} （例如 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 或 C_{7-10} ）烷基，其經1至6個經獨立選擇之 R^a 取代。

在某些該等實施例中，每個出現之 R^a 獨立地選自由以下組成之群：鹵基（例如F）、 C_{1-4} 烷氧基（例如甲氧基或乙氧基）及 NR^eR^f 。

作為前述實施例之非限制性實例，出現之1個 R^c 或 $R^{c'}$ 係選自由以下組成之群： CF_3 、乙氧基甲基、 $CH_2NHCH_2CF_3$ 及 $CH_2CF_2CH_2CH_3$ 。

在某些實施例中，出現之1個 R^c 或 $R^{c'}$ 獨立地選自由以下組成之群：

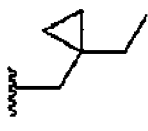
(ix) $-(C_{0-3}$ 伸烷基)- C_{3-6} 環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；

(x) $-(C_{0-3}$ 伸烷基)-雜環基，其中該雜環基包括3至16個環原子，其中1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、 $N(R^d)$ 及O組成之群；

(xxi) $-(C_{0-3}$ 伸烷基)- C_{6-10} 芳基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；及

(xxii) $-(C_{0-3}$ 伸烷基)-5員至10員雜芳基，其中該雜芳基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、NH、 NR^d 、O及S組成之群，其中該雜芳基視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代。

在某些實施例中，出現之1個 R^c 或 $R^{c'}$ 獨立地選自由視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代之 $-(C_{1-3}$ 伸烷基)- C_{3-6} 環烷基組成之群。舉例而言，出現之1個 R^c 或 $R^{c'}$ 係環己基。作為另一實例，出現之1個 R^c 或 $R^{c'}$ 係

環丁基。作為另一實例出現之1個 R^c 或 $R^{c'}$ 係 。

在某些實施例中，出現之1個 $\mathbf{R}^c$ 或 $\mathbf{R}^{c'}$ 係-(C₀₋₃伸烷基)-雜環基，其中該雜環基包括3至16個環原子，其中1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R}^d$)及O組成之群。

在某些該等實施例中，出現之1個 $\mathbf{R}^c$ 或 $\mathbf{R}^{c'}$ 係-(C₀₋₃伸烷基)-雜環基，其中該雜環基包括3至10個環原子，其中1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R}^d$)及O組成之群。

在某些實施例中，出現之1個 $\mathbf{R}^c$ 或 $\mathbf{R}^{c'}$ 係-(C₀₋₃伸烷基)-雜環基，其中該雜環基包括5至6個環原子，其中1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N($\mathbf{R}^d$)及O組成之群。

在某些實施例中，出現之1個 $\mathbf{R}^c$ 或 $\mathbf{R}^{c'}$ 係選自由以下組成之群：

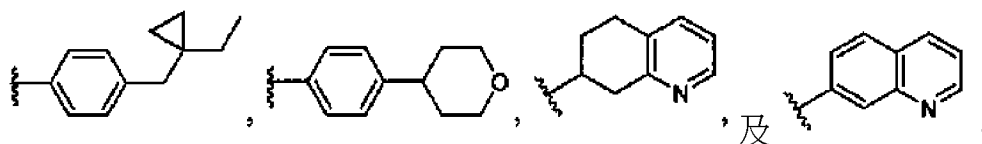
(xxi) -(C₀₋₃伸烷基)-C₆₋₁₀芳基，其視情況經1至4個經獨立選擇之C₁₋₄烷基取代(例如C₆₋₁₀芳基，例如苯基)；及

(xxii) -(C₀₋₃伸烷基)-5員至10員雜芳基，其中該雜芳基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自N、NH、N $\mathbf{R}^d$ 、O及S，其中該雜芳基視情況經1至4個經獨立選擇之C₁₋₄烷基取代。

在某些實施例中，出現之1個 $\mathbf{R}^c$ 或 $\mathbf{R}^{c'}$ 係C₂₋₆烯基(例如乙烯基)或C₂₋₆炔基(例如乙炔基)。

作為非限制性實例，出現之1個 $\mathbf{R}^c$ 或 $\mathbf{R}^{c'}$ 係C₂₋₆炔基(例如乙炔基)。

A之非限制性實例可選自：

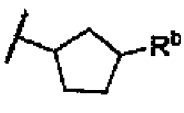


在其他前述實施例中， $\mathbf{Y}^{A2}$ 係C₃₋₁₀環烷基，其視情況經1至4個 $\mathbf{R}^b$ 取代。

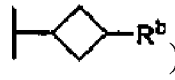
在某些實施例中， Y^{A2} 係 C_{3-8} 單環環烷基(例如環丁基及環己基)，其視情況經1至4個 R^b 取代。

作為前述實施例之非限制性實例， Y^{A2} 係 C_6 環烷基(例如環己基)，其視情況經1至3個 R^b 取代，其中出現之1個 R^b 係在對位。

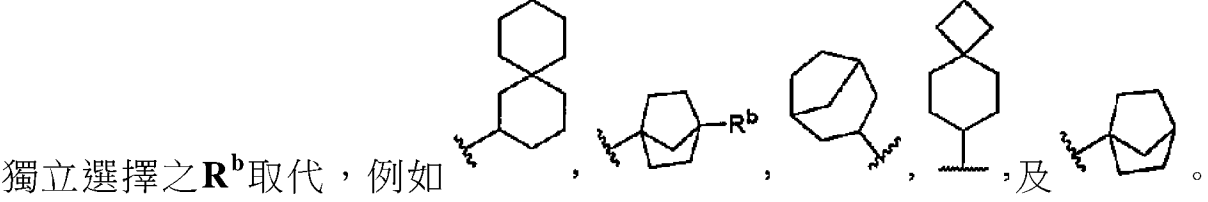
作為另一非限制性實例， Y^{A2} 係 C_5 環烷基(例如環戊基(例如



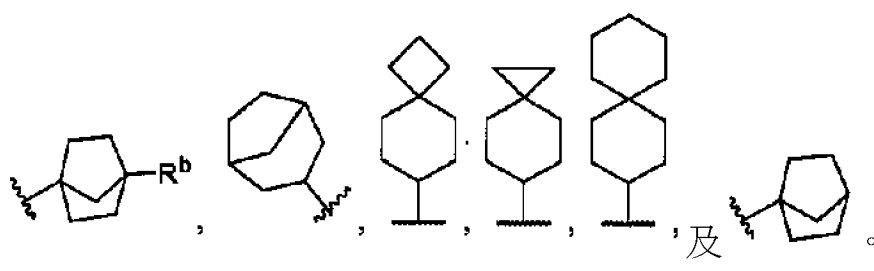
作為另一非限制性實例， Y^{A2} 係 C_4 環烷基(例如



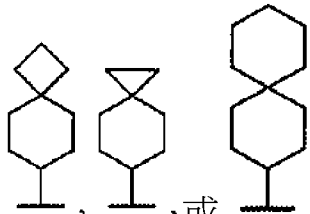
在某些其他實施例中， Y^{A2} 係 C_{7-13} 二環環烷基，其視情況經1至4個經



在某些實施例中， Y^{A2} 係 C_{7-13} 二環(例如螺環二環)環烷基，其視情況



作為前述實施例之非限制性實例， Y^{A2} 係



在另一前述實施例中， Y^{A2} 係包括3至12個環原子之雜環基，其中1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)及O

組成之群，且其中一或多個雜環基環碳原子視情況經1至4個經獨立選擇之 R^b 取代。

在某些實施例中，每個出現之 R^b 係選自由以下組成之群： C_{1-10} 烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之 R^a 取代； C_{1-4} 鹵代烷基；-OH；側氧基；-F；-Cl；-Br； C_{1-4} 烷氧基； C_{1-4} 鹵代烷氧基； C_{6-10} 芳基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；及 C_{3-6} 環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代。

在某些該等實施例中，每個出現之 R^b 係選自 C_{1-10} 烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之 R^a 取代； C_{1-4} 鹵代烷基；-OH；側氧基；-F；-Cl；-Br； C_{1-4} 烷氧基； C_{1-4} 鹵代烷氧基；及 C_{3-6} 環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代。

在某些該等實施例中，每個出現之 R^b 係選自 C_{1-10} 烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之 R^a 取代；及 C_{1-4} 鹵代烷基。

在某些該等實施例中，每個出現之 R^b 係選自 C_{1-6} 烷基，其視情況經1至2個經獨立選擇之 R^a 取代。

舉例而言，每個出現之 R^b 係可選自未經取代之 C_{1-6} 烷基(例如丁基，例如正丁基)。

在某些實施例中，出現之1個 R^b 獨立地係 C_{1-10} (例如 C_{1-2} 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 或 C_{7-10})烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之 R^a 取代。

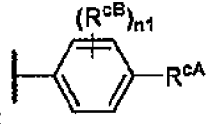
在某些該等實施例中，出現之1個 R^b 係未經取代之 C_{1-10} (例如 C_{1-2} 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 或 C_{7-10})烷基(例如丁基)。

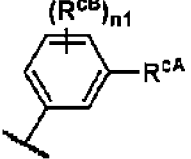
在某些其他實施例中，出現之1個 R^b 獨立地係 C_{1-10} (例如 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 或 C_{7-10})烷基，其經1至6個經獨立選擇之 R^a 取代。

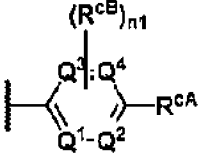
在某些該等實施例中，每個出現之 $\mathbf{R}^a$ 獨立地選自由以下組成之群：鹵基(例如F)、 C_{1-4} 烷氧基及 NR^eR^f 。

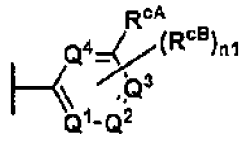
在某些其他實施例中，出現之1個 $\mathbf{R}^b$ 係選自由以下組成之群： $(\text{C}_{0-1}$ 伸烷基)- C_{6-10} 芳基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；及 $(\text{C}_{0-1}$ 伸烷基)- C_{3-6} 環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代(例如未經取代之苯基)。

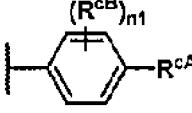
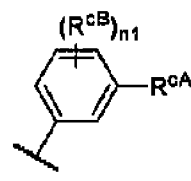
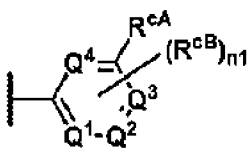
作為前述實施例之非限制性實例， $\mathbf{R}^b$ 係未經取代之苯基或未經取代之苄基。

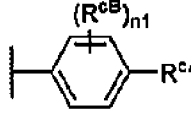
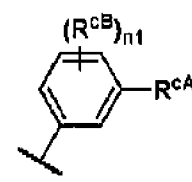
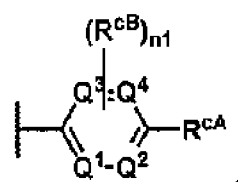
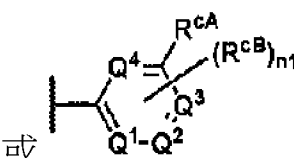
在某些實施例中， $\mathbf{Y}^{A2}$ 係 ； $n1$ 係0、1或2； $\mathbf{R}^{cA}$ 係經獨立選擇之 $\mathbf{R}^c$ 或 $\mathbf{R}^{c'}$ ；且 $\mathbf{R}^{cB}$ 係經獨立選擇之 $\mathbf{R}^c$ 。

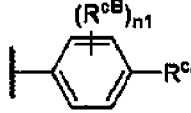
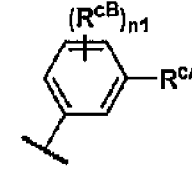
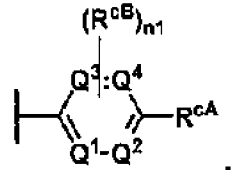
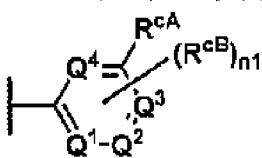
在某些實施例中， $\mathbf{Y}^{A2}$ 係 ； $n1$ 係0、1或2； $\mathbf{R}^{cA}$ 係經獨立選擇之 $\mathbf{R}^c$ 或 $\mathbf{R}^{c'}$ ；且 $\mathbf{R}^{cB}$ 係經獨立選擇之 $\mathbf{R}^c$ 。

在某些實施例中， $\mathbf{Y}^{A2}$ 係 ； Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及 Q^4 中之1至2者係N； Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及 Q^4 中其餘之每一者係CH； $n1$ 係0、1或2；且 $\mathbf{R}^{cA}$ 及 $\mathbf{R}^{cB}$ 中之每一者係經獨立選擇之 $\mathbf{R}^c$ 。

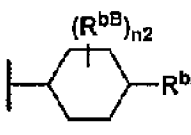
在某些實施例中， $\mathbf{Y}^{A2}$ 係 ； Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及 Q^4 中之1至2者係N； Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及 Q^4 中其餘之每一者係CH； $n1$ 係0、1或2；且 $\mathbf{R}^{cA}$ 及 $\mathbf{R}^{cB}$ 中之每一者係經獨立選擇之 $\mathbf{R}^c$ 。

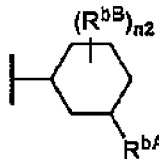
在某些實施例中 (當 Y^{A2} 係  ,  , 或  時), R^{cA} 係如技術方案174至178中之任一技術方案中針對 R^c 或 $R^{c'}$ 所定義。

在某些實施例中 (當 Y^{A2} 係  ,  ,  , 或  時), R^{cA} 係如技術方案179至185中之任一技術方案中針對 R^c 或 $R^{c'}$ 所定義。

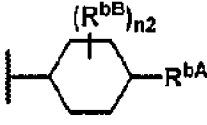
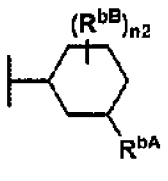
在某些實施例中 (當 Y^{A2} 係  ,  ,  , 或  時), $n1$ 係0。

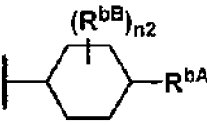
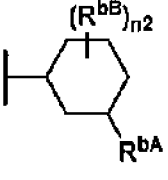
在某些其他實施例中, $n1$ 係1或2。在某些該等實施例中, 每一 R^{cB} 獨立地係鹵基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 鹵代烷基。

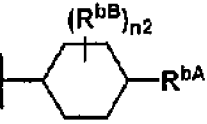
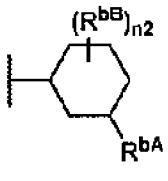
在某些實施例中, Y^{A2} 係  ; $n2$ 係0、1或2; 且 R^{bA} 及 R^{bB} 中之每一者係經獨立選擇之 R^b 。

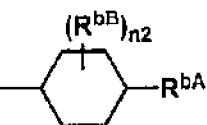
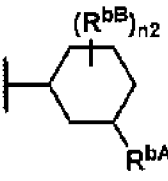
在某些實施例中, Y^{A2} 係  ; $n2$ 係0、1或2; 且 R^{bA} 及 R^{bB} 中之

每一者係經獨立選擇之 R^b 。

在某些實施例中(當 Y^{A2} 係或時)， R^{bA} 係如技術方案192至196中之任一技術方案中針對 R^b 所定義。

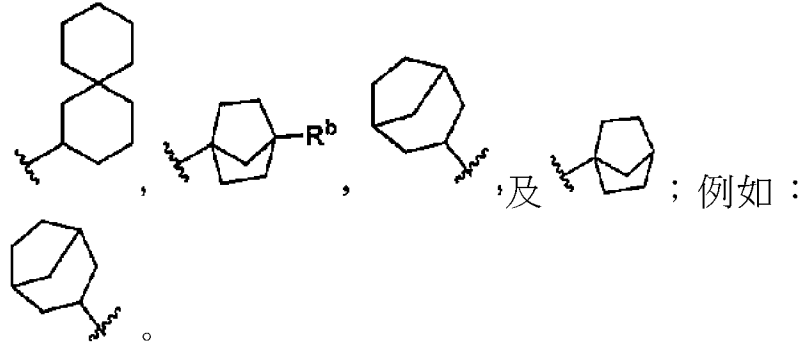
在某些實施例中(當 Y^{A2} 係或時)， R^{bA} 係如技術方案197中針對 R^b 所定義。

在某些實施例中(當 Y^{A2} 係或時)， R^{bA} 係如技術方案191中針對 R^b 所定義。

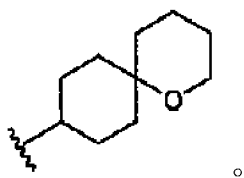
在某些實施例中(當 Y^{A2} 係或時)， $n2$ 係0。

在某些其他實施例中， $n2$ 係1或2。在某些該等實施例中，每一 R^{bB} 獨立地係鹵基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 鹵代烷基。

A之其他非限制性實例可選自：



A之其他非限制性實例可包括：



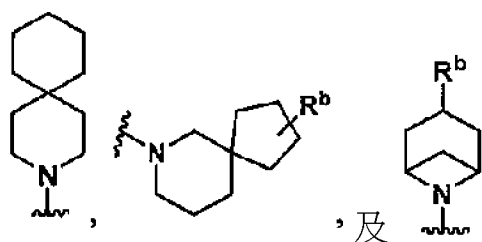
在一些實施例中，**Q**及**A**係根據**(B)**來定義。

在某些實施例中，**E**係包括3至12個環原子之雜環基，其中除所存在之氮原子以外，0至3個其他環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R^d**)及O組成之群，且其中一或多個雜環基環碳原子視情況經1至2個經獨立選擇之**R^b**取代。

在某些實施例中，**E**係包括6至12個環原子之雜環基，其中除所存在之氮原子以外，0至3個其他環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R^d**)及O組成之群，且其中一或多個雜環基環碳原子視情況經1至2個經獨立選擇之**R^b**取代。

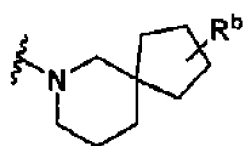
在某些實施例中，**E**係包括6至12個環原子之雜環基(例如螺環雜環基)，其中除所存在之氮原子以外，0至2個其他環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R^d**)及O組成之群，且其中一或多個雜環基環碳原子視情況經1個經獨立選擇之**R^b**取代。

E之非限制性實例可選自：



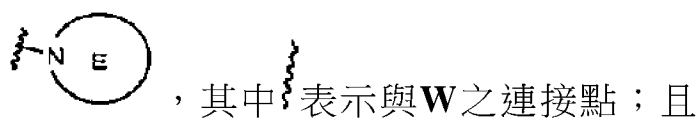
，及 (例如**R^b**係未經取代之C₁₋₆烷基，例如正

丁基及乙基)；例如：



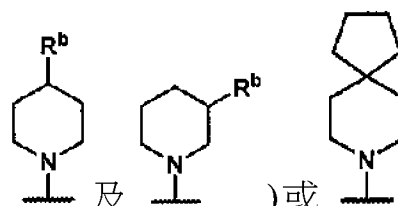
(例如**R^b**係未經取代之C₁₋₆烷基，例如乙基)。

在某些實施例中(當**Q-A**係根據**(B)**來定義時)，**Q**及**A**一起形成：



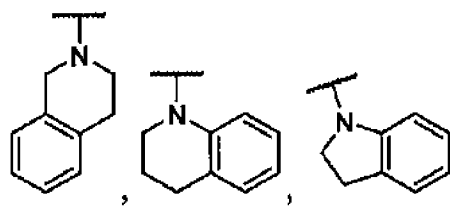
E係包括5至12個環原子之環(例如單環或二環)，其中除所存在之氮原子以外，0至3個其他環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R^d**)及O組成之群，且其中一或多個雜環基環碳原子視情況經1至4個經獨立選擇之**R^b**取代。

在某些實施例中，**E**係包括5至10個(例如5至6個)環原子之雜環基，其中除所存在之氮原子以外，0至1個其他環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R^d**)及O組成之群，且其中一或多個雜環基環碳原子經1至2個經獨立選擇之**R^b**取代。

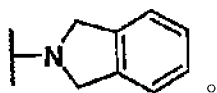


作為非限制性實例，**E**係六氫吡啶基(例如)及)或。

在某些實施例中，**E**之**R^b**取代基之一次出現獨立地選自由以下組成之群：**C₁₋₄**烷氧基(例如丙氧基)；**C₁₋₄**鹵代烷氧基；**C₁₋₁₀**烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之**R^a**取代(例如丁基)；及**C₁₋₄**鹵代烷基。



E之其他非限制性實例可包括：



非限制性組合

在某些實施例中，**Q**係NH；**W**係C(=O)；且**A**係**Y^{A2}**，其中**Y^{A2}**係如

技術方案51至55及62至65中所定義。

在某些實施例中，**Q**係NH；**W**係C(=O)；且**A**係 Y^{A2} ，其中 Y^{A2} 係如技術方案51至55及67至70中所定義。

在某些實施例中，**Q**係NH；**W**係C(=O)；且**A**係 Y^{A2} ，其中 Y^{A2} 係如技術方案56至61及62至65中所定義。

在某些實施例中，**Q**係NH；**W**係C(=O)；且**A**係 Y^{A2} ，其中 Y^{A2} 係如技術方案56至61及67至70中所定義。

在某些實施例中，**Q**係NH；**W**係C(=O)；且**A**係 Y^{A2} ，其中 Y^{A2} 係如技術方案71及73至78中所定義。

在某些實施例中，**Q**係NH；**W**係C(=O)；且**A**係 Y^{A2} ，其中 Y^{A2} 係如技術方案72、73至76及79中所定義。

在某些實施例中，**Q**係NH；**W**係C(=S)；且**A**係 Y^{A2} ，其中 Y^{A2} 係如技術方案51至55及62至65中所定義。

在某些實施例中，**Q**係NH；**W**係C(=S)；且**A**係 Y^{A2} ，其中 Y^{A2} 係如技術方案51至55及67至70中所定義。

在某些實施例中，**Q**係NH；**W**係C(=S)；且**A**係 Y^{A2} ，其中 Y^{A2} 係如技術方案56至61及62至65中所定義。

在某些實施例中，**Q**係NH；**W**係C(=S)；且**A**係 Y^{A2} ，其中 Y^{A2} 係如技術方案56至61及67至70中所定義。

在某些實施例中，**Q**係NH；**W**係C(=S)；且**A**係 Y^{A2} ，其中 Y^{A2} 係如技術方案71及73至78中所定義。

在某些實施例中，**Q**係NH；**W**係C(=S)；且**A**係 Y^{A2} ，其中 Y^{A2} 係如技術方案72、73至76及79中所定義。

在某些實施例中，**Q**係NH；**W**係C(=NR^d) (例如C(=N(Boc)))；且**A**係**Y^{A2}**，其中**Y^{A2}**係如技術方案51至55及62至65中所定義。

在某些實施例中，**Q**係NH；**W**係C(=NR^d) (例如C(=N(Boc)))；且**A**係**Y^{A2}**，其中**Y^{A2}**係如技術方案51至55及67至70中所定義。

在某些實施例中，**Q**係NH；**W**係C(=NR^d) (例如C(=N(Boc)))；且**A**係**Y^{A2}**，其中**Y^{A2}**係如技術方案56至61及62至65中所定義。

在某些實施例中，**Q**係NH；**W**係C(=NR^d) (例如C(=N(Boc)))；且**A**係**Y^{A2}**，其中**Y^{A2}**係如技術方案56至61及67至70中所定義。

在某些實施例中，**Q**係NH；**W**係C(=NR^d) (例如C(=N(Boc)))；且**A**係**Y^{A2}**，其中**Y^{A2}**係如技術方案71及73至78中所定義。

在某些實施例中，**Q**係NH；**W**係C(=NR^d) (例如C(=N(Boc)))；且**A**係**Y^{A2}**，其中**Y^{A2}**係如技術方案72、73至76及79中所定義。

在某些實施例中，**Q**係NH；**W**係C(=NH)；且**A**係**Y^{A2}**，其中**Y^{A2}**係如技術方案51至55及62至65中所定義。

在某些實施例中，**Q**係NH；**W**係C(=NH)；且**A**係**Y^{A2}**，其中**Y^{A2}**係如技術方案51至55及67至70中所定義。

在某些實施例中，**Q**係NH；**W**係C(=NH)；且**A**係**Y^{A2}**，其中**Y^{A2}**係如技術方案56至61及62至65中所定義。

在某些實施例中，**Q**係NH；**W**係C(=NH)；且**A**係**Y^{A2}**，其中**Y^{A2}**係如技術方案56至61及67至70中所定義。

在某些實施例中，**Q**係NH；**W**係C(=NH)；且**A**係**Y^{A2}**，其中**Y^{A2}**係如技術方案71及73至78中所定義。

在某些實施例中，**Q**係NH；**W**係C(=NH)；且**A**係**Y^{A2}**，其中**Y^{A2}**係如

技術方案72、73至76及79中所定義。

前述非限制性組合中之任一者可包括以下特徵中之一或多者。

W可係C(=O)；且**Q-A**係如技術方案80至85中所定義。

W可係C(=S)；且**Q-A**係如技術方案80至85中所定義。

W可係C(=NR^d) (例如C(=NBoc))；且**Q-A**係如技術方案80至85中所定義。

W可係C(=NH)；且**Q-A**係如技術方案80至85中所定義。

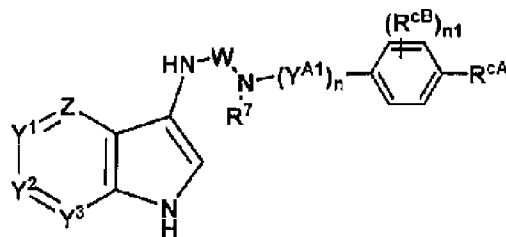
化合物可具有式(I-a1)或化合物可具有式(I-b1)；或化合物可具有(I-c1)；或化合物可具有(I-d1)；或化合物可具有(I-e1)；或化合物可具有(I-f1)；或化合物可具有(I-g1)；或化合物可具有(I-h1)；或化合物可具有(I-i1)；或化合物可具有(I-j1)；或化合物可具有(I-k1)；或化合物可具有(I-l1)；或化合物可具有(I-m1)。

R¹可如技術方案32至35中所定義。

R²可如技術方案36至37中所定義。

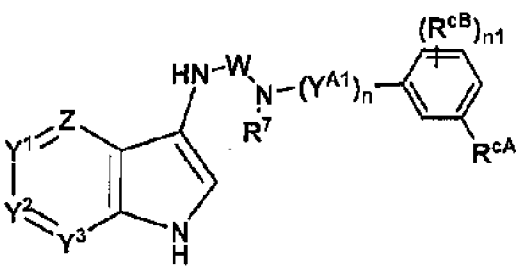
R³可如技術方案38至41中所定義。

R⁵可如技術方案43中所定義。



在一些實施例中，化合物具有下式：

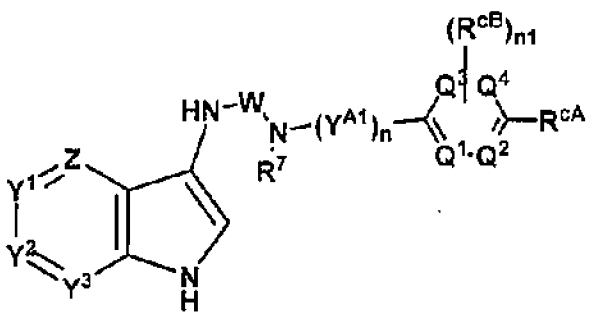
(II)，其中**Z**、**Y**¹、**Y**²及**Y**³中之每一者獨立地係N或CR¹，條件係**Z**、**Y**¹、**Y**²及**Y**³中之一或多者係N；**R**⁷係H或C₁₋₃烷基；**n1**係0、1或2；**R**^{cA}係經獨立選擇之**R**^c或**R**^{c'}；且每一**R**^{cB}係經獨立選擇之**R**^c。



在一些實施例中，化合物具有下式：

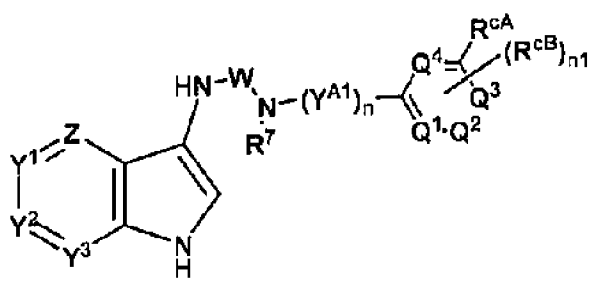
(III)，其中Z、Y¹、Y²及Y³中之每一者獨立地係N或CR¹，條件係Z、Y¹、Y²及Y³中之一或多者係N；R⁷係H或C₁₋₃烷基；n₁係0、1或2；R^{cA}係經獨立選擇之R^c或R^{c'}；且每一R^{cB}係經獨立選擇之R^c。

在一些實施例中，化合物具有下式：



(IV)，其中Z、Y¹、Y²及Y³中之每一者獨立地係N或CR¹，條件係Z、Y¹、Y²及Y³中之一或多者係N；R⁷係H或C₁₋₃烷基；Q¹、Q²、Q³及Q⁴中之1至2者係N；Q¹、Q²、Q³及Q⁴中其餘之每一者係CH；n₁係0、1或2；且R^{cA}及R^{cB}中之每一者係經獨立選擇之R^c。

在一些實施例中，化合物具有下式：



(V)，其中Z、Y¹、Y²及Y³中之每一者獨立地係N或CR¹，條件係Z、Y¹、Y²及Y³中之一或多者係N；R⁷係H或C₁₋₃烷基；Q¹、Q²、Q³及Q⁴中之1至2者係N；Q¹、Q²、Q³及Q⁴中其餘之每一者係CH；n₁係0、1或2；且R^{cA}及R^{cB}中之每一者係經獨立選擇之

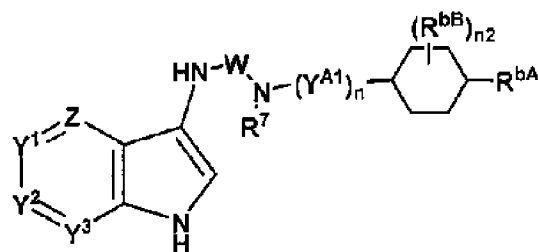
R^c 。

在式(II)、(III)、(IV)及/或(V)之某些實施例中， R^{cA} 係如技術方案174至178中之任一技術方案中針對 R^c 或 $R^{c'}$ 所定義。

在式(II)、(III)、(IV)及/或(V)之某些實施例中， R^{cA} 係如技術方案179至185中之任一技術方案中針對 R^c 或 $R^{c'}$ 所定義。

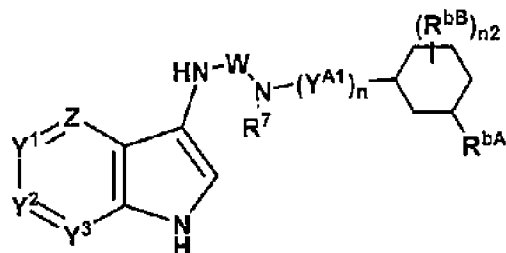
在式(II)、(III)、(IV)及/或(V)之某些實施例中， $n1$ 係0。

在式(II)、(III)、(IV)及/或(V)之某些其他實施例中， $n1$ 係1或2。在某些該等實施例中，每一 R^{cB} 係鹵基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 鹵代烷基。



在一些實施例中，化合物具有下式：

(VI)，其中 Z 、 Y^1 、 Y^2 及 Y^3 中之每一者獨立地係 N 或 CR^1 ，條件係 Z 、 Y^1 、 Y^2 及 Y^3 中之一或多者係 N ； R^7 係 H 或 C_{1-3} 烷基； $n2$ 係0、1或2；且 R^{bA} 及 R^{bB} 中之每一者係經獨立選擇之 R^b 。



在一些實施例中，化合物具有下式：

(VII)，其中 Z 、 Y^1 、 Y^2 及 Y^3 中之每一者獨立地係 N 或 CR^1 ，條件係 Z 、 Y^1 、 Y^2 及 Y^3 中之一或多者係 N ； R^7 係 H 或 C_{1-3} 烷基； $n2$ 係0、1或2；且 R^{bA} 及 R^{bB} 中之每一者係經獨立選擇之 R^b 。

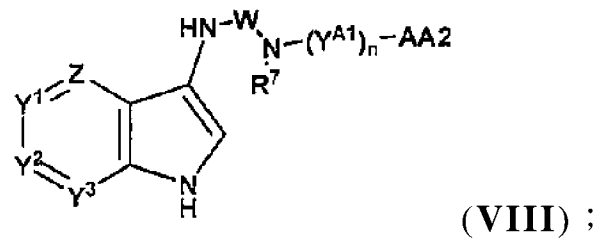
在式(VI)及/或(VII)之某些實施例中， R^{bA} 係如技術方案192至196中之任一技術方案中針對 R^b 所定義。

在式(VI)及/或(VII)之某些實施例中， R^{bA} 係如技術方案197中針對 R^b 所定義。

在式(VI)及/或(VII)之某些實施例中， $n2$ 係0。

在某些其他實施例中， $n2$ 係1或2。在某些該等實施例中，每一 R^{bB} 獨立地係鹵基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 鹵代烷基。

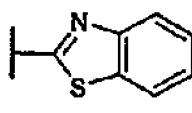
在一些實施例中，化合物具有下式：

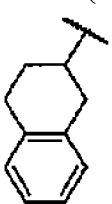


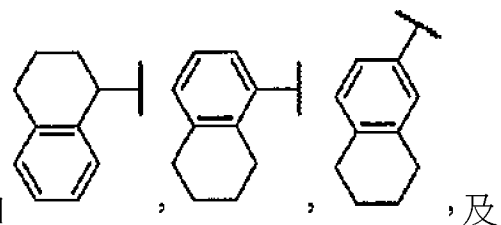
其中 Z 、 Y^1 、 Y^2 及 Y^3 中之每一者獨立地係N或 CR^1 ，條件係 Z 、 Y^1 、 Y^2 及 Y^3 中之一或多者係N；

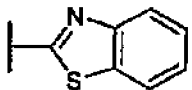
R^7 係H或 C_{1-3} 烷基；且

$AA2$ 係選自由以下組成之群：

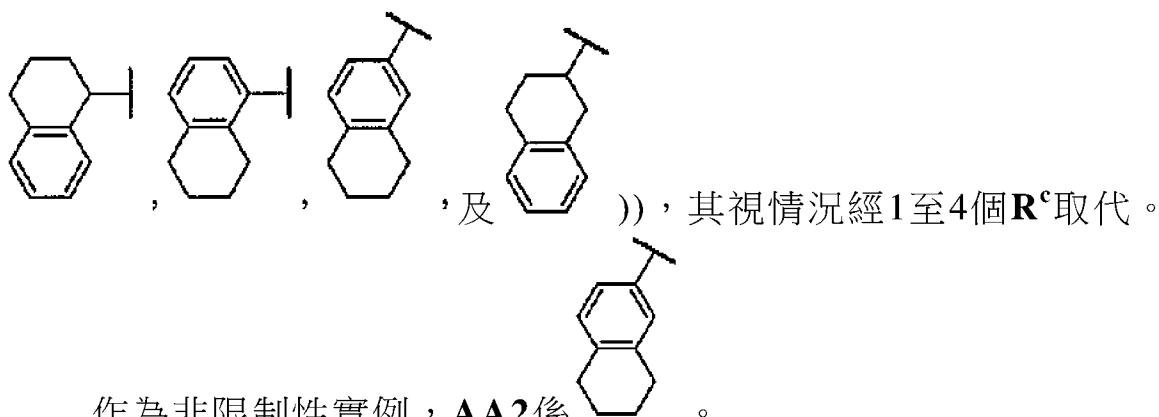
(a) 包括9至10個環原子之雜芳基，其中1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O及S組成之群(例如喹啉基、異喹啉基、四氫-喹啉基及苯并噻唑基(例如))，且其中一或多個雜芳基環碳原子視情況經1至3個經獨立選擇之 R^c 取代；及

(b) C_{7-11} 芳基(例如萘基、四氫萘基(例如))，其視情況經1至4個 R^c 取代。

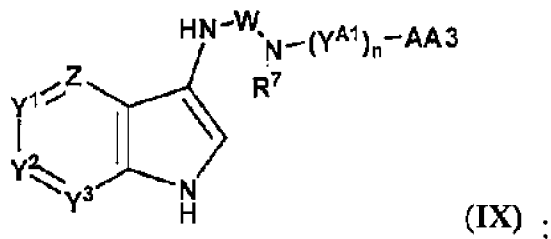


在某些實施例中，**AA2**係包括9至10個環原子之雜芳基，其中1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R^d**)、O及S組成之群(例如噻啉基、異噻啉基、四氫-噻啉基及苯并噻啉基(例如))，且其中一或多個雜芳基環碳原子視情況經1至3個經獨立選擇之**R^c**取代。

在某些實施例中，**AA2**係(b) C₇₋₁₁芳基(例如萘基、四氫萘基(例如

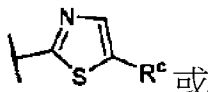
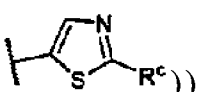


在一些實施例中，化合物具有下式：

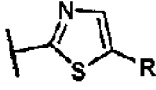
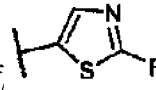


其中**Z**、**Y¹**、**Y²**及**Y³**中之每一者獨立地係N或**CR¹**，條件係**Z**、**Y¹**、**Y²**及**Y³**中之一或多者係N；

R⁷係H或C₁₋₃烷基；且

AA3係包括5個環原子之雜芳基，其中1至3個(例如1至2個)環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R^d**)、O及S組成之群(例如噻唑基(例如或))，且其中一或多個雜芳基環碳原子經1至2個經獨立選擇之**R^c**取代。

在某些該等實施例中，**AA3**係視情況經1至2個經獨立選擇之**R^c**取代

之噻唑基(例如  或 )。

在某些該等實施例中，**R^c**係選自由以下組成之群：

(xxi) -(C₀₋₃伸烷基)-C₆₋₁₀芳基，其視情況經1至4個經獨立選擇之C₁₋₄烷基取代；及

(xxii) -(C₀₋₃伸烷基)-5員至10員雜芳基，其中該雜芳基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自N、NH、NR^d、O及S，其中該雜芳基視情況經1至4個經獨立選擇之C₁₋₄烷基取代。

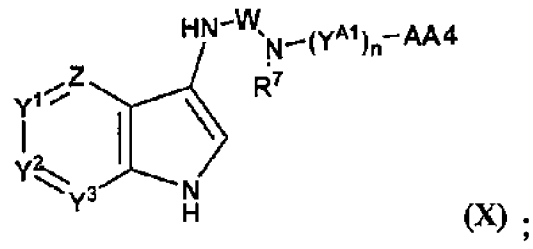
在某些該等實施例中，**R^c**係選自由以下組成之群：

(xxi) C₆₋₁₀芳基，其視情況經1至4個經獨立選擇之C₁₋₄烷基取代；及

(xxii) 5員至10員雜芳基，其中該雜芳基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自N、NH、NR^d、O及S，其中該雜芳基視情況經1至4個經獨立選擇之C₁₋₄烷基取代。

作為前述實施例之非限制性實例，**R^c**係未經取代之苯基。

在一些實施例中，化合物具有下式：

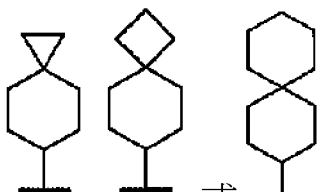


其中**Z**、**Y¹**、**Y²**及**Y³**中之每一者獨立地係N或CR¹，條件係**Z**、**Y¹**、**Y²**及**Y³**中之一或多者係N；

R⁷係H或C₁₋₃烷基；且



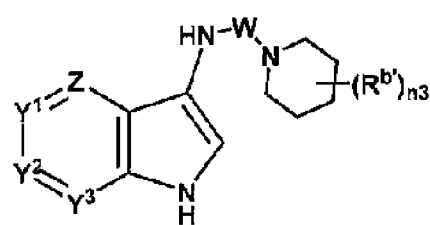
AA4係C₇₋₁₃二環環烷基(例如 ，其中L^{ab}係鍵或C₁₋₃伸烷基)，其視情況經1至4個經獨立選擇之R^b取代。



在某些該等實施例中，**AA4**係 , , 或 。

在式(II)至(X)之某些實施例中，-(Y^{A1})_n中之n係0。

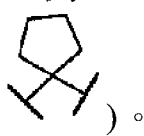
在一些實施例中，化合物具有下式：



(XI)，其中Z、Y¹、Y²及Y³中之每一者獨立地係N或CR¹，條件係Z、Y¹、Y²及Y³中之一或多者係N；n₃係1或2；且每一R^{b'}係經獨立選擇之R^b；或連接至同一碳原子或不同碳原子之一對R^{b'}與其各自所連接之原子一起形成包括3至8個環原子之環。

在某些該等實施例中，n₃係1。在某些該等實施例中，R^{b'}係選自由以下組成之群：C₁₋₄烷氧基(例如丙氧基)；C₁₋₄鹵代烷氧基；C₁₋₁₀烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之R^a取代(例如丁基)；及C₁₋₄鹵代烷基。

在某些其他實施例中，n₃係2；且連接至同一碳原子或不同碳原子之一對R^{b'}與其各自所連接之原子一起形成包括3至8個環原子之環(例如



在式(II)至(XI)之某些實施例中，Z係N；且Y¹、Y²及Y³中之每一者

獨立地係 CR^1 。舉例而言， Z 係 N ； Y^1 係 CR^1 ；且 Y^2 及 Y^3 中之每一者係 CH ；或 Z 係 N ； Y^2 係 CR^1 ；且 Y^1 及 Y^3 中之每一者係 CH ；或 Z 係 N ； Y^3 係 CR^1 ；且 Y^2 及 Y^1 中之每一者係 CH 。

在式(II)至(XI)之某些實施例中， Y^1 係 N ；且 Z 、 Y^2 及 Y^3 中之每一者獨立地係 CR^1 。舉例而言， Y^1 係 N ； Z 係 CR^1 ；且 Y^2 及 Y^3 中之每一者係 CH ；或 Y^1 係 N ； Y^2 係 CR^1 ；且 Z 及 Y^3 中之每一者係 CH ；或 Y^1 係 N ； Y^3 係 CR^1 ；且 Z 及 Y^2 中之每一者係 CH 。

在式(II)至(XI)之某些實施例中， Y^2 係 N ；且 Z 、 Y^1 及 Y^3 中之每一者獨立地係 CR^1 。舉例而言， Y^2 係 N ； Z 係 CR^1 ；且 Y^1 及 Y^3 中之每一者係 CH ；或 Y^2 係 N ； Y^1 係 CR^1 ；且 Z 及 Y^3 中之每一者係 CH ；或 Y^2 係 N ； Y^3 係 CR^1 ；且 Z 及 Y^1 中之每一者係 CH ；

在式(II)至(XI)之某些實施例中， Y^3 係 N ；且 Z 、 Y^1 及 Y^2 中之每一者獨立地係 CR^1 。舉例而言， Y^3 係 N ； Z 係 CR^1 ；且 Y^1 及 Y^2 中之每一者係 CH ；或 Y^3 係 N ； Y^1 係 CR^1 ；且 Z 及 Y^2 中之每一者係 CH ；或 Y^3 係 N ； Y^2 係 CR^1 ；且 Z 及 Y^1 中之每一者係 CH 。

在式(II)至(XI)之某些實施例中，出現之1個 R^1 係選自由以下組成之群：

- $-(\text{C}_{0-3}\text{伸烷基})-\text{C}_{3-6}\text{環烷基}$ ，其視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代；
- $-(\text{C}_{0-3}\text{伸烷基})-\text{C}_{6-10}\text{芳基}$ ，其視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代； $-(\text{C}_{0-3}\text{伸烷基})-5\text{員至}10\text{員雜芳基}$ ，其中該雜芳基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自 N 、 NH 、 NR^d 、 O 及 S ，其中該雜芳基視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代；及

- $-(C_{0-3}$ 伸烷基)-5員至10員雜環基，其中該雜環基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、NH、 NR^d 、O及S組成之群，其中該雜環基視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代。

在某些該等實施例中，出現之1個 R^1 係選自由以下組成之群：

- C_{3-6} 環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代；
- C_{6-10} 芳基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代(例如苯基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代)；
- 5員至10員雜芳基(例如5員或6員雜芳基)，其中該雜芳基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、NH、 NR^d 、O及S，其中該雜芳基視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代(例如嘧啶基、吡啶基、吡唑基及噻吩基(例如吡唑基)，其各自視情況經1至3個經獨立選擇之 R^g 取代)；及
- 5員至10員雜環基，其中該雜環基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、NH、 NR^d 、O及S組成之群，其中該雜環基視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代(例如四氫吡啶基或四氫吡喃基，其各自視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代)。

在式(II)至(XI)之某些實施例中，出現之1個 R^1 係選自由以下組成之群：

- C_{3-6} 環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代；
- C_6 芳基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代(例如苯基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 R^g 取代)；
- 5員至6員雜芳基(例如5員或6員雜芳基)，其中該雜芳基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、NH、 NR^d 、O及S，其

中該雜芳基視情況經1至4個經獨立選擇之 $\mathbf{R}^g$ 取代(例如嘧啶基、吡啶基、吡唑基及噻吩基(例如吡唑基)，其各自視情況經1至3個經獨立選擇之 $\mathbf{R}^g$ 取代)；及

- 5員至6員雜環基，其中該雜環基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、NH、 $\mathbf{NR}^d$ 、O及S組成之群，其中該雜環基視情況經1至4個經獨立選擇之 $\mathbf{R}^g$ 取代(例如四氫吡啶基或四氫吡喃基，其各自視情況經1至4個經獨立選擇之 $\mathbf{R}^g$ 取代)。

在式(II)至(XI)之某些實施例中，出現之1個 $\mathbf{R}^1$ 係如技術方案144至145中之任一技術方案中所定義。

在式(II)至(XI)之某些實施例中，出現之1個 $\mathbf{R}^1$ 係如技術方案146至148中之任一技術方案中所定義。

在式(II)至(XI)之某些實施例中，出現之1個 $\mathbf{R}^1$ 係如技術方案149至150中之任一技術方案中所定義。

在式(II)至(XI)之某些實施例中，出現之1個 $\mathbf{R}^1$ 係如技術方案151中所定義。

在式(II)至(XI)之某些實施例中，出現之1個 $\mathbf{R}^1$ 係如技術方案141至142中所定義。

在前述實施例中之一或多者中，每一 $\mathbf{R}^g$ 獨立地選自由以下組成之群： $\mathbf{NR}^e\mathbf{R}^f$ (例如 NH_2 、4-甲基六氫吡嗪-1-基、嗎啉-4-基)、 C_{1-4} 烷基(例如甲基、乙基或異丙基)、 C_{1-4} 鹵代烷基(例如 CF_3)、經 $\mathbf{R}^a$ 取代之 C_{1-4} 烷基(例如經OH、 $\mathbf{NR}^e\mathbf{R}^f$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 烷基取代之 C_{1-4} 烷基)、視情況經 $\mathbf{R}^a$ 取代之 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基或 $-\text{OCH}_2-$ 環丙基)、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\mathbf{NR}'\mathbf{R}'')$ (例如 $\text{S}(\text{O})_2\text{NMe}_2$ 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$)及 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ (例如 $\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$)。

在式(II)至(XI)之某些實施例中，出現之1個 R^1 係鹵基(例如F、Cl或Br)。

在式(II)至(XI)之某些實施例中，出現之1個 R^1 係氰基。

在式(II)至(XI)之某些實施例中，出現之1個 R^1 係 C_{1-6} 烷基(例如乙基)。

在式(II)至(XI)之某些實施例中，出現之1個 R^1 係 C_{2-6} 烯基(例如乙烯基)。

在式(II)至(XI)之某些實施例中，出現之1個 R^1 係 C_{2-6} 炔基(例如乙炔基)。

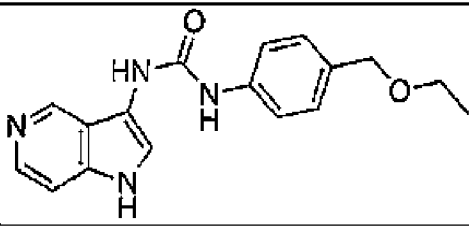
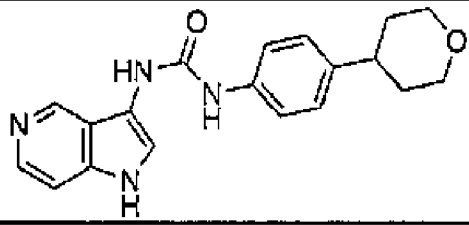
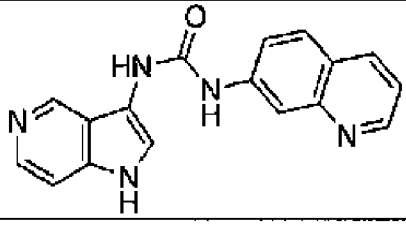
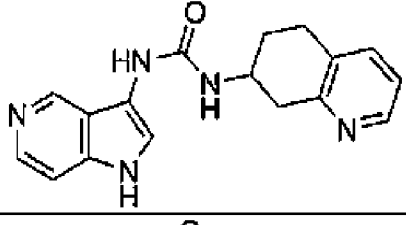
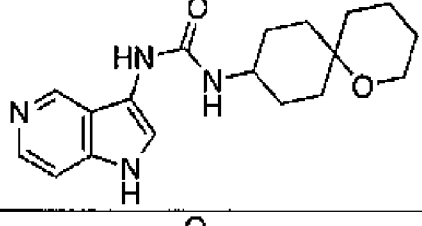
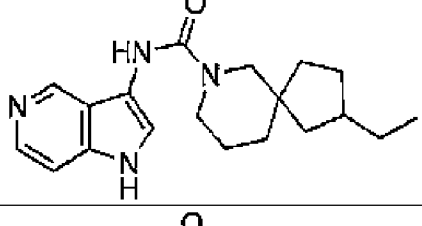
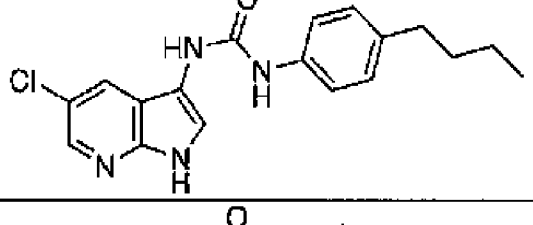
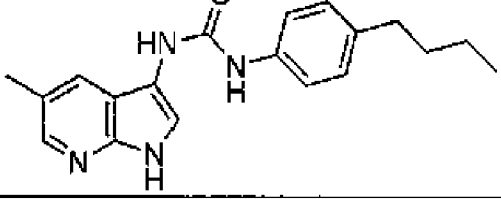
在式(II)至(XI)之某些前述實施例中，其餘每個出現之 R^1 係H。

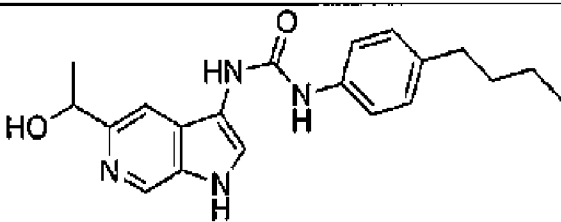
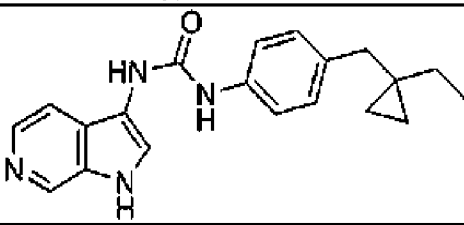
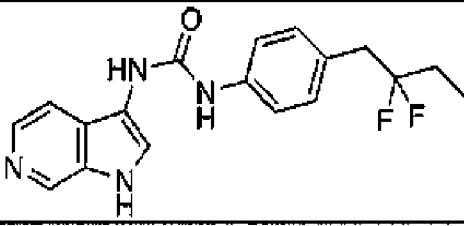
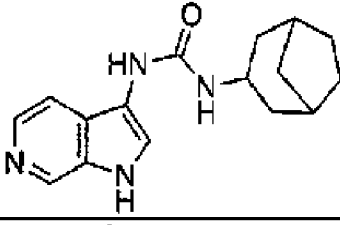
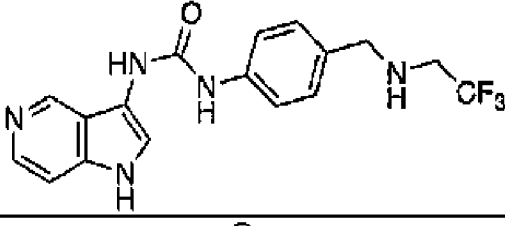
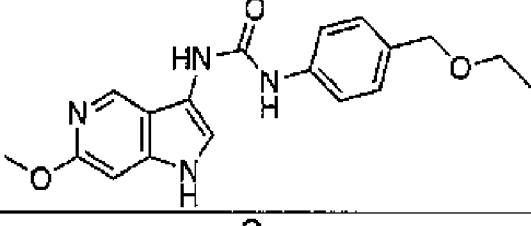
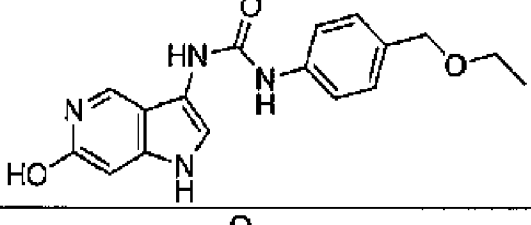
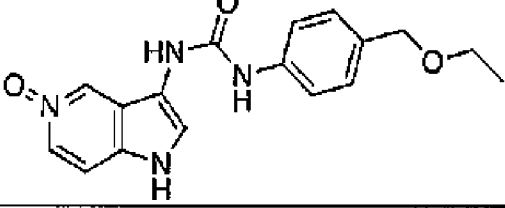
在式(II)至(XI)之某些實施例中，W係C(=O)。

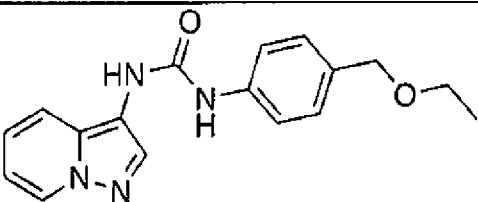
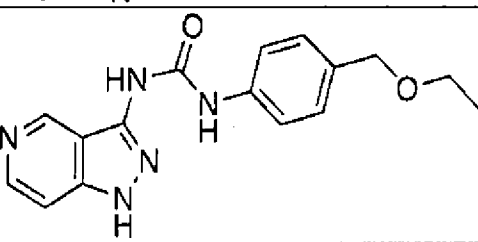
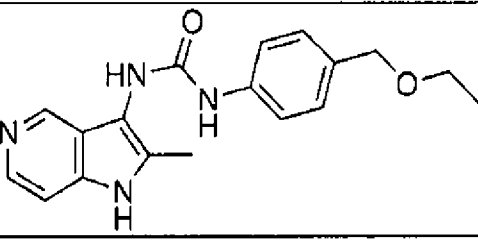
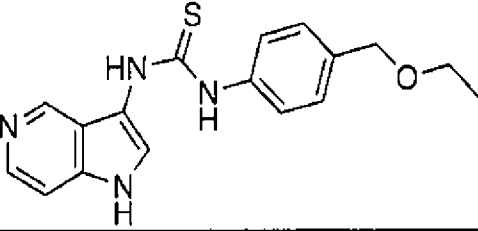
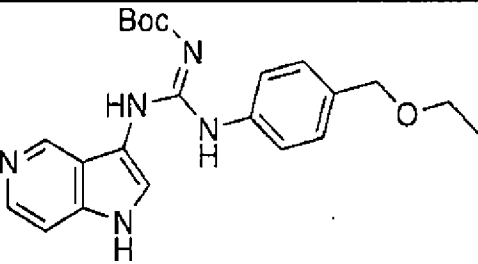
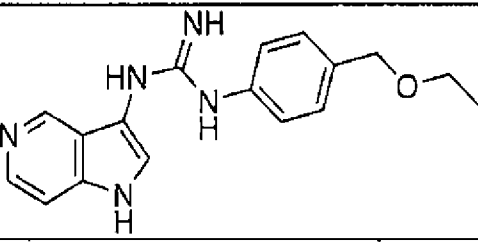
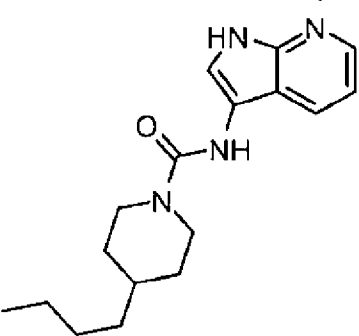
在式(II)至(XI)之某些實施例中， R^7 係H。

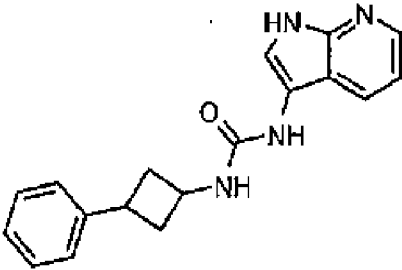
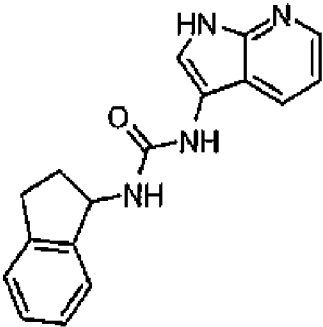
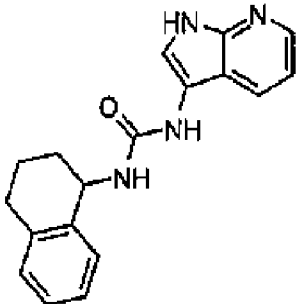
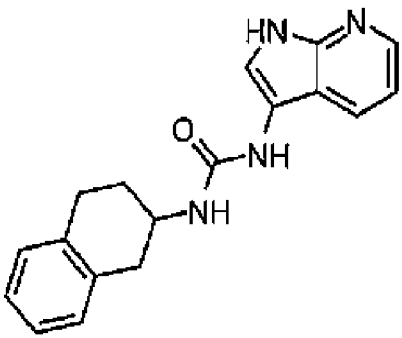
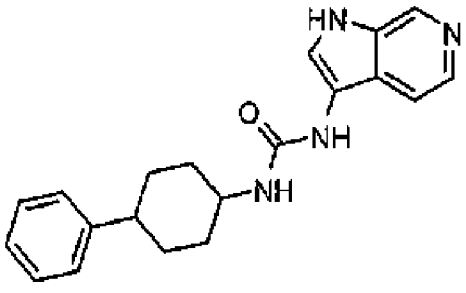
【0061】 在一些實施例中，化合物係選自以下：

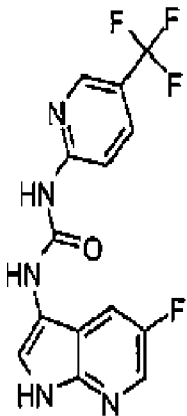
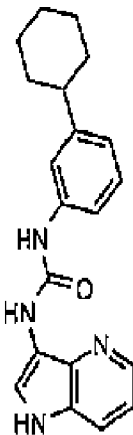
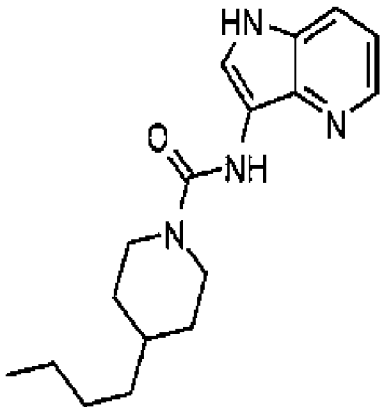
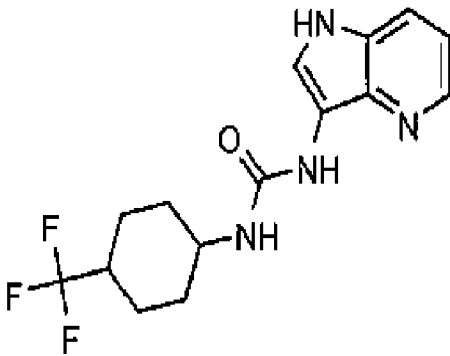
化合物編號	結構
100	
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	

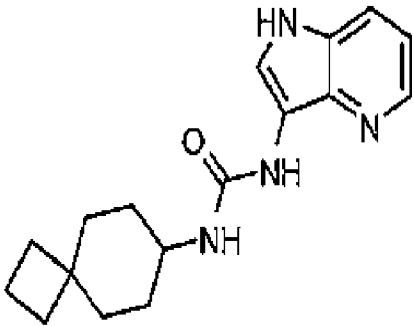
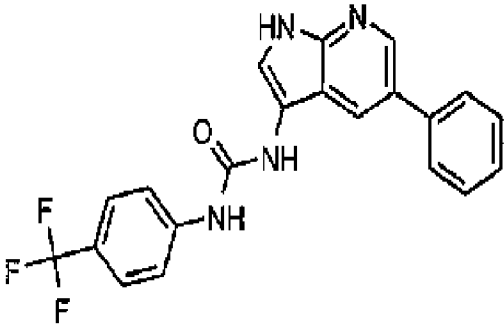
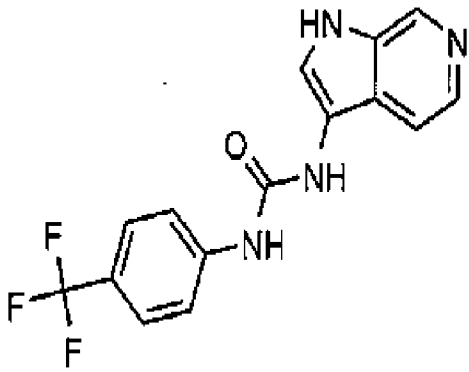
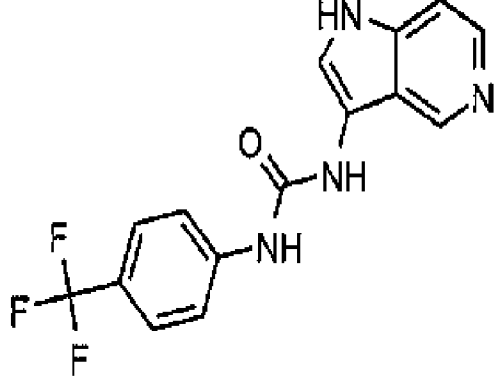
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	

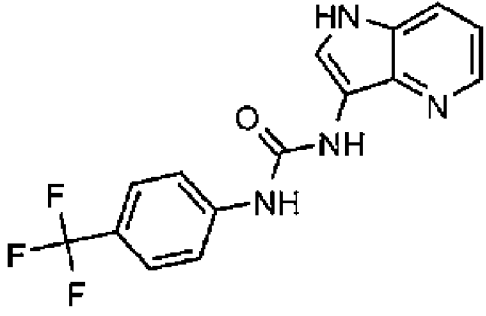
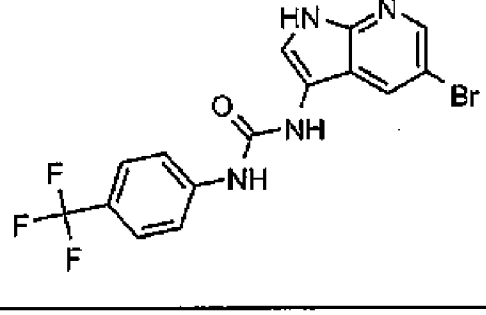
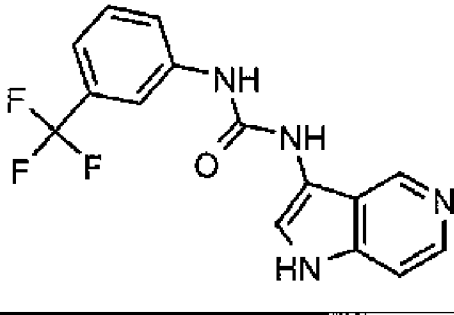
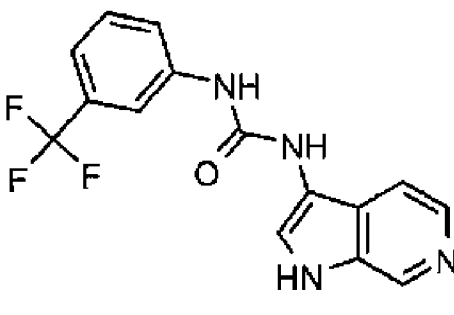
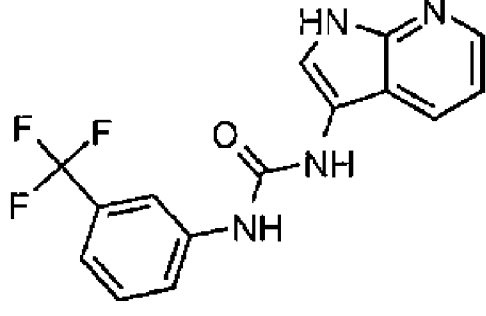
117	
118	
119	
120	
121	
122	
123	
124	

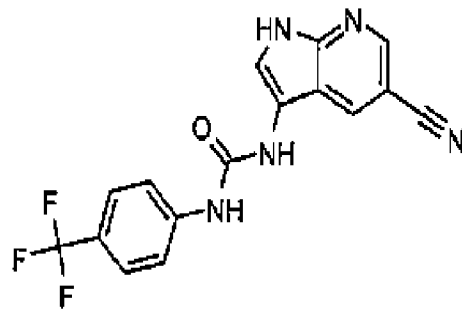
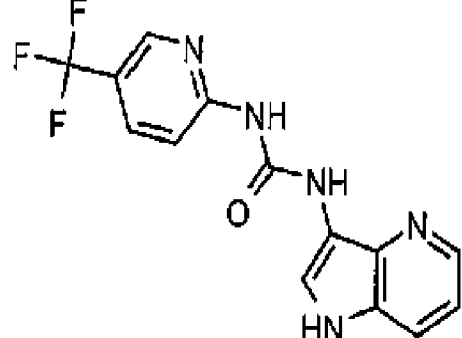
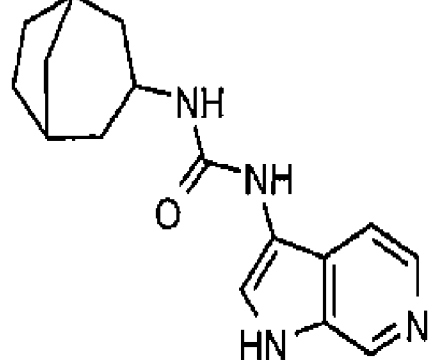
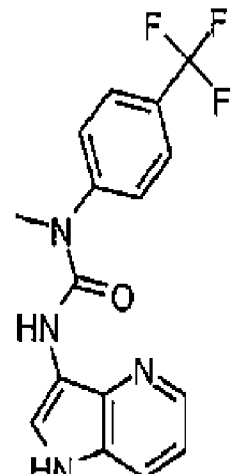
125	
126	
127	
129	
130	
131	
132	

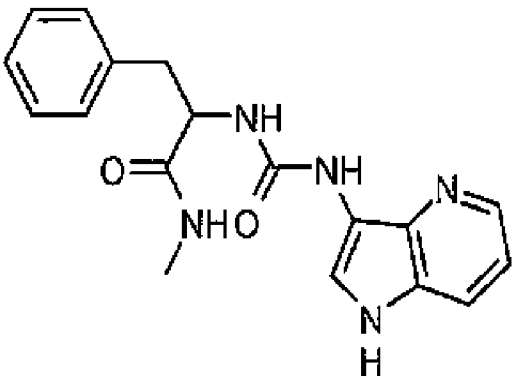
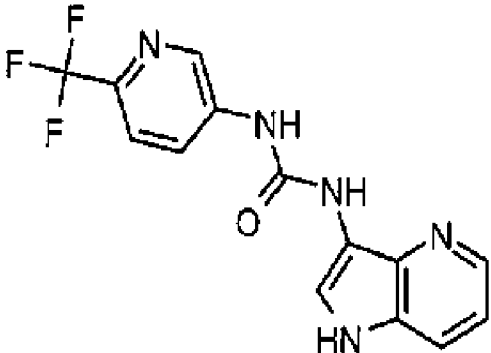
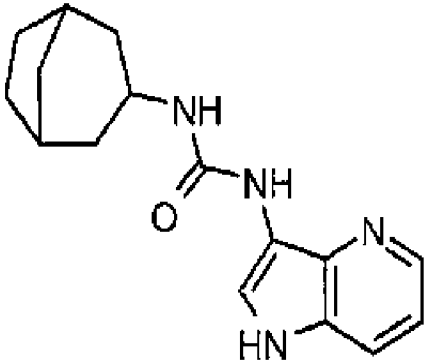
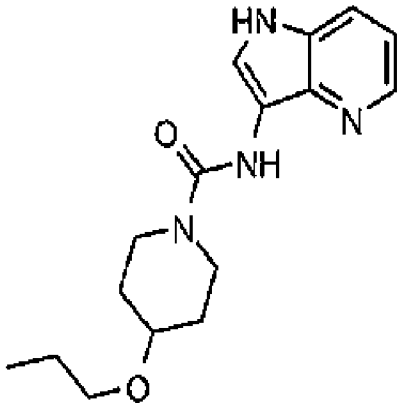
133	 <chem>c1ccccc1C2CCC2NC(=O)NC3=CNC4=CC=CC=N34</chem>
134	 <chem>c1ccc2c(c1)C(c3ccccc3)C2NC(=O)NC4=CNC5=CC=CC=N45</chem>
135	 <chem>c1ccc2c(c1)C3=CC=CC=C3C2C4C5C6C(C4)C(C5)C6NC(=O)NC7=CNC8=CC=CC=N78</chem>
136	 <chem>c1ccc2c(c1)C3CCc4ccccc4C3C2NC(=O)NC5=CNC6=CC=CC=N6</chem>
137	 <chem>c1ccccc1C2CCCCC2NC(=O)NC3=CNC4=CC=CC=N4</chem>

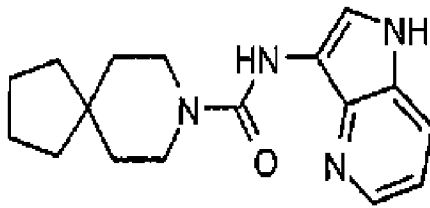
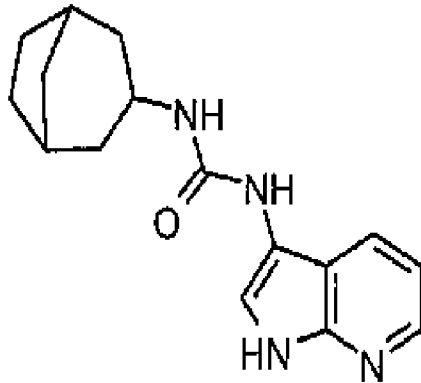
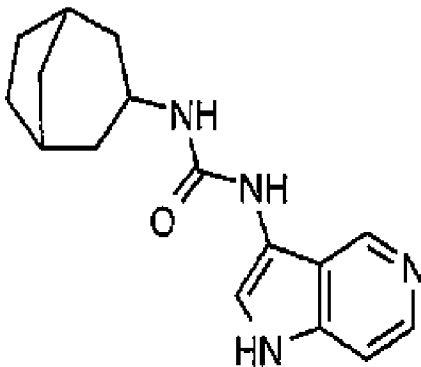
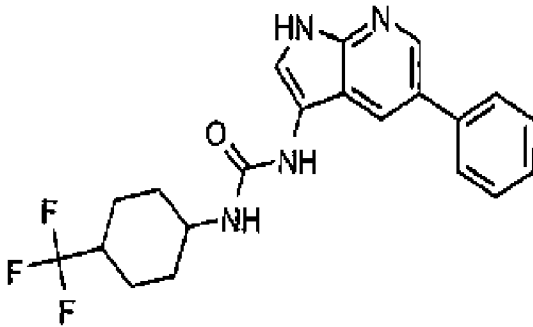
138	
139	
140	
141	

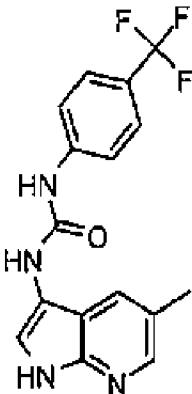
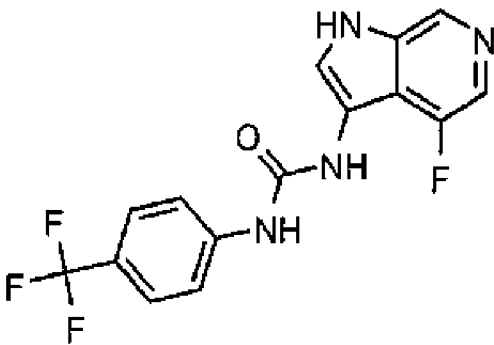
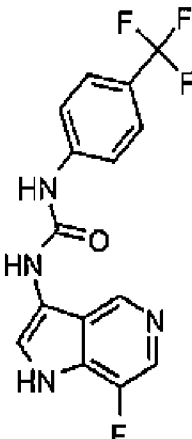
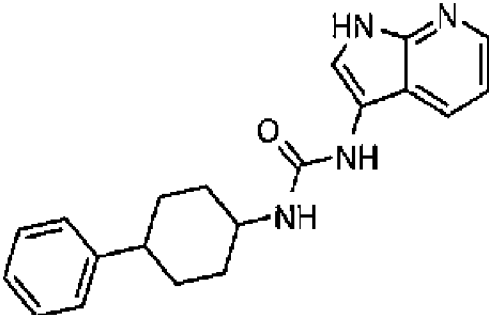
142	
143	
144	
145	

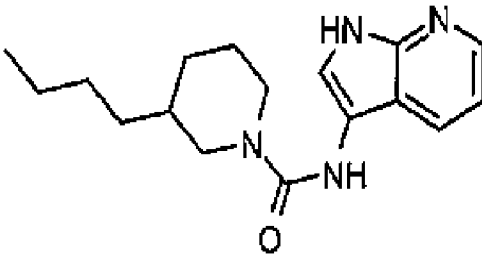
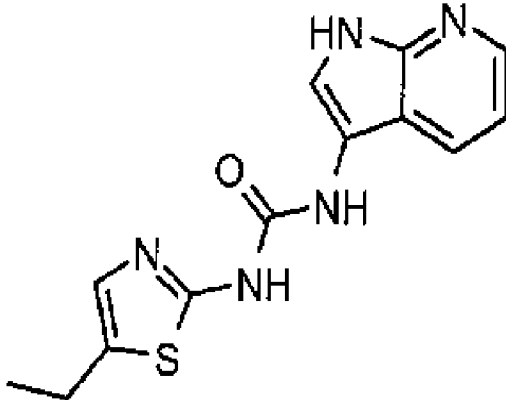
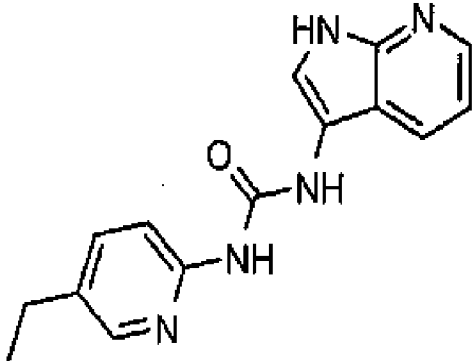
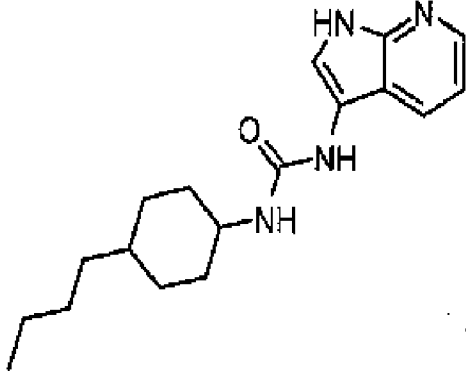
146	 <chem>FC(F)(F)c1ccc(NC(=O)Nc2c[nH]c3ccncc23)cc1</chem>
147	 <chem>Brc1cc2c[nH]c3ccncc2c3NC(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>
148	 <chem>FC(F)(F)c1cccc(NC(=O)Nc2c[nH]c3ccncc23)c1</chem>
149	 <chem>FC(F)(F)c1cccc(NC(=O)Nc2c[nH]c3ccncc23)c1</chem>
150	 <chem>FC(F)(F)c1cccc(NC(=O)Nc2c[nH]c3ccncc23)c1</chem>

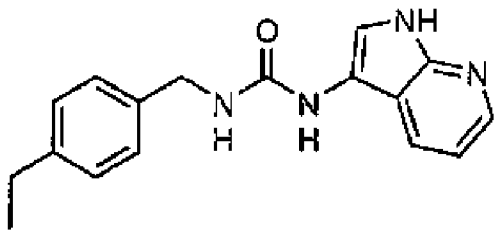
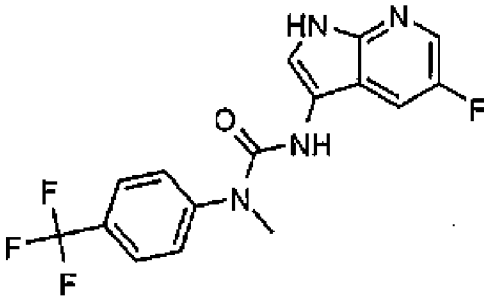
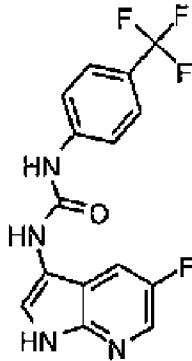
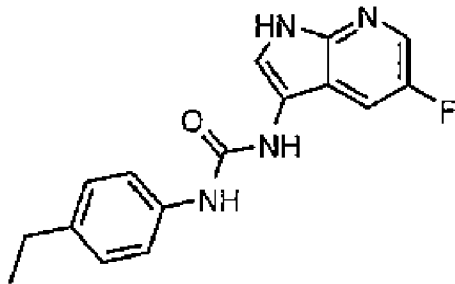
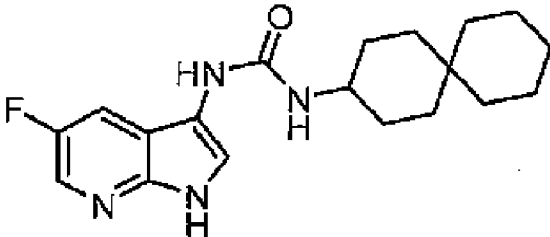
151	
152	
153	
154	

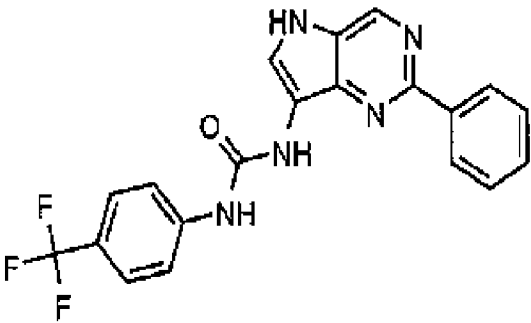
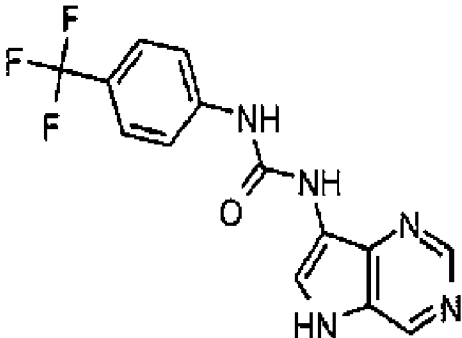
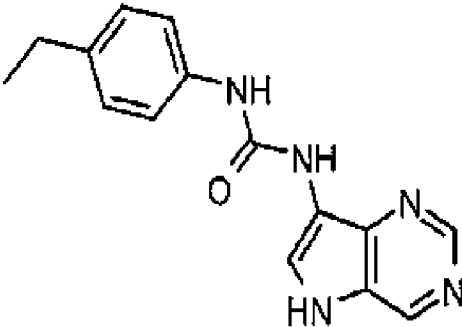
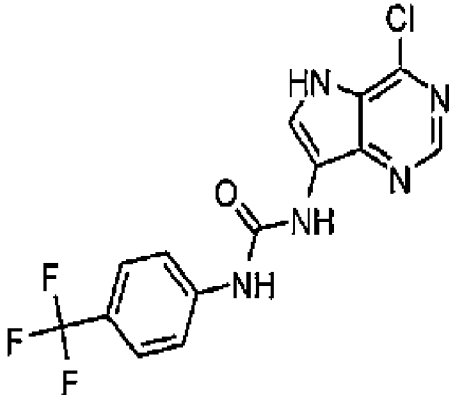
155	 <chem>CC(=O)N(Cc1ccccc1)NC(=O)Nc2c[nH]c3ccncc32</chem>
156	 <chem>FC1=CC=C(C(=C1)N)C(F)(F)FNC(=O)Nc2c[nH]c3ccncc32</chem>
157	 <chem>C12CCC3C1CC2C3NC(=O)Nc4c[nH]c5ccncc54</chem>
158	 <chem>CCOC1CCN(C1)C(=O)Nc2c[nH]c3ccncc32</chem>

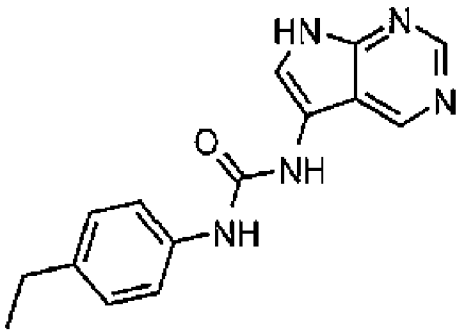
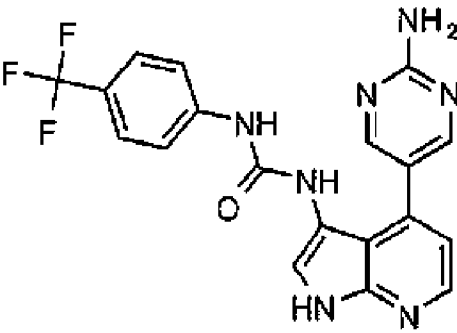
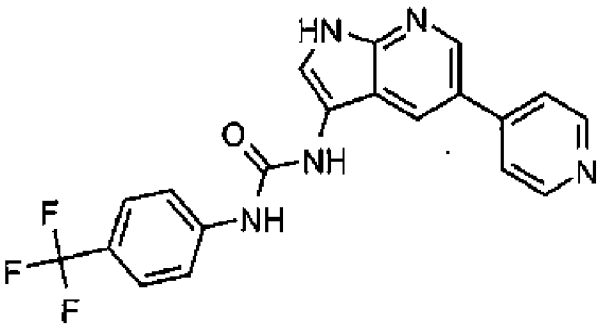
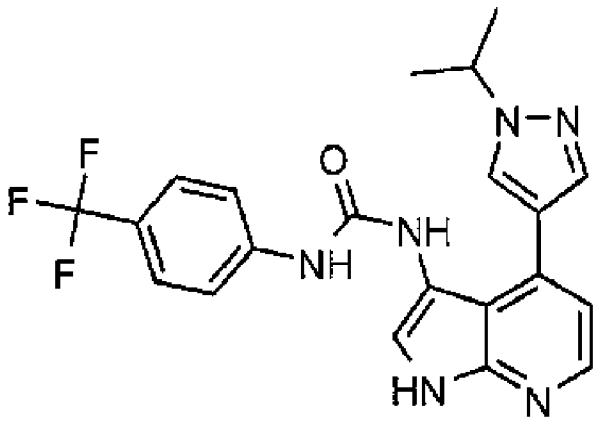
159	
160	
161	
162	

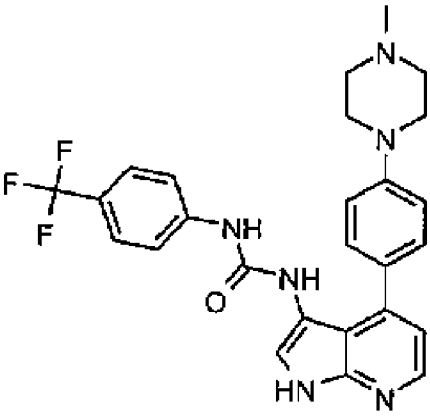
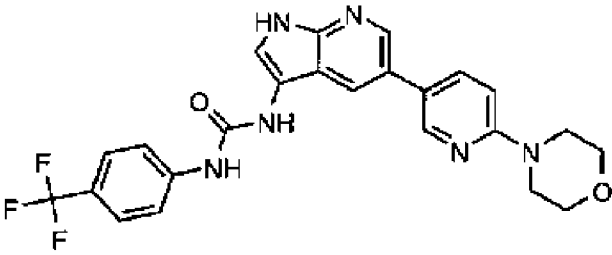
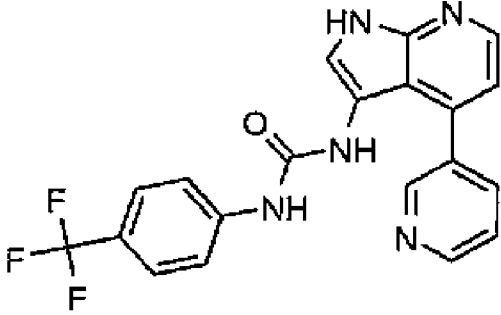
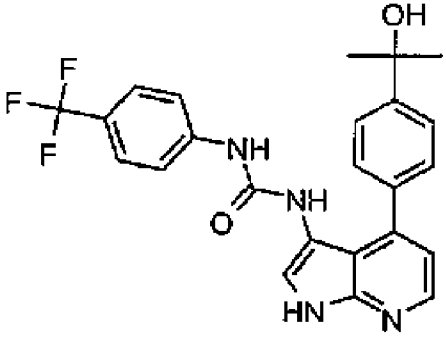
163	
164	
165	
166	

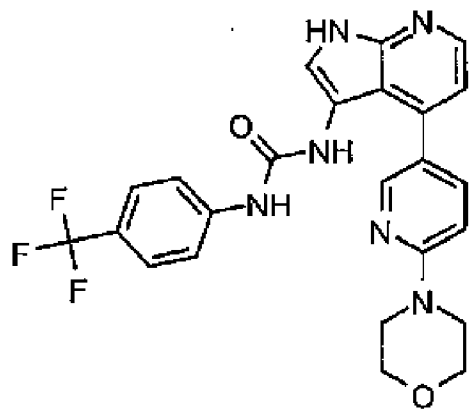
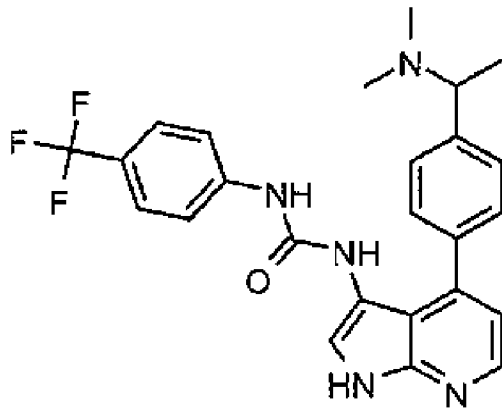
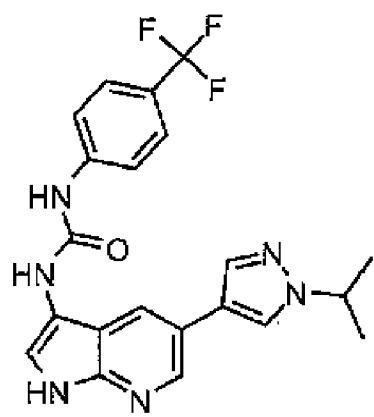
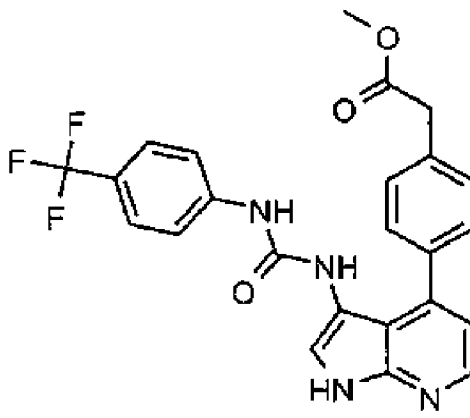
167	
168	
169	
170	

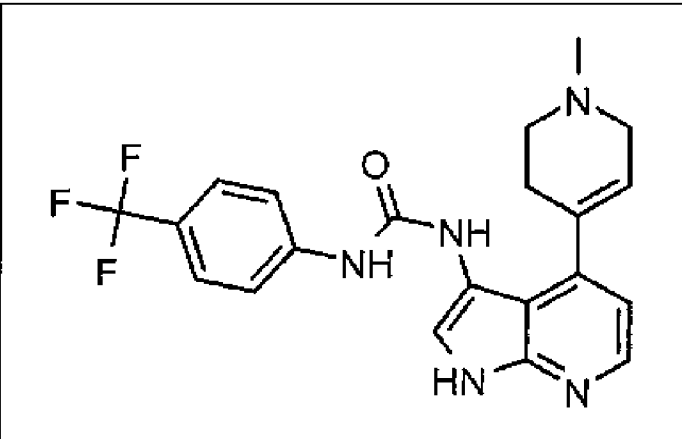
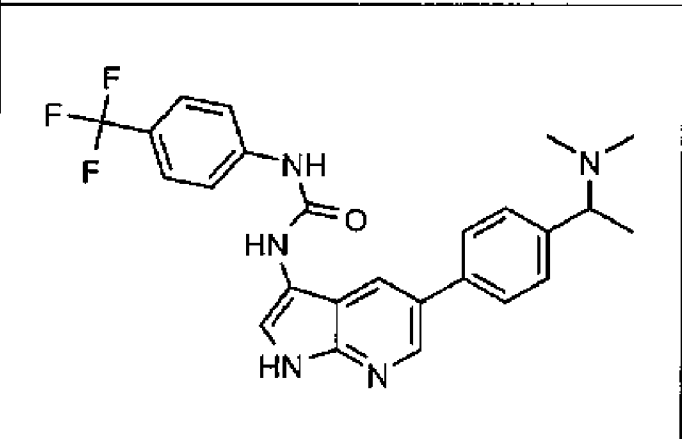
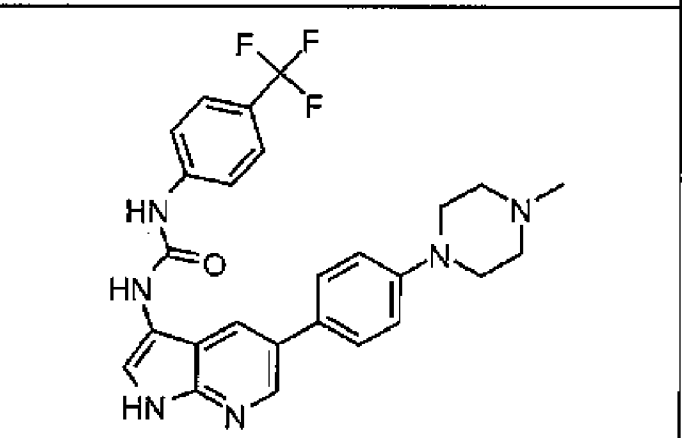
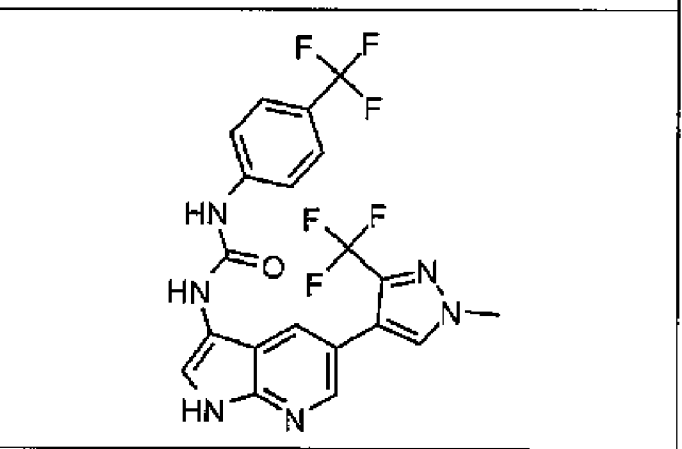
171	
172	
173	
174	
179	

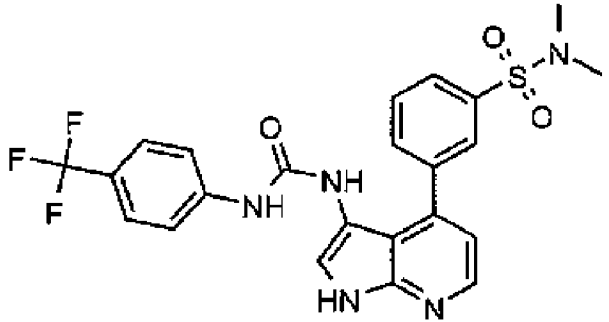
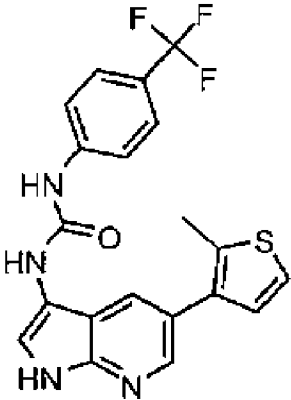
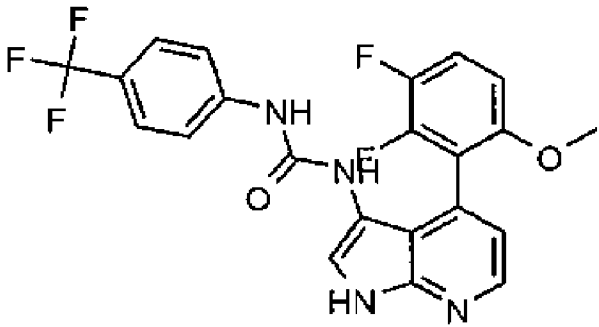
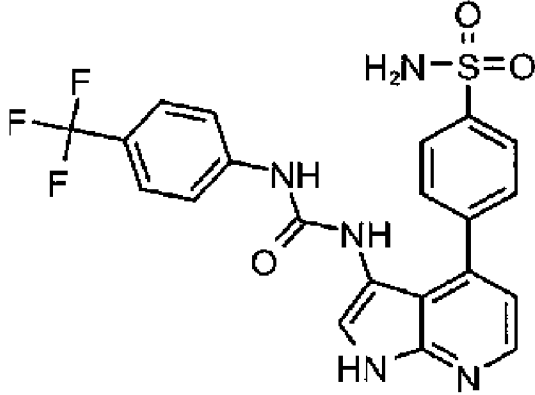
180	
181	
182	
183	

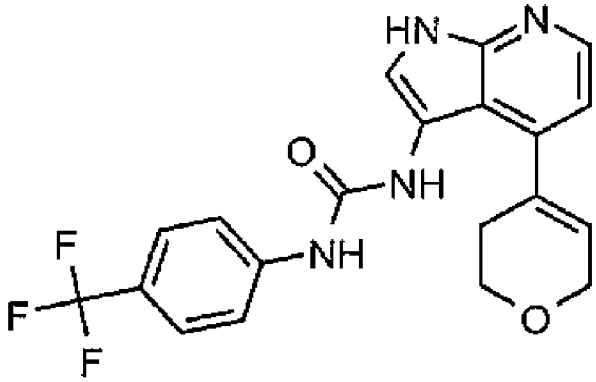
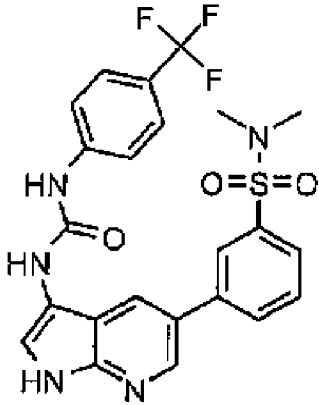
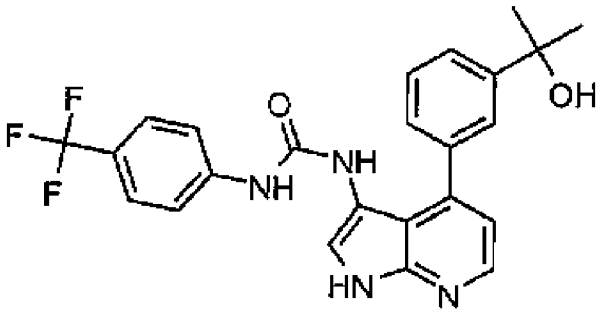
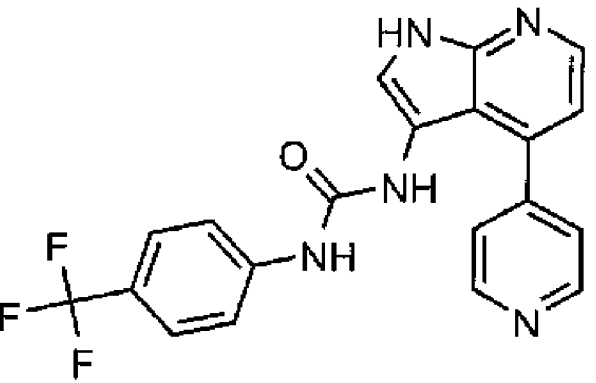
183b	
184	
185	
186	

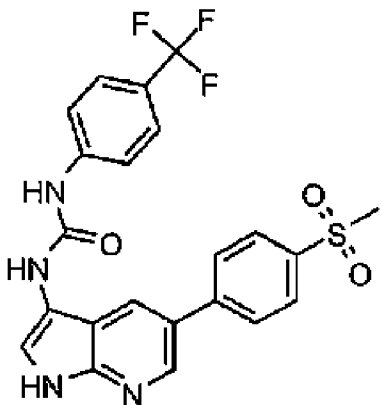
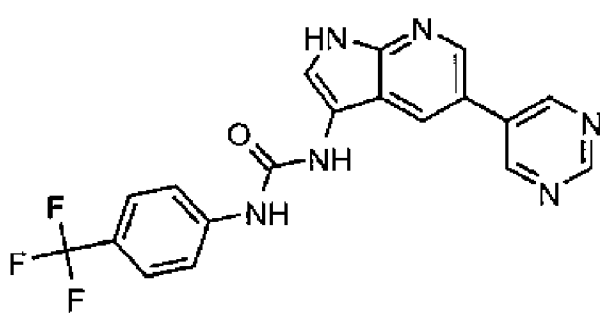
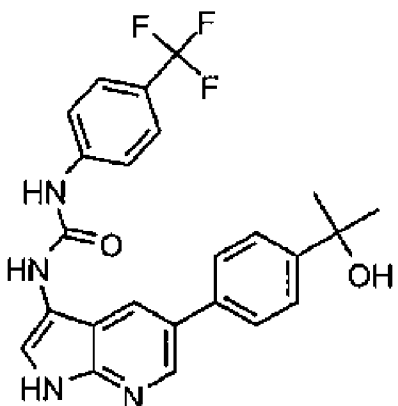
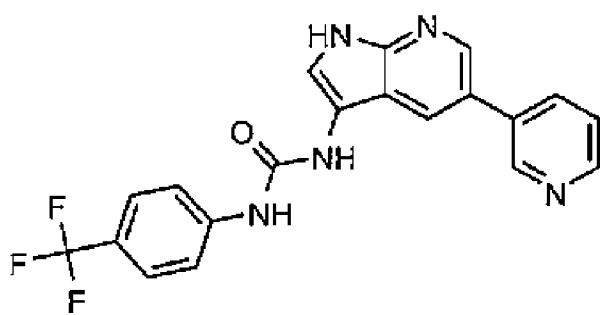
187	
188	
189	
190	

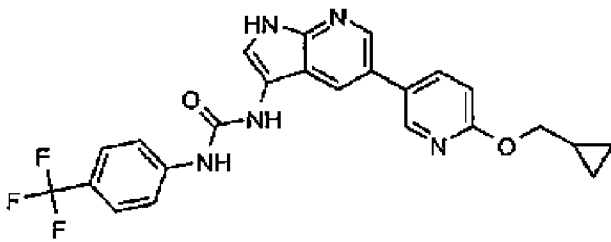
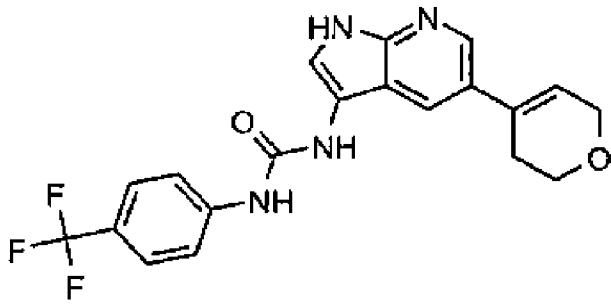
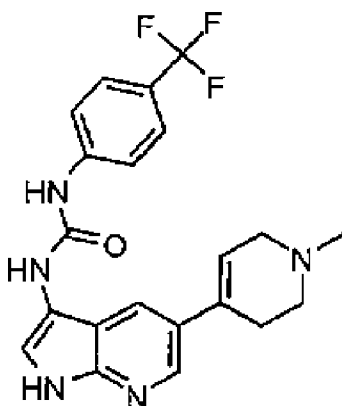
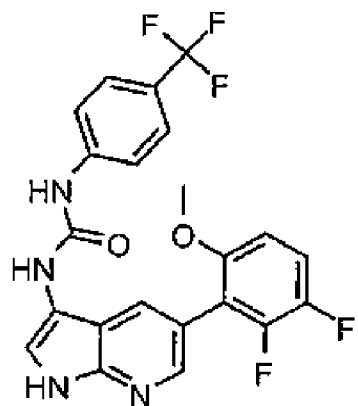
191	
192	
193	
194	

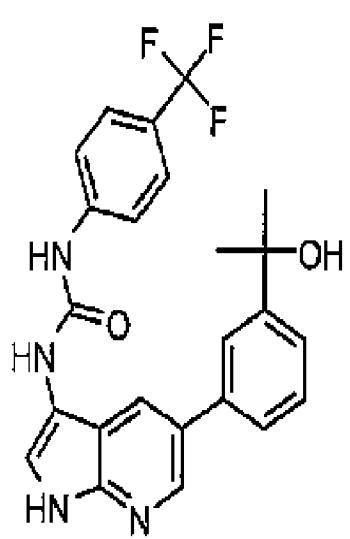
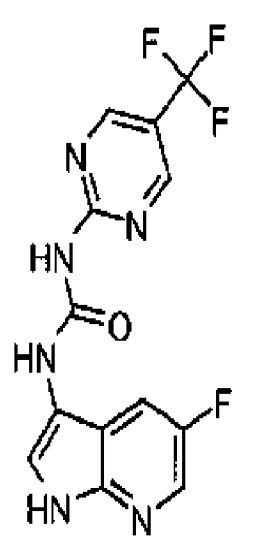
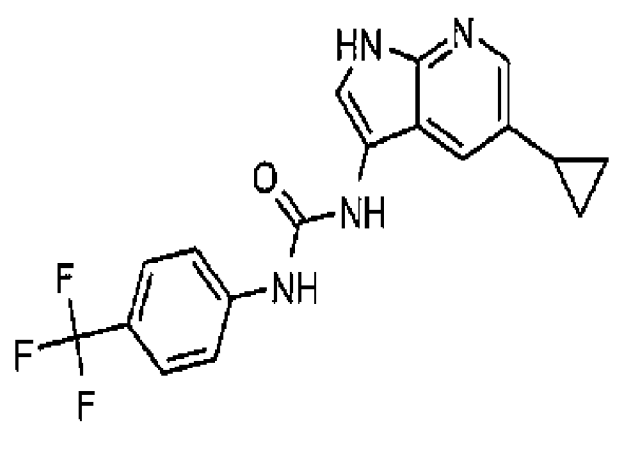
195	
196	
197	
198	

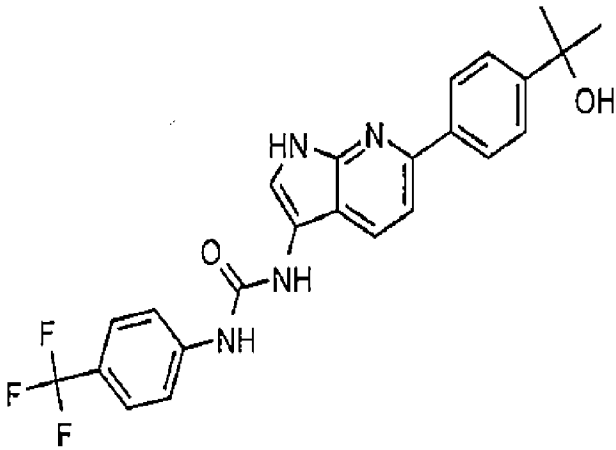
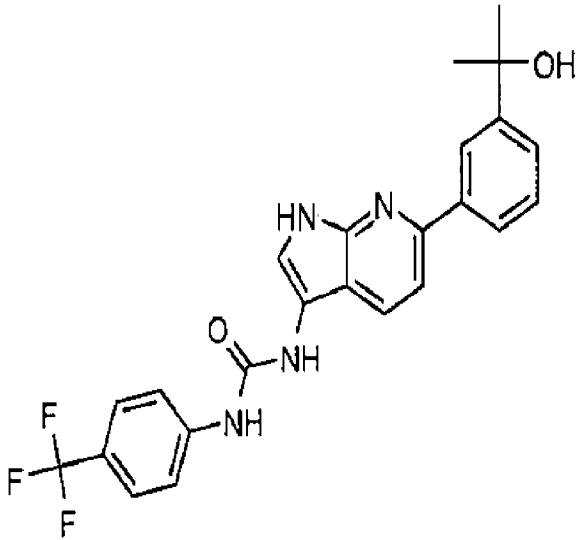
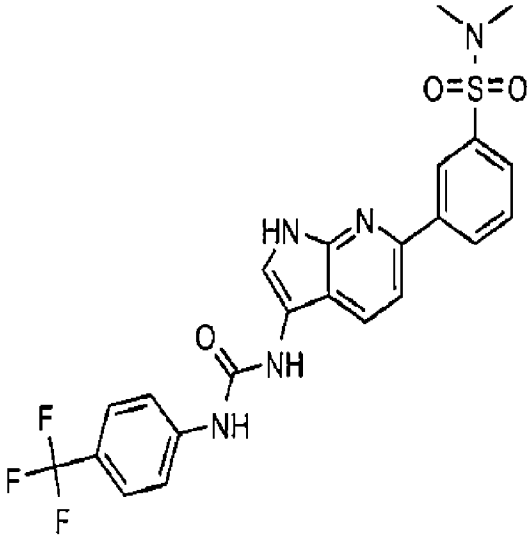
199	
200	
201	
202	

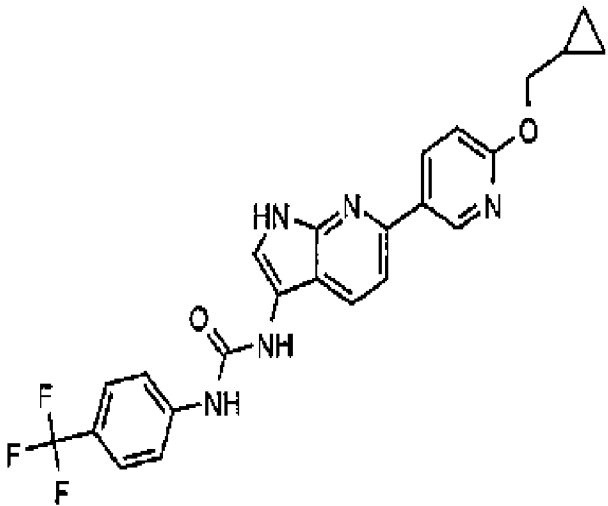
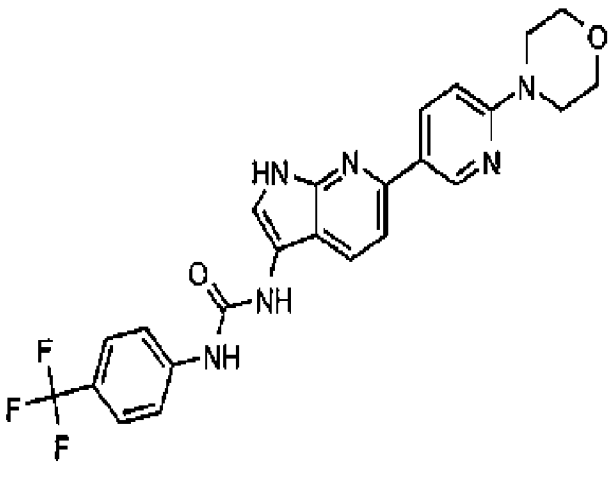
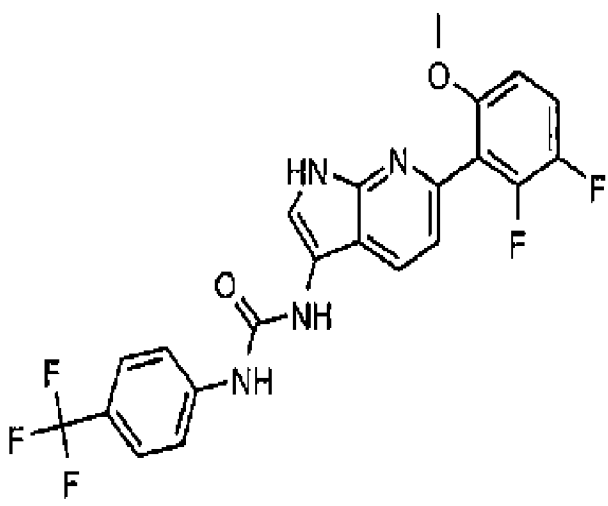
203	
204	
205	
206	

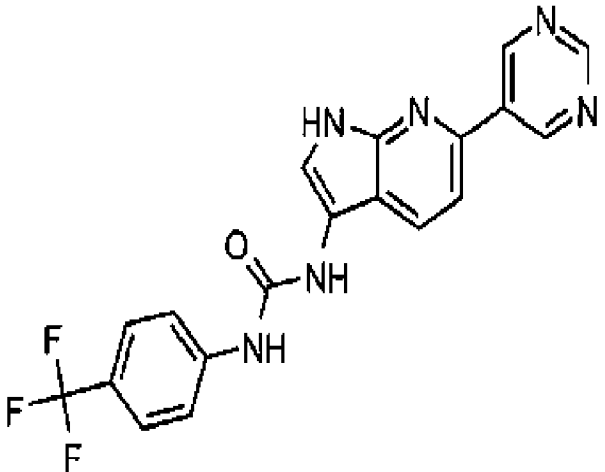
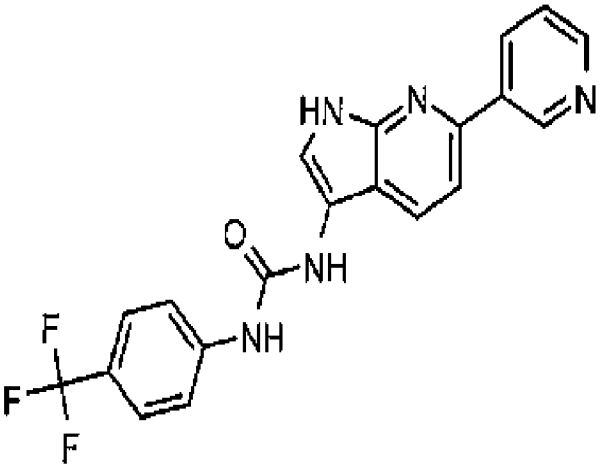
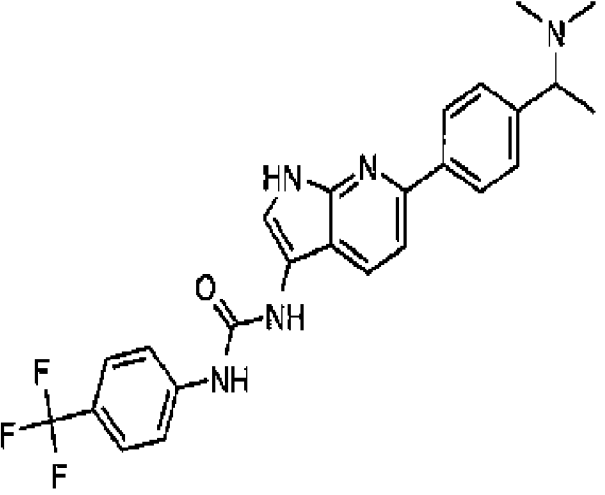
207	
208	
209	
210	

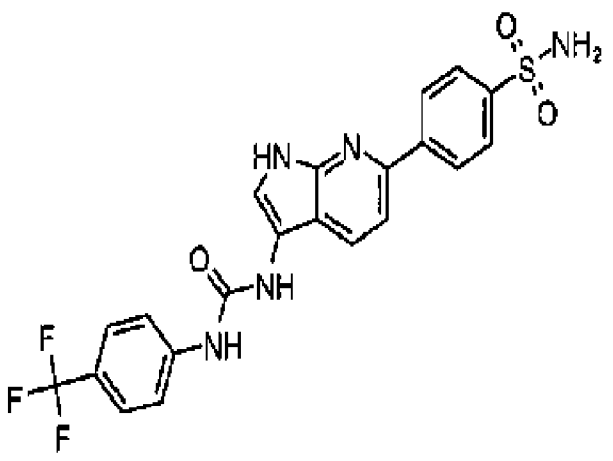
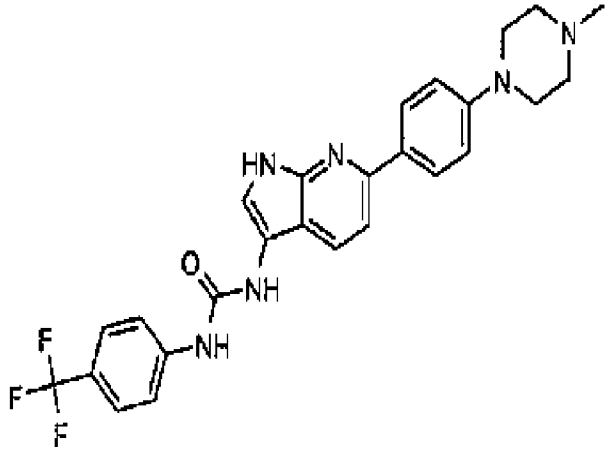
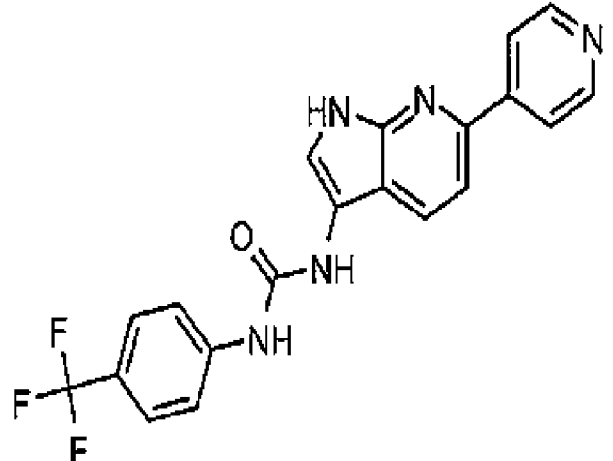
211	
212	
213	
214	

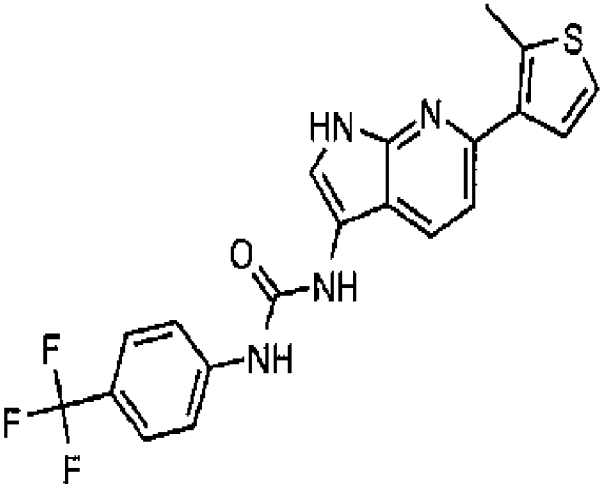
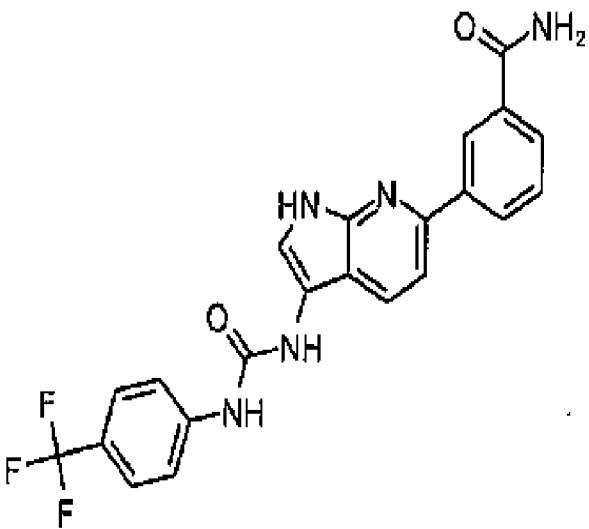
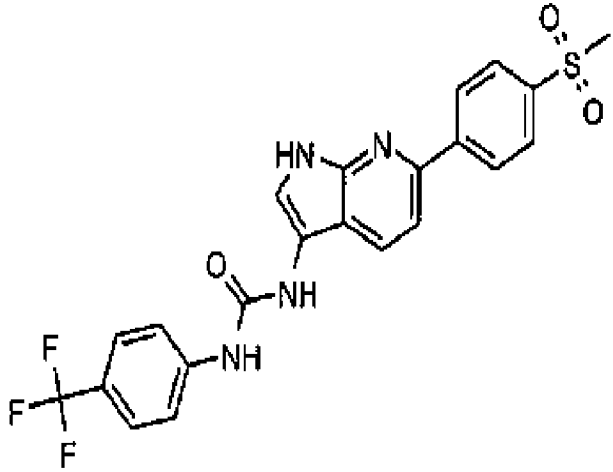
215	
216	
217	

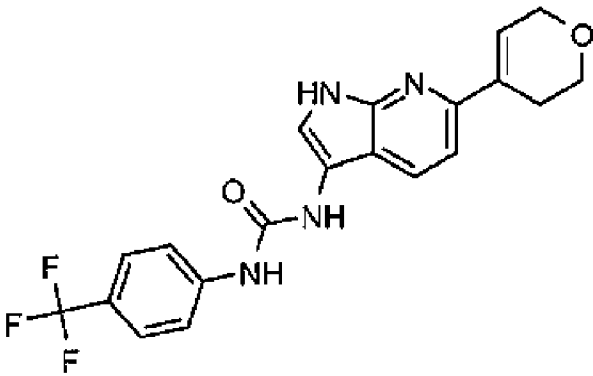
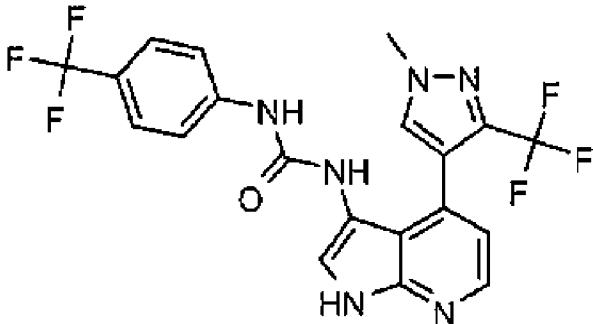
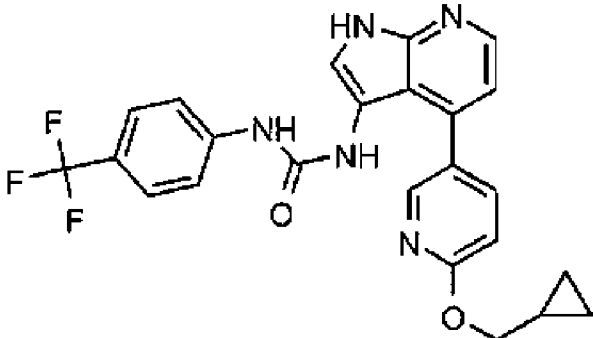
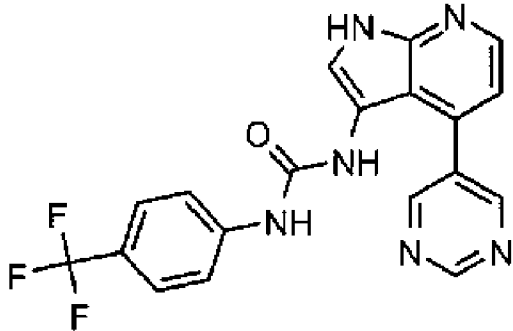
218	
219	
220	

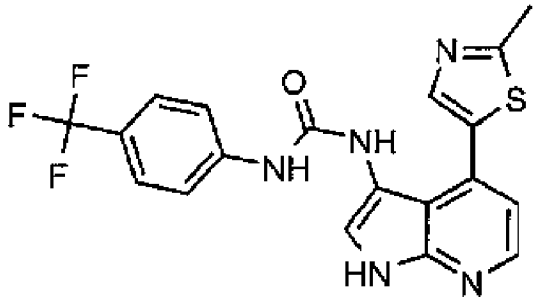
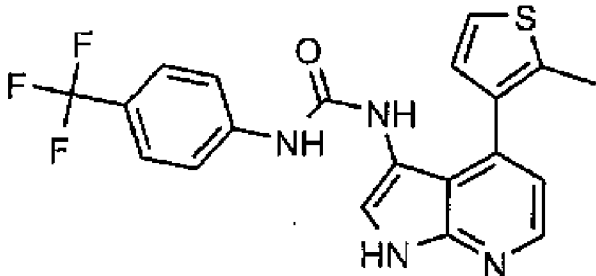
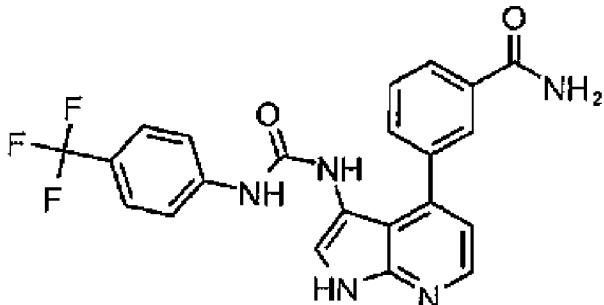
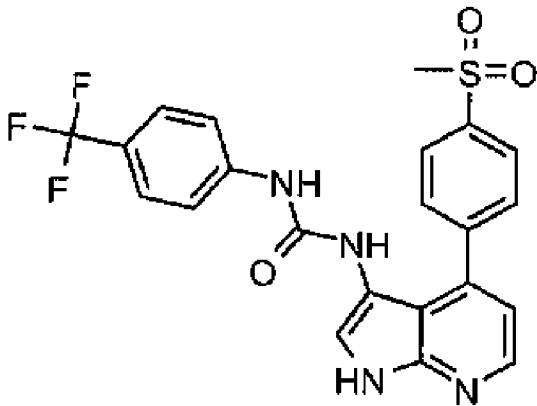
221	
222	
223	

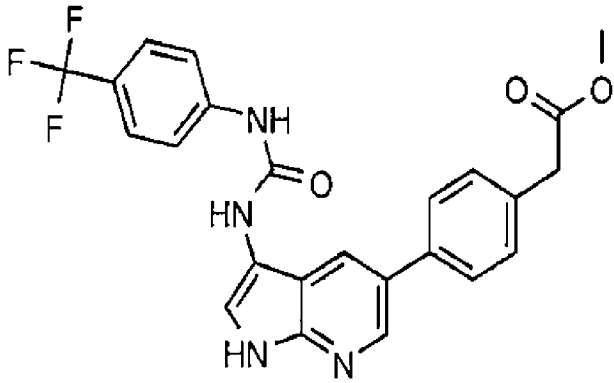
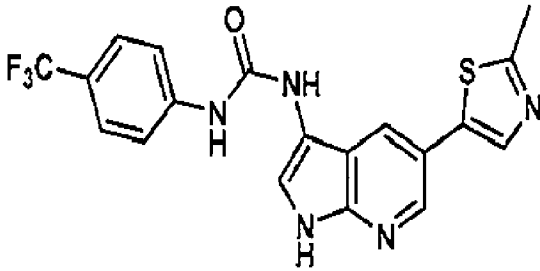
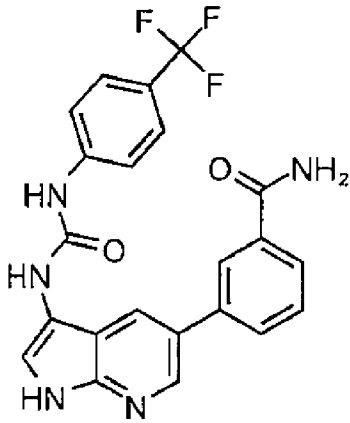
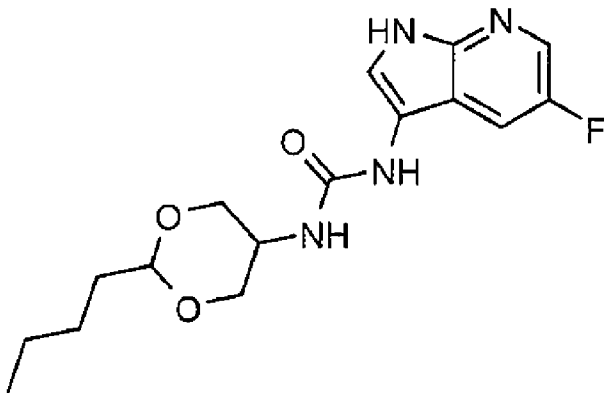
224	
225	
226	

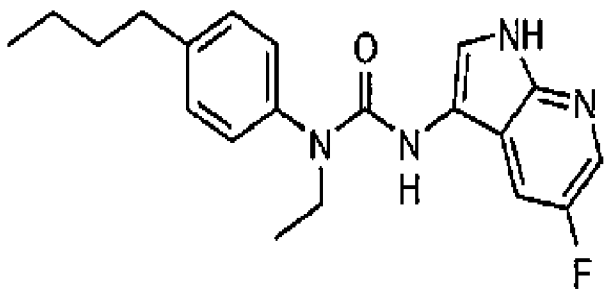
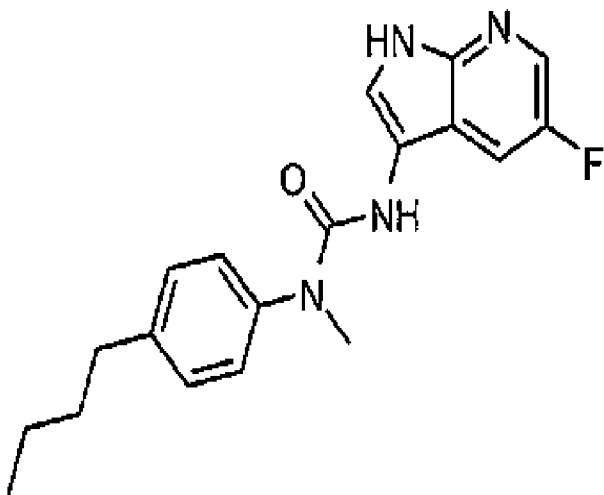
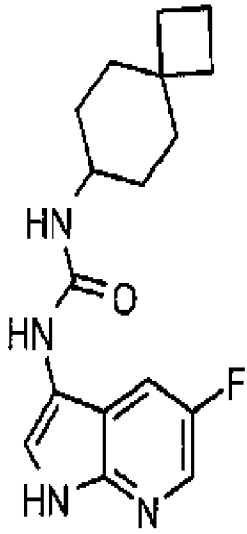
227	
228	
229	

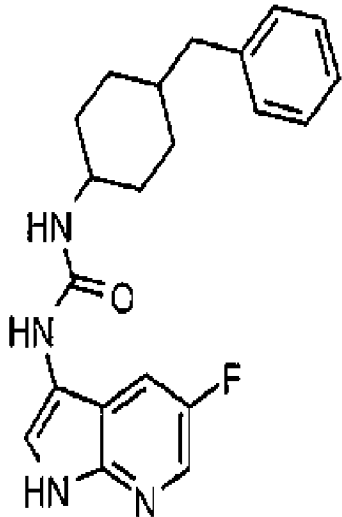
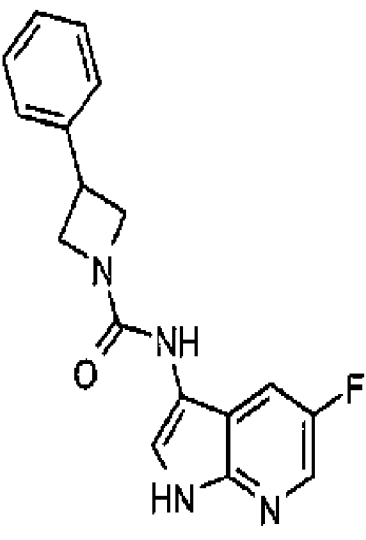
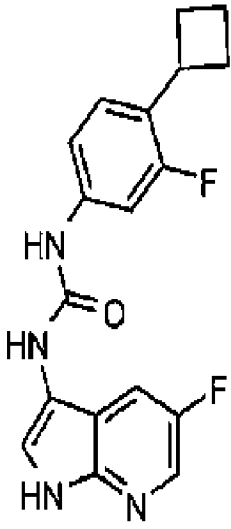
230	
231	
232	

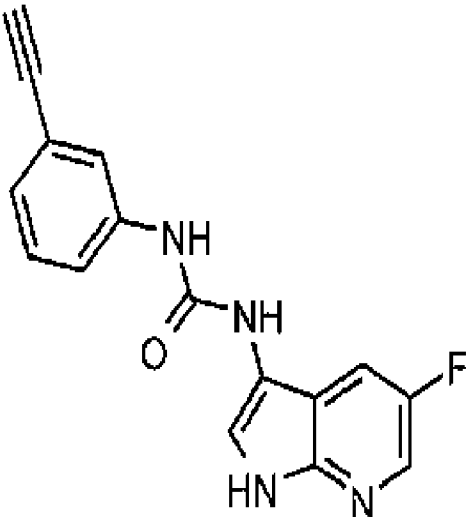
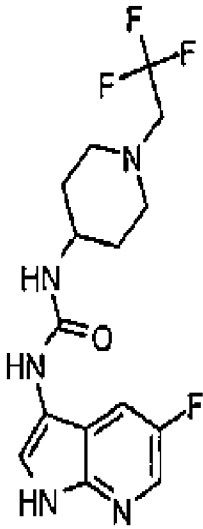
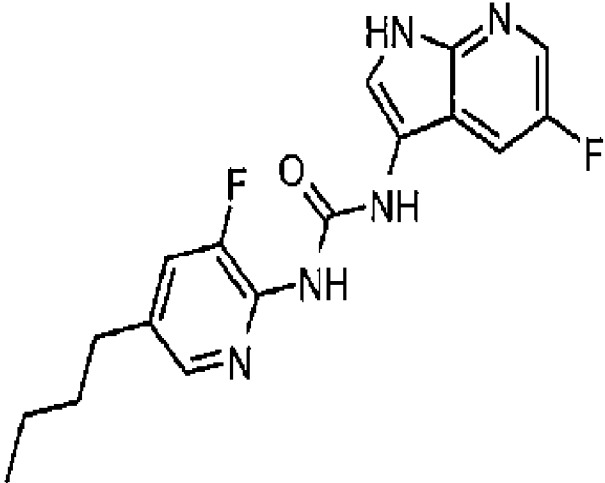
233	
234	
235	
236	

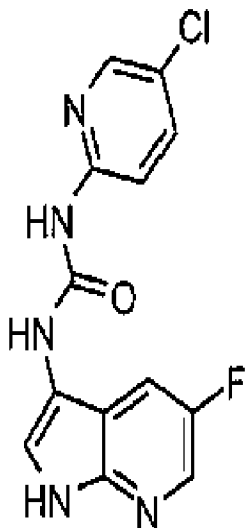
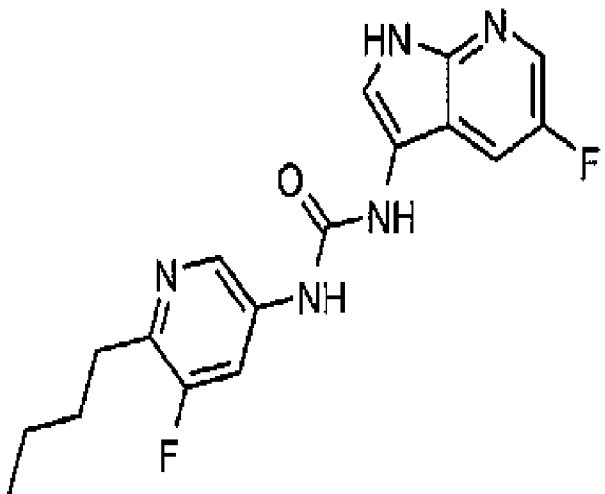
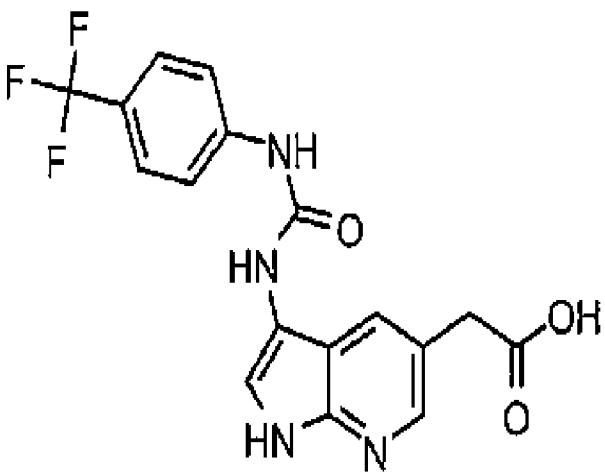
237	
238	
239	
240	

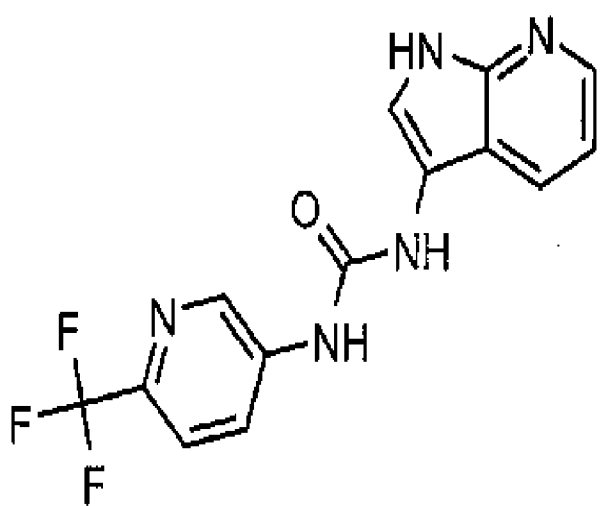
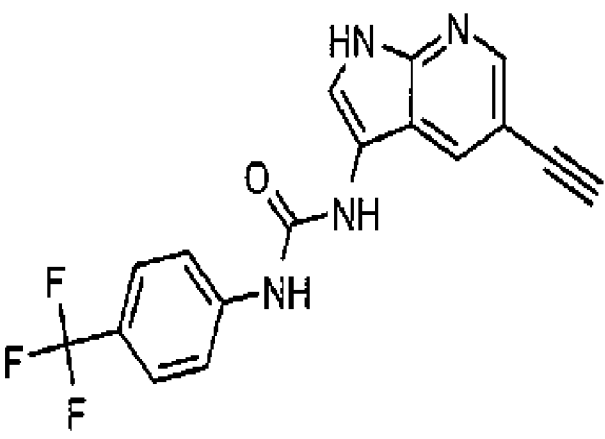
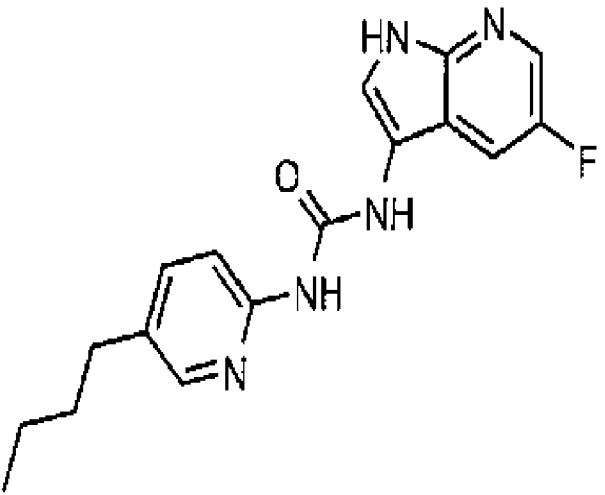
241	
242	
243	
244	

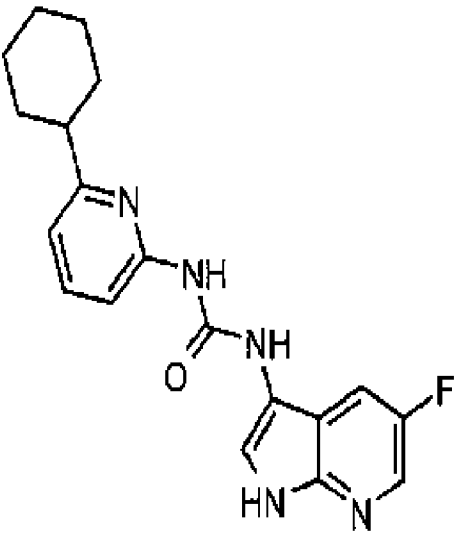
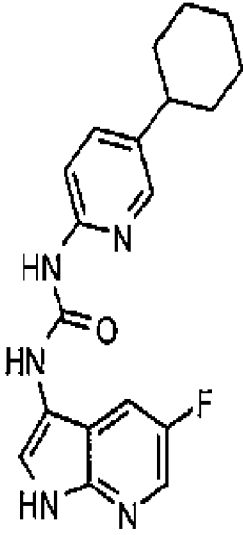
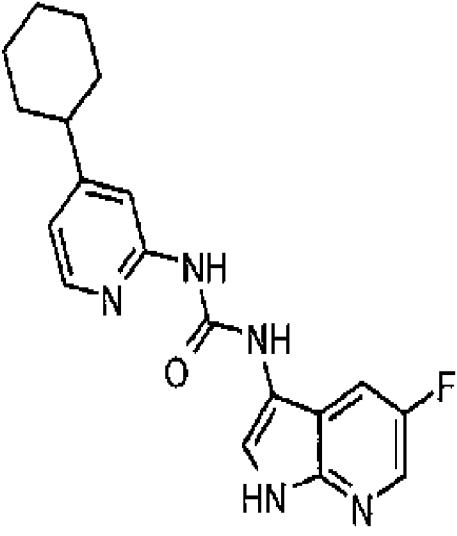
245	
246	
247	

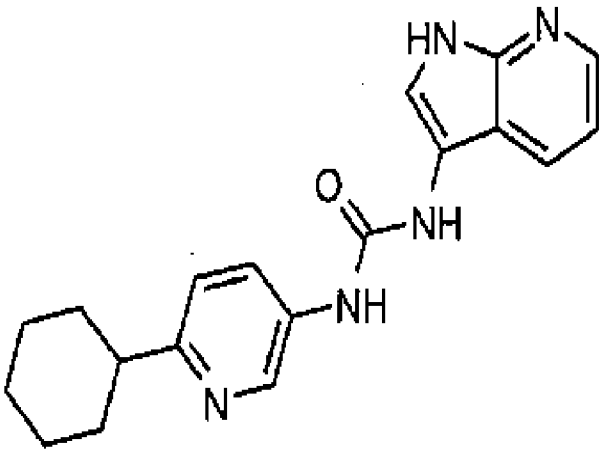
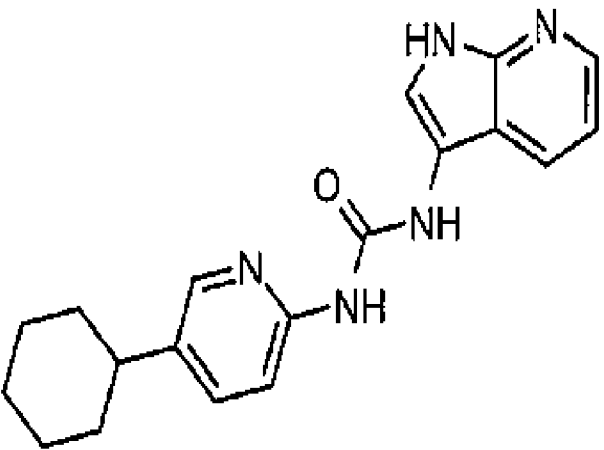
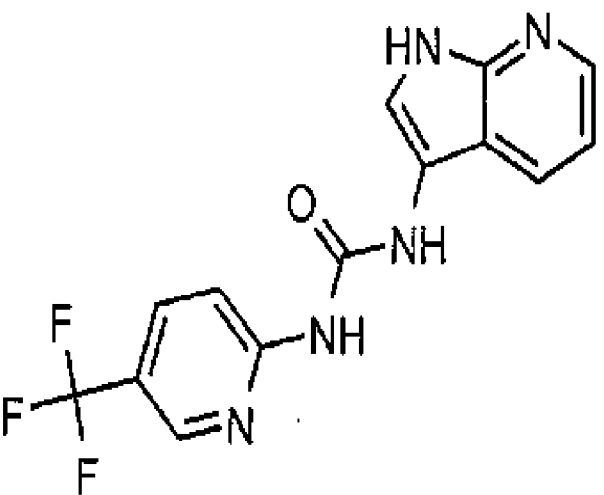
248	
249	
250	

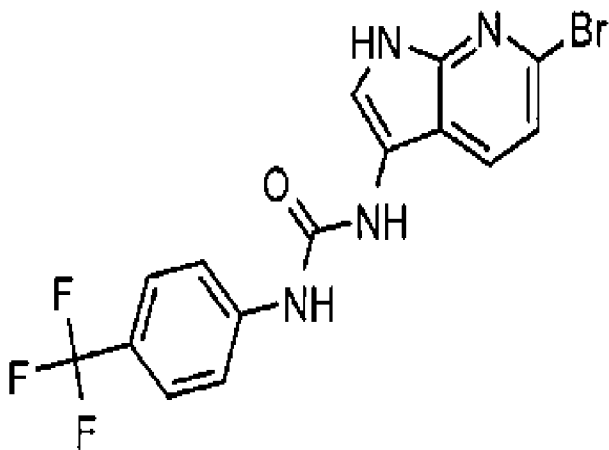
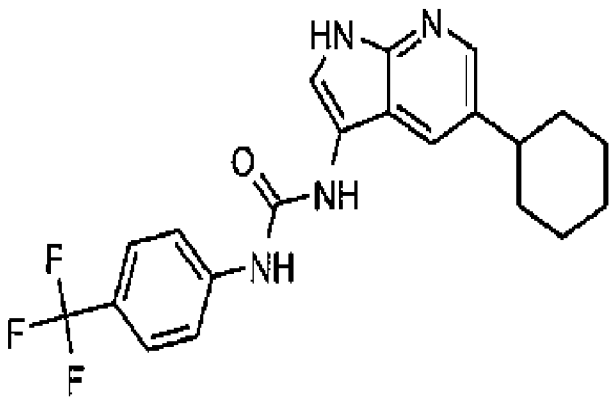
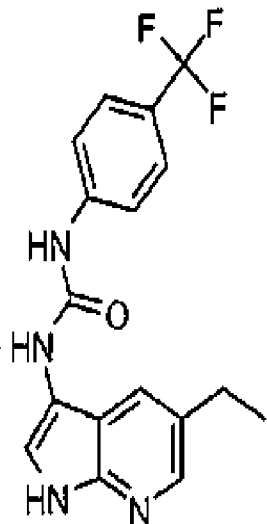
251	
252	
253	

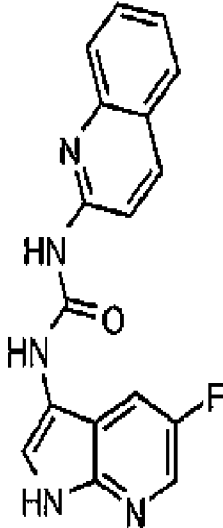
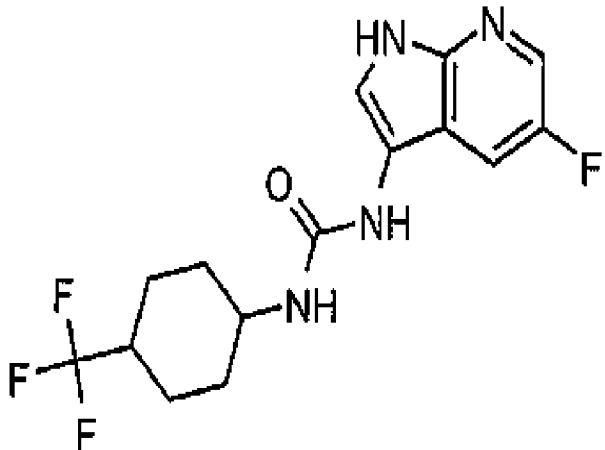
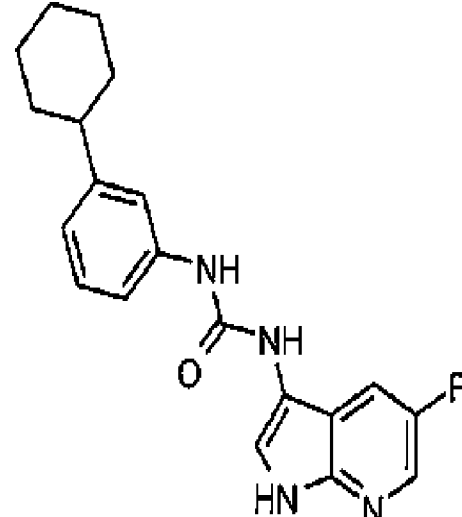
254	
255	
256	

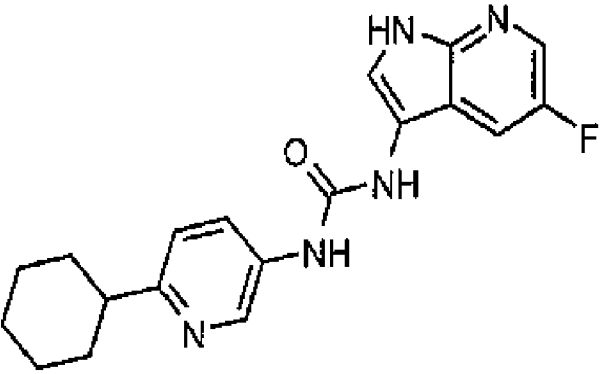
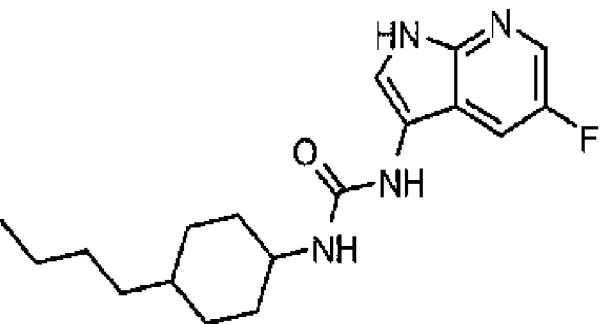
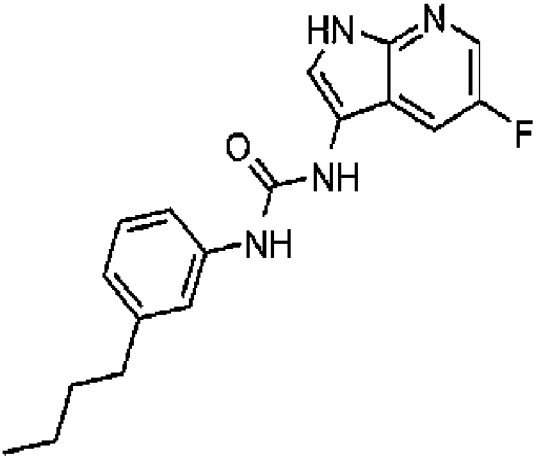
257	
258	
259	

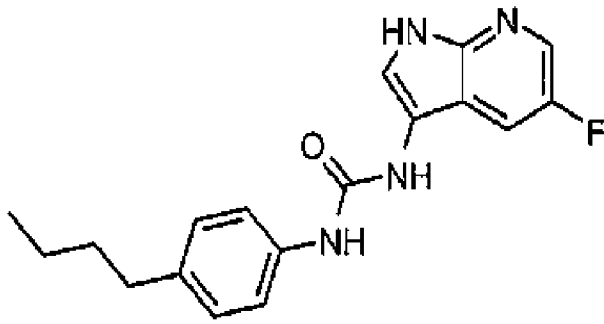
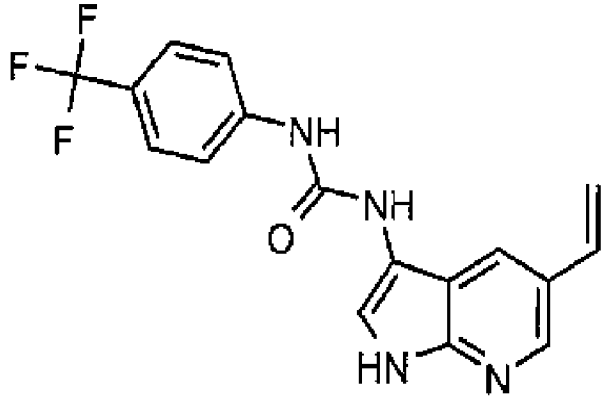
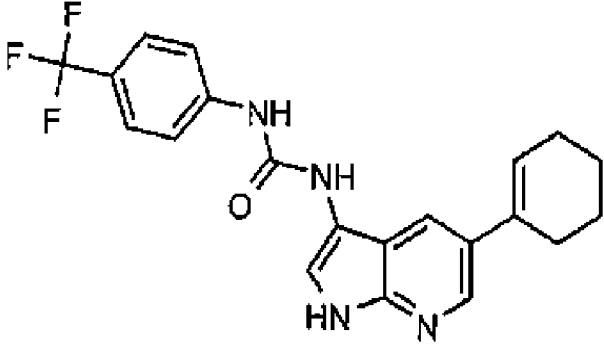
260	
261	
262	

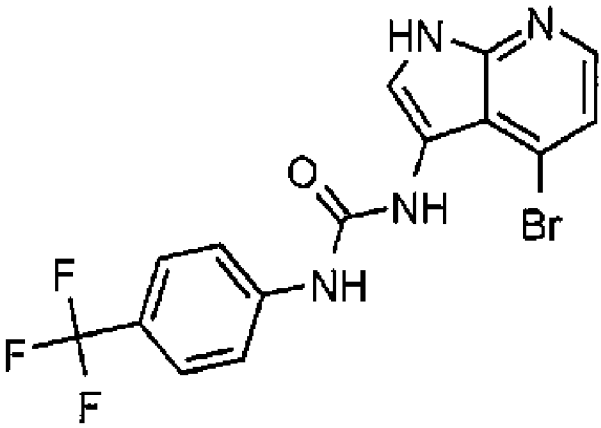
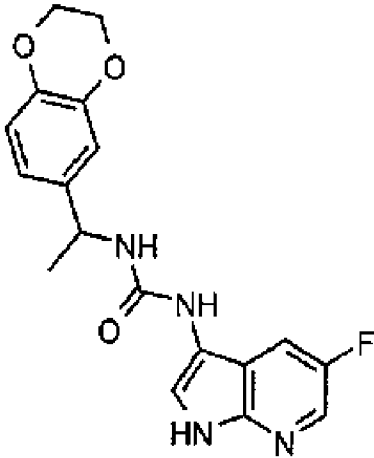
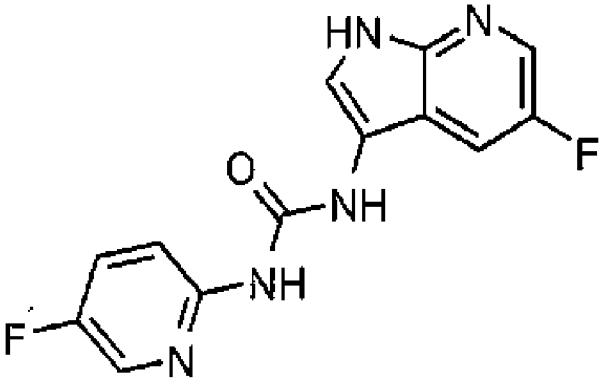
263	
264	
265	

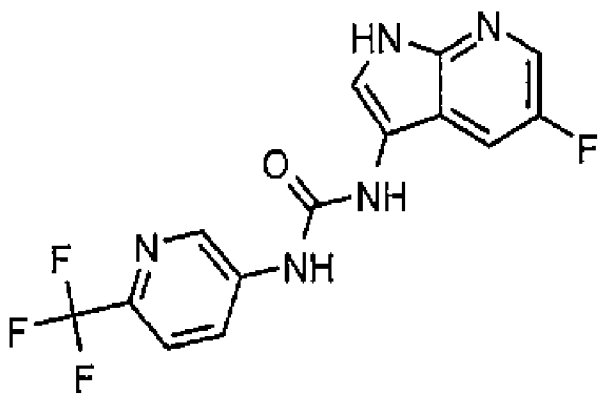
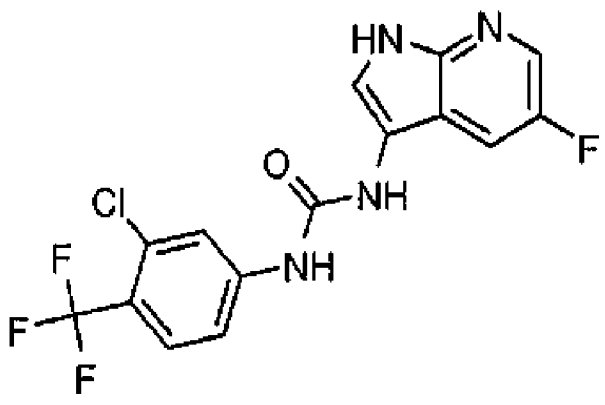
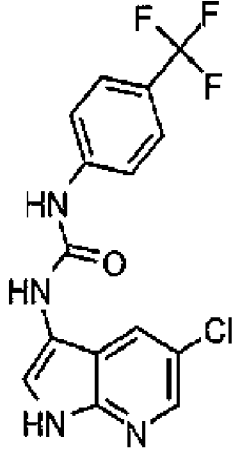
266	
267	
268	

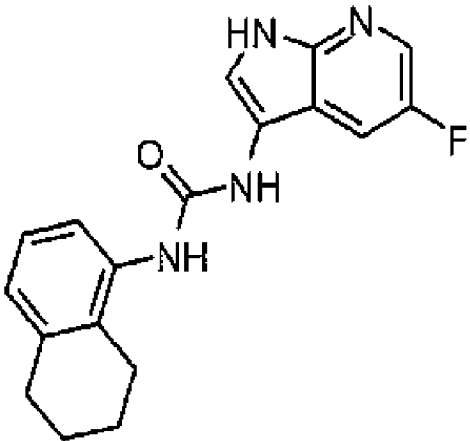
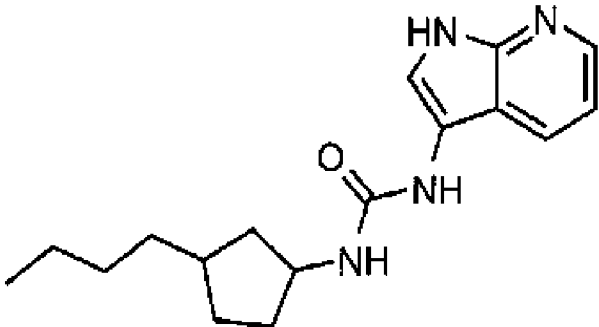
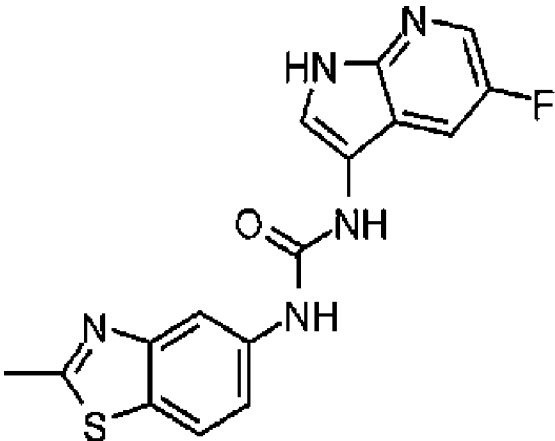
269	
270	
271	

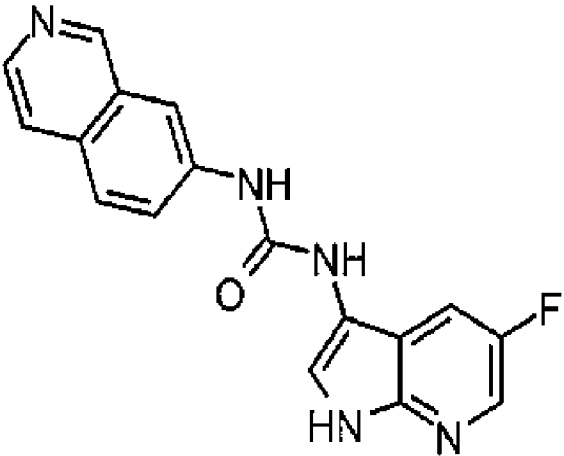
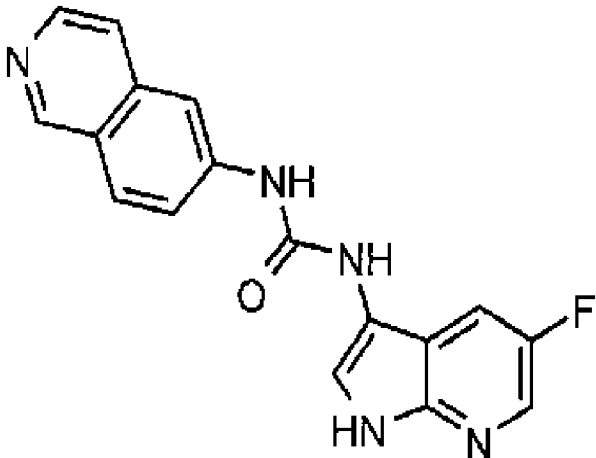
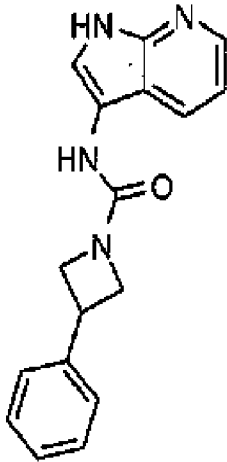
272	
273	
274	

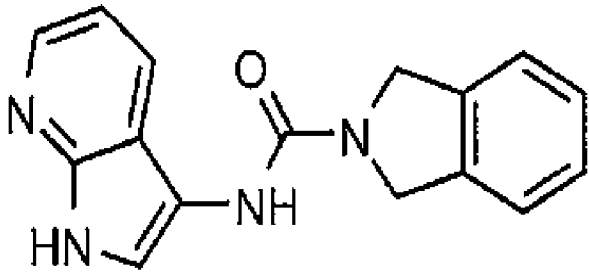
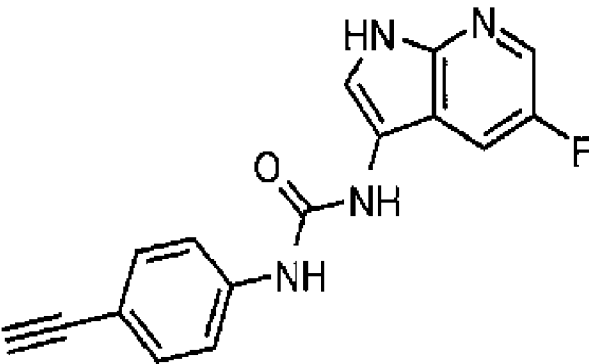
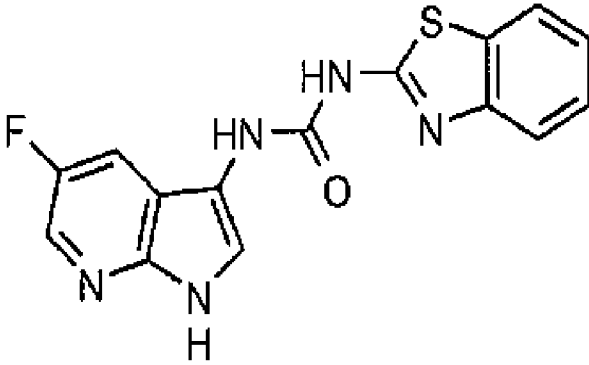
275	
276	
277	

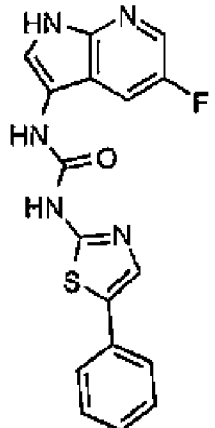
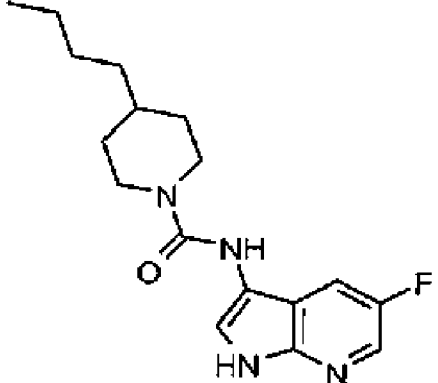
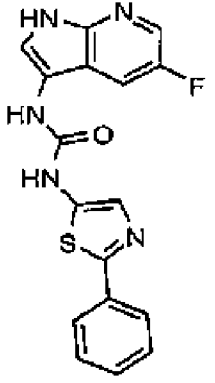
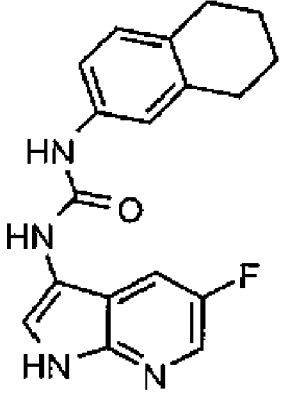
278	
279	
280	

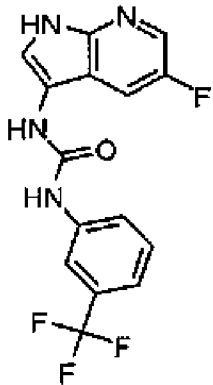
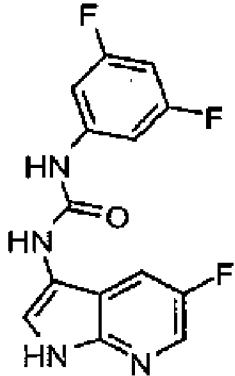
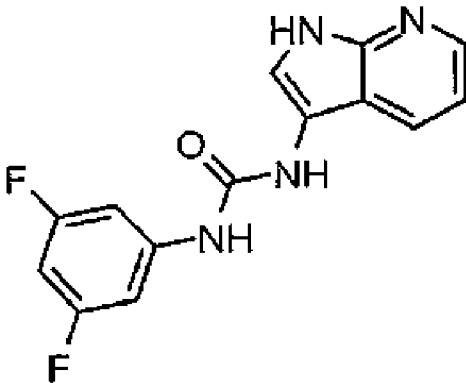
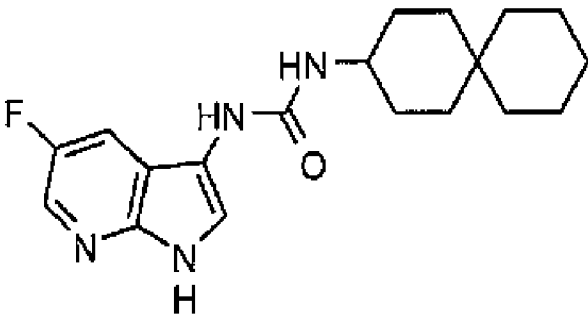
281	 <chem>FC1=CC=C(C(=N1)C(=O)Nc2ccc(C(F)(F)F)cn2)C(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cn3</chem>
282	 <chem>FC1=CC=C(C(=N1)C(=O)Nc2ccc(C(F)(F)F)cn2)C(=O)Nc3cc(Cl)ccc3C(F)(F)F</chem>
283	 <chem>Clc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>

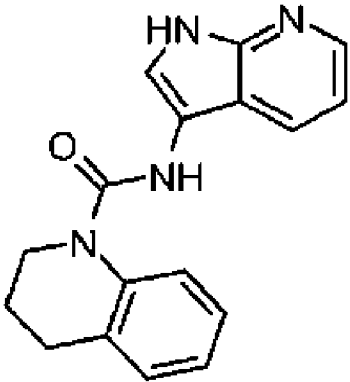
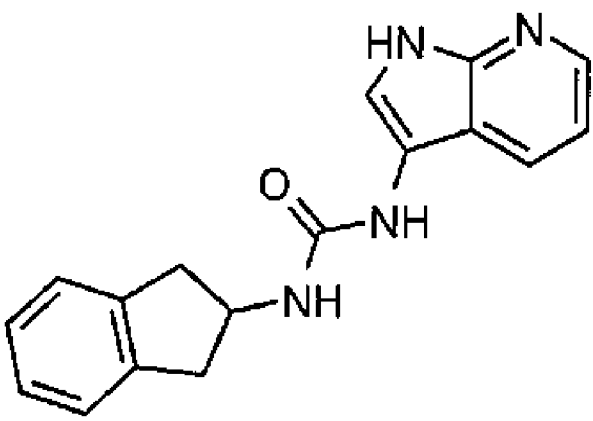
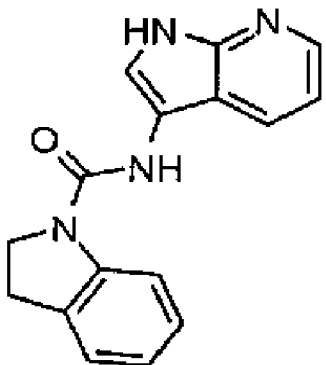
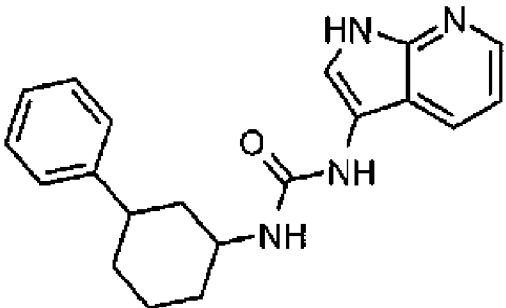
284	
285	
286	

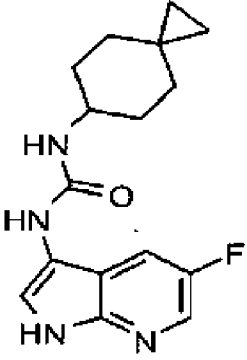
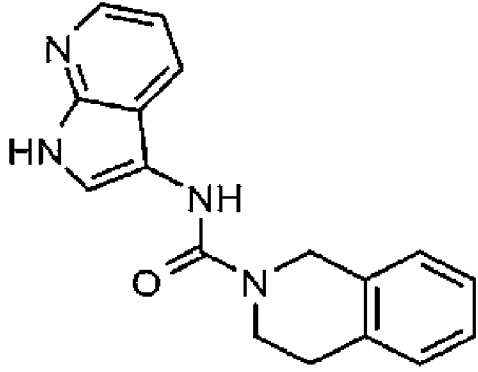
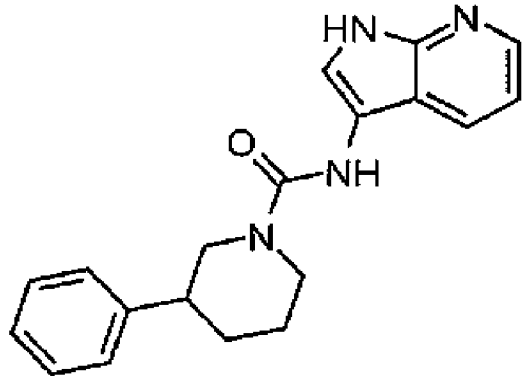
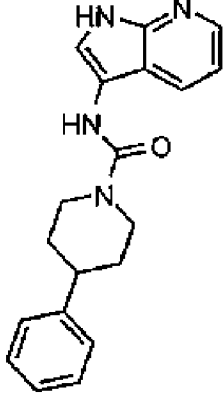
287	
288	
289	

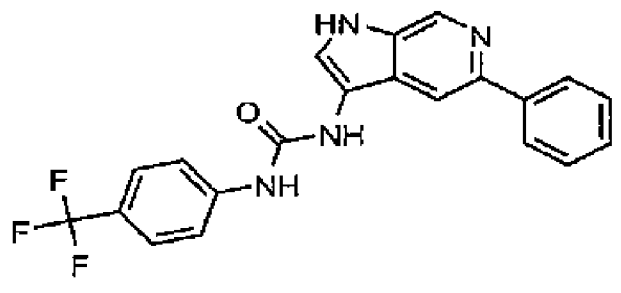
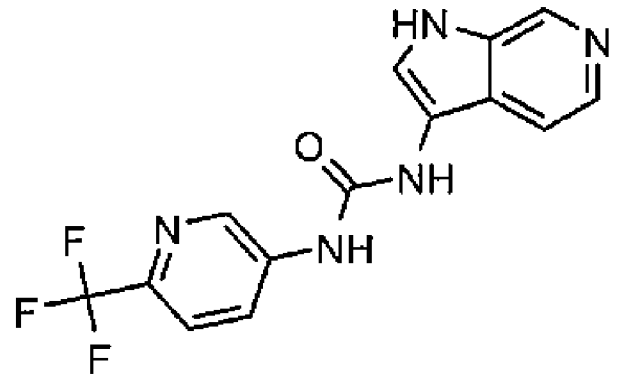
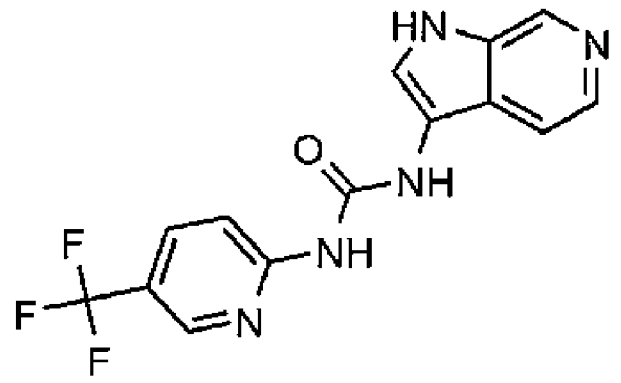
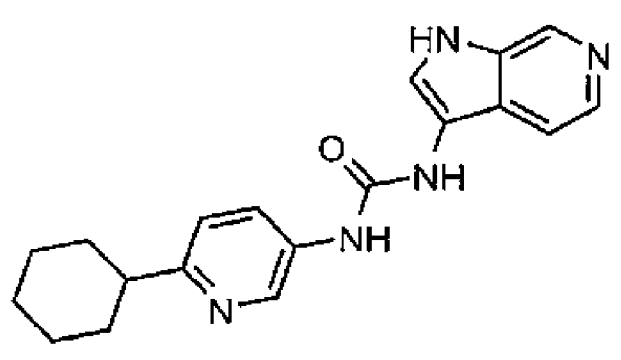
290	
291	
292	

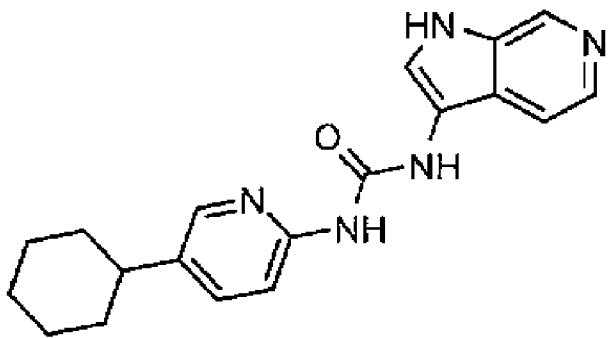
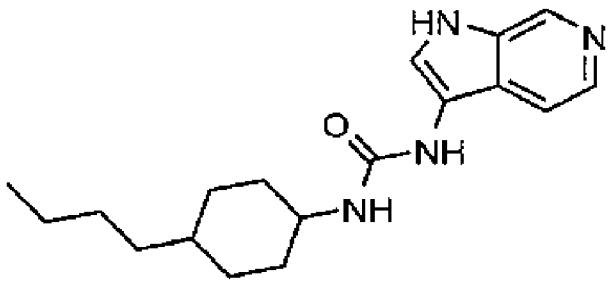
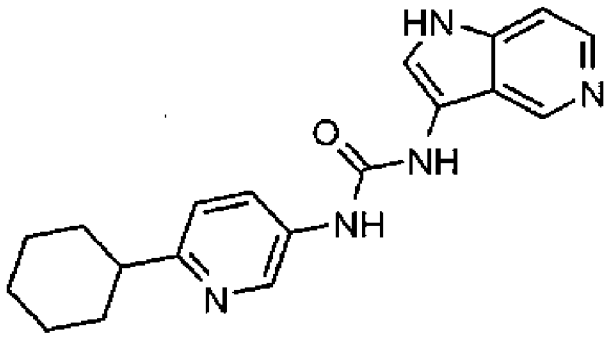
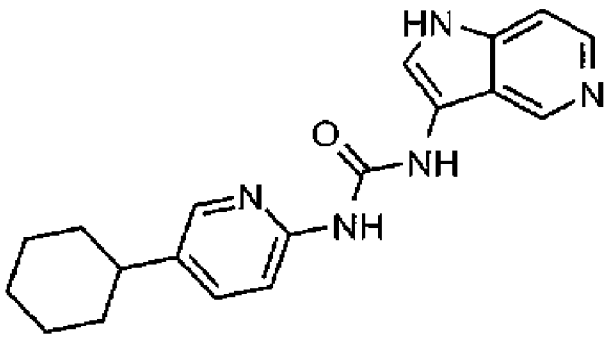
293	
294	
295	
296	

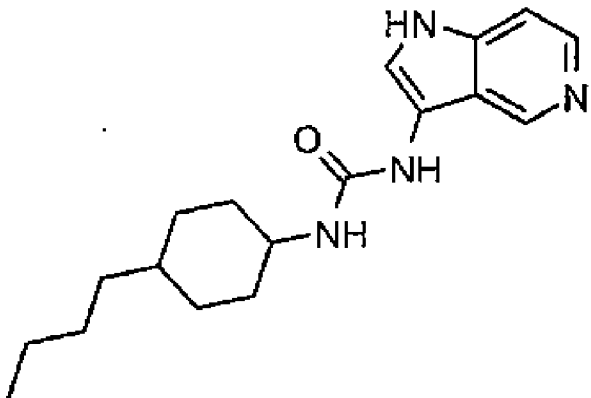
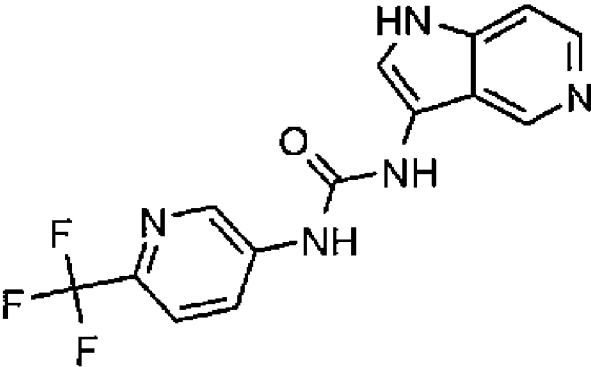
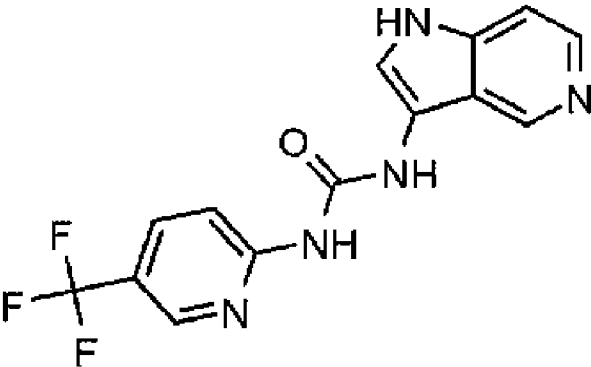
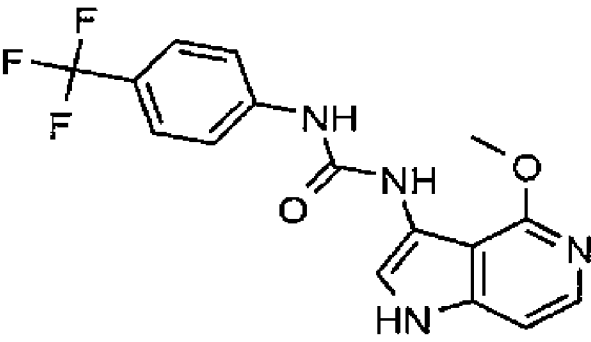
297	
298	
299	
300	

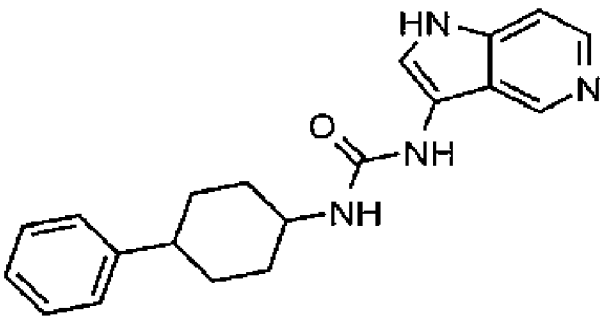
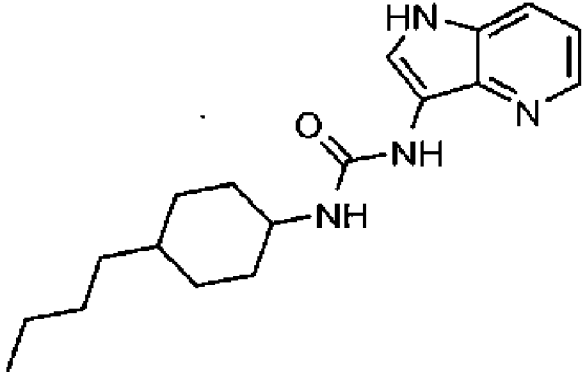
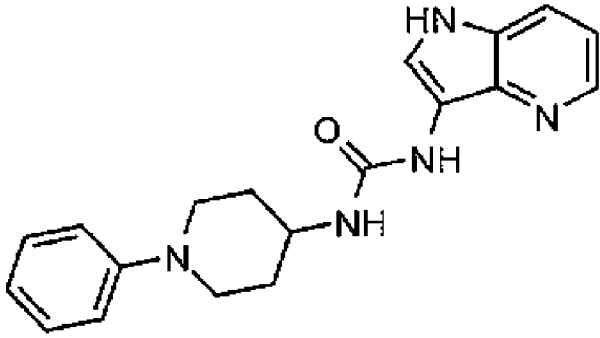
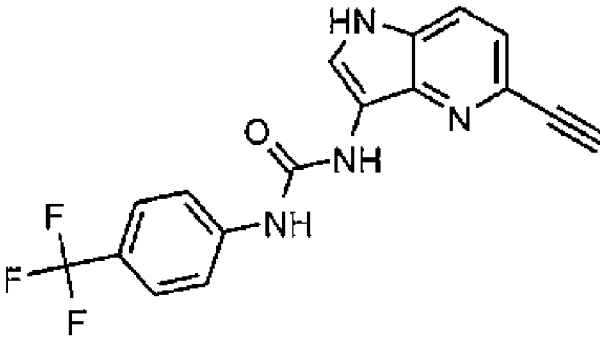
301	
302	
303	
304	

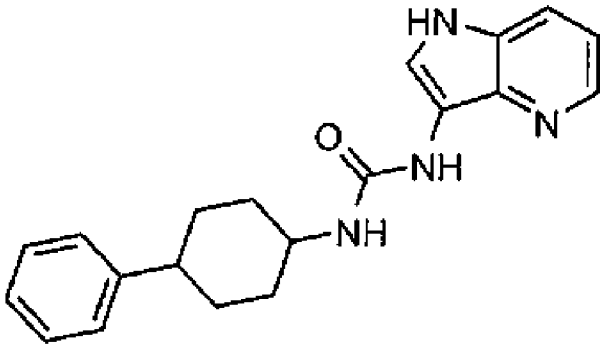
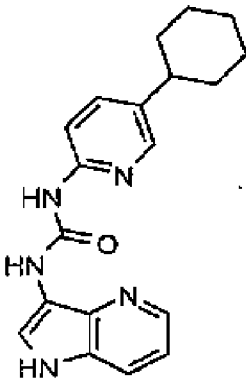
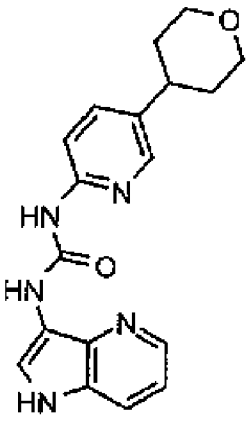
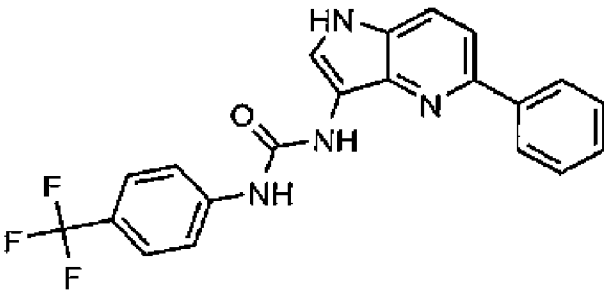
305	 <chem>Fc1cc2nc3c(c2[nH]1)C(=O)NCC4CCCCC45C6CC7CC6CC5C7</chem>
306	 <chem>c1ccc2c(c1)CN(C2)C(=O)Nc3c[nH]c4c3c[nH]4</chem>
307	 <chem>c1ccc2c(c1)CN(C2)C(=O)Nc3c[nH]c4c3c[nH]4</chem>
308	 <chem>c1ccc2c(c1)CN(C2)C(=O)Nc3c[nH]c4c3c[nH]4</chem>

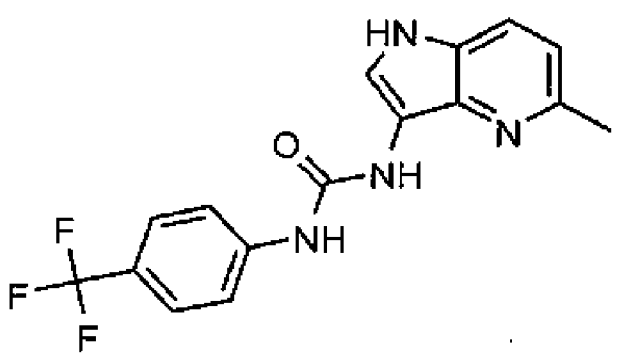
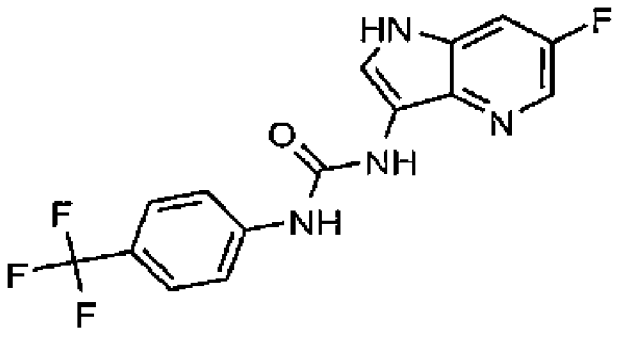
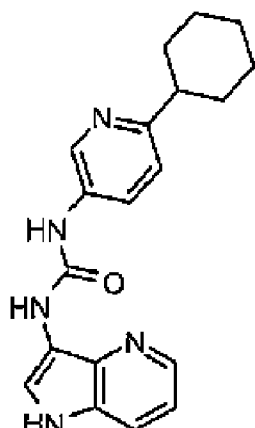
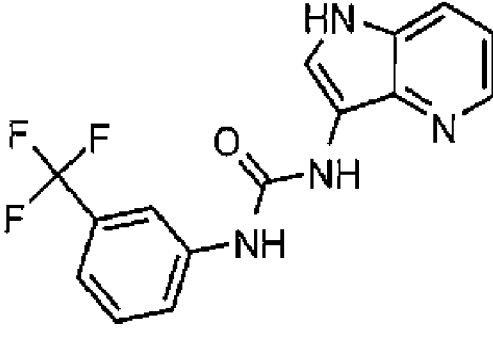
309	
310	
311	
312	

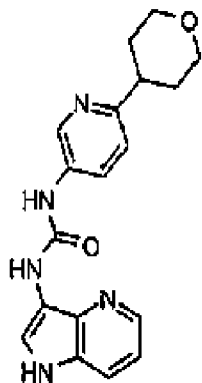
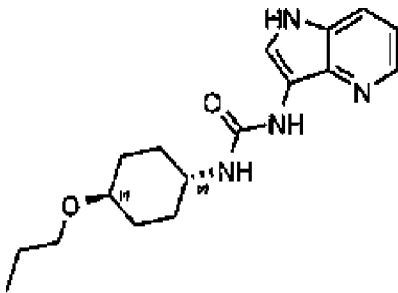
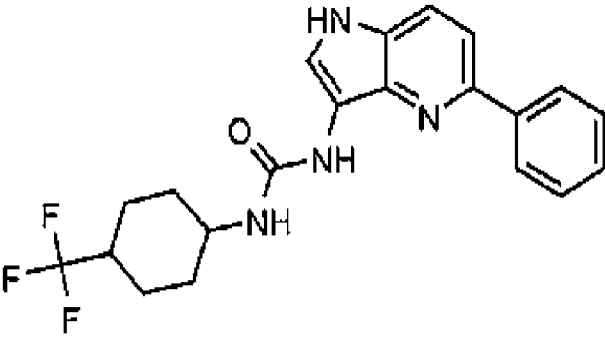
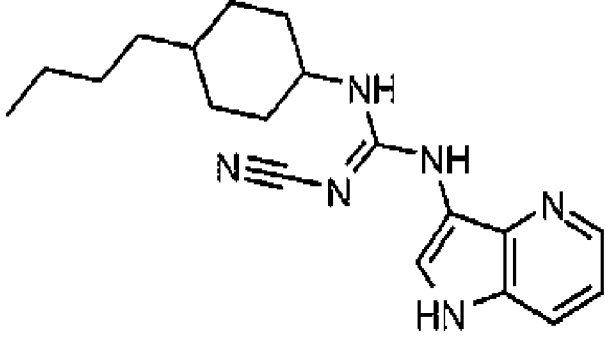
313	
314	
315	
316	

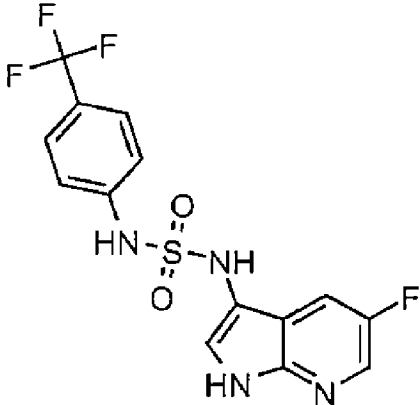
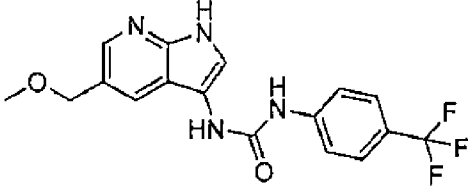
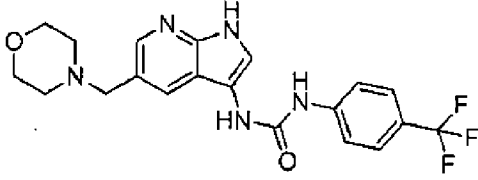
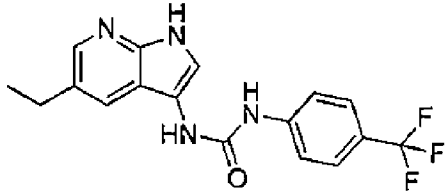
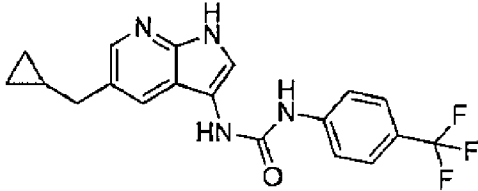
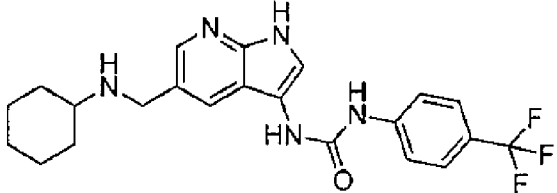
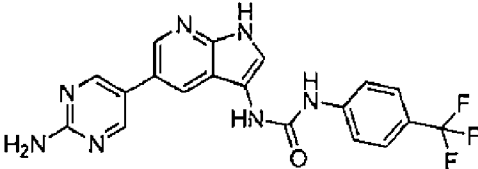
317	 <chem>CCCC1CCCCC1NC(=O)Nc2c[nH]c3ccncc23</chem>
318	 <chem>FC(F)(F)c1ccncc1NC(=O)Nc2c[nH]c3ccncc23</chem>
319	 <chem>FC(F)(F)c1ccncc1NC(=O)Nc2c[nH]c3ccncc23</chem>
320	 <chem>FC(F)(F)c1ccc(NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(OC)nc32)cc1</chem>

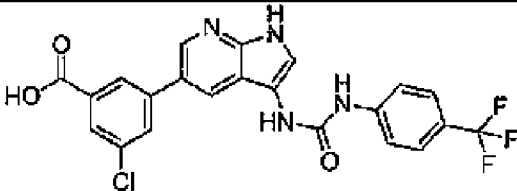
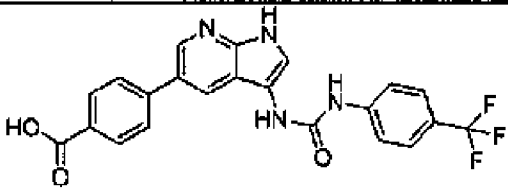
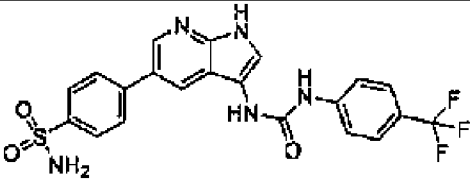
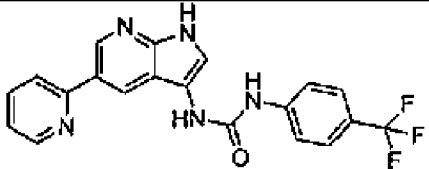
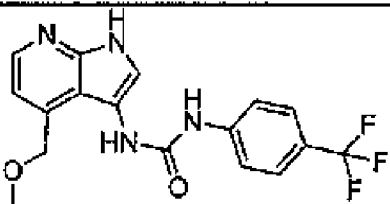
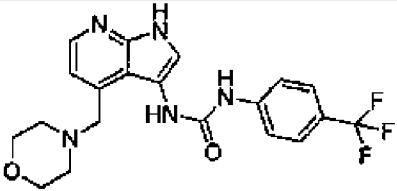
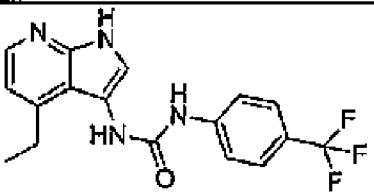
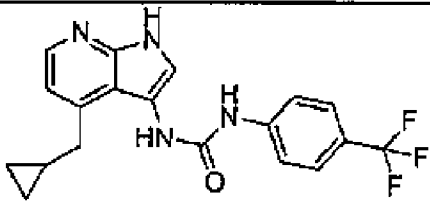
321	
322	
323	
324	

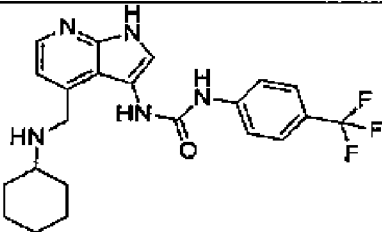
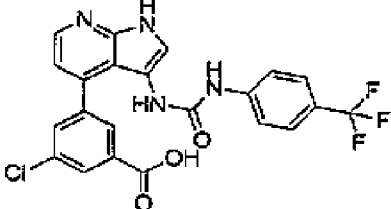
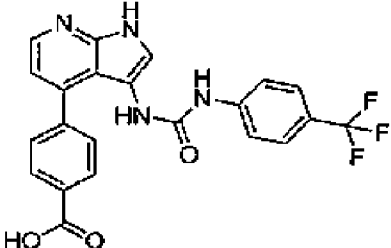
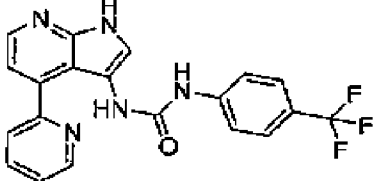
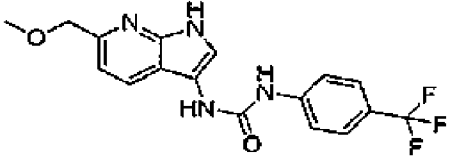
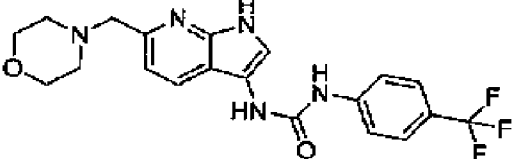
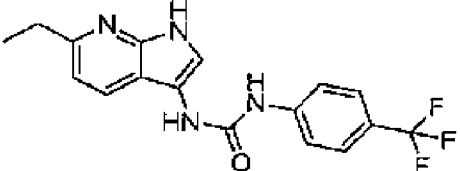
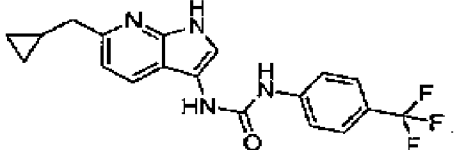
325	
326	
327	
328	

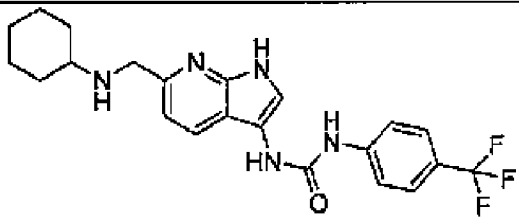
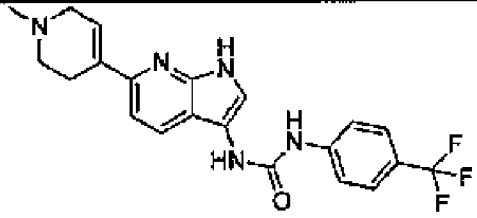
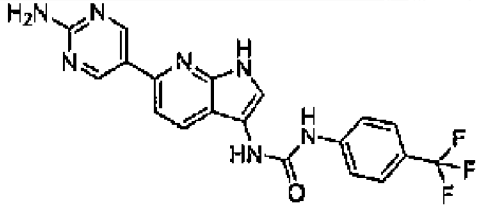
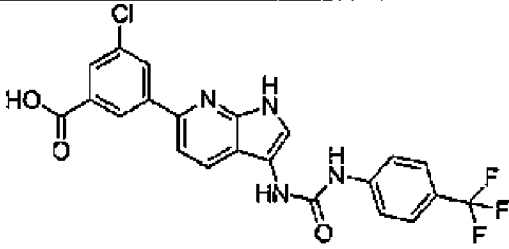
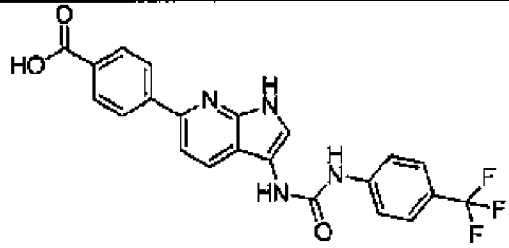
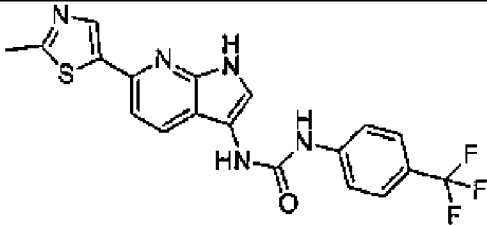
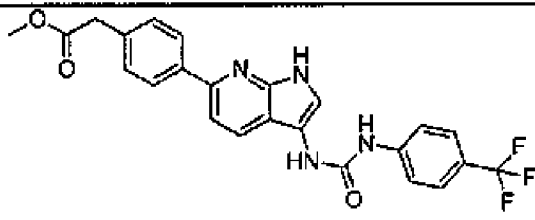
329	
330	
331	
332	

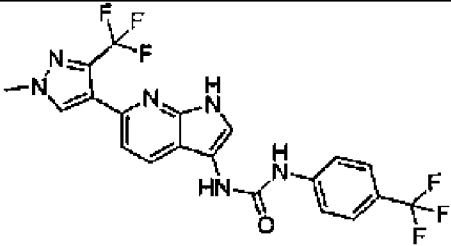
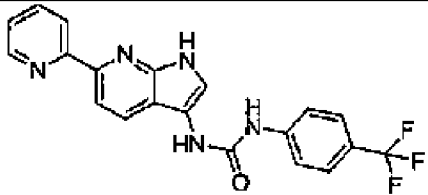
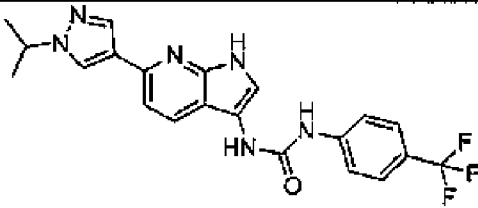
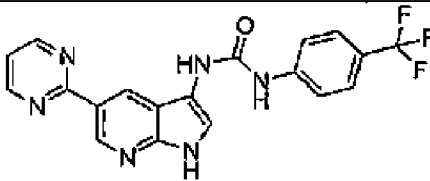
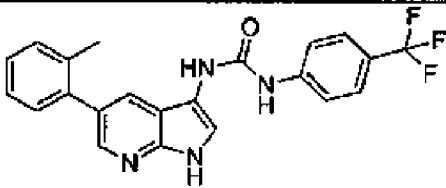
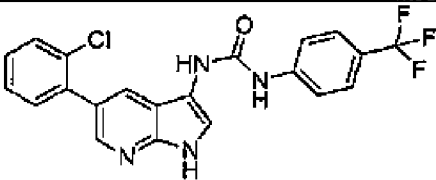
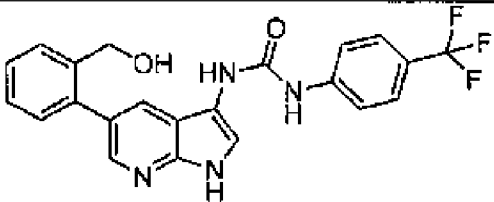
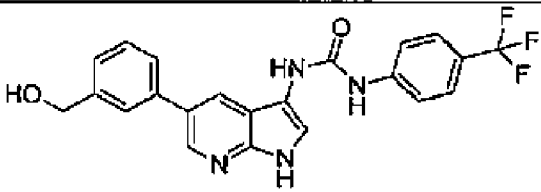
333	
334	
335	
336	

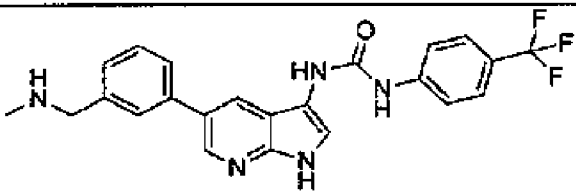
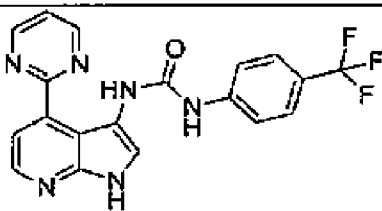
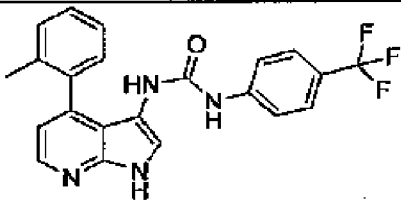
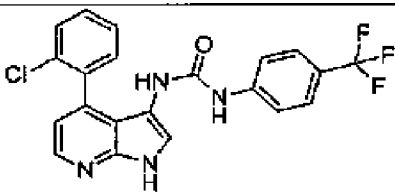
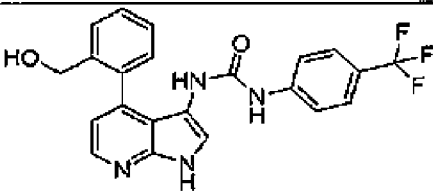
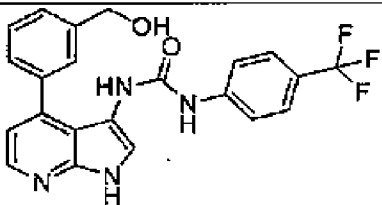
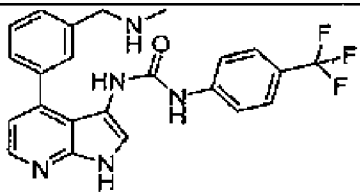
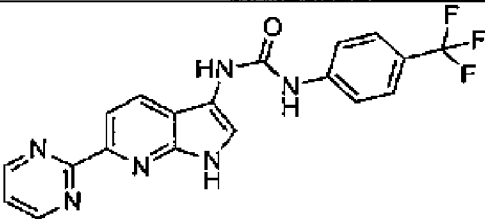
337	
338	
339	
340	
341	
342	
343	

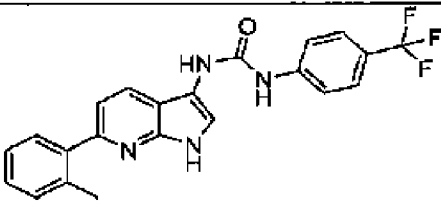
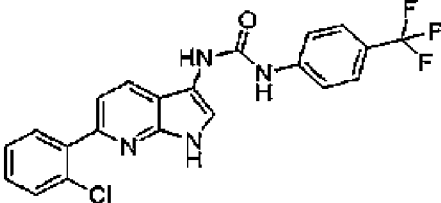
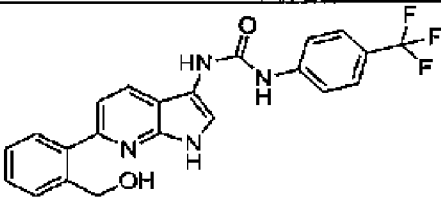
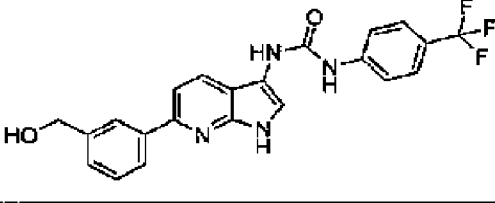
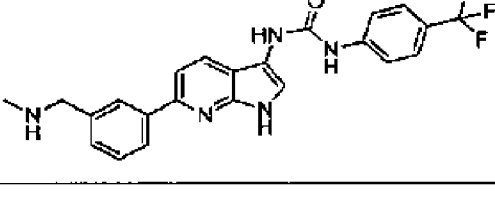
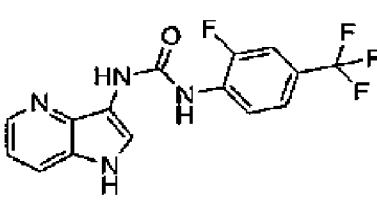
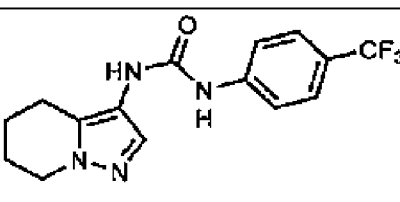
344	
345	
346	
347	
348	
349	
350	
351	

352	
353	
354	
355	
356	
357	
358	
359	

360	
361	
362	
363	
364	
365	
366	

367	
368	
369	
370	
371	
372	
373	
374	

375	
376	
377	
378	
379	
380	
381	
382	

383	
384	
385	
386	
387	
388	
389	

及其醫藥上可接受之鹽。

【0062】

醫藥組合物及投與

概述

在一些實施例中，化學實體(例如抑制(例如拮抗) STING之化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或水合物及/或共晶體及/或藥物組合)係作為醫藥組合物投與，該醫藥組合物包括該化學實體及一或多種醫藥上可接受之賦形劑及視情況一或多種如本文所闡述之其他治療劑。

【0063】 在一些實施例中，化學實體可與一或多種習用醫藥賦形劑組合投與。醫藥上可接受之賦形劑包括(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、自乳化藥物遞送系統(SED DS) (例如d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯)、用於醫藥劑型中之表面活性劑(例如Twee n、泊洛沙姆(poloxamer)或其他類似聚合遞送基質)、血清蛋白(例如人類血清白蛋白)、緩衝物質(例如磷酸鹽)、tris、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質(例如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠質二氧化矽、三矽酸鎂)、聚乙烯基吡咯啶酮、基於纖維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物及羊毛脂。環糊精(例如 α -、 β -及 γ -環糊精)或化學改質衍生物(例如經烷基環糊精，包括2-及3-經丙基- β -環糊精)或其他溶解衍生物亦可用於增強本文所闡述化合物之遞送。可製備含有在0.005%至100%範圍內之如本文所闡述之化學實體且其餘部分由無毒賦形劑構成之劑型或組合物。所涵蓋之組合物可含有0.001%-100%之本文所提供化學實體，在一個實施例中為0.1%-95%，在另一實施例中為75%-85%，在另一實施例中為20%-80%。熟習此項技術者已知或將明瞭製備此等劑型之實際方法；例如，參見*Remington : The Science and Practice of Pharmacy*，第22版(Pharmaceutical Press, London, UK. 2012)。

【0064】*投與途徑及組合物組分*

在一些實施例中，本文所闡述之化學實體或其醫藥組合物可藉由任一接受之投與途徑向有需要之個體投與。可接受之投與途徑包括(但不限於)經頰、皮膚、子宮頸內、竇狀內、氣管內、經腸、硬膜外、間質、腹內、動脈內、支氣管內、囊內、大腦內、腦池內、冠狀動脈內、真皮內、導管內、十二指腸內、硬膜內、表皮內、食道內、胃內、齒齦內、回腸內、淋巴內、髓內、腦膜內、肌內、卵巢內、腹膜內、前列腺內、肺內、竇內、脊椎內、滑膜內、睪丸內、鞘內、小管內、腫瘤內、子宮內、血管內、靜脈內、經鼻、鼻胃、經口、非經腸、經皮、硬膜外、經直腸、呼吸(吸入)、皮下、舌下、黏膜下、局部、經皮、經黏膜、經氣管、經輸尿管、經尿道及經陰道。在某些實施例中，較佳投與途徑係非經腸(例如腫瘤內)。

【0065】 組合物可調配用於非經腸投與，例如調配用於經由靜脈內、肌內、皮下或甚至腹膜內途徑注射。通常，此等組合物可製備為呈液體溶液或懸浮液形式之可注射劑；亦可製備在注射之前在添加液體時適用於製備溶液或懸浮液之固體形式；且製劑亦可經乳化。熟習此項技術者鑒於本揭示內容將得知此等調配物之製備。

【0066】 適於注射使用之醫藥形式包括無菌水溶液或分散液；包括芝麻油、花生油或丙二醇水溶液之調配物；及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末。在所有情形下，形式必須無菌且必須流動至其可容易地注射之程度。其亦應在製造及儲存條件下保持穩定，且必須針對諸如細菌及真菌等微生物之污染作用進行防腐。

【0067】載劑亦可為溶劑或分散介質，其含有(例如)水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇及液體聚乙二醇及諸如此類)、其適宜混合物及植物油。可(例如)藉由使用包衣(例如卵磷脂)、藉由維持所需粒徑(在分散液之情形下)及藉由使用表面活性劑來維持適當流動性。可藉由各種抗細菌劑及抗真菌劑(例如，對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞及諸如此類)來防止微生物作用。在許多情形中，將較佳包括等滲劑，例如糖或氯化鈉。可注射組合物之延長吸收可藉由在組合物中使用吸收延遲劑(例如，單硬脂酸鋁及明膠)來實現。

【0068】無菌可注射溶液係藉由以下方式來製備：將活性化合物以所需量納入視需要具有上文所列舉多種其他成分之適當溶劑中，之後進行過濾滅菌。通常，分散液係藉由將各種經滅菌活性成分納入至含有鹼性分散介質及所需來自上文所列舉彼等之其他成分之無菌媒劑中來製備。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末之情形下，較佳製備方法係真空乾燥及冷凍乾燥技術，此自預先經無菌過濾之溶液產生具有活性成分加上任一額外期望成分之粉末。

【0069】腫瘤內注射論述於(例如) Lammers 等人，「*Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems*」*Neoplasia*. **2006**, 10, 788-795中。

【0070】可作為凝膠、乳霜、灌腸劑或直腸栓劑用於直腸組合物中之藥理學上可接受之賦形劑包括(但不限於)以下各項中之任一或多者：可脂甘油酯、合成聚合物(例如聚乙基吡咯啉酮)、PEG (如PEG軟膏劑)、甘油、含甘油之明膠、氫化植物油、泊洛沙姆、各種分子量之聚乙

二醇之混合物及聚乙二醇之脂肪酸酯、凡士林、無水羊毛脂、鯊魚肝油、糖精鈉、薄荷腦、甜杏仁油、山梨醇、苯甲酸鈉、anoxid SBN、香草精油、氣溶膠、於苯氧乙醇中之對羥苯甲酸酯、對氧基苯甲酸甲酯鈉、對氧基苯甲酸丙酯鈉、二乙胺、卡波姆(carbomer)、卡波普(carbopol)、甲基氧基苯甲酸酯、聚乙二醇鯨蠟硬脂醇醚、椰油醯基辛醯癸酸酯、異丙醇、丙二醇、液體石蠟、黃原膠、羧基-偏亞硫酸氫鹽、依地酸鈉、苯甲酸鈉、偏亞硫酸氫鉀、葡萄柚籽提取物、甲基磺醯基甲烷(MSM)、乳酸、甘胺酸、維生素(例如維生素A及E)及乙酸鉀。

【0071】 在某些實施例中，栓劑可藉由將本文所闡述之化學實體與適宜非刺激性賦形劑或載劑(例如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備，該等賦形劑或載劑在環境溫度下係固體但在體溫下係液體且因此在直腸中融化並釋放活性化合物。在其他實施例中，用於經直腸投與之組合物係呈灌腸劑形式。

【0072】 在其他實施例中，本文所闡述之化合物或其醫藥組合物適於藉助經口投與(例如固體或液體劑型)局部遞送至消化道或胃腸道。

【0073】 用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉末及顆粒。在此等固體劑型中，化學實體與一或多種醫藥上可接受之賦形劑(例如，檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下各項混合：a)填充劑或增量劑，例如，澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸，b)黏合劑，例如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烷基吡咯啉酮、蔗糖及阿拉伯膠，c)保濕劑，例如甘油，d)崩解劑，例如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉，e)溶液阻滯劑，例如石蠟，f)吸收促進劑，例如四級銨化合物，g)潤濕劑，例如鯨蠟醇及甘油單硬脂酸酯，h)吸收劑，

例如高嶺土(kaolin)及膨潤土，及i)潤滑劑，例如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情形下，劑型亦可包含緩衝劑。在使用諸如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及諸如此類等賦形劑之軟質及硬質填充明膠膠囊中，亦可採用類似類型之固體組合物作為填充劑。

【0074】 在一個實施例中，組合物將採取單位劑型之形式，例如丸劑或錠劑，且因此連同本文所提供之化學實體，組合物可含有稀釋劑，例如乳糖、蔗糖、磷酸二鈣或諸如此類；潤滑劑，例如硬脂酸鎂或諸如此類；及黏合劑，例如澱粉、阿拉伯樹膠、聚乙烷基吡咯啶、明膠、纖維素、纖維素衍生物或諸如此類。在另一固體劑型中，將粉末、丸(marume)、溶液或懸浮液(例如於碳酸伸丙酯、植物油、PEG、泊洛沙姆124或甘油三酯中)囊封於膠囊(明膠或纖維素基質膠囊)中。亦涵蓋其中一或多種本文所提供之化學實體或其他活性劑物理分離之單位劑型；例如，具有每一藥物之顆粒(或膠囊中之錠劑)之膠囊；雙層錠劑；兩區室軟膠囊(gel cap)等。亦涵蓋腸溶包衣或延遲釋放之經口劑型。

【0075】 其他生理上可接受之化合物包括潤濕劑、乳化劑、分散劑或尤其可用於防止微生物之生長或作用之防腐劑。各種防腐劑眾所周知且包括(例如)苯酚及抗壞血酸。

【0076】 在某些實施例中，賦形劑係無菌的且通常不含不期望之物質。該等組合物可藉由習用眾所周知之滅菌技術進行滅菌。對於各種經口劑型賦形劑(例如錠劑及膠囊)而言，無需滅菌。USP/NF標準通常足夠。

【0077】 在某些實施例中，固體經口劑型可進一步包括一或多種在化學上及/或結構上預處置組合物以用於將化學實體遞送至胃或下腸道(例

如，上行結腸及/或橫結腸及/或末端結腸及/或小腸)之組分。例示性調配技術闡述於(例如) Filipski, K.J., 等人，*Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2013**, 13, 776-802中，其係以全文引用的方式併入本文中。

【0078】實例包括上胃腸靶向技術，例如 Accordion Pill (Intec Pharma)、漂浮膠囊及能夠黏附至黏膜壁之材料。

【0079】其他實例包括下胃腸靶向技術。為靶向腸道中之各個區域，可使用若干腸溶/pH反應性包衣及賦形劑。該等材料通常係經設計以在特定pH範圍內溶解或腐蝕之聚合物，該等pH範圍係基於期望藥物釋放之胃腸區域進行選擇。該等材料亦用於保護酸不穩定藥物免受胃液影響，或在活性成分可能刺激上部胃腸之情形下限制暴露(例如鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素系列、Coateric (聚乙酸乙酯鄰苯二甲酸酯)、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素、Eudragit系列(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物)及Marcoat)。其他技術包括對胃腸道中之局部菌群有反應之劑型、壓力控制結腸遞送膠囊及脈衝塞囊(Pulsincap)。

【0080】眼用組合物可包括(但不限於)以下中之任一或多者：黏膠蛋白(例如羧甲基纖維素、甘油、聚乙基吡咯啉酮、聚乙二醇)；穩定劑(例如普流尼克(Pluronic) (三嵌段共聚物)、環糊精)；防腐劑(例如氯化苄烷銨、ETDA、SofZia (硼酸、丙二醇、山梨醇及氯化鋅；Alcon Laboratories, Inc.)、Purite (穩定之氧基氯複合物；Allergan, Inc.))。

【0081】局部組合物可包括軟膏劑及乳霜。軟膏劑係通常基於礦脂或其他石油衍生物之半固體製劑。含有所選活性劑之乳霜通常係黏性液體或半固體乳液，通常為水包油或油包水。乳霜基質通常係可水洗滌的，且含有油相、乳化劑及水相。油相(有時亦稱為「內部」相)通常包含礦脂及

脂肪醇(例如鯨蠟醇或十八烷醇)；水相之體積通常(但不一定)超過油相，且通常含有保濕劑。乳霜調配物中之乳化劑通常係非離子性、陰離子性、陽離子性或兩性表面活性劑。與其他載劑或媒劑一樣，軟膏基應為惰性的、穩定的、無刺激性的且非敏感性的。

【0082】 在前述實施例中之任一者中，本文所闡述之醫藥組合物可包括以下中之一或多者：脂質、雙層間交聯之多層囊泡、基於生物可降解之聚(D,L-乳酸-共-乙醇酸) [PLGA]或基於聚酸酐之奈米粒子或微粒及奈米多孔粒子支撐之脂質雙層。

【0083】

劑量

劑量可端視患者之需求、所治療病症之嚴重程度及所採用之特定化合物而變化。可由熟習醫學技術者確定對於特定情況之適當劑量之確定。總日劑量可分開且在一整天內分多份或藉由提供連續遞送之方式來投與。

【0084】 在一些實施例中，本文所闡述之化合物係以以下劑量投與：約 0.001 mg/Kg 至約 500 mg/Kg (例如約 0.001 mg/Kg 至約 200 mg/Kg；約 0.01 mg/Kg 至約 200 mg/Kg；約 0.01 mg/Kg 至約 150 mg/Kg；約 0.01 mg/Kg 至約 100 mg/Kg；約 0.01 mg/Kg 至約 50 mg/Kg；約 0.01 mg/Kg 至約 10 mg/Kg；約 0.01 mg/Kg 至約 5 mg/Kg；約 0.01 mg/Kg 至約 1 mg/Kg；約 0.01 mg/Kg 至約 0.5 mg/Kg；約 0.01 mg/Kg 至約 0.1 mg/Kg；約 0.1 mg/Kg 至約 200 mg/Kg；約 0.1 mg/Kg 至約 150 mg/Kg；約 0.1 mg/Kg 至約 100 mg/Kg；約 0.1 mg/Kg 至約 50 mg/Kg；約 0.1 mg/Kg 至約 10 mg/Kg；約 0.1 mg/Kg 至約 5 mg/Kg；約 0.1 mg/Kg 至約 1 mg/Kg；約 0.1 mg/Kg 至約 0.5 mg/Kg)。

【0085】**方案**

前述劑量可每天投與(例如作為單一劑量或作為兩個或更多個分開劑量)或非每日投與(例如每隔一天、每兩天、每三天、每週一次、每週兩次、每兩週一次、每月一次)。

【0086】 在一些實施例中，本文所闡述化合物之投與時期持續1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間。在另一實施例中，期間停止投與之時期持續1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間。在一實施例中，向個體投與治療化合物一段時間，之後間隔一段時間。在另一實施例中，投與治療化合物持續第一時期且在第一時期之後為第二時期，其中在第二時期期間停止投與，之後為開始投與治療化合物之第三時期，且然後為在第三時期後停止投與之第四時期。在此實施例之一態樣中，將治療化合物之投與時期、之後停止投與之時期重複確定或非確定之時間段。在另一實施例中，投與時期持續1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間。在另一實施例中，期間停止投與之時期持續1天、2天、3天、4天、5

天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間。

【0087】

治療方法

在一些實施例中，提供用於治療患有病症、疾病或病況之個體之方法，其中因提高(例如，過度)之STING活性(例如，STING信號傳導)而助長該病症、疾病或病況(例如免疫病況、癌症)之病理學及/或症狀及/或進展。

【0088】

適應症

在一些實施例中，病症、疾病或病況係癌症。癌症之非限制性實例包括黑色素瘤、癌、淋巴瘤、胚細胞瘤、肉瘤及白血病或類淋巴球性惡性病。此等癌症之更特定實例包括乳癌；結腸癌；直腸癌；結腸直腸癌；腎癌(kidney cancer或renal cancer)；透明細胞癌；肺癌，包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌及肺鱗狀癌；鱗狀細胞癌(例如上皮鱗狀細胞癌)；子宮頸癌；卵巢癌；前列腺癌；前列腺贅瘤；肝癌；膀胱癌；腹膜癌；肝細胞癌；胃癌(gastric cancer或stomach cancer)，包括胃腸癌；胃腸基質瘤；胰臟癌；頭頸癌；神經膠母細胞瘤；視網膜母細胞瘤；星細胞瘤；卵泡膜細胞瘤(thecomas)；男性胚細胞瘤(arrhenoblastoma)；肝細胞瘤；血液惡性病，包括非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkins lymphoma，NHL)、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良病況、骨髓增生性病況、慢性骨髓性白血病及急性血液惡性病；子宮內膜癌或子宮癌；子宮內膜異位症；子

宮內膜基質肉瘤；纖維肉瘤；絨毛膜癌；唾液腺癌；外陰癌；甲狀腺癌；食道癌；肝癌；肛門癌；陰莖癌；鼻咽癌；喉癌；卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)；肥胖細胞肉瘤；卵巢肉瘤；子宮肉瘤；黑色素瘤；惡性間皮瘤；皮膚癌；神經鞘瘤(Schwannoma)；寡樹突神經膠細胞瘤；神經胚細胞瘤；神經外胚層瘤；橫紋肌肉瘤；骨原性肉瘤；平滑肌肉瘤；尤恩氏肉瘤(Ewing Sarcoma)；外周原始神經外胚層瘤；尿路癌；甲狀腺癌；威爾姆氏瘤(Wilm's tumor)；以及與斑痣性錯構瘤病相關之異常血管增生；水腫(例如與腦瘤相關者)；及麥格氏症候群(Meigs' syndrome)。在一些情形中，癌症係黑色素瘤。

【0089】 在一些實施例中，病症、疾病或病況係神經病況，其包括涉及中樞神經系統(腦、腦幹及小腦)、周圍神經系統(包括腦神經)及自主神經系統(其部分位於中樞及周圍神經系統二者中)之病況。癌症之非限制性實例包括獲得性癲癇狀失語症；急性瀰漫性腦脊髓炎；腎上腺腦白質失養症；年齡相關性黃斑退化；胼胝體發育不全；失認症；艾卡迪症候群(Aicardi syndrome)；亞歷山大病(Alexander disease)；阿爾佩斯氏病(Alpers' disease)；交替性偏癱；阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)；血管型失智症；肌肉萎縮性脊髓側索硬化症；無腦畸形；安格曼症候群(Angelman syndrome)；血管瘤病；缺氧症；失語症；失用症；蜘蛛膜囊腫；蛛網膜炎；阿-希二氏畸形(Arnold-Chiari malformation)；動靜脈畸形；亞斯伯格症候群(Asperger syndrome)；共濟失調毛細血管擴張症；注意力缺失過動病況；自閉症；自主神經機能異常；背部疼痛；貝登氏病(Batten disease)；貝賽特氏病(Behcet's disease)；貝爾氏麻痺(Bell's palsy)；良性自發性臉痙攣；良性病灶；肌萎縮；良性顱內高血壓；賓斯

旺格氏病(Binswanger's disease)；臉痙攣；布洛克-蘇茲貝格症候群(Bloch Sulzberger syndrome)；臂叢神經損傷；腦膿瘍；腦損傷；腦瘤(包括多形性神經膠母細胞瘤)；脊髓腫瘤；布朗-斯誇症候群(Brown-Sequard syndrome)；康納丸氏病(Canavan disease)；腕隧道症候群；灼痛；中樞性疼痛症候群；腦橋中央髓鞘溶解症；頭部病況；腦動脈瘤；腦動脈硬化；大腦萎縮；大腦巨大症；腦性麻痺；恰克-馬利-杜斯氏病(Charcot-Marie-Tooth disease)；化學療法誘發之神經病變及神經病性疼痛；基亞裡氏畸形(Chiari malformation)；舞蹈症；慢性發炎性去髓鞘型多發性神經病變；慢性疼痛；慢性區域性疼痛症候群；科芬-勞裡症候群(Coffin Lowry syndrome)；昏迷，包括持續性植物狀態；先天性兩側面癱；皮質基底核退化症；顱動脈炎；顱縫線封閉過早；庫賈二氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)；累積性創傷障礙；庫興氏症候群(Cushing's syndrome)；巨細胞包涵體病；巨細胞病毒感染；舞眼舞腳症候群；丹迪-沃克症候群(Dandy-Walker syndrome)；道森氏病(Dawson disease)；狄莫西亞氏症候群(De Morsier's syndrome)；德熱裡納-克隆普克麻痺(Dejerine-Klumke palsy)；失智症；皮肌炎；糖尿病性神經病變；瀰漫性硬化；自主神經障礙；書寫障礙；失讀症；肌張力障礙；早期幼兒癲癇性腦病；空蝶鞍症候群(empty sella syndrome)；腦炎；腦膨出；大腦三叉神經性血管瘤病；癲癇；歐勃氏麻痺(Erb's palsy)；自發性震顫；法布瑞氏病(Fabry's disease)；法爾氏症候群(Fahr's syndrome)；昏厥；家族性痙攣性麻痺；熱性癲癇發作；費雪症候群(Fisher syndrome)；弗裡德賴希氏共濟失調(Friedreich's ataxia)；額-顳葉失智症及其他「tau蛋白病變」；高歇氏病(Gaucher's disease)；格斯特曼氏症候群(Gerstmann's

syndrome)；巨細胞動脈炎；巨細胞包涵體病；球狀細胞腦白質失養症；格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)；HTLV-1相關之脊髓病變；哈勒沃登-施帕茨病(Hallervorden-Spatz disease)；頭部損傷；頭痛；半面痙攣；遺傳性痙攣性截癱；多神經炎型遺傳性運動失調；耳部帶狀疱疹；帶狀疱疹；平山症候群(Hirayama syndrome)；HIV相關之失智症及神經病變(以及AIDS之神經系統表現)；全前腦無裂畸形；亨廷頓氏病(Huntington's disease)及其他多氫醯胺酸重複疾病；積水性無腦；水腦症；高皮質醇症；低氧；免疫介導之腦脊髓炎；包涵體肌炎；色素失調症；嬰兒植烷酸貯積病；嬰兒雷夫蘇姆氏病(infantile refsum disease)；嬰兒痙攣；發炎性肌病變；顱內囊腫；顱內高血壓；朱伯特氏症候群(Joubert syndrome)；凱恩斯-沙耶症候群(Kearns-Sayre syndrome)；肯尼迪氏病(Kennedy disease)；金斯伯恩氏症候群(Kinsbourne syndrome)；克利佩爾-費爾症候群(Klippel Feil syndrome)；克拉培氏病(Krabbe disease)；庫格爾貝格-韋蘭德病(Kugelberg-Welander disease)；庫魯病(kuru)；拉弗拉病(Lafora disease)；藍伯-伊頓肌無力症候群(Lambert-Eaton myasthenic syndrome)；藍道-克裡夫症候群(Landau-Kleffner syndrome)；延髓外側(瓦倫堡(Wallenberg))症候群；學習困難；雷氏病(Leigh's disease)；雷諾島林-戈症候群(Lennox-Gustaut syndrome)；萊希-尼亨症候群(Lesch-Nyhan syndrome)；腦白質失養症；路易氏體(Lewy body)病相關失智症；無腦迴；閉鎖症候群；盧賈裡格氏病(Lou Gehrig's disease) (即，運動神經元疾病或肌肉萎縮性脊髓側索硬化症)；椎間盤疾病；萊姆病(Lyme disease)-神經系統後遺症；馬查多-約瑟夫病(Machado-Joseph disease)；巨腦畸形；大頭症；默克森-羅森泰症候群(Melkersson-

Rosenthal syndrome)；梅尼爾氏病(Menieres disease)；腦膜炎；門默克氏病(Menkes disease)；異染性白質失養症；小頭畸形；偏頭痛；米勒-費雪症候群(Miller Fisher syndrome)；小中風；粒線體肌病變；默比厄斯氏症候群(Mobius syndrome)；單肢肌萎縮；運動神經元病；毛毛樣血管疾病(Moyamoya disease)；黏多醣貯積病；多發梗塞性失智症；多病灶性動作神經病變；多發性硬化及其他脫髓鞘病況；多系統萎縮伴體位性低血壓；肌肉營養不良症；重症肌無力；髓鞘破壞瀰漫性硬化；嬰兒肌陣攣性腦病；肌陣攣；肌病變；先天性肌強直；嗜睡病；神經纖維瘤病；抗精神病藥惡性症候群；AIDS之神經系統表現；狼瘡之神經系統後遺症；神經性肌強直；神經元蠟樣脂褐質沈積症；神經元移動異常症；尼曼-匹克病(Niemann-Pick disease)；奧沙利文-麥克勞德症候群(O'Sullivan-McLeod syndrome)；枕神經痛；隱性脊柱神經管閉合不全序列症；大田原症候群(Ohtahara syndrome)；橄欖體腦橋小腦萎縮；斜眼性眼陣攣肌陣攣；視神經炎；起立性低血壓；過度使用症候群；感覺異常；帕金森氏病(Parkinson's disease)；先天性副肌強直；副腫瘤性疾病；陣發性發作；帕-羅二氏症候群(Parry Romberg syndrome)；佩-梅二氏病(Pelizaeus-Merzbacher disease)；週期性癱瘓；外周神經病變；疼痛性神經病變及神經病性疼痛；持續性植物狀態；廣泛性發育障礙；光噴嚏反射；植烷酸貯積病；皮克氏病(Pick's disease)；神經受壓；垂體瘤；多發性肌炎；腦穿通畸形；脊髓灰質炎後症候群；疱疹後神經痛；感染後腦脊髓炎；姿勢性低血壓；普瑞德-威利症候群(Prader-Willi syndrome)；原發性脊髓側索硬化症；普裡昂疾病(prion disease)；進行性半面萎縮；進行性多病灶性腦白質病；進行性硬化性灰質營養不良；進行性核上性麻痺；假性腦瘤；命

謝-亨特症候群(Ramsay-Hunt syndrome) (I型及II型)；拉斯穆森氏腦炎(Rasmussen's encephalitis)；反射性交感神經營養不良症候群；雷夫蘇姆氏病(Refsum disease)；重複性動作傷害；重複性應力損傷；不寧腿症候群；反轉錄病毒相關之脊髓病變；蕾特氏症候群(Rett syndrome)；雷伊氏症候群(Reye's syndrome)；聖維特斯舞蹈病(Saint Vitus dance)；山霍夫氏病(Sandhoff disease)；希爾逗氏病(Schilder's disease)；腦裂畸形；視-隔發育不良；搖晃嬰兒症候群；帶狀疱疹；夏伊-德雷格症候群(Shy-Drager syndrome)；薛格連氏症候群(Sjögren's syndrome)；睡眠呼吸中止；索托氏症候群(Soto's syndrome)；痙攣狀態；脊柱裂；脊髓損傷；脊髓腫瘤；脊髓性肌萎縮；僵直人症候群(Stiff-Person syndrome)；中風；斯特奇-韋伯症候群(Sturge-Weber syndrome)；亞急性硬化性泛腦炎；皮質下動脈硬化性腦病變；西德納姆舞蹈症(Sydenham chorea)；暈厥；脊髓空洞病；遲發性運動障礙；戴-薩克斯病(Tay-Sachs disease)；顱動脈炎；脊髓拴系症候群；湯姆森氏病(Thomsen disease)；胸廓出口症候群；痛性痙攣(Tic Douloureux)；托德氏麻痹(Todd's paralysis)；妥瑞氏症候群(Tourette syndrome)；暫時性腦缺血發作；傳染性海綿狀腦病變；橫貫性脊髓炎；創傷性腦損傷；顫抖；三叉神經痛；熱帶痙攣性輕截癱；結節性硬化症；血管型失智症(多發性梗塞失智症)；血管炎，包括顱動脈炎；逢希伯-林道病(Von Hippel-Lindau disease)；瓦倫堡氏症候群(Wallenberg's syndrome)；沃尼克-霍夫曼病(Werdnig-Hoffman disease)；韋斯特症候群(West syndrome)；外傷性頸部症候群(whiplash)；威廉姆斯氏症候群(Williams syndrome)；威爾登氏病(Wildon's disease)；肌萎縮側索硬化及柴爾維格氏症候群(Zellweger

syndrome)。

【0090】 在一些實施例中，病症、疾病或病況係STING相關之病症，例如I型干擾素病變(例如嬰兒期發病之STING相關之血管病變(SAVI))、艾卡迪-古鐵雷斯症候群(AGS)、遺傳型狼瘡及發炎相關病況(例如全身性紅斑狼瘡及類風濕性關節炎)。在某些實施例中，病症、疾病或病況係自體免疫疾病(例如胞質DNA觸發之自體發炎性疾病)。非限制性實例包括類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化、包含克隆氏病(Crohn disease, CD)及潰瘍性結腸炎(UC)之發炎性腸病(IBD)，其係具有多基因易感性之慢性發炎性病症。在某些實施例中，病症係發炎性腸病。在某些實施例中，病症係克隆氏病、自體免疫性結腸炎、醫源性自體免疫性結腸炎、潰瘍性結腸炎、由一或多種化學治療劑誘發之結腸炎、由利用過繼性細胞療法治療誘發之結腸炎、與一或多種同種免疫疾病(例如移植抗宿主病，例如急性移植抗宿主病及慢性移植抗宿主病)相關之結腸炎、放射性腸炎、膠原性結腸炎、淋巴球性結腸炎、顯微鏡下結腸炎及放射性腸炎。在某些該等實施例中，病症係同種免疫疾病(例如移植抗宿主病，例如急性移植抗宿主病及慢性移植抗宿主病)、乳糜瀉、刺激性腸症候群、類風濕性關節炎、狼瘡、硬皮症、牛皮癬、皮膚T細胞淋巴瘤、眼色素層炎及黏膜炎(例如口腔黏膜炎、食道黏膜炎或腸黏膜炎)。

【0091】 在一些實施例中，藉由STING調節免疫系統提供對疾病之治療，包括由外源因子引起之疾病。可藉由本發明之方法治療及/或預防之例示性外源因子感染包括細菌感染(例如革蘭氏(Gram)陽性或革蘭氏陰性細菌)、真菌感染、寄生蟲感染及病毒感染。在本發明之一個實施例中，感染係細菌感染(例如由大腸桿菌(*E. coli*)、克雷伯氏肺炎菌

(*Klebsiella pneumoniae*)、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、沙門桿菌屬(*Salmonella spp.*)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、鏈球菌屬(*Streptococcus spp.*)或萬古黴素(vancomycin)抗性腸球菌所致之感染)或敗血症。在另一實施例中，感染係真菌感染(例如由黴菌、酵母或高等真菌所致之感染)。在另一實施例中，感染係寄生蟲感染(例如由單細胞或多細胞性寄生蟲所致之感染，包括腸梨形鞭毛蟲(*Giardia duodenalis*)、小隱孢子蟲(*Cryptosporidium parvum*)、環孢子蟲(*Cyclospora cayetanensis*)及剛第弓形蟲(*Toxoplasma gondii*))。在另一實施例中，感染係病毒感染(例如由與以下各項相關之病毒所致之感染：AIDS、禽流感、水痘、感冒瘡、普通感冒、胃腸炎、腺熱、流行性感冒、麻疹、流行性腮腺炎、咽炎、肺炎、風疹、SARS及下呼吸道或上呼吸道感染(例如呼吸道融合病毒))。

【0092】 在一些實施例中，病症、疾病或病況係B型肝炎(例如，參見WO 2015/061294)。

【0093】 在一些實施例中，病症、疾病或病況係選自心血管疾病(包括(例如)心肌梗塞)。

【0094】 在一些實施例中，病症、疾病或病況係年齡相關性黃斑退化。

【0095】 在一些實施例中，病症、疾病或病況係黏膜炎(亦稱為口腔炎)，其可因單獨或組合之化學療法或放射療法以及由曝露於放射療法情形以外之輻射所引起之損害而發生。

【0096】 在一些實施例中，病症、疾病或病況係眼色素層炎，其係眼色素層之發炎(例如前眼色素層炎，例如虹膜睫狀體炎或虹膜炎；中間

眼色素層炎(亦稱為睫狀體扁平部炎)；後眼色素層炎；或脈絡膜視網膜炎，例如全眼色素層炎)。

【0097】 在一些實施例中，病症、疾病或病況選自由以下組成之群：癌症、神經病況、自體免疫疾病、B型肝炎、眼色素層炎、心血管疾病、年齡相關性黃斑退化及黏膜炎。

【0098】 其他實例可包括此處及下文在所涵蓋組合療法方案中所論述之彼等適應症。

【0099】

組合療法

本揭示內容涵蓋單一療法方案以及組合療法方案二者。

【0100】 在一些實施例中，本文所闡述之方法可進一步包括投與一或多種其他療法(例如一或多種其他治療劑及/或一或多種治療方案)與投與本文所闡述之化合物之組合。

【0101】 在某些實施例中，本文所闡述之方法可進一步包括投與一或多種其他癌症療法。

【0102】 該一或多種其他癌症療法可包括(但不限於)手術、放射療法、化學療法、毒素療法、免疫療法、冷凍療法、癌症疫苗(例如HPV疫苗、B型肝炎疫苗、Oncophage、Provenge)及基因療法以及其組合。免疫療法包括(但不限於)過繼性細胞療法、衍生幹細胞及/或樹突細胞、輸血、灌洗及/或其他治療，包括(但不限於)冷凍腫瘤。

【0103】 在一些實施例中，該一或多種其他癌症療法係化學療法，其可包括投與一或多種其他化學治療劑。

【0104】 在某些實施例中，其他化學治療劑係免疫調節部分，例如

免疫檢查點抑制劑。在某些該等實施例中，免疫檢查點抑制劑靶向選自由以下組成之群之免疫檢查點受體：CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1 - PD-L1、PD-1 - PD-L2、介白素-2 (IL-2)、吡嗪胺2,3-雙加氧酶(IDO)、IL-10、轉化生長因子- β (TGF β)、T細胞免疫球蛋白及黏蛋白3 (TIM3或HAVCR2)、半乳糖凝集素9 - TIM3、磷酯醯絲胺酸- TIM3、淋巴球活化基因3蛋白(LAG3)、MHC II類- LAG3、4-1BB-4-1BB配體、OX40-OX40配體、GITR、GITR配體- GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40配體、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM - BTLA、HVEM - CD160、HVEM - LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80 - PDL-1、PDL2 - CD80、CD244、CD48 - CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOS配體、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、嗜乳脂蛋白(包括BTNL2)、Siglec家族、TIGIT及PVR家族成員、KIR、ILT及LIR、NKG2D及NKG2A、MICA及MICB、CD244、CD28、CD86 - CD28、CD86 - CTLA、CD80 - CD28、CD39、CD73腺苷-CD39-CD73、CXCR4-CXCL12、磷酯醯絲胺酸、TIM3、磷酯醯絲胺酸- TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、神經纖毛蛋白、CD160、CD30及CD155；例如，CTLA-4或PD1或PD-L1。例如，參見Postow, M. *J. Clin. Oncol.* **2015**, 33, 1。

【0105】在某些該等實施例中，免疫檢查點抑制劑係選自由以下組成之群：烏瑞魯單抗(Urelumab)、PF-05082566、MEDI6469、TRX518、瓦利單抗(Varlilumab)、CP-870893、派姆單抗(Pembrolizumab) (PD1)、尼沃魯單抗(Nivolumab) (PD1)、阿替珠單抗

(Atezolizumab) (先前稱為MPDL3280A) (PDL1)、MEDI4736 (PD-L1)、阿維魯單抗(Avelumab) (PD-L1)、PDR001 (PD1)、BMS-986016、MGA271、利利單抗(Lirilumab)、IPH2201、伊馬土單抗(Emactuzumab)、INCB024360、加魯色替(Galunisertib)、烏樂庫魯單抗(Ulocuplumab)、BKT140、巴維昔單抗(Bavituximab)、CC-90002、貝伐珠單抗(Bevacizumab)及MNRP1685A及MGA271。

【0106】在某些實施例中，其他化學治療劑係烷基化劑。烷基化劑如此命名之原因在於其能夠在細胞(包括但不限於癌細胞)中存在之條件下使許多親核官能基烷基化。在另一實施例中，烷基化劑包括(但不限於)順鉑、卡鉑、甲基二(氯乙基)胺、環磷醯胺、氮芥苯丁酸、異環磷醯胺及/或奧沙利鉑。在一實施例中，烷基化劑可藉由與生物上重要分子中之胺基、羧基、硫氫基及磷酸酯基形成共價鍵來損害細胞功能而起作用或其可藉由修飾細胞之DNA而起作用。在另一實施例中，烷基化劑係合成、半合成或衍生的。

【0107】在某些實施例中，其他化學治療劑係抗代謝物。抗代謝物偽裝為嘌呤或嘧啶(即DNA之構建單元)，且通常防止該等物質在(細胞週期)之「S」期期間納入DNA中，從而停止正常發育及分裂。抗代謝物亦可影響RNA合成。在一實施例中，抗代謝物包括(但不限於)硫唑嘌呤及/或巯嘌呤。在另一實施例中，抗代謝物係合成、半合成或衍生的。

【0108】在某些實施例中，其他化學治療劑係植物鹼及/或萜類。該等生物鹼源自植物且通常藉由防止微管功能而阻斷細胞分裂。在一實施例中，植物鹼及/或萜類係長春花生物鹼、鬼臼毒素及/或紫杉烷。長春花生物鹼通常結合至微管蛋白上之特異性位點，從而通常在細胞週期之M期期

間抑制微管蛋白組裝成微管。在一實施例中，長春花生物鹼源自(但不限於)馬達加斯加長春花(Madagascar periwinkle)、長春花(Catharanthus roseus) (先前稱為日日春(Vinca rosea))。在一實施例中，長春花生物鹼包括(但不限於)長春新鹼、長春鹼、長春瑞濱及/或長春地辛。在一實施例中，紫杉烷包括(但不限於)紫杉醇、太平洋紫杉醇及/或多西他賽。在另一實施例中，植物鹼或萜類係合成、半合成或衍生的。在另一實施例中，鬼臼毒素係(但不限於)依託泊苷及/或替尼泊苷。在一實施例中，紫杉烷係(但不限於)多西他賽及/或奧他賽(ortataxel)。在一實施例中，癌症治療劑係拓撲異構酶。拓撲異構酶係維持DNA之拓撲結構之必需酶。I型或II型拓撲異構酶之抑制藉由擾亂適當DNA超螺旋而干擾DNA之轉錄及複製二者。在另一實施例中，拓撲異構酶係(但不限於) I型拓撲異構酶抑制劑或II型拓撲異構酶抑制劑。在一實施例中，I型拓撲異構酶抑制劑係(但不限於)喜樹鹼。在另一實施例中，喜樹鹼係(但不限於)依沙替康(exatecan)、伊立替康、勒托替康(lurtotecan)、托泊替康、BNP 1350、CKD 602、DB 67 (AR67)及/或ST 1481。在一實施例中，II型拓撲異構酶抑制劑係(但不限於)表鬼臼毒素。在另一實施例中，表鬼臼毒素係(但不限於)安吡啶、依託泊苷、磷酸依託泊苷及/或替尼泊苷。在另一實施例中，拓撲異構酶係合成、半合成或衍生的，包括在自然界中所發現之彼等，例如(但不限於)表鬼臼毒素、美洲鬼臼(American Mayapple)(盾葉鬼臼(Podophyllum peltatum))根中之天然物質。

【0109】 在某些實施例中，其他化學治療劑係芪類化合物(stilbenoid)。在另一實施例中，芪類化合物包括(但不限於)白藜蘆醇(Resveratrol)、白皮杉醇(Piceatannol)、銀松素(Pinosylvin)、紫檀芪

(Pterostilbene)、A-維尼非林(Alpha-Viniferin)、蛇葡萄素A (Ampelopsin A)、蛇葡萄素E、地妥因萘素C (Diptoindonesin C)、地妥因萘素F、E-維尼非林、福續索A (Flexuosol A)、吉奈汀H (Gnetin H)、海樂亞諾爾D (Hemsleyanol D)、希臘苯酚(Hopeaphenol)、反式-地妥因萘素B、阿斯曲吉(Astringin)、白藜蘆醇苷(Piceid)及地妥因萘素A。在另一實施例中，芪類化合物係合成、半合成或衍生的。

【0110】 在某些實施例中，其他化學治療劑係細胞毒性抗生素。在一實施例中，細胞毒性抗生素係(但不限於)放線菌素、蔥二酮、蔥環、沙利竇邁(thalidomide)、二氯乙酸、菸鹼酸、2-去氧葡萄糖及/或克風敏(chlofazimine)。在一實施例中，放線菌素係(但不限於)放線菌素D、桿菌肽、黏菌素(多黏菌素E)及/或多黏菌素B。在另一實施例中，蔥二酮係(但不限於)米托蔥醌(mitoxantrone)及/或匹杉瓊(pixantrone)。在另一實施例中，蔥環係(但不限於)博來黴素、多柔比星(阿德力黴素(Adriamycin))、道諾黴素(daunorubicin、daunomycin)、泛艾黴素、伊達比星、絲裂黴素、普卡黴素及/或戊柔比星。在另一實施例中，細胞毒性抗生素係合成、半合成或衍生的。

【0111】 在某些實施例中，其他化學治療劑係選自內皮抑素、血管生成素、血管抑素、趨化介素、血管抑制蛋白(angioarrestin)、血管抑素(纖維蛋白溶酶原片段)、基底膜膠原源抗血管生成因子(腫瘤抑素、血管能抑素或抑制蛋白)、抗血管生成抗凝血酶III、信號轉導抑制劑、軟骨源抑制劑(CDI)、CD59補體片段、纖維蛋白片段、gro- β 、肝素酶、肝素己醣片段、人類絨毛膜促性腺激素(hCG)、干擾素 $\alpha/\beta/\gamma$ 、干擾素誘導型蛋白(IP-10)、介白素-12、環狀結構區5 (纖維蛋白溶酶原片段)、金屬蛋白酶

抑制劑(TIMP)、2-甲氧基雌二醇、胎盤核糖核酸酶抑制劑、纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑、血小板因子-4 (PF4)、泌乳素16 kD片段、增殖蛋白相關之蛋白(PRP)、各種類視色素、四氫皮質醇-S、凝血酶敏感蛋白-1 (TSP-1)、轉化生長因子- β (TGF- β)、血管抑制素、血管形成抑制素(鈣網蛋白片段)及諸如此類。

【0112】 在某些實施例中，其他化學治療劑係選自乙酸阿比特龍(abiraterone acetate)、六甲蜜胺(altretamine)、脫水長春鹼、奧裡斯他汀(auristatin)、貝沙羅汀(bexarotene)、比卡魯胺(bicalutamide)、BMS 184476、2,3,4,5,6-五氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)苯磺醯胺、博來黴素、N,N-二甲基-L-纈胺醯基-L-纈胺醯基-N-甲基-L-纈胺醯基-L-脯胺醯基-1-L-脯胺酸-第三丁基醯胺、惡病質素(cachectin)、西馬多丁(cemadotin)、氮芥苯丁酸、環磷醯胺、3',4'-二去氫-4'-去氧-8'-去甲-長春花鹼(3',4'-didehydro-4'-deoxy-8'-norvin-calculeoblastine)、多西紫杉醇(docetaxol)、多西他賽、環磷醯胺、卡鉑、卡莫司汀、順鉑、念珠藻素、環磷醯胺、阿糖胞苷、達卡巴嗪(dacarbazine)(DTIC)、放線菌素D、道諾黴素、地西他濱尾海兔素(decitabine dolastatin)、多柔比星(阿德力黴素)、依託泊苷、5-氟尿嘧啶、非那雄胺(finasteride)、氟他胺、羥基脲及羥基脲紫杉烷、異環磷醯胺、利阿唑(liarozole)、氯尼達明(lonidamine)、洛莫司汀(lomustine) (CCNU)、MDV3100、甲基二(氯乙基)胺(氮芥)、美法侖(melphalan)、羥乙基磺酸米伏布林(mivobulin isethionate)、利索新(rhizoxin)、色特奈福(sertenef)、鏈脲黴素、絲裂黴素、胺甲喋呤、紫杉烷、尼魯米特、奧那司酮(onapristone)、太平洋紫杉醇、潑尼莫司汀(prednimustine)、丙卡巴肼(procarbazine)、

RPR109881、磷酸司曲莫司汀(stramustine phosphate)、他莫昔芬(tamoxifen)、他索那敏(tasonermin)、紫杉醇、維A酸、長春鹼、長春新鹼、硫酸長春地辛及長春氟寧(vinflunine)。

【0113】在某些實施例中，其他化學治療劑係鉑、順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、甲基二(氯乙基)胺、環磷醯胺、氮芥苯丁酸、硫唑嘌呤、巯嘌呤、長春新鹼、長春鹼、長春瑞濱、長春地辛、依託泊苷及替尼泊苷、太平洋紫杉醇、多西他賽、伊立替康、托泊替康、安吡啶、依託泊苷、磷酸依託泊苷、替尼泊苷、5-氟尿嘧啶、甲醯四氫葉酸、胺甲喋呤、吉西他濱、紫杉烷、甲醯四氫葉酸、絲裂黴素C、替加氟-尿嘧啶(tegafur-uracil)、伊達比星、氟達拉濱、米托蒽醌、異環磷醯胺及多柔比星。其他藥劑包括mTOR抑制劑(雷帕黴素(rapamycin)之哺乳動物靶標)，包括(但不限於)雷帕黴素、依維莫司(everolimus)、替西羅莫司(temsirolimus)及地伏莫司(deforolimus)。

【0114】在其他實施例中，其他化學治療劑可選自美國專利7,927,613中所描述之彼等，該專利係以全文引用的方式併入本文中。

【0115】在一些實施例中，其他治療劑及/或方案係可用於治療STING相關之其他病症之彼等，該等其他病症係例如I型干擾素病變(例如嬰兒期發病之STING相關之血管病變(SAVI))、艾卡迪-古鐵雷斯症候群(AGS)、遺傳型狼瘡及發炎相關病況(例如全身性紅斑狼瘡及類風濕性關節炎)及諸如此類。

【0116】用於治療類風濕性關節炎之其他治療劑及/或方案之非限制性實例包括非類固醇消炎藥(NSAID；例如，布洛芬(ibuprofen)及萘普生(naproxen))、皮質類固醇(例如，普賴松(prednisone))、疾病改善性抗風

濕藥物(DMARD；例如，胺甲喋呤(Trexall®、Otrexup®、Rasuvo®、Rheumatrex®)、來氟米特(leflunomide)(Arava®)、羥基氯喹(Plaquenil)、PF-06650833、艾拉莫德(iguratimod)、托法替尼(tofacitinib)(Xeljanz®)、ABBV-599、依伏替尼(evobrutinib)及磺胺塞拉金(sulfasalazine)(Azulfidine®)及生物製劑(例如阿巴西普(abatacept)(Orencia®)、阿達木單抗(Humira®)、阿那白滯素(anakinra)(Kineret®)、賽妥珠單抗(Cimzia®)、依那西普(etanercept)(Enbrel®)、戈利木單抗(Simponi®)、英利昔單抗(Remicade®)、利妥昔單抗(Rituxan®)、托珠單抗(Actemra®)、維巴麗珠單抗(vobarilizumab)、賽瑞蘆單抗(sarilumab)(Kevzara®)、蘇金單抗(secukinumab)、ABP 501、CHS-0214、ABC-3373及托珠單抗(ACTEMRA®))。

【0117】用於治療狼瘡之其他治療劑及/或方案之非限制性實例包括類固醇、局部免疫調節劑(例如他克莫司(tacrolimus)軟膏劑(Protopic®)及吡美莫司(pimecrolimus)乳霜(Elidel®))、沙利竇邁(Thalomid®)、非類固醇消炎藥(NSAID；例如，布洛芬及萘普生)、抗瘡疾藥物(例如羥基氯喹(Plaquenil))、皮質類固醇(例如、普賴松)及免疫調節劑(例如依伏替尼、依波度胺(iberdomide)、沃克普林(voclosporin)、森瑞莫德(cenerimod)、硫唑嘌呤(Imuran®)、環磷醯胺(Cytosan®、Neosar®、Endoxan®)及環孢素(Neoral、Sandimmune®、Gengraf®)及嗎替麥考酚酯(mycophenolate mofetil)、巴瑞替尼(baricitinib)、艾拉莫德、菲格替尼(filogotinib)、GS-9876、雷帕黴素及PF-06650833)以及生物製劑(例如貝利木單抗(Benlysta®)、安氟路單抗(anifrolumab)、普瑞蘆單抗

(prezalumab)、MEDI0700、奧妥珠單抗(obinutuzumab)、維巴麗珠單抗、魯利珠單抗(lulizumab)、阿塞西普(atacept)、PF-06823859及魯普佐爾(lupizor)、利妥昔單抗、BT063、BI655064、BIIB059、阿地介白素(aldesleukin)(Proleukin®)、達匹利珠單抗(dapirolizumab)、依屈肽(edratide)、IFN- α -kinoid、OMS721、RC18、RSLV-132、塞拉利珠單抗(theralizumab)、XmAb5871及優特克單抗(ustekinumab)(Stelara®)。舉例而言，用於全身性紅斑狼瘡之非限制性治療包括非類固醇消炎藥(NSAID；例如，布洛芬及萘普生)、抗瘡疾藥物(例如羥基氯喹(Plaquenil))、皮質類固醇(例如，普賴松)及免疫調節劑(例如依波度胺、沃克普林、硫唑嘌呤(Imuran®)、環磷醯胺(Cytosan®、Neosar®、Endoxan®)及環孢素(Neoral、Sandimmune®、Gengraf®)及嗎替麥考酚酯、巴瑞替尼、菲格替尼及PF-06650833)及生物製劑(例如貝利木單抗(Benlysta®)、安氟路單抗、普瑞蘆單抗、MEDI0700、維巴麗珠單抗、魯利珠單抗、阿塞西普、PF-06823859、魯普佐爾、利妥昔單抗、BT063、BI655064、BIIB059、阿地介白素(Proleukin®)、達匹利珠單抗、依屈肽、IFN- α -kinoid、RC18、RSLV-132、塞拉利珠單抗、XmAb5871及優特克單抗(Stelara®))。作為另一實例，用於皮膚狼瘡之治療之非限制性實例包括類固醇、免疫調節劑(例如他克莫司軟膏劑(Protopic®)及吡美莫司乳霜(Elidel®))、GS-9876、菲格替尼及沙利竇邁(Thalomid®)。亦可投與用於治療藥物誘發及/或新生兒狼瘡之藥劑及方案。

【0118】 用於治療嬰兒期發病之STING相關之血管病變(SAVI)之其他治療劑及/或方案之非限制性實例包括JAK抑制劑(例如托法替尼、魯索替尼(ruxolitinib)、菲格替尼及巴瑞替尼)。

【0119】 用於治療艾卡迪-古鐵雷斯症候群(AGS)之其他治療劑及/或方案之非限制性實例包括物理治療、用於呼吸系統併發症之治療、用於癲癇發作之抗痙攣療法、管餵養、核苷反轉錄酶抑制劑(例如恩曲他濱(emtricitabine))(例如Emtriva®)、泰諾福韋(tenofovir)(例如Viread®)、恩曲他濱/泰諾福韋(例如Truvada®)、齊多夫定(zidovudine)、拉米夫定(lamivudine)及阿巴卡韋(abacavir))及JAK抑制劑(例如托法替尼、魯索替尼、菲格替尼及巴瑞替尼)。

【0120】 用於治療IBD之其他治療劑及/或方案之非限制性實例包括6-巰嘌呤、AbGn-168H、ABX464、ABT-494、阿達木單抗、AJM300、艾卡福森(alicaforsen)、AMG139、安蘆珠單抗(anrukinzumab)、阿普斯特(apremilast)、ATR-107 (PF0530900)、自體CD34選擇之外周血幹細胞移植、硫唑嘌呤、柏替木單抗(bertilimumab)、BI 655066、BMS-936557、聚乙二醇化賽妥珠單抗(Cimzia®)、可比托莫德(cobitolimod)、皮質類固醇(例如普賴松、甲基普賴蘇濃(Methyl prednisolone)、普賴松)、CP-690,550、CT-P13、環孢素、DIMS0150、E6007、E6011、伊特拉西莫德(etrasimod)、依曲利珠單抗(etrolizumab)、糞便微生物移植、菲格替尼、芬戈莫德(fingolimod)、非拉司特(firategrast)(SB-683699) (先前稱為 T-0047)、GED0301、GLPG0634、GLPG0974、古塞庫單抗(guselkumab)、戈利木單抗、GSK1399686、HMPL-004 (穿心蓮(*Andrographis paniculata*)提取物)、IMU-838、英利昔單抗、介白素2(IL-2)、傑納斯激酶(Janus kinase, JAK)抑制劑、拉奎莫德(laquinimod)、馬賽替尼(masitinib)(AB1010)、基質金屬蛋白酶9 (MMP 9)抑制劑(例如GS-5745)、MEDI2070、美沙拉明(mesalamine)、胺甲喋

吟、米瑞珠單抗(mirikizumab)(LY3074828)、那他珠單抗、NNC 0142-0000-0002、NNC0114-0006、奧紮莫德(ozanimod)、培非替尼(peficitinib)(JNJ-54781532)、PF-00547659、PF-04236921、PF-06687234、QAX576、RHB-104、利福昔明(rifaximin)、瑞莎珠單抗(risankizumab)、RPC1063、SB012、SHP647、磺胺塞拉金、TD-1473、沙利竇邁、替卓珠單抗(tildrakizumab)(MK 3222)、TJ301、TNF-Kinoid®、托法替尼、曲洛努單抗(tralokinumab)、TRK-170、烏帕達替尼(upadacitinib)、優特克單抗、UTTR1147A、V565、伐特珠單抗(vatelizumab)、VB-201、維多珠單抗(vedolizumab)及維多氟莫司(vidofludimus)。

【0121】用於治療刺激性腸症候群之其他治療劑及/或方案之非限制性實例包括阿洛司瓊(alosetron)、膽汁酸螯合劑(例如消膽胺(cholestyramine)、考來替泊(colestipol)、考來維侖(colesevelam))、氯離子通道活化劑(例如魯比前列酮(lubiprostone))、包衣薄荷油膠囊、地昔帕明(desipramine)、雙環胺、依巴斯汀(ebastine)、伊盧多啉(eluxadoline)、類法呢醇X受體激動劑(例如奧貝膽酸(obeticholic acid))、糞便微生物移植、氟西汀(fluxetine)、加巴噴丁(gabapentin)、鳥苷酸環化酶-C激動劑(例如利那洛肽(linaclotide)、普卡那肽(plecanatide))、艾波度坦(ibodutant)、伊米帕明(imipramine)、JCM-16021、洛哌丁胺(loperamide)、魯比前列酮、去甲替林(nortriptyline)、昂丹司瓊(ondansetron)、類鴉片、帕羅西汀(paroxetine)、頻那維姆(pinaverium)、聚乙二醇、普瑞巴林(pregabalin)、益生菌、雷莫司瓊(ramosetron)、利福昔明及坦帕諾(tanpanor)。

【0122】 用於治療硬皮症之其他治療劑及/或方案之非限制性實例包括非類固醇消炎藥(NSAID；例如，布洛芬及萘普生)、皮質類固醇(例如，普賴松)、免疫調節劑(例如硫唑嘌呤、胺甲喋呤(Trexall®、Otrexup®、Rasuvo®、Rheumatrex®)、環磷醯胺(Cytosan®、Neosar®、Endoxan®)及環孢素(Neoral®、Sandimmune®、Gengraf®)、抗胸腺細胞球蛋白、嗎替麥考酚酯、靜脈內免疫球蛋白、利妥昔單抗、西羅莫司(sirolimus)及阿法西普(alefacept)、鈣通道阻斷劑(例如硝苯地平(nifedipine))、 α 阻斷劑、血清素受體拮抗劑、血管收縮肽II受體抑制劑、他汀類(statin)、局部硝酸鹽、伊洛前列素(iloprost)、磷酸二酯酶5抑制劑(例如西地那非(sildenafil))、波生坦(bosentan)、四環素抗生素、內皮素受體拮抗劑、類前列腺素及酪胺酸激酶抑制劑(例如伊馬替尼(imatinib)、尼羅替尼(nilotinib)及達沙替尼(dasatinib))。

【0123】 用於治療克隆氏病(CD)之其他治療劑及/或方案之非限制性實例包括阿達木單抗、自體CD34選擇之外周血幹細胞移植、6-巯嘌呤、硫唑嘌呤、聚乙二醇化賽妥珠單抗(Cimzia®)、皮質類固醇(例如普賴松)、依曲利珠單抗、E6011、糞便微生物移植、菲格替尼、古塞庫單抗、英利昔單抗、IL-2、JAK抑制劑、基質金屬蛋白酶9 (MMP 9)抑制劑(例如GS-5745)、MEDI2070、美沙拉明、胺甲喋呤、那他珠單抗、奧紮莫德、RHB-104、利福昔明、瑞莎珠單抗、SHP647、磺胺塞拉金、沙利竇邁、烏帕達替尼、V565及維多珠單抗。

【0124】 用於治療UC之其他治療劑及/或方案之非限制性實例包括AbGn-168H、ABT-494、ABX464、阿普斯特、PF-00547659、PF-06687234、6-巯嘌呤、阿達木單抗、硫唑嘌呤、柏替木單抗、布瑞庫單

抗(brazikumab)(MEDI2070)、可比托莫德、聚乙二醇化賽妥珠單抗(Cimzia®)、CP-690,550、皮質類固醇(例如multimax布地奈德(budesonide)、甲基普賴蘇濃)、環孢素、E6007、伊特拉西莫德、依曲利珠單抗、糞便微生物移植、菲格替尼、古塞庫單抗、戈利木單抗、IL-2、IMU-838、英利昔單抗、基質金屬蛋白酶9(MMP9)抑制劑(例如GS-5745)、美沙拉明、美沙拉明、米瑞珠單抗(LY3074828)、RPC1063、瑞莎珠單抗(BI 6555066)、SHP647、磺胺塞拉金、TD-1473、TJ301、替卓珠單抗(MK 3222)、托法替尼、托法替尼、優特克單抗、UTTR1147A及維多珠單抗。

【0125】 用於治療自體免疫性結腸炎之其他治療劑及/或方案之非限制性實例包括皮質類固醇(例如布地奈德、普賴松、普賴蘇濃、二丙酸倍氯米松(Beclometasone dipropionate))、地芬諾酯(diphenoxylate)/阿托品(atropine)、英利昔單抗、洛哌丁胺、美沙拉明、TIP60抑制劑(例如，參見美國專利申請公開案第2012/0202848號)及維多珠單抗。

【0126】 用於治療醫源性自體免疫性結腸炎之其他治療劑及/或方案之非限制性實例包括皮質類固醇(例如布地奈德、普賴松、普賴蘇濃、二丙酸倍氯米松)、地芬諾酯/阿托品、英利昔單抗、洛哌丁胺、TIP60抑制劑(例如，參見美國專利申請公開案第2012/0202848號)及維多珠單抗。

【0127】 用於治療由一或多種化學治療劑誘發之結腸炎之其他治療劑及/或方案之非限制性實例包括皮質類固醇(例如布地奈德、普賴松、普賴蘇濃、二丙酸倍氯米松)、地芬諾酯/阿托品、英利昔單抗、洛哌丁胺、美沙拉明、TIP60抑制劑(例如，參見美國專利申請公開案第2012/0202848號)及維多珠單抗。

【0128】 用於治療由利用過繼性細胞療法治療誘發之結腸炎之其他治療劑及/或方案之非限制性實例包括皮質類固醇(例如布地奈德、普賴松、普賴蘇濃、二丙酸倍氯米松)、地芬諾酯/阿托品、英利昔單抗、洛哌丁胺、TIP60抑制劑(例如，參見美國專利申請公開案第2012/0202848號)及維多珠單抗。

【0129】 用於治療與一或多種同種免疫疾病相關之結腸炎之其他治療劑及/或方案之非限制性實例包括皮質類固醇(例如布地奈德、普賴松、普賴蘇濃、二丙酸倍氯米松)、磺胺塞拉金及二十碳五烯酸。

【0130】 用於治療放射性腸炎之其他治療劑及/或方案之非限制性實例包括替度魯肽(teduglutide)、阿米福汀(amifostine)、血管收縮肽-轉化酶(ACE)抑制劑(例如貝那普利(benazepril)、卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、福辛普利(fosinopril)、賴諾普利(lisinopril)、莫昔普利(moexipril)、培哚普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)及群多普利(trandolapril))、益生菌、硒補充劑、他汀類(例如阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、普伐他汀(pravastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)、斯伐他汀(simvastatin)及匹伐他汀(pitavastatin))、硫糖鋁(sucralfate)及維生素E。

【0131】 用於治療膠原性結腸炎之其他治療劑及/或方案之非限制性實例包括6-巰嘌呤、硫唑嘌呤、次柳酸鉍、印度乳香(*Boswellia serrata*)提取物、消膽胺、考來替泊、皮質類固醇(例如布地奈德、普賴松、普賴蘇濃、二丙酸倍氯米松)、洛哌丁胺、美沙拉明、胺甲喋呤、益生菌及磺胺塞拉金。

【0132】 用於治療淋巴球性結腸炎之其他治療劑及/或方案之非限制

性實例包括6-巯嘌呤、硫唑嘌呤、次柳酸鉍、消膽胺、考來替泊、皮質類固醇(例如布地奈德、普賴松、普賴蘇濃、二丙酸倍氯米松)、洛哌丁胺、美沙拉明、胺甲喋呤及磺胺塞拉金。

【0133】 用於治療顯微鏡下結腸炎之其他治療劑及/或方案之非限制性實例包括6-巯嘌呤、硫唑嘌呤、次柳酸鉍、印度乳香提取物、消膽胺、考來替泊、皮質類固醇(例如布地奈德、普賴松、普賴蘇濃、二丙酸倍氯米松)、糞便微生物移植、洛哌丁胺、美沙拉明、胺甲喋呤、益生菌及磺胺塞拉金。

【0134】 用於治療同種免疫疾病之其他治療劑及/或方案之非限制性實例包括子宮內血小板轉輸、靜脈內免疫球蛋白、母體類固醇、阿巴西普、阿倫單抗、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶、AMG592、抗胸腺細胞球蛋白、巴瑞替尼、巴利昔單抗、硼替佐米(bortezomib)、貝倫妥單抗(brentuximab)、大麻二醇、皮質類固醇(例如甲基普賴松、普賴松)、環孢素、達利珠單抗(dacilzumab)、去纖苷(defribrotide)、地尼白介素2、格拉吉布(glasdegib)、依魯替尼(ibrutinib)、IL-2、英利昔單抗、依他尼布(itacitinib)、LBH589、馬拉維洛(maraviroc)、嗎替麥考酚酯、那他珠單抗、內胡珠單抗(neihulizumab)、噴司他汀(pentostatin)、噴沃司他(pevonedistat)、光生物調節、光分離置換法(photopheresis)、魯索替尼、西羅莫司、索尼吉布(sonidegib)、他克莫司、托珠單抗及維莫吉布(vismodegib)。

【0135】 用於治療多發性硬化(MS)之其他治療劑及/或方案之非限制性實例包括阿倫單抗(Lemtrada®)、ALKS 8700、阿米洛利(amiloride)、ATX-MS-1467、硫唑嘌呤、巴氯芬(Lioresal®)、 β 干擾素(例如IFN- β -

1a、IFN- β -1b)、克拉屈濱(cladribine)、皮質類固醇(例如甲基普賴蘇濃)、達克珠單抗、富馬酸二甲酯(Tecfidera®)、芬戈莫德 (Gilenya®)、氟西汀、乙酸格拉替雷(glatiramer acetate)(Copaxone®)、羥基氯喹、異丁司特(ibudilast)、艾地苯醌(idebenone)、拉奎莫德、硫辛酸、氯沙坦(losartan)、馬賽替尼、MD1003 (生物素)、米托蒽醌、孟魯司特(montelukast)、那他珠單抗(Tysabri®)、NeuroVax™、歐瑞珠單抗(ocrelizumab)、奧法木單抗、吡格列酮(pioglitazone)及RPC1063。

【0136】 用於治療移植植物抗宿主病之其他治療劑及/或方案之非限制性實例包括阿巴西普、阿倫單抗、 α 1-抗胰蛋白酶、AMG592、抗胸腺細胞球蛋白、巴瑞替尼、巴利昔單抗、硼替佐米、貝倫妥單抗、大麻二醇、皮質類固醇(例如甲基普賴松、普賴松)、環孢素、達利珠單抗、去纖苷、地尼白介素2、格拉吉布、依魯替尼、IL-2、伊馬替尼、英利昔單抗、依他尼布、LBH589、馬拉維洛、嗎替麥考酚酯、那他珠單抗、內胡珠單抗、噴司他汀、噴沃司他、光生物調節、光分離置換法、魯索替尼、西羅莫司、索尼吉布、他克莫司、托珠單抗及維莫吉布。

【0137】 用於治療急性移植植物抗宿主病之其他治療劑及/或方案之非限制性實例包括阿倫單抗、 α -1抗胰蛋白酶、抗胸腺細胞球蛋白、巴利昔單抗、貝倫妥單抗、皮質類固醇(例如甲基普賴松、普賴松)、環孢素、達利珠單抗、去纖苷、地尼白介素2、依魯替尼、英利昔單抗、依他尼布、LBH589、嗎替麥考酚酯、那他珠單抗、內胡珠單抗、噴司他汀、光分離置換法、魯索替尼、西羅莫司、他克莫司及托珠單抗。

【0138】 用於治療慢性移植植物抗宿主病之其他治療劑及/或方案之非限制性實例包括阿巴西普、阿倫單抗、AMG592、抗胸腺細胞球蛋白、巴

利昔單抗、硼替佐米、皮質類固醇(例如甲基普賴松、普賴松)、環孢素、達利珠單抗、地尼白介素2、格拉吉布、依魯替尼、IL-2、伊馬替尼、英利昔單抗、嗎替麥考酚酯、噴司他汀、光生物調節、光分離置換法、魯索替尼、西羅莫司、索尼吉布、他克莫司、托珠單抗及維莫吉布。

【0139】 用於治療乳糜瀉之其他治療劑及/或方案之非限制性實例包括AMG 714、AMY01、黑麴黴(*Aspergillus niger*)脯胺醯基內蛋白酶、BL-7010、CALY-002、GBR 830、Hu-Mik-Beta-1、IMGX003、KumaMax、乙酸拉唑肽(Larazotide acetate)、Nexvan2®、胰脂酶、TIMP-GLIA、維多珠單抗及ZED1227。

【0140】 用於治療牛皮癬之其他治療劑及/或方案之非限制性實例包括局部皮質類固醇、局部克立硼羅(crisaborole)/AN2728、局部SNA-120、局部SAN021、局部他頻那夫(tapinarof)、局部托卡尼布(tocafinib)、局部IDP-118、局部M518101、局部卡泊三醇(calcipotriene)及二丙酸倍他米松(betamethasone dipropionate)(例如MC2-01乳霜及Taclonex®)、局部P-3073、局部LEO 90100 (Enstilar®)、局部二丙酸倍他米松(Sernivo®)、丙酸鹵倍他索(halobetasol propionate)(Ultravate®)、維生素D類似物(例如卡泊三醇(Dovonex®)及骨化三醇(calcitriol)(Vectical®))、蒽酚(例如Dritho-scalp®及Dritho-crème®)、局部類視色素(例如他紮羅汀(tazarotene)(例如Tazorac®及Avage®))、鈣調神經磷酸酶抑制劑(例如他克莫司(Prograf®)及吡美莫司(Elidel®))、柳酸、煤膏、增濕劑、光線療法(例如曝露於日光、UVB光線療法、窄帶UVB光線療法、格克曼療法(Goeckerman therapy)、補骨脂素加紫外線A段(PUVA)療法及準分子雷射)、類視色素(例如阿維A

(acitretin) (Soriatane®)、胺甲喋呤(Trexall®、Otrexup®、Rasuvo®、Rheumatrex®)、Apo805K1、巴瑞替尼、FP187、KD025、普魯瑞索(prurisol)、VTP-43742、XP23829、ZPL-389、CF101 (匹可利森(piclidenoson))、LAS41008、VPD-737 (色洛匹他(serlopitant))、烏帕達替尼(ABT-494)、阿普密蘭特(aprmilast)、托法替賓(tofacitibin)、環孢素(Neoral®、Sandimmune®、Gengraf®)、生物製劑(例如依那西普(Enbrel®)、依那西普-szzs (Elrezi®)、英利昔單抗(Remicade®)、阿達木單抗(Humira®)、阿達木單抗-adbm (Cyltezo®)、優特克單抗(Stelara®)、戈利木單抗(Simponi®)、阿普斯特(Otezla®)、蘇金單抗(Cosentyx®)、聚乙二醇化賽妥珠單抗、蘇金單抗、替卓珠單抗-asmn、英利昔單抗-dyyb、阿巴西普、伊沙珠單抗(ixekizumab)(Taltz®)、ABP 710、BCD-057、BI695501、比麥珠單抗(bimekizumab)(UCB4940)、CHS-1420、GP2017、古塞庫單抗(CNTO 1959)、HD203、M923、MSB11022、米瑞珠單抗(LY3074828)、PF-06410293、PF-06438179、瑞莎珠單抗(BI655066)、SB2、SB4、SB5、siliq (布羅達單抗(brodalumab))、奈米魯單抗(namilumab) (MT203、替卓珠單抗(MK-3222)及伊沙珠單抗(Taltz®))、硫鳥嘌呤及羥基脲(例如Droxia®及Hydrea®)。

【0141】 用於治療皮膚T細胞淋巴瘤之其他治療劑及/或方案之非限制性實例包括光線療法(例如曝露於日光、UVB光線療法、窄帶UVB光線療法、格克曼療法、補骨脂素加紫外線A段(PUVA)療法及準分子雷射)、體外光分離置換法、放射療法(例如點放射及全皮膚體電子束療法)、幹細胞移植、皮質類固醇、咪喹莫特(imiquimod)、貝沙羅汀凝膠、局部雙-氯

乙基 - 硝基脲、甲基二(氯乙基)胺凝膠、伏立諾他(vorinostat)(Zolinza®)、羅米地辛(romidepsin)(Istodax®)、普拉曲沙(pralatrexate)(Folotyn®)、生物製劑(例如阿倫單抗(Campath®)、貝倫妥單抗維多汀(brentuximab vedotin)(SGN-35)、莫加珠單抗(mogamulizumab)及IPH4102)。

【0142】用於治療眼色素層炎之其他治療劑及/或方案之非限制性實例包括皮質類固醇(例如玻璃體內曲安奈德(triamcinolone acetonide)可注射懸浮液)、抗生素、抗病毒藥(例如阿昔洛韋(acyclovir))、地塞米松(dexamethasone)、免疫調節劑(例如他克莫司、來氟米特、環磷醯胺(Cytosan®、Neosar®、Endoxan®)及環孢素(Neoral®、Sandimmune®、Gengraf®)、氮芥苯丁酸、硫唑嘌呤、胺甲喋呤及嗎替麥考酚酯)、生物製劑(例如英利昔單抗(Remicade®)、阿達木單抗(Humira®)、依那西普(Enbrel®)、戈利木單抗(Simponi®)、賽妥珠單抗(Cimzia®)、利妥昔單抗(Rituxan®)、阿巴西普(Orencia®)、巴利昔單抗(Simulect®)、阿那白滯素(Kineret®)、卡那單抗(Ilaris®)、吉伏珠單抗(gevokixumab)(XOMA052)、托珠單抗(Actemra®)、阿倫單抗(Campath®)、依法利珠單抗(Raptiva®)、LFG316、西羅莫司(Santen®)、阿巴西普、賽瑞蘆單抗(Kevzara®)及達克珠單抗(Zenapax®))、細胞毒性藥物、手術植入物(例如氟輕鬆(fluocinolone)植入物)及玻璃體切除術。

【0143】用於治療黏膜炎之其他治療劑及/或方案之非限制性實例包括AG013、SGX942(達斯凱德(dusquetide))、阿米福汀(Ethyol®)、冷凍療法、思必樂(cepacol)菱形錠劑、辣椒素菱形錠劑、黏膜黏著劑(例如

MuGard®)、口服苯海拉明(diphenhydramine)(例如Benadry®酞劑)、口服生物黏附劑(例如聚乙烷基吡咯啉酮-玻尿酸鈉凝膠(Gelclair®))、口服潤滑劑(例如Oral Balance®)、caphosol、德國洋甘菊(chamomilla recutita)漱口劑、可食用葡萄植物外泌體、消毒劑漱口劑(例如葡萄糖酸氯己定(chlorhexidine gluconate)(例如Peridex®或Periogard®)、局部疼痛減輕劑(例如利多卡因(lidocaine)、苯佐卡因(benzocaine)、鹽酸達克羅寧(dyclonine hydrochloride)、塞羅卡因(xylocaine)(例如2%黏性塞羅卡因)及Ulcerease® (0.6%苯酚))、皮質類固醇(例如普賴松)、止痛藥(例如布洛芬、萘普生、乙醯胺酚及類鴉片)、GC4419、帕利夫明(palifermin)(角質細胞生長因子；Kepivance®)、ATL-104、可尼丁勞瑞德(clonidine lauriad)、IZN-6N4、SGX942、瑞巴匹特(rebamipide)、奈匹德明(nepidermin)、可溶性 β -1,3/1,6葡聚糖、P276、LP-0004-09、CR-3294、ALD-518、IZN-6N4、槲皮素、包含歐洲越橘(vaccinium myrtillus)提取物之顆粒、博落回(macleaya cordata)生物鹼及狹葉紫錐菊(echinacea angustifolia)提取物(例如SAMITAL®)及胃腸混合藥液(減酸劑(例如氫氧化鋁及氫氧化鎂(例如Maalox))、抗真菌劑(例如製黴素(nystatin))及鎮痛劑(例如hurricane液))。舉例而言，用於口腔黏膜炎之治療之非限制性實例包括AG013、阿米福汀(Ethyol®)、冷凍療法、思必樂菱形錠劑、黏膜黏著劑(例如MuGard®)、口服苯海拉明(例如Benadry®酞劑)、口服生物黏附劑(例如聚乙烷基吡咯啉酮-玻尿酸鈉凝膠(Gelclair®))、口服潤滑劑(例如Oral Balance®)、caphosol、德國洋甘菊漱口劑、可食用葡萄植物外泌體、消毒劑漱口劑(例如葡萄糖酸氯己定(例如Peridex®或Periogard®)、局部疼痛減輕劑(例如利多卡因、苯佐卡因、鹽酸達克羅

甯、塞羅卡因(例如2%黏性塞羅卡因)及Ulcerease® (0.6%苯酚))、皮質類固醇(例如普賴松)、止痛藥(例如布洛芬、萘普生、乙醯胺酚及類鴉片)、GC4419、帕利夫明(角質細胞生長因子；Kepivance®)、ATL-104、可尼丁勞瑞德、IZN-6N4、SGX942、瑞巴匹特、奈匹德明、可溶性 β -1,3/1,6葡聚糖、P276、LP-0004-09、CR-3294、ALD-518、IZN-6N4、槲皮素及胃腸混合藥液(減酸劑(例如氫氧化鋁及氫氧化鎂(例如Maalox))、抗真菌劑(例如製黴素)及鎮痛劑(例如hurricane液))。作為另一實例，用於食道黏膜炎之治療之非限制性實例包括塞羅卡因(例如2%黏性塞羅卡因凝膠)。作為另一實例，用於腸黏膜炎之治療、用以改善腸黏膜炎之治療及用於腸黏膜炎徵象及症狀之治療包括胃腸混合藥液(減酸劑(例如氫氧化鋁及氫氧化鎂(例如Maalox))、抗真菌劑(例如製黴素)及鎮痛劑(例如hurricane液))。

【0144】 在某些實施例中，第二治療劑或方案係在接觸或投與化學實體之前(例如之前約1小時或之前約6小時或之前約12小時或之前約24小時或之前約48小時或之前約1週或之前約1個月)投與個體。

【0145】 在其他實施例中，第二治療劑或方案係在與接觸或投與化學實體大約同一時間投與個體。舉例而言，第二治療劑或方案及化學實體係在同一劑型中同時提供給個體。作為另一實例，第二治療劑或方案及化學實體係在單獨劑型中並行提供給個體。

【0146】 在其他實施例中，第二治療劑或方案係在接觸或投與化學實體之後(例如之後約1小時或之後約6小時或之後約12小時或之後約24小時或之後約48小時或之後約1週或之後約1個月)投與個體。

【0147】

患者選擇

在一些實施例中，本文所闡述之方法進一步包括鑑別需要此治療之個體(例如患者)(例如藉助生檢、內視鏡檢法或相關技藝已知之其他習用方法)之步驟。在某些實施例中，**STING**蛋白可用作某些類型之癌症(例如，結腸癌及前列腺癌)之生物標記。在其他實施例中，鑑別個體可包括分析患者腫瘤微環境中之**T**細胞之不存在及/或耗盡**T**細胞之存在，例如患有一或多種冷腫瘤之患者。此等患者可包括對利用檢查點抑制劑進行治療具有抗性之彼等。在某些實施例中，此等患者可利用本文化學實體進行治療，例如募集**T**細胞至腫瘤中，且在一些情形中，利用一或多種檢查點抑制劑進行進一步治療，例如在**T**細胞變耗盡之後。

【0148】 在一些實施例中，可將本文所闡述之化學實體、方法及組合物投與某些治療抗性患者群體(例如對檢查點抑制劑具有抗性之患者；例如，患有一或多種冷腫瘤(例如，缺少**T**細胞或耗盡**T**細胞之腫瘤)之患者)。

【0149】

化合物製備

如熟習此項技術者可瞭解，合成本文化學式之化合物的方法係熟習此項技術者顯了解者。舉例而言，本文所闡述之化合物可(例如)使用一或多種本文所闡述之方法及/或使用(例如) **US 2015/0056224**中所闡述之方法來合成，其各自內容係以全文引用的方式併入本文中。可用於合成本文所闡述之化合物之合成化學轉化法及保護基團方法(保護及脫除保護)為相關技藝已知，且包括(例如)以下中所闡述之彼等：例如 **R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989)**；**T.**

W. Greene及RGM. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第2版, John Wiley and Sons (1991); L. Fieser及M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); 及L. Paquette編輯, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)及其後續版本。用於製備本發明化合物之起始材料係已知者、可藉由已知方法製得者、或可商品取得者。熟習此項技術者亦咸了解, 本文所闡述之條件及試劑可與相關技藝公認之替代性等效物交換使用。舉例而言, 在許多反應中, 三乙胺可與其他鹼(例如非親核鹼(例如二異丙胺、1,8-二氮雜二環十一碳-7-烯、2,6-二-第三丁基吡啶、或四丁基磷氮烯))交換使用。

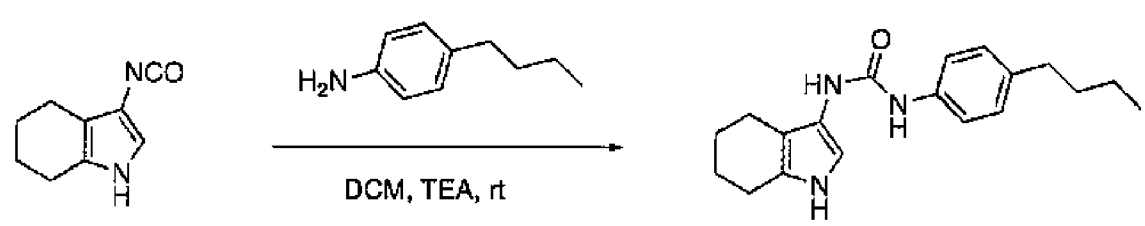
【0150】 熟習此項技術者咸了解, 有很多種可用於表徵本文所闡述化合物之分析方法, 包括(例如) ^1H NMR、異核NMR、質譜、液相層析及紅外光譜。上述列表係熟習此項技術者可採用之表徵方法之子集, 並無意加以限制。

【0151】 為進一步說明前文, 包括以下非限制性例示性合成方案。此等實例在申請專利範圍之範圍內之變化形式均係熟習此項技術者熟知者, 且均視為屬於本文所闡述且主張之本發明範圍內。讀者將了解, 熟習此項技術者在提供有本揭示內容及專業技藝下, 不需要詳盡實例即可製備及使用本發明。

【0152】

實例

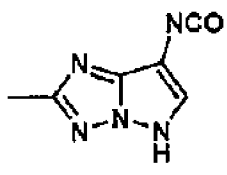
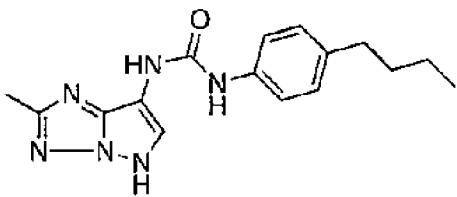
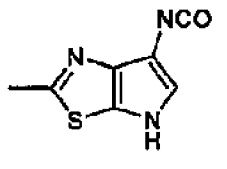
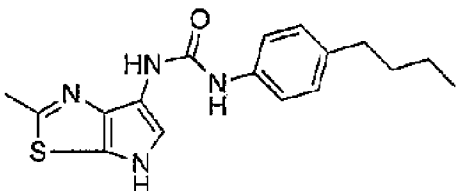
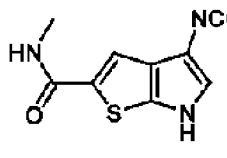
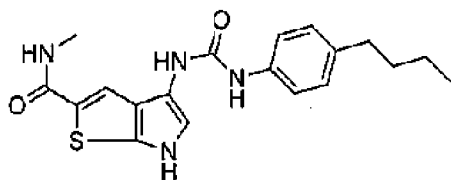
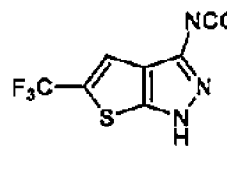
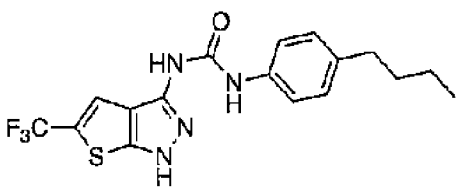
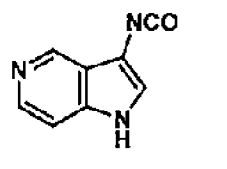
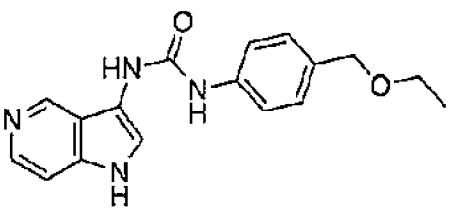
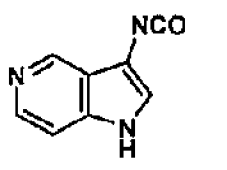
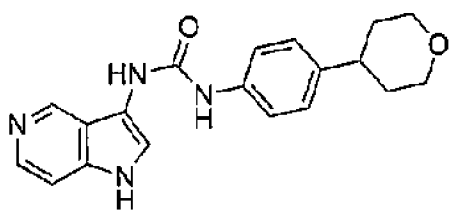
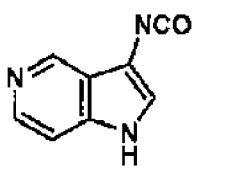
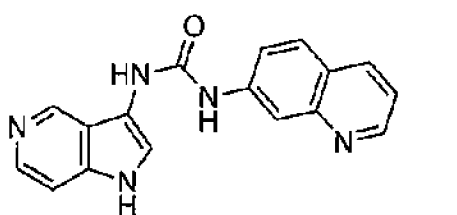
化合物100之合成

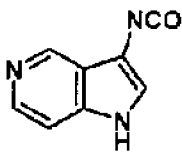
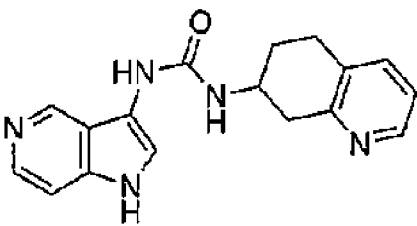
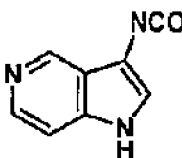
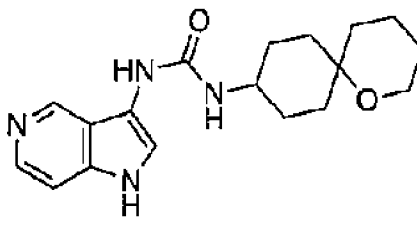
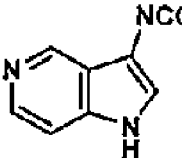
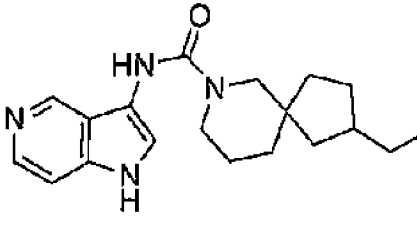
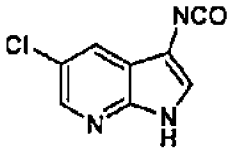
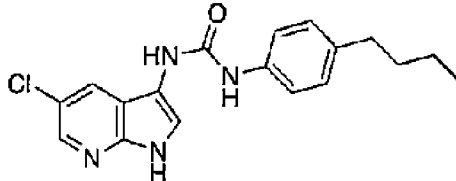
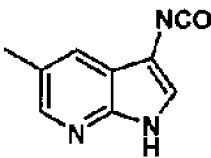
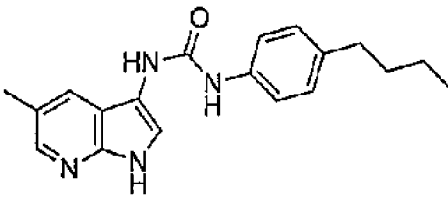
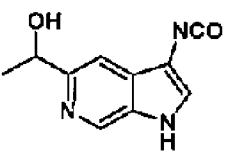
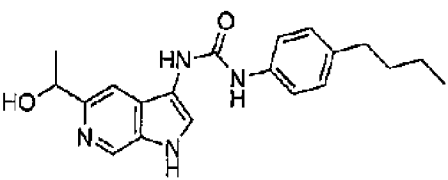
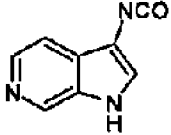
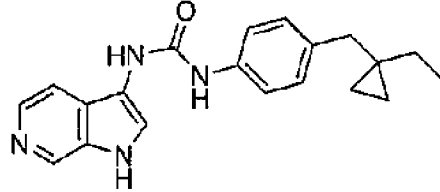


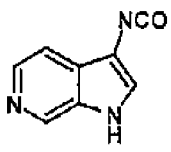
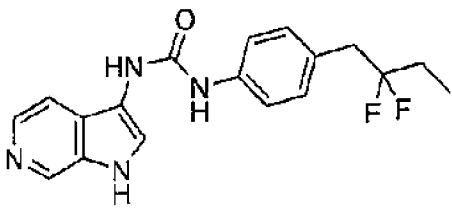
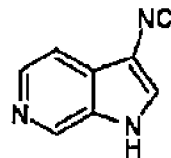
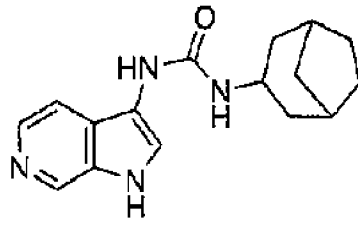
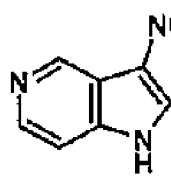
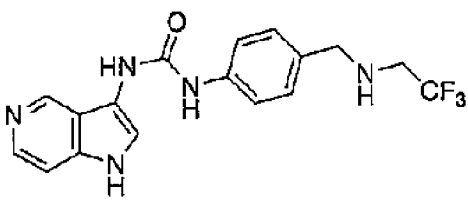
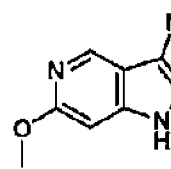
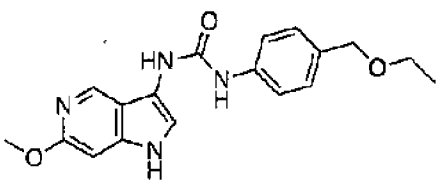
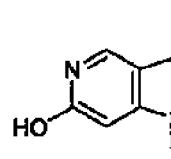
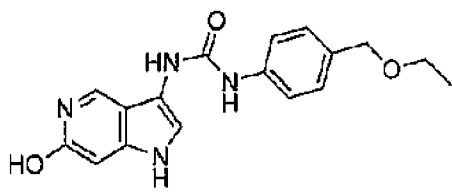
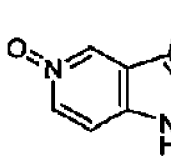
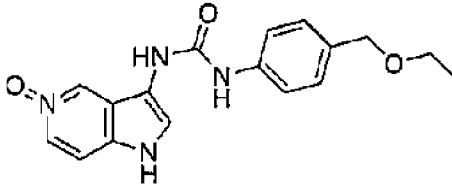
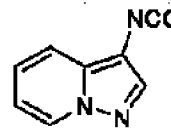
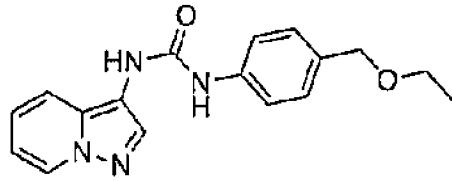
將4-丁基苯胺(1 mmol)及TEA (1 mmol)溶解於DCM中，且使溶液冷卻至0℃。經10分鐘逐滴添加3-異氰酸基-4,5,6,7-四氫-1*H*-吲哚(1 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌過夜。添加水，且分離有機層。使有機層經無水MgSO₄乾燥，且將溶劑在減壓下去除。藉由使用己烷/EtOAc作為溶析液在矽膠上進行急速層析來純化粗產物。

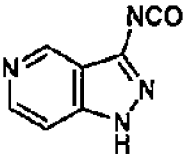
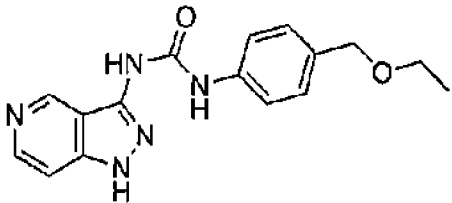
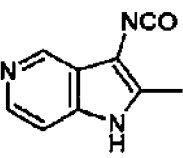
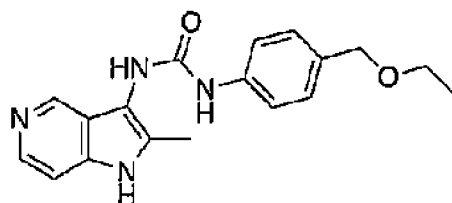
【0153】 以下實例係藉由上文所闡述之方法自相應異氰酸酯及胺來合成。

化合物編號	異氰酸酯	胺	最終結構	分子量
102		4-丁基-苯胺		313.1790
103		4-丁基-苯胺		309.1590
104		4-丁基-苯胺		323.1746

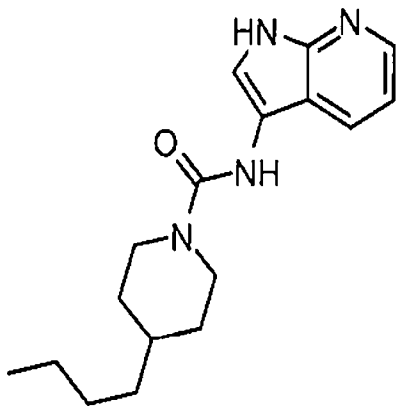
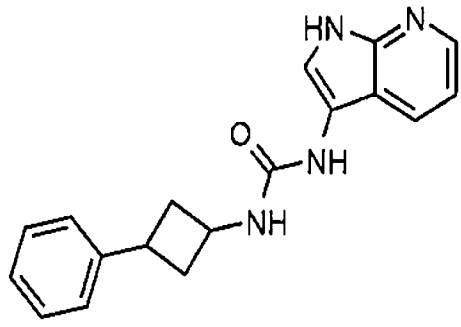
化合物 編號	異氰酸酯	胺	最終結構	分子量
105		4-丁基- 苯胺		312.17
106		4-丁基- 苯胺		328.13
107		4-丁基- 苯胺		370.14
108		4-丁基- 苯胺		382.1
109		4-(乙氧 基甲基) 苯胺		310.1
110		4-(四氫 -2H- 吡 喃 -4- 基)苯胺		336.2
111		喹啉-7- 胺		303.1

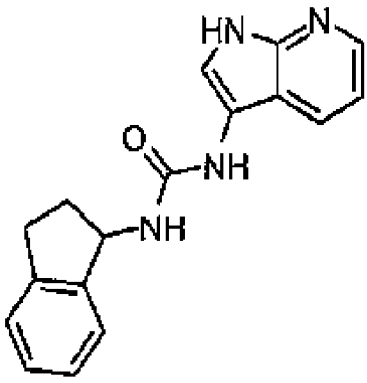
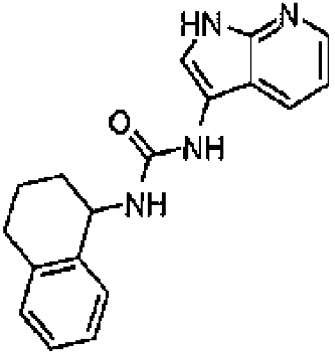
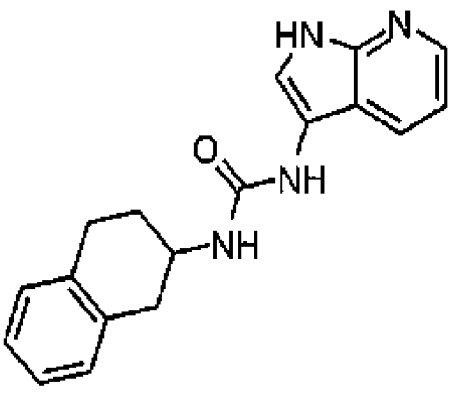
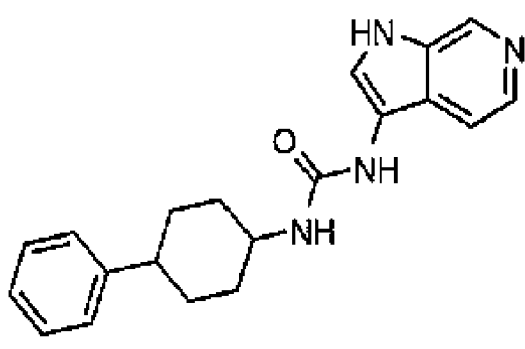
化合物 編號	異氰酸酯	胺	最終結構	分子量
112		5,6,7,8- 四氫喹 啉-7-胺		307.1
113		1- 氧 雜 螺 [5.5] 十一烷- 9-胺		328.2
114		2-乙基- 7- 氮 雜 螺 [4.5] 癸烷		
115		4-丁基- 苯胺		342.2
116		4-丁基- 苯胺		322.2
117		4-丁基- 苯胺		352.2
118		4-((1-乙 基環丙 基) 甲 基)苯胺		334.2

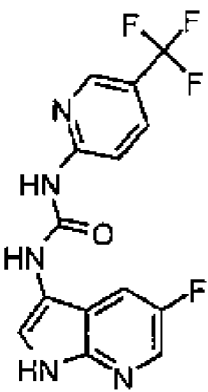
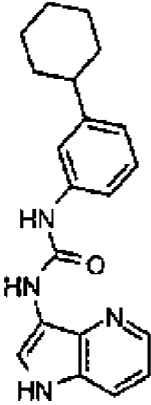
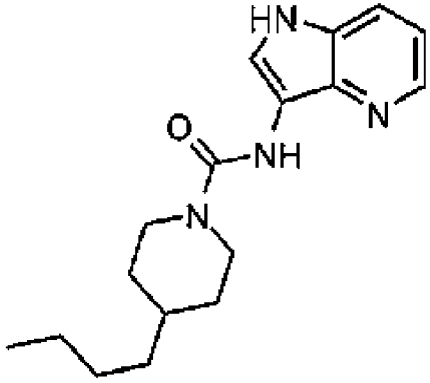
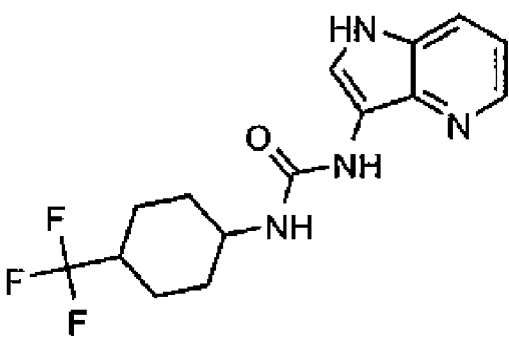
化合物 編號	異氰酸酯	胺	最終結構	分子量
119		4-(2,2- 二氟丁 基)苯胺		344.2
120		二 環 [3.2.1] 辛-3-胺		284.2
121		4- (((2,2,2- 三氟乙 基)胺 基)甲 基)苯胺		363.2
122		4-(乙氧 基甲基) 苯胺		340.2
123		4-(乙氧 基甲基) 苯胺		326.2
124		4-(乙氧 基甲基) 苯胺		326.2
125		4-(乙氧 基甲基) 苯胺		310.2

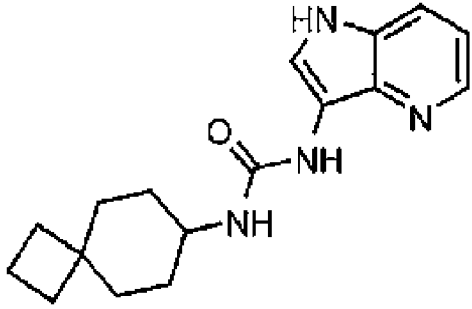
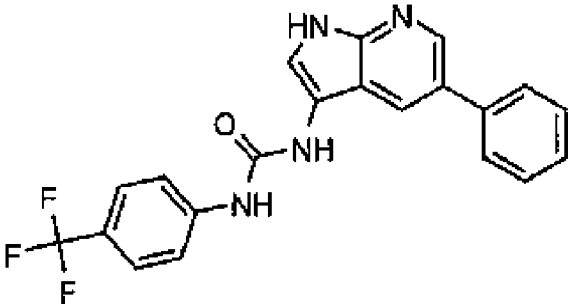
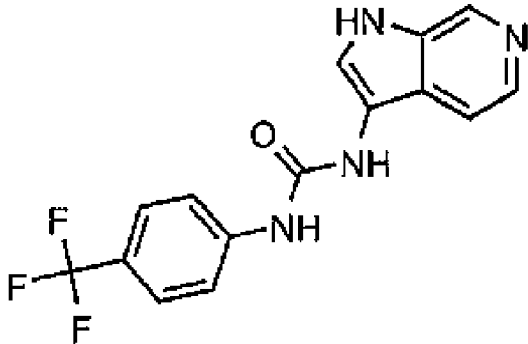
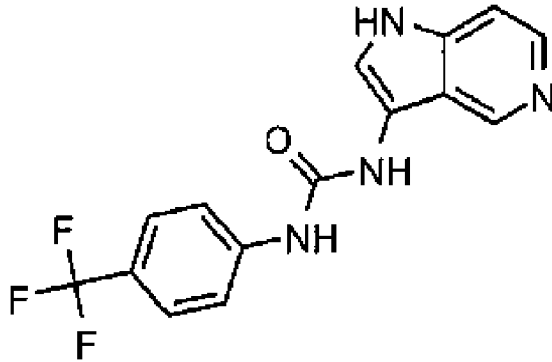
化合物編號	異氰酸酯	胺	最終結構	分子量
126		4-(乙氧基甲基)苯胺		311.2
127		4-(乙氧基甲基)苯胺		324.2

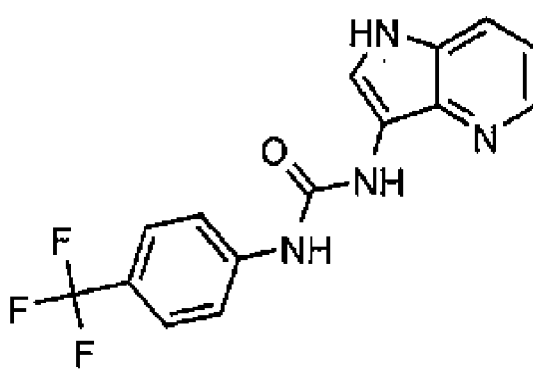
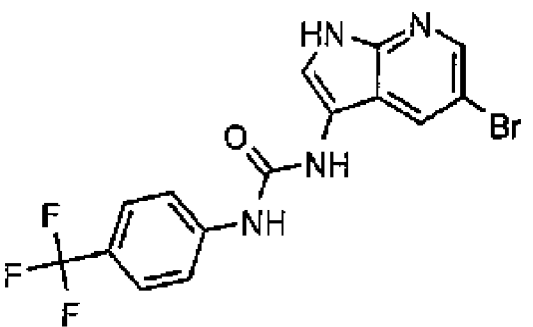
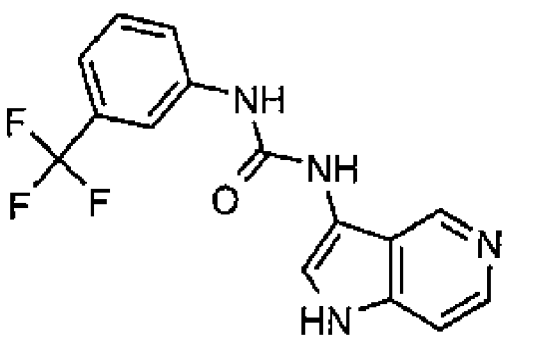
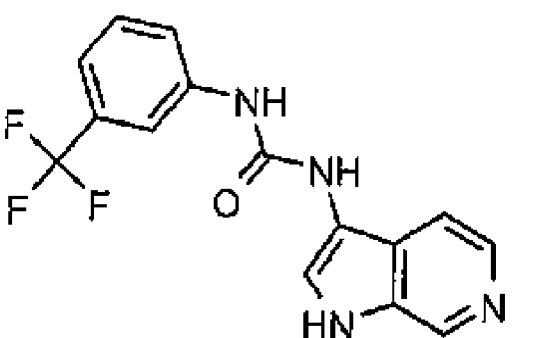
【0154】 化合物**132**至**183b**係使用上文所闡述之方法來合成。

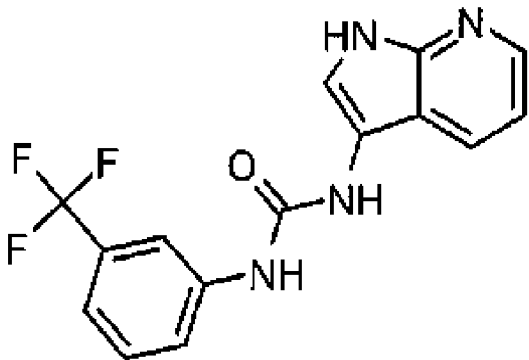
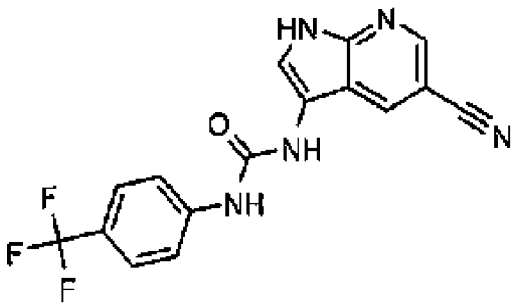
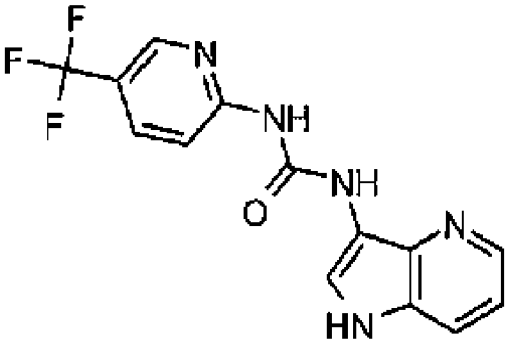
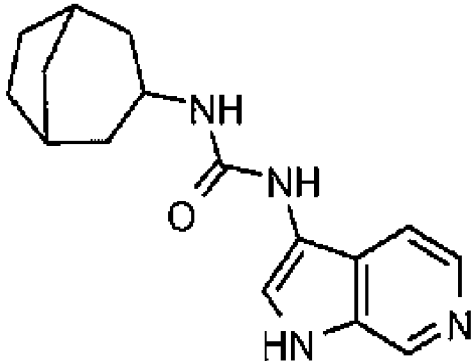
化合物編號	
132	
133	

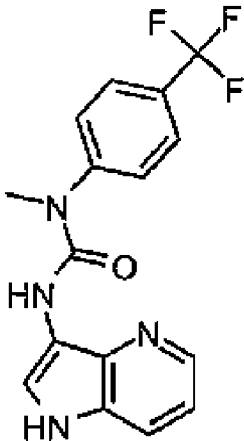
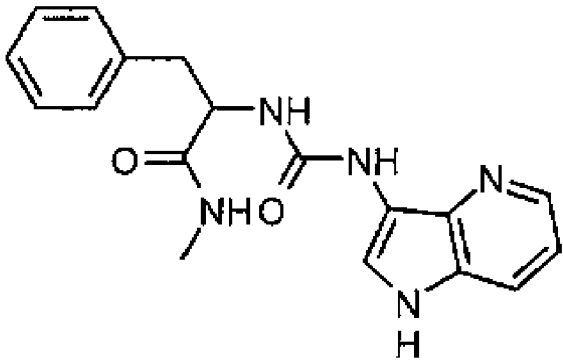
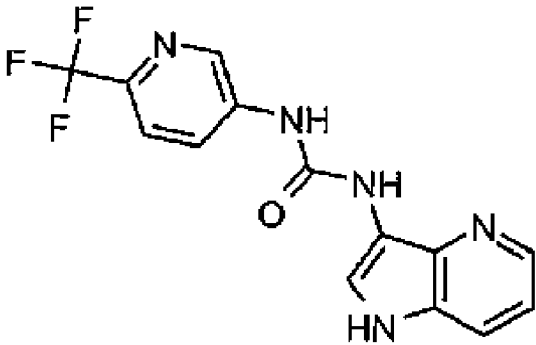
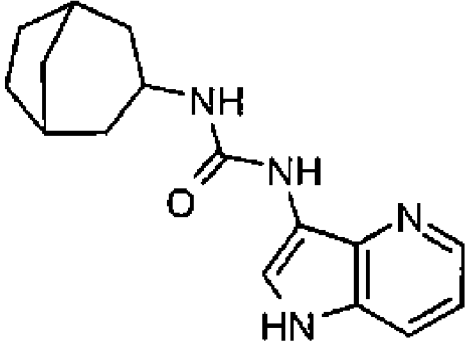
134	
135	
136	
137	

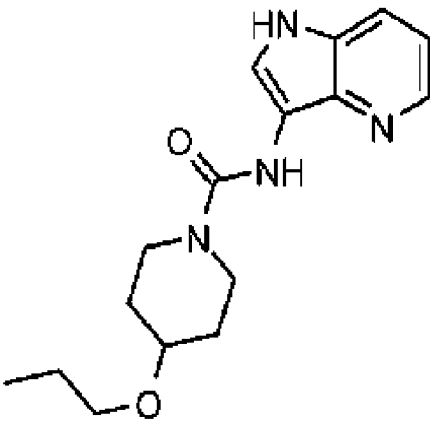
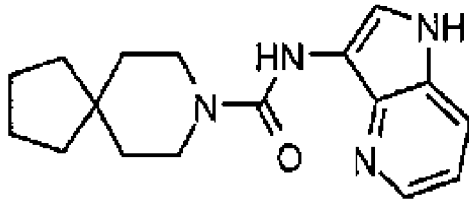
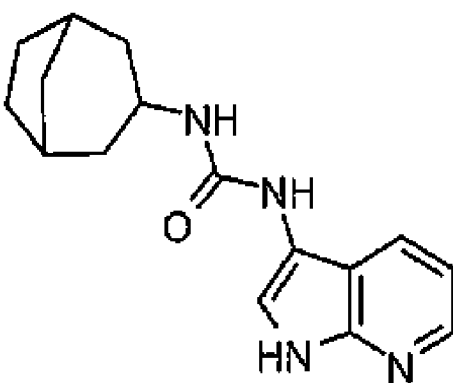
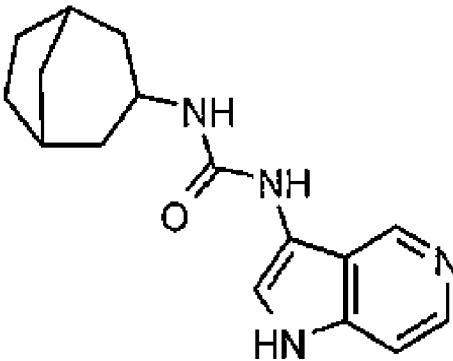
138	 <chem>FC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2N)C(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cn3</chem>
139	 <chem>C1CCN1c2ccccc2C(=O)Nc3ccc(C4CCCCC4)cc3</chem>
140	 <chem>CCCC1CCN(CC1)C(=O)Nc2cc3ccccc3n2</chem>
141	 <chem>FC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2N)C(=O)Nc3ccccc3C(F)(F)F</chem>

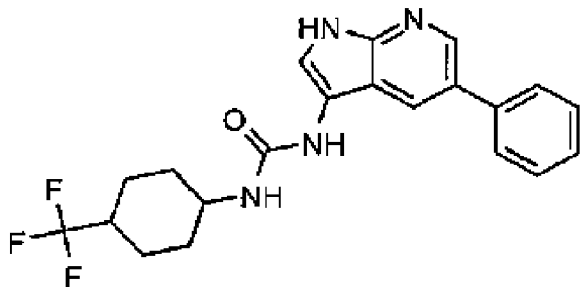
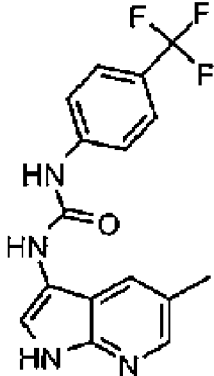
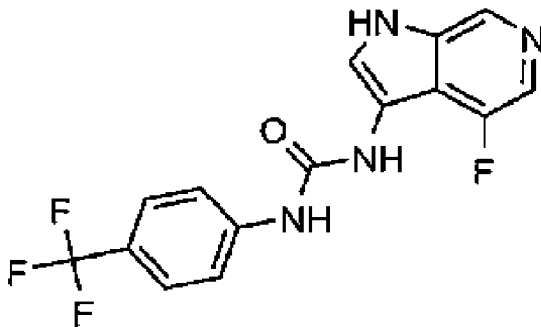
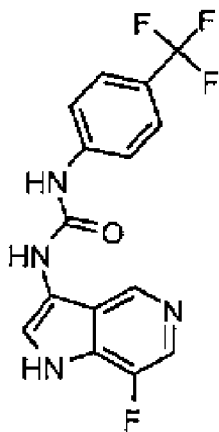
142	
143	
144	
145	

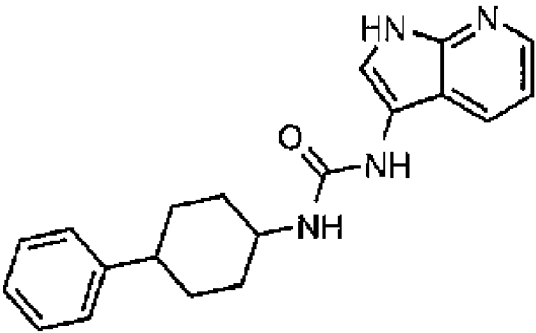
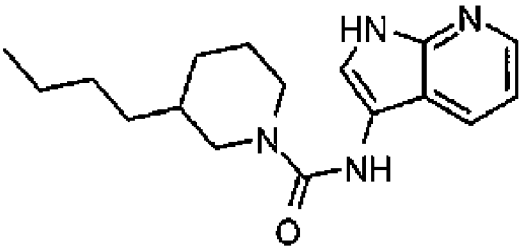
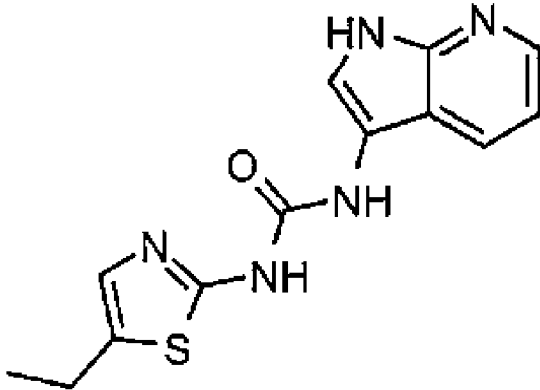
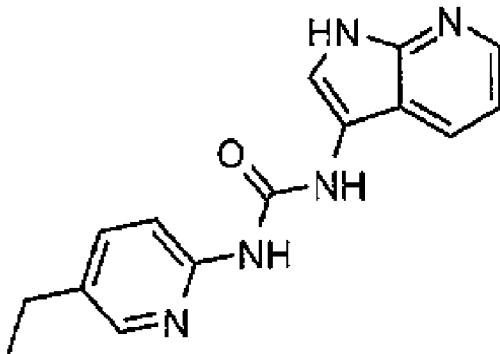
146	
147	
148	
149	

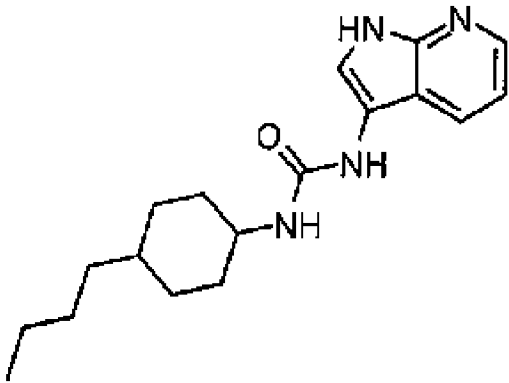
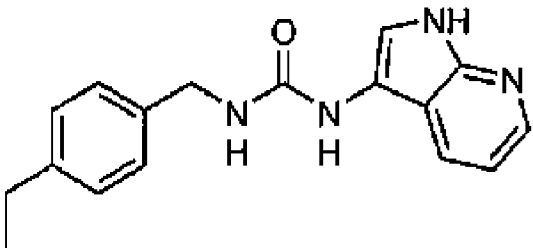
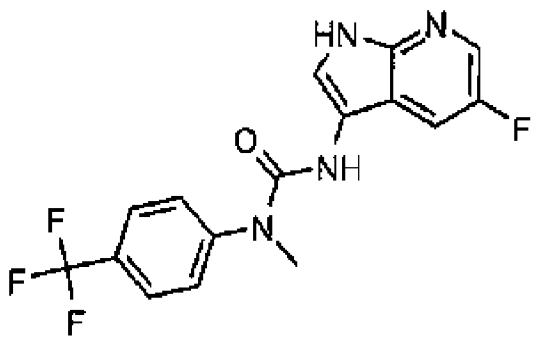
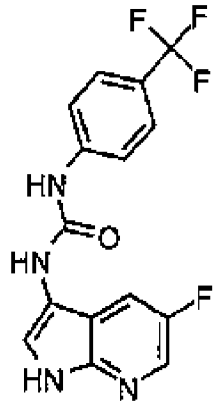
150	
151	
152	
153	

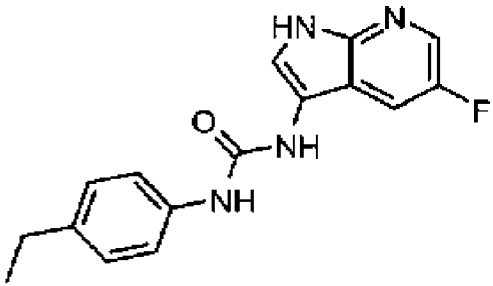
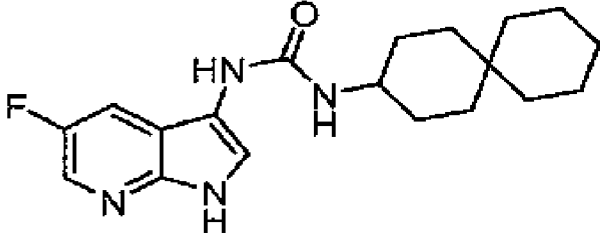
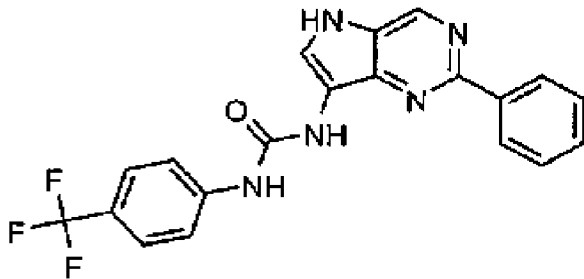
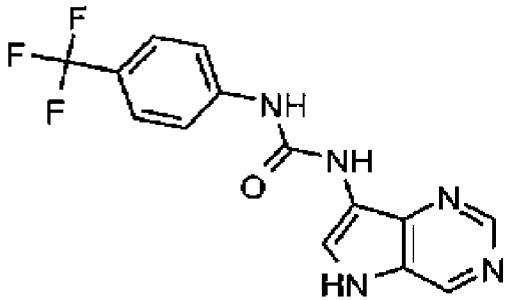
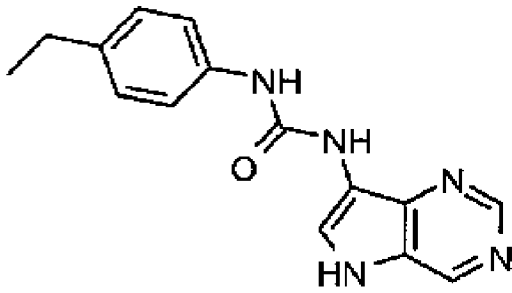
154	
155	
156	
157	

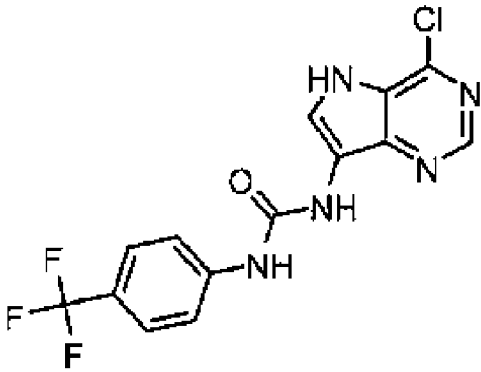
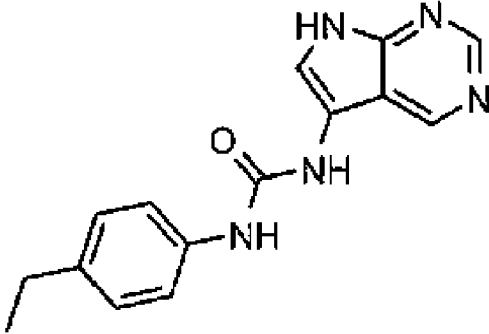
158	
159	
160	
161	

162	
163	
164	
165	

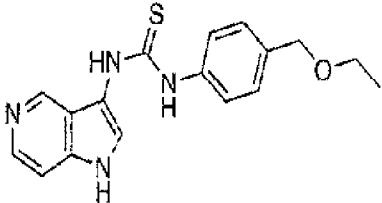
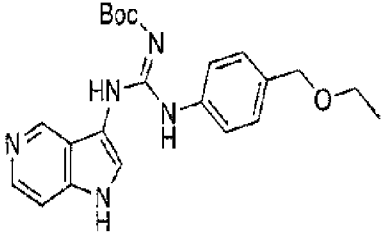
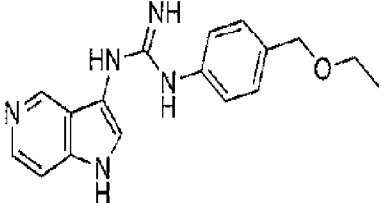
166	
167	
168	
169	

170	
171	
172	
173	

174	
179	
180	
181	
182	

183	
183b	

【0155】 化合物**29**係自化合物**9**經由硫醇化來合成。化合物**30**係自化合物**29**合成。化合物**31**係自化合物**30**之脫除保護(例如在酸性條件(例如TFA)下)獲得。

化合物編號	結構	分子量
129		270.3
130		409.2
131		309.2

【0156】

化學術語之縮寫

ACN = 乙腈

AcOH = 乙酸

BTC = 氯甲酸三氯甲酯

DBU = 1,8-二氮雜二環十一-7-烯

DCM = 二氯甲烷

戴斯-馬丁試劑(Dess-Martin) = (1,1,1-三乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯
碘醯-3(1H)-酮

DMEDA = N,N'-二甲基乙二胺

DMF = N,N-二甲基甲醯胺

DMSO = 二甲亞砜

Et = 乙基

EtOH = 乙醇

LC-MS = 液相層析-質譜

LDA = 二異丙基胺基鋰

Me = 甲基

MeOH = 甲醇

n-Bu = 正丁基

NBS = N-溴琥珀醯亞胺

NCS = N-氯琥珀醯亞胺

NIS = N-碘琥珀醯亞胺

NMR = 核磁共振

Pd(dppf)Cl_2 = 二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀

$\text{Pd(PPh}_3)_4$ = 四(三苯基膦)鈀(0)

Ph = 苯基

PE = 石油醚

HPLC = 高效液相層析

PTSA = 對甲苯磺酸

Py = 吡啶

RT = 室溫

TBAF = 四丁基氟化銨

TBDPSCl = 第三丁基二苯基矽基氯

t-Bu = 第三丁基

TEA = 三乙胺

TFA = 三氟乙酸

THF = 四氫呋喃

Ti(i-PrO)_4 = 鈦酸四異丙基酯

TLC = 薄層層析

SEM-Cl = (2-(氯甲氧基)乙基)三甲基矽烷

CDI = N,N'-羰基二咪唑

【0157】

材料及方法

反應過程通常藉由TLC或LC-MS來監測。產物之屬性(identity)通常藉由LC-MS確認。使用以下方法中之一者記錄LC-MS。

方法A：Shim-pack XR-ODS，C18，3×50 mm，2.5 um管柱，1.0

uL注射，1.5 mL/min流速，90-900 amu掃描範圍，190-400 nm UV範圍，含有ACN (0.05% TFA)及水(0.05% TFA)之5-100% (1.1 min)、100% (0.6 min)梯度，2分鐘總運行時間。

方法B：Kinetex EVO，C18，3×50 mm，2.2 um管柱，1.0 uL注射，1.5 mL/min流速，90-900 amu掃描範圍，190-400 nm UV範圍，含有ACN及水(0.5% NH₄HCO₃)之10-95% (1.1 min)、95% (0.6 min)梯度，2分鐘總運行時間。

方法C：Shim-pack XR-ODS，C18，3×50 mm，2.5 um管柱，1.0 uL注射，1.5 mL/min流速，90-900 amu掃描範圍，190-400 nm UV範圍，含有ACN (0.05% TFA)及水(0.05% TFA)之5-100% (2.1 min)、100% (0.6 min)梯度，3分鐘總運行時間。

方法D：Kinetex EVO，C18，3×50 mm，2.2 um管柱，1.0 uL注射，1.5 mL/min流速，90-900 amu掃描範圍，190-400 nm UV範圍，含有ACN及水(0.5% NH₄HCO₃)之10-95% (2.1 min)、95% (0.6 min)梯度，3分鐘總運行時間。

方法E：YMC Triart-C18，50 *3.0 mm，1.0 uL注射，1.0 mL/min流速，90-900 amu掃描範圍，254 nm UV檢測。移動相A：水(5 mmol/L NH₄HCO₃)及移動相B：MeCN。在1.1 min內10% MPB至95.0%，在95% MPB下保持0.5 min，在0.1 min內95% MPB至10%，然後平衡至10% MPB持續0.1 min，1.8分鐘總運行時間

方法F：Poroshell HPH-C18，50 *3.0 mm，2.7 um，0.3 uL注射，1.5 mL/min流速，90-900 amu掃描範圍，254 nm UV檢測。移動相A：水(5 mmol/L NH₄HCO₃)及移動相B：MeCN。在2.0 min內10% MPB至

95.0%，在95% MPB下保持0.6 min，在0.15 min內95% MPB至10%，然後平衡至10% MPB持續0.15 min。

方法G：Kinetex EVO，C18，3×50 mm，2.2 μm管柱，0.3 uL注射，1.5 mL/min流速，90-900 amu掃描範圍，190-400 nm UV範圍，移動相A：水(5 mmol/L NH₄HCO₃)及移動相B：MeCN。在1.1 min內10% MPB至95.0%，在95% MPB下保持0.5 min，在0.1 min內95% MPB至10%，然後平衡至10% MPB持續0.1 min，1.8分鐘總運行時間

方法H：XBridge C18，50 *3.0 mm，0.5 uL注射，1.2 mL/min流速，90-900 amu掃描範圍，254 nm UV檢測。移動相A：水/5 mM NH₄HCO₃及移動相B：MeCN。在1.99 min內10% MPB至95.0%，在95% MPB下保持0.60 min，在0.20 min內95% MPB至10%，然後平衡至10% MPB持續0.20 min。

方法I：XBridge BEH C18，50 *3.0 mm，2.5 μm注射，1.2 mL/min流速，90-900 amu掃描範圍，254 nm UV檢測。移動相A：水(5 mmol/L NH₄HCO₃)及移動相B：MeCN。在2.0 min內10% MPB至95.0%，在95% MPB下保持0.6 min，在0.15 min內95% MPB至10%，然後平衡至10% MPB持續0.15 min

方法J：Poroshell HPH-C18，50 *3.0 mm 2.7 μm，1.0 mL/min流速，90-900 amu掃描範圍，254 nm UV檢測。移動相A：水/5 mM NH₄HCO₃；移動相B：ACN；在3.1 min內30%水/5 mM NH₄HCO₃至95%，在95% ACN下保持0.6 min，在0.1 min內100% MPB至10%，然後平衡至10% ACN持續0.2 min。

方法K：Shim-pack XR-ODS，50 *3.0 mm，2.2 uL注射，1.2

mL/min流速，90-900 amu掃描範圍，254 nm UV檢測。移動相A：水(0.05% TFA)及移動相B：MeCN。在3 min內5% MPB至80.0%，在0.2 min內80% MPB至95%，在95% MPB下保持0.5 min，在0.1 min內95% MPB至5%，然後平衡至5% MPB持續0.2 min。

方法L：Titank C18，50 *3.0 mm，0.5 uL注射，1.0 mL/min流速，90-900 amu掃描範圍，210 nm UV檢測。移動相A：水/5 mM NH₄HCO₃及移動相B：ACN。在2.89 min內50 MPB至95%，在95% MPB下保持0.80 min，在0.10 min內95% MPB至10%，然後平衡至10% MPB持續0.20 min。

方法M：管柱：XSelect HSS T3，100 *4.5 mm，3.5 um注射，1.5 mL/min流速，90-900 amu掃描範圍，254 nm UV檢測。移動相A：水/0.05% TFA及移動相B：ACN/0.05% TFA。在2.0 min內5% MPB至100%，在100% MPB下保持0.7 min，在0.05 min內100% MPB至5%，然後平衡至5% MPB持續0.25 min。

方法N：Kinetex XB-C18 100A，2.7×50 mm，1.7 um管柱，2.0 uL注射，1.0 mL/min流速，90-900 amu掃描範圍，190-400 nm UV範圍，含有ACN (0.05% TFA)及水(0.05% TFA)之5-100% (1.1 min)、100% (0.6 min)梯度，2分鐘總運行時間。

方法O：管柱：HALO，3*30 mm，0.5 uL注射，1.5 mL/min流速，90-900 amu掃描範圍，254 nm UV檢測。移動相A：水/0.1% FA；移動相B：ACN/0.05% FA；梯度：在1.29 min內10%B至100%B，保持0.5 min，然後平衡至10% MPB持續0.03 min。

方法P：製備型HPLC，管柱，XBridge Shield RP18 OBD (19×250

mm，10 μ m)；移動相，水(10 mmol/L NH_4HCO_3)及ACN，UV檢測254/210 nm。

方法Q：製備型HPLC，管柱，Xselect CSH OBD管柱30*150 mm 5 μ m；移動相，水(0.05% FA)及ACN，UV檢測254/210 nm。

方法R：製備型HPLC，管柱，XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm，5 μ m；移動相，水(10 mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$)及ACN，UV檢測254/210 nm。

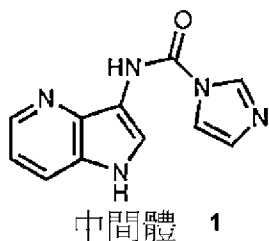
NMR 係在 BRUKER NMR 300.03 Mz, DUL-C-H, ULTRASHIELDTM 300, AVANCE II 300 B-ACSTM 120或BRUKER NMR 400.13 Mz, BBFO, ULTRASHIELDTM 400, AVANCE III 400, B-ACSTM 120上記錄。

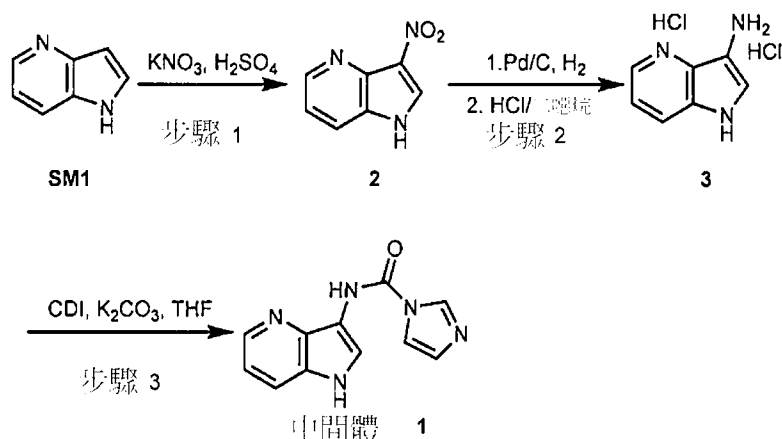
【0158】

製備實例

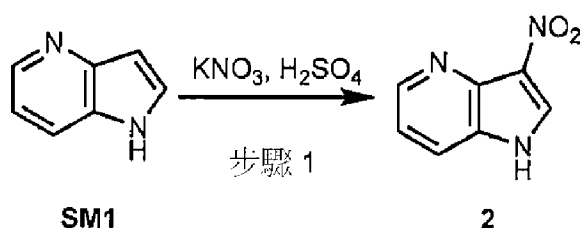
用於製備關鍵中間體之方案：下文方案圖解說明關鍵中間體之製備。

方案1：中間體1 (N-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-甲醯胺)之合成



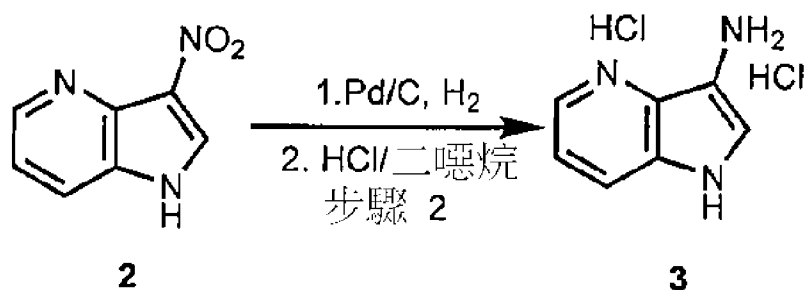


1.3-硝基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶之合成



將1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(10 g, 84.7 mmol, 1.0 equiv)溶解於濃H₂SO₄ (40 mL)中。在0℃下分若干份添加KNO₃ (10.3 g, 101.6 mmol, 1.2 equiv)且在0℃下攪拌4小時。在反應完成後，藉由逐滴添加NaOH (1 mol/L)溶液將所得溶液之pH調整至8.0。藉由過濾收集固體且用水(200 mL × 5)洗滌。獲得呈深色固體之3-硝基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(11 g, 80%)。LCMS：方法A，MS-ESI，164.1 [M+H⁺]。

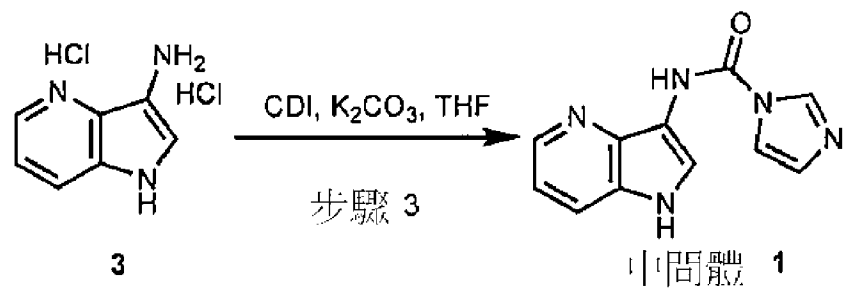
2. 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-胺二鹽酸鹽之合成



將3-硝基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(10 g, 61.3 mmol, 1.0 equiv)溶解於MeOH (40 mL)中。在N₂氣氛下向燒瓶中裝填Pd/C (10% wt., 1 g)，且在

H₂下在0℃下攪拌16小時。過濾固體。向濾液添加HCl/二噁烷溶液(4 M, 40 mL)，且在0℃下攪拌0.5小時。產物沈澱且藉由過濾收集。分離出呈深黃色固體之1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-胺二鹽酸鹽(4.8 g, 38.1%)。LCMS：方法A，MS-ESI 207.1 [M+H⁺]。

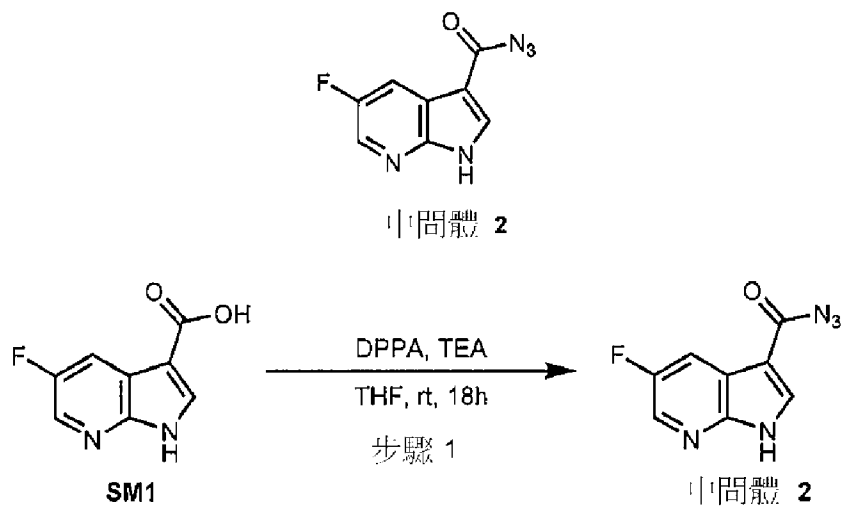
3. *N*-(1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-3-基)-1*H*-咪唑-1-甲醯胺之合成



將1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-胺(100.0 mg, 0.8 mmol, 1.0 equiv)溶解於THF (10.0 mL)中。在室溫下添加K₂CO₃ (207.6 mg, 1.5 mmol, 2.0 equiv)及CDI (121.8 mg, 0.8 mmol, 1.0 equiv)，且在N₂氣氛下在室溫下攪拌1 h。所得混合物不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

【0159】

方案2：中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)之合成



1. 5-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-羰基疊氮化物之合成

將5-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-甲酸(10.0 g, 55.6 mmol, 1.0 equiv)溶解於THF (100 mL)中。添加DPPA (22.9 g, 83.3 mmol, 1.5 equiv)及TEA (11.2 g, 111.1 mmol, 2.0 equiv)並在室溫下攪拌18小時，且在真空下蒸發出大部分溶劑之後，粗產物沈澱且藉由過濾將其收集，之後用EtOAc (200 mL × 3)進行隨後洗滌。分離出呈淺黃色固體之5-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-羰基疊氮化物(6.3 g, 55.3%)。LCMS：方法L，MS-ESI，206.2 [M+H⁺]。

以下中間體係藉由上文所闡述之方法自相應酸來合成

中間體2a：1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-羰基疊氮化物



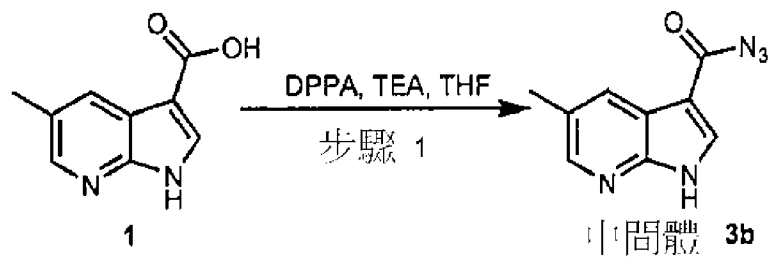
LCMS：方法L，MS-ESI，188.2 [M+H⁺]。

中間體3a：(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-羰基疊氮化物)



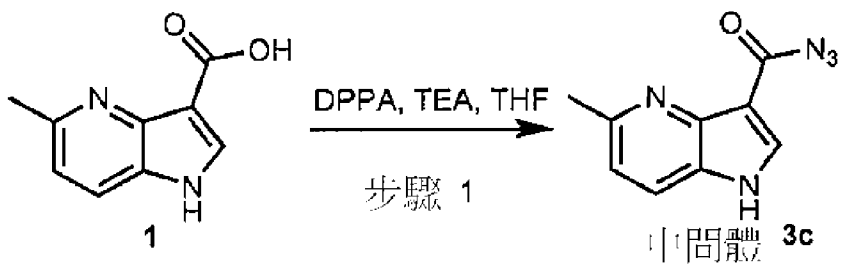
LCMS：方法L，MS-ESI，188.2 [M+H⁺]。

中間體3b：(5-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-羰基疊氮化物)



LCMS：方法A，MS-ESI，202.2 [M+H⁺]。

中間體3c：(5-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)



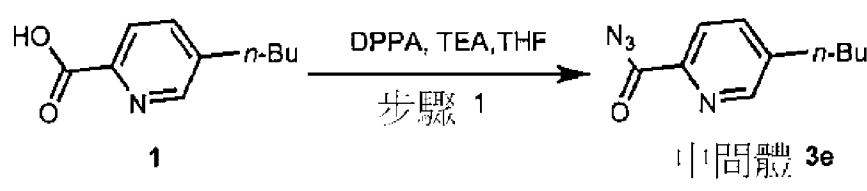
LCMS：方法A，MS-ESI，202.1 [M+H⁺]。

中間體3d：(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)



LCMS：方法L，MS-ESI，188.0 [M+H⁺]。

中間體3e：(5-丁基甲基吡啶羧基疊氮化物)



LCMS：方法A，MS-ESI，205.1 [M+H⁺]。

中間體3f (1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羰基疊氮化物)



LCMS：方法L，MS-ESI，188.2 [M+H⁺]。

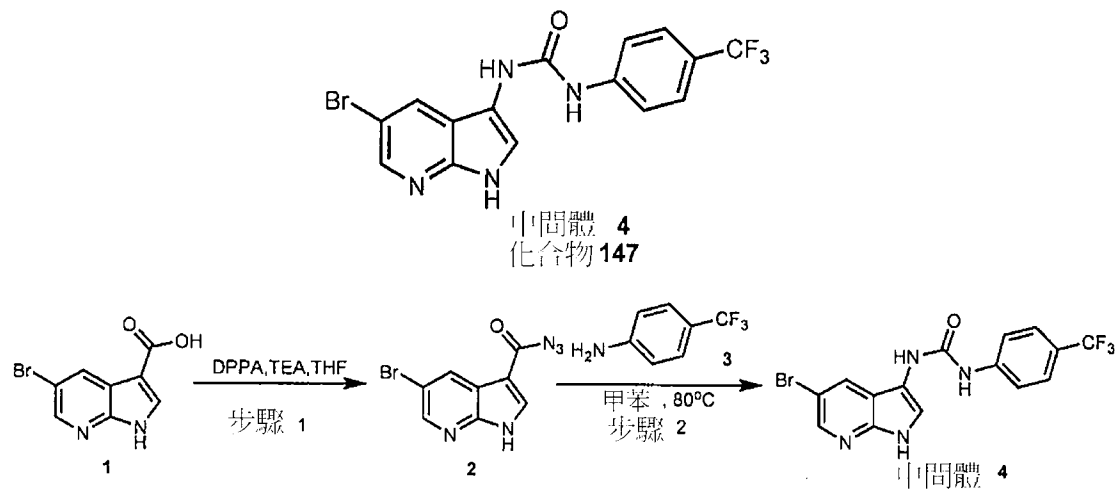
中間體3g (6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)



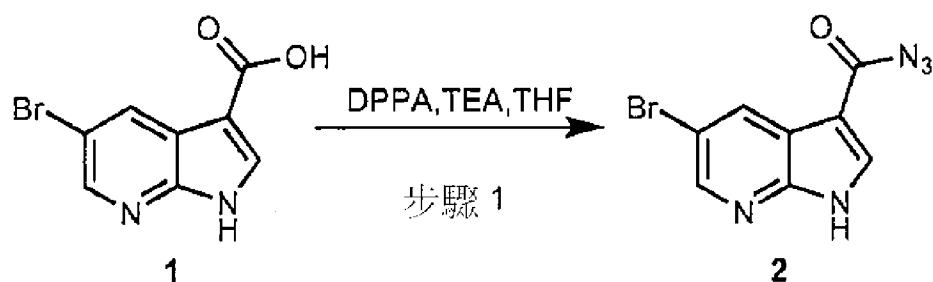
LCMS：方法L，MS-ESI，206.0 [M+H⁺]。

【0160】

方案3：中間體4 (1-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲) (化合物147)之合成

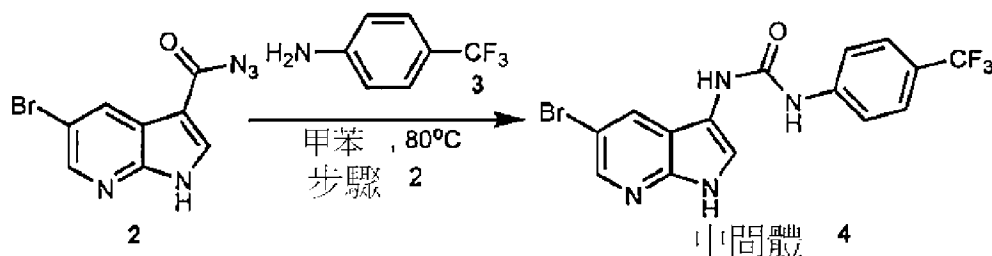


1.5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物之合成



使用如針對**方案2**所闡述之方法來合成。LCMS：方法L，MS-ESI 266.0 [M+H⁺]。

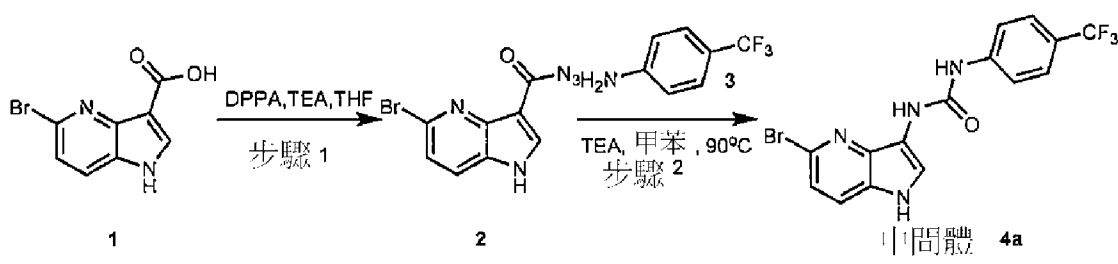
2.1-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲之合成



將5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酸(9.0 g, 33.8 mmol, 1.0 equiv)溶解於甲苯(300.0 mL)中。添加4-(三氟甲基)苯胺(16.4 g, 101 mmol, 3.0 equiv)，且在80°C下攪拌16小時。使所得混合物冷卻至室溫。然後藉由過濾收集固體且用MeOH (100 mL × 3)洗滌。分離出呈灰白色固體之所得1-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲(5.3 g, 39.3%)。LCMS：方法L，MS-ESI，399.0 [M+H⁺]。

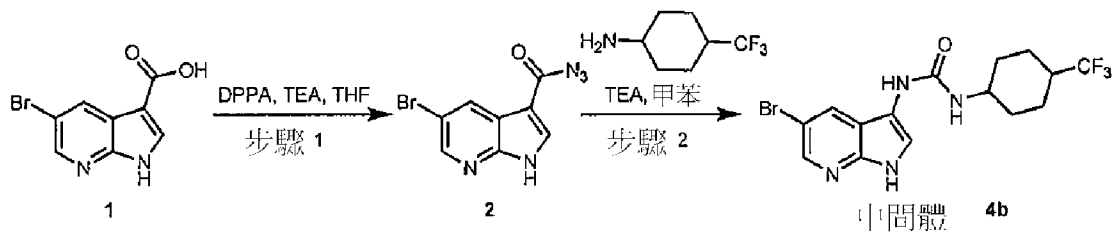
以下中間體係藉由上文所闡述之方法來合成

中間體4a (1-(5-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲)



LCMS：方法A，MS-ESI，399.0[M+H⁺]。

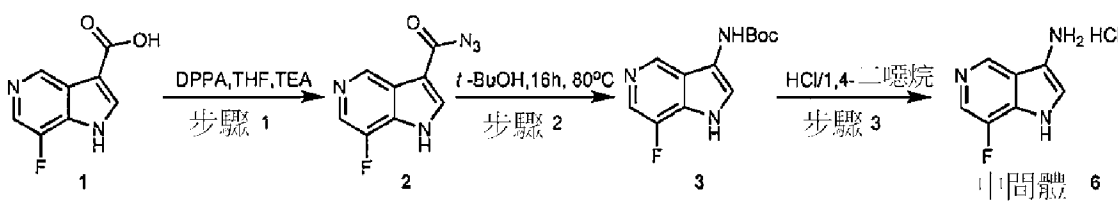
中間體4b (1-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)環己基)脲)



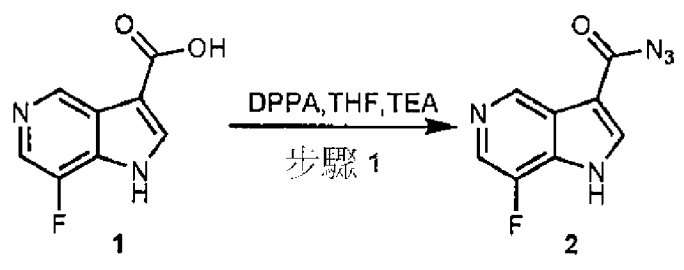
LCMS：方法A，MS-ESI，405.0[M+H⁺]。

【0161】

方案4：中間體6 (7-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-胺鹽酸鹽)之合成

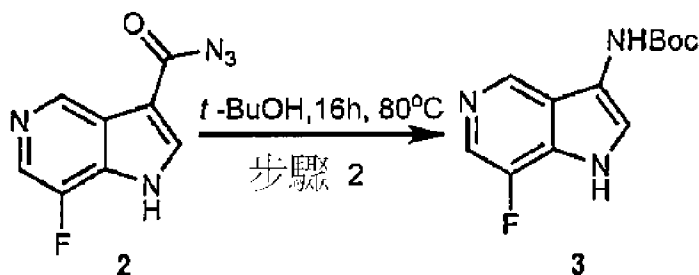


1. 7-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羰基疊氮化物之合成



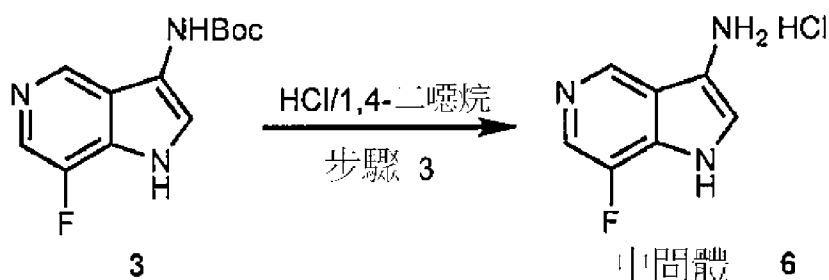
與方案2中相同之合成方法。LCMS：方法L，MS-ESI，206.2 [M+H⁺]。

2. (7-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成



將7-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羰基疊氮化物(1.0 g, 4.9 mmol, 1.0 equiv)溶解於*t*-BuOH (50 mL)中，且在80°C下攪拌12小時。將所得混合物在真空下濃縮且在矽膠管柱上利用EtOAc/PE (1:8)作為溶析液進行純化。分離出呈棕色固體之(7-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(430.0 mg, 17.6%)。LCMS：方法L，MS-ESI，252.3 [M+H⁺]。

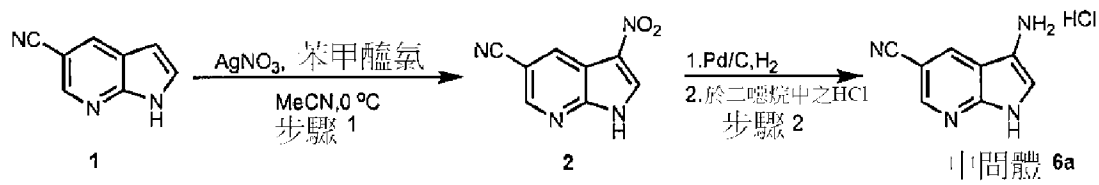
3. 7-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-胺鹽酸鹽之合成



將(7-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(430.0 mg, 1.7 mmol, 1.0 equiv)溶解於1,4-二噁烷(10.0 mL)中。然後逐滴添加於1,4-二噁烷中之HCl (4 M, 10 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌3小時且在真空下濃縮。獲得呈黃色固體之7-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-胺鹽酸鹽(400 mg, crude)。LCMS：方法L，MS-ESI，188.6 [M+H⁺]。

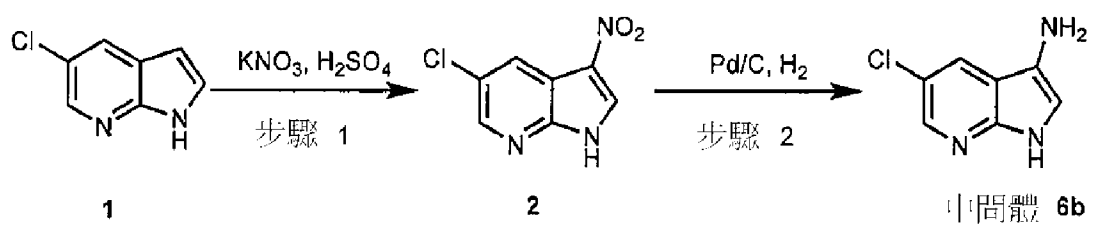
以下中間體係藉由上文所闡述之方法來合成

中間體6a：3-胺基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈



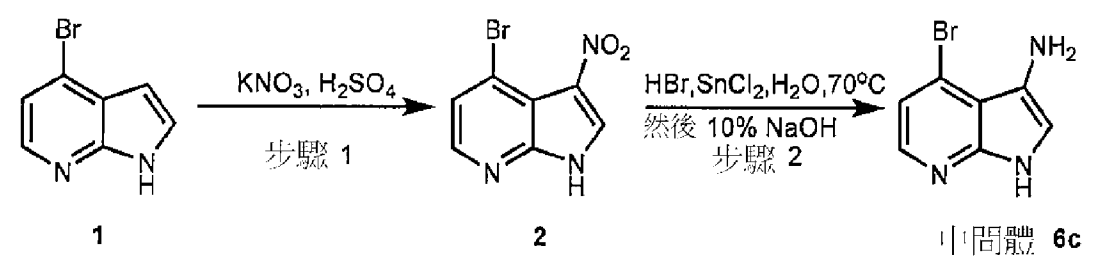
LCMS：方法A，MS-ESI，195.6 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

中間體6b：(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-胺)



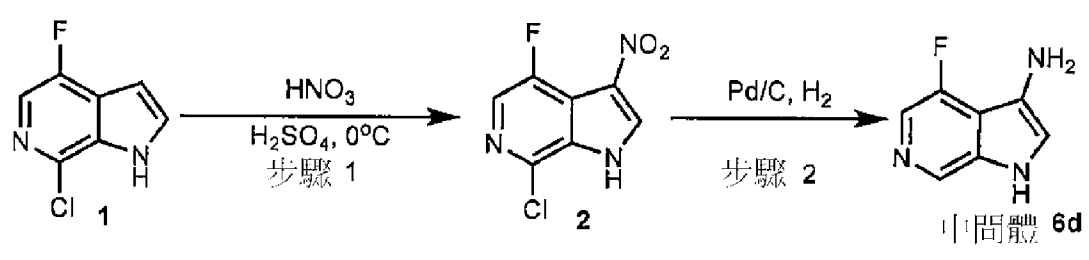
方法L，MS-ESI，168.6 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

中間體6c：(4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-胺)



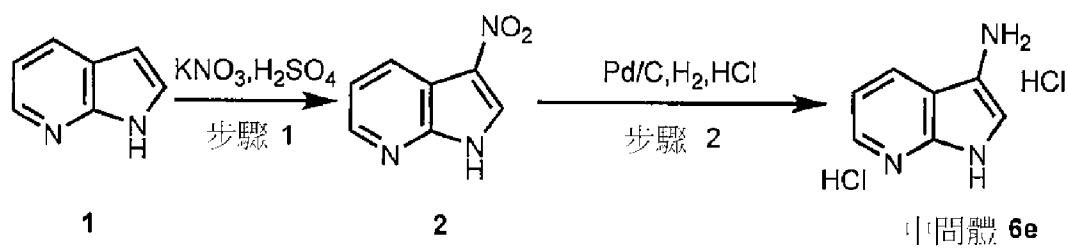
LCMS：方法A，MS-ESI，212.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

中間體6d：(4-氟-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-胺)



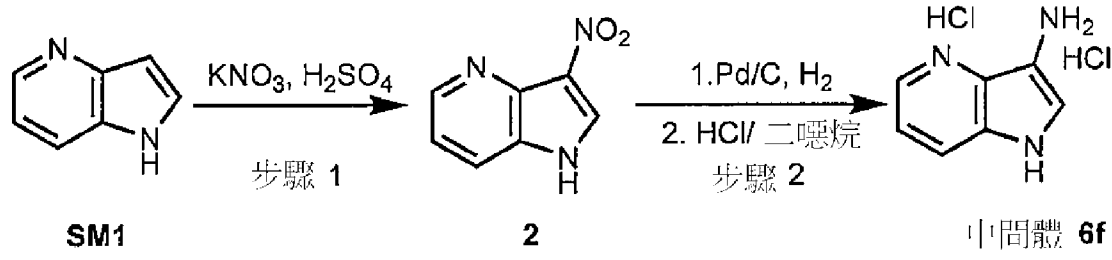
LCMS：方法A，MS-ESI，152.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

中間體6e (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-胺二鹽酸鹽)



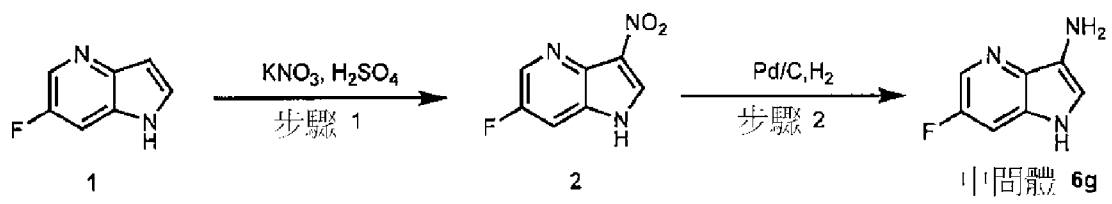
LCMS：方法A，MS-ESI，206.0 [M+H⁺]。

中間體6f：(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-胺二鹽酸鹽)

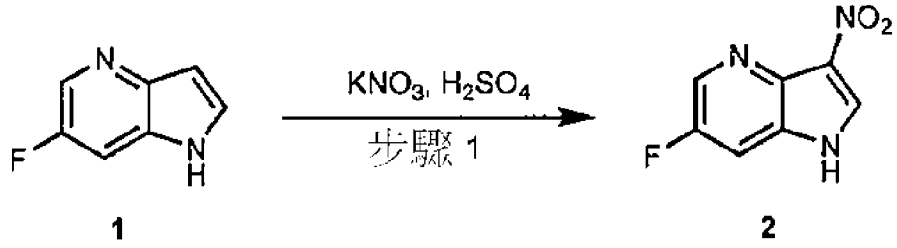


LCMS：方法A，MS-ESI，206.0 [M+H⁺]。

中間體6g (6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-胺)

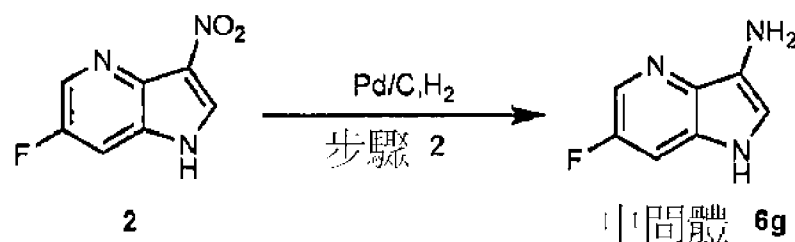


1. 6-氟-3-硝基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶之合成



使用如針對方案1所闡述之方法來合成。LCMS：方法A，MS-ESI，182.0 [M+H⁺]。

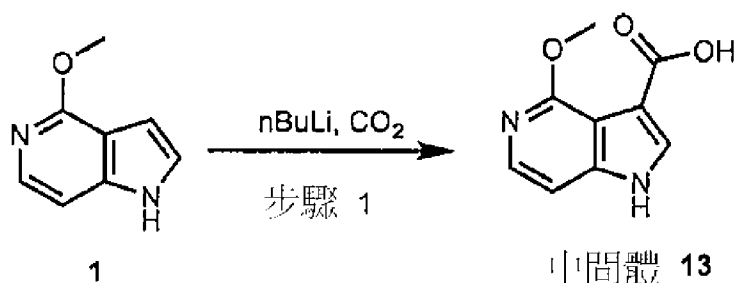
2. 6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-胺之合成



使用如針對**方案1**所闡述之方法來合成。LCMS：方法A，MS-ESI，152.1 $[M+H^+]$ 。

【0162】

方案10：中間體13：(4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-甲酸)之合成

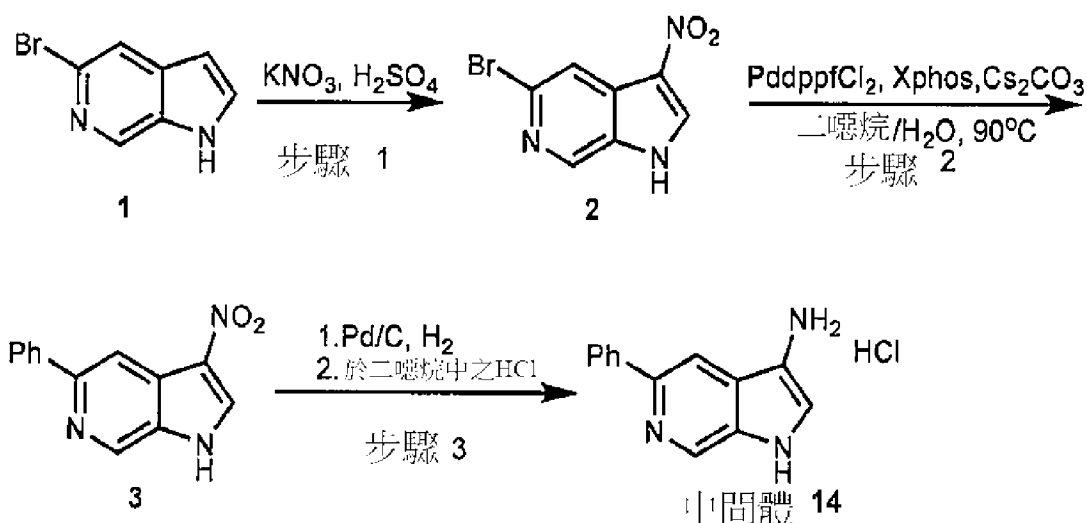


1.4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-甲酸之合成

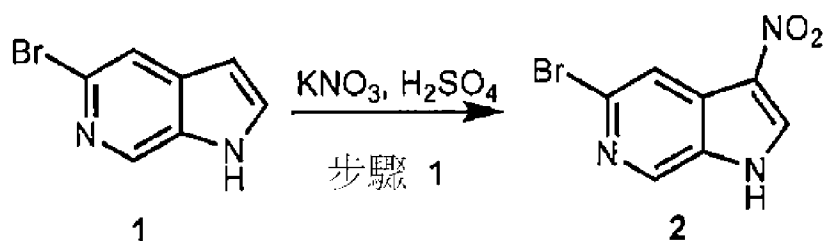
在-20℃下經2 min向在N₂下之4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(300.0 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv)於THF (10 mL)中之攪拌溶液逐滴添加於己烷中之n-BuLi (2.5 M, 4.1 mL, 10.3 mmol, 5.1 equiv)並攪拌。將所得溶液在-20℃下攪拌30 min。在-20℃下分多次添加乾冰(10.0 g, 227.2 mmol, 112.0 equiv)，且在室溫下攪拌2小時。然後利用MeOH (10 mL)使反應淬滅。過濾出固體，且將所得混合物在真空下濃縮。藉由方法P純化粗產物。此產生100 mg (25.7%)呈白色固體之4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-甲酸。LCMS：方法A，MS-ESI，193.1 $[M+H^+]$ 。

【0163】

方案11：中間體14 (5-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-胺)之合成

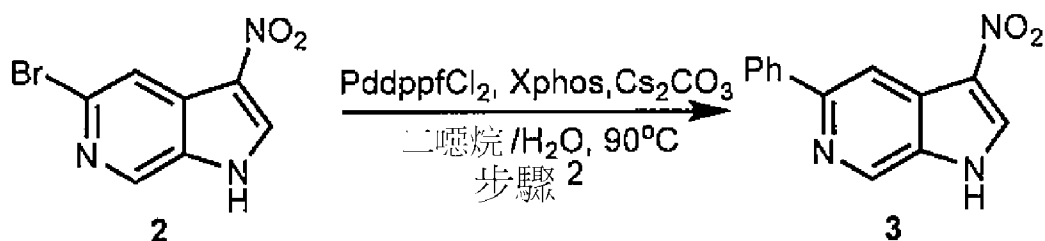


1.5-溴-3-硝基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶之合成



使用如針對方案1所闡述之方法來合成。LCMS：方法L，MS-ESI，
241.9 [M+H⁺]。

2.3-硝基-5-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶之合成

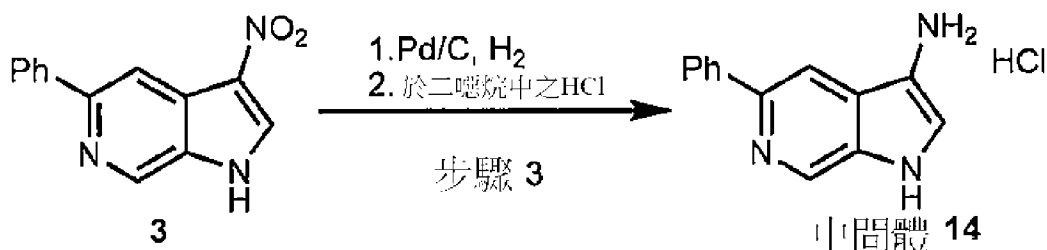


將5-溴-3-硝基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(100.0 mg, 0.4 mmol, 1.0 equiv)溶解於二噁烷(3.0 mL)及H₂O (0.3 mL)中。添加苯基硼酸(50.4 mg, 0.4 mmol, 1.0 equiv)、Cs₂CO₃ (269.2 mg, 0.8 mmol, 2.0 equiv)、Pd(dppf)Cl₂ (30.2 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv)及XPhos (19.7 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv)，且在N₂下在90℃下攪拌12小時。將所得混合物在真空

下濃縮。藉由管柱層析利用EtOAc/PE (1/1)作為溶析液純化粗產物。此產生300 mg (75.9%)呈黃色固體之3-硝基-5-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶。

LCMS：方法L，MS-ESI，240.1 $[M+H]^+$ 。

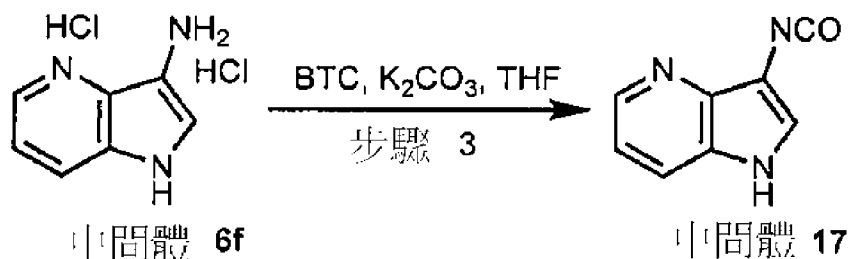
3.5-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-胺鹽酸鹽之合成



使用如針對方案1所闡述之方法來合成。LCMS：方法L，MS-ESI，246.1 $[M+H]^+$ 。

【0164】

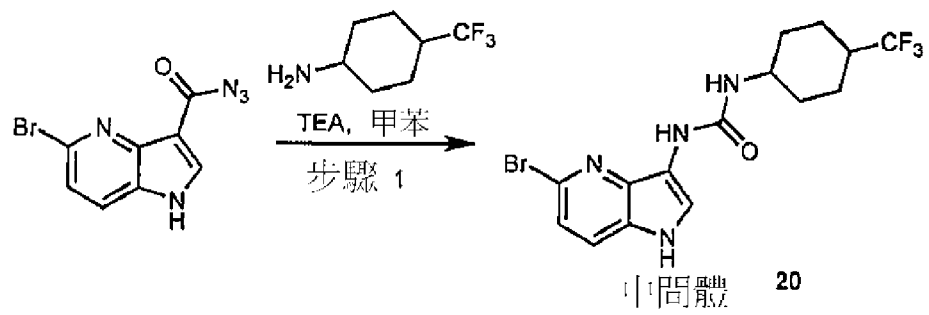
方案13：中間體17 (3-異氰酸基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶)之合成



將1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-胺(100.0 mg, 0.8 mmol, 1.0 equiv)溶解於THF (10.0 mL)中。在室溫下添加K₂CO₃ (207.6 mg, 1.5 mmol, 2.0 equiv)及BTC (77.2 mg, 0.3 mmol, 0.3 equiv)，且在N₂氣氛下在室溫下攪拌1 h。所得混合物不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

【0165】

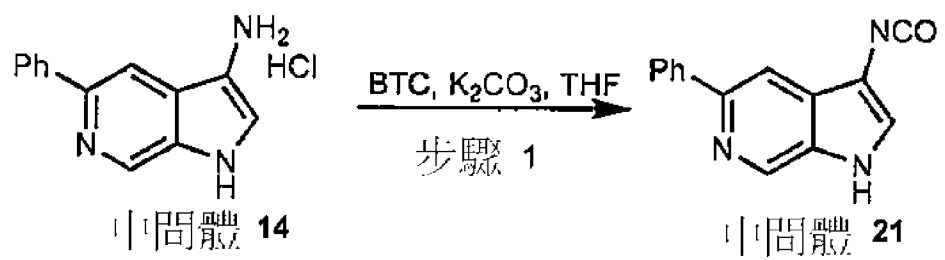
方案15：中間體20 (1-(5-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)環己基)脲)之合成



使用如針對**方案3**所闡述之方法來合成。LCMS：方法L，MS-ESI，
405.0 [M+H⁺]。

【0166】

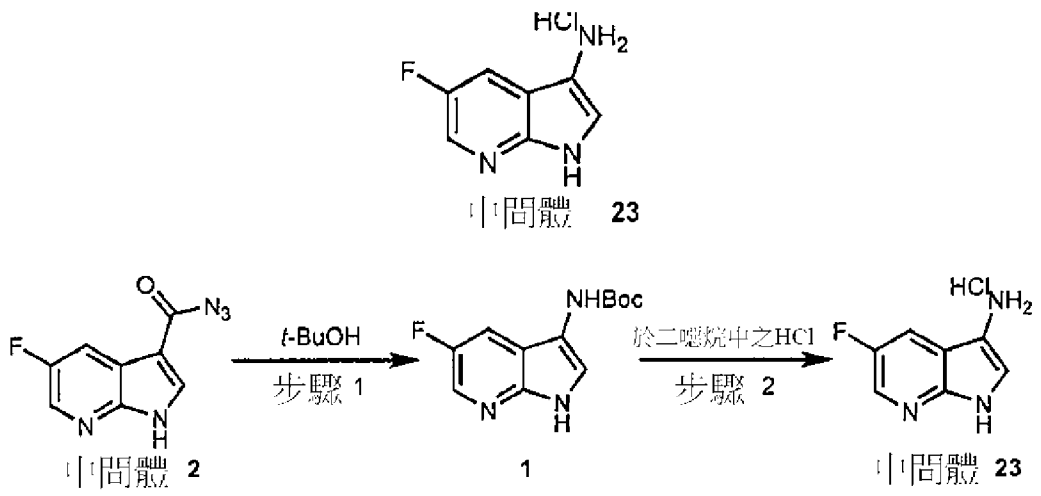
方案16：中間體**21** (3-異氰酸基-5-苯基-1H-吡咯并[2,3-*c*]吡啶)之合成



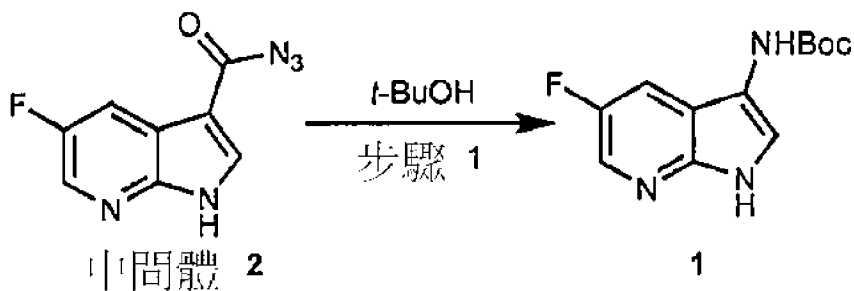
使用如針對**方案13**所闡述之方法來合成。

【0167】

方案17：中間體**23** (5-氟-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-胺鹽酸鹽)之合成

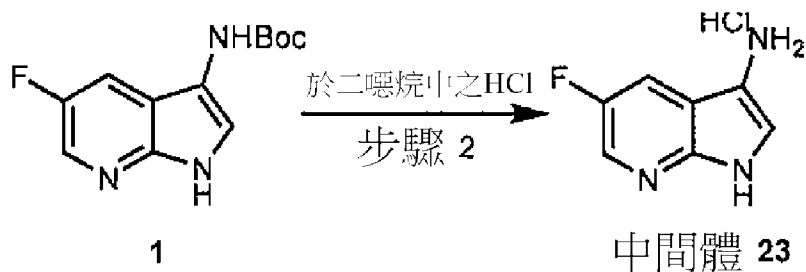


1. (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成



使用如針對方案4所闡述之方法來合成。LCMS：方法L，MS-ESI，
252.1 $[M+H]^+$ 。

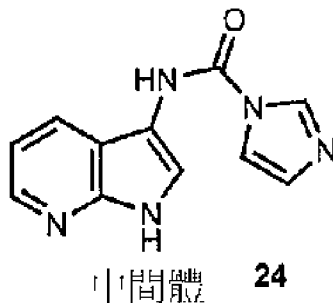
2. 5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-胺鹽酸鹽之合成

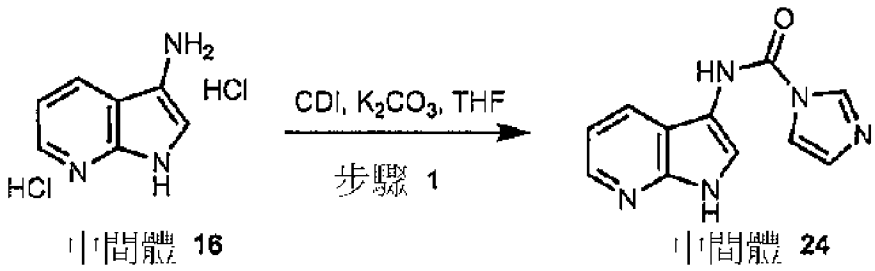


使用如針對方案4所闡述之方法來合成。LCMS：方法A，MS-ESI，
188.0 $[M+H]^+$ 。

【0168】

方案18：中間體24 (N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-甲
醯胺)之合成

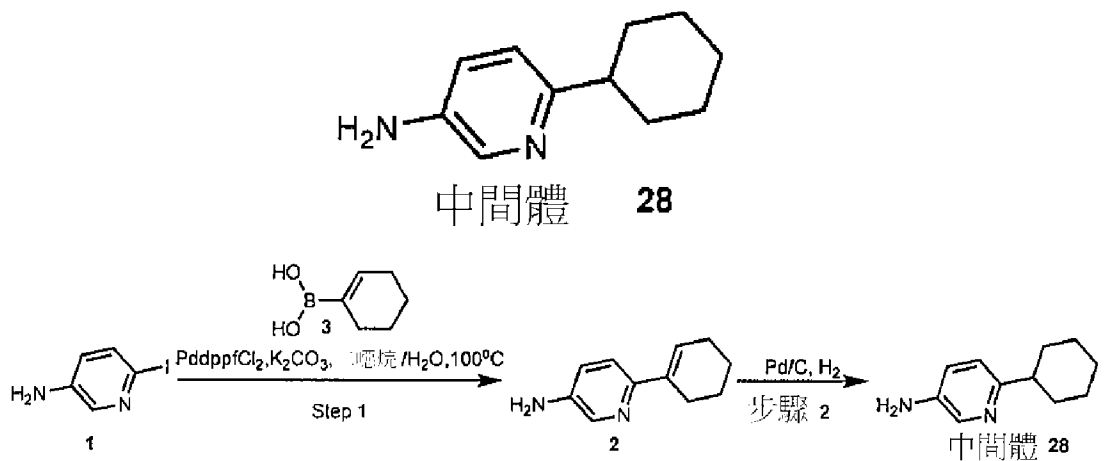




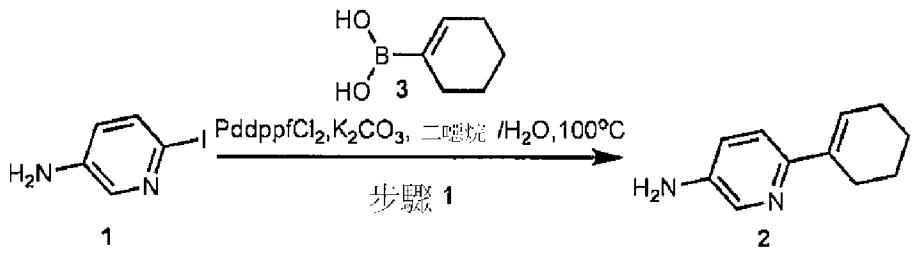
使用如針對**方案1**所闡述之方法來合成。所得混合物不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

【0169】

方案28：中間體28 (6-環己基吡啶-3-胺)之合成



1. 6-(環己-1-烯-1-基)吡啶-3-胺之合成

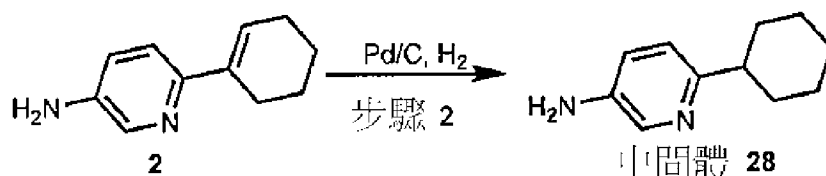


將6-碘吡啶-3-胺(2.0 g, 9.1 mmol, 1.0 equiv)溶解於1,4-二噁烷(20.0 mL)中。添加環己-1-烯-1-基硼酸(1.7 g, 13.7 mmol, 1.5 equiv)、Pd(dppf)Cl₂ (971.9 mg, 1.4 mmol, 0.15 equiv)、K₂CO₃ (2.5 g, 18.2 mmol, 2.0 equiv)及H₂O (4.0 mL)，且在N₂氣氛下在100℃下攪拌16小

時。使所得混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。然後在矽膠管柱上利用 EtOAc/PE (1:2) 作為溶析液純化剩餘殘餘物。分離出呈黃色固體之 6-(環己-1-烯-1-基)吡啶-3-胺(800.0 mg, 50.0%)。

LCMS：方法L，MS-ESI，175.1 [M+H⁺]。

2. 6-環己基吡啶-3-胺之合成

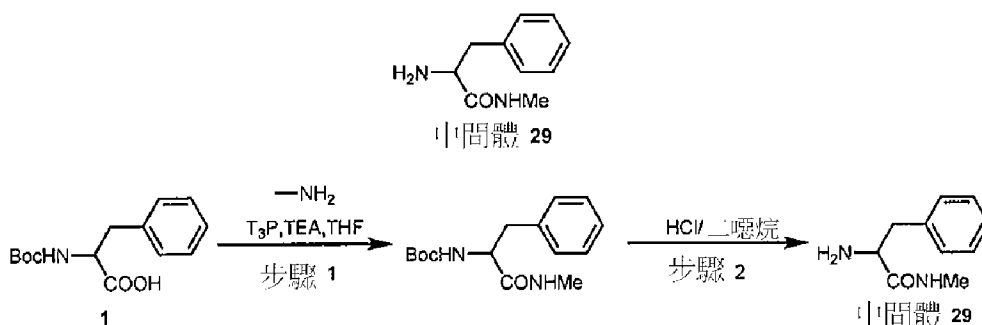


將 6-(環己-1-烯-1-基)吡啶-3-胺(295.8 mg, 1.7 mmol, 1.0 equiv)溶解於 MeOH (20.0 mL) 中。在 N₂ 氣氛下添加 Pd/C (27.48 mg, 0.258 mmol, 0.15 equiv)，且在 H₂ 氣氛下在室溫下攪拌 16 小時。過濾出固體，且將所得混合物在真空下濃縮並施加至利用 EtOAc/PE (2:1) 作為溶析液之矽膠管柱上。此產生呈黃色固體之 6-環己基吡啶-3-胺(120.1 mg, 40.1%)。

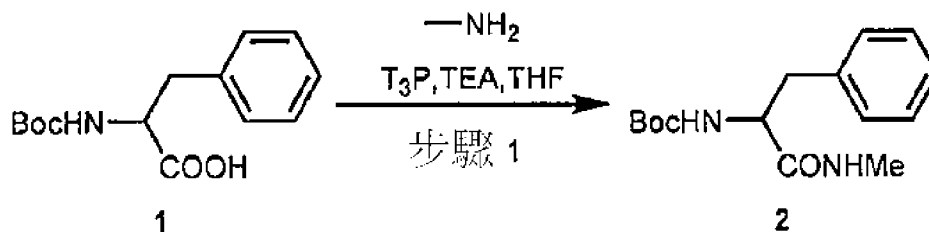
LCMS：方法L，MS-ESI，177.1 [M+H⁺]。

【0170】

方案29：中間體29 (2-胺基-N-甲基-3-苯基丙醯胺)之合成

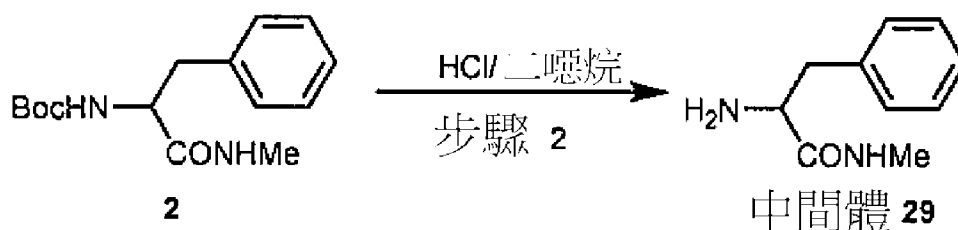


1. (1-(甲基胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成



將2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-苯基丙酸(500.0 mg, 1.9 mmol, 1.0 equiv)溶解於THF (20.0 mL)中。添加TEA (381.4 mg, 3.8 mmol, 2.0 equiv)、T₃P (1199.3 mg, 3.8 mmol, 2.0 equiv)及甲胺(117.1 mg, 3.8 mmol, 2.0 equiv)，且攪拌8小時。將溶液在真空下濃縮，且施加至利用EtOAc/PE (2:1)作為溶析液之矽膠管柱上。此產生呈棕色固體之N-[1-(甲基胺甲醯基)-2-苯基乙基]胺基甲酸第三丁基酯(520 mg, 99.1%)。LCMS：方法F，MS-ESI，279.2 [M+H⁺]。

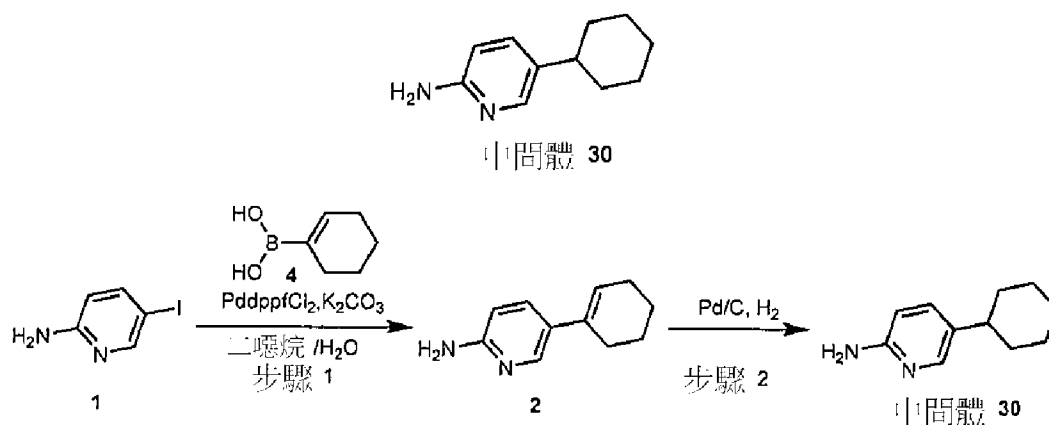
2.2-胺基-N-甲基-3-苯基丙醯胺之合成



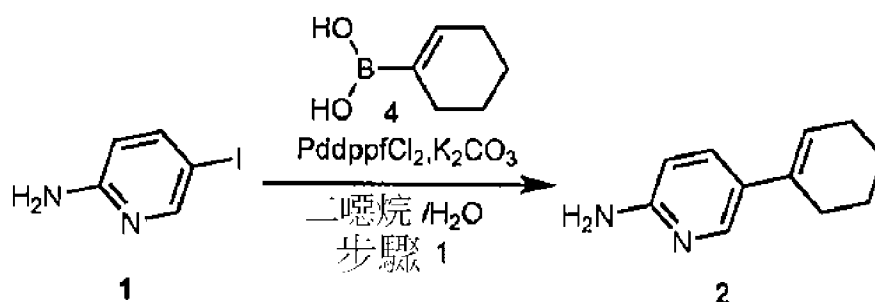
使用如針對**方案4**所闡述之方法來合成。LCMS：方法L，MS-ESI，179.1 [M+H⁺]。

【0171】

方案30：中間體30 (5-環己基吡啶-2-胺)之合成

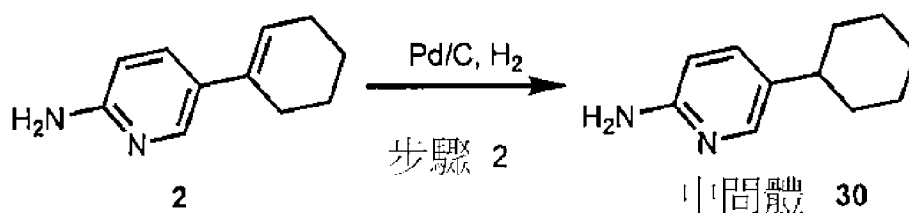


1.5-(環己-1-烯-1-基)吡啶-2-胺之合成



使用如針對方案28所闡述之方法來合成。LCMS：方法L，MS-ESI，175.1 [M+H⁺]。

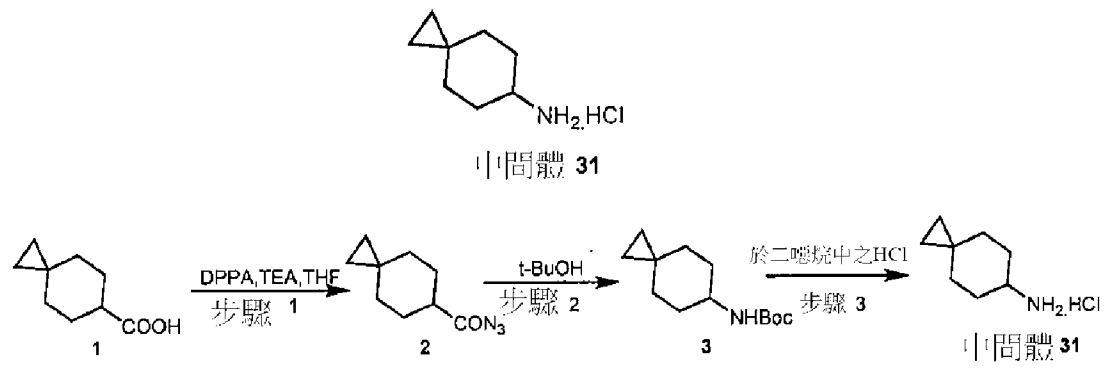
2.5-環己基吡啶-2-胺之合成



使用如針對方案28所闡述之方法來合成。LCMS：方法L，MS-ESI，177.1 [M+H⁺]。

【0172】

方案31：中間體31 (螺[2.5]辛-6-胺鹽酸鹽)之合成

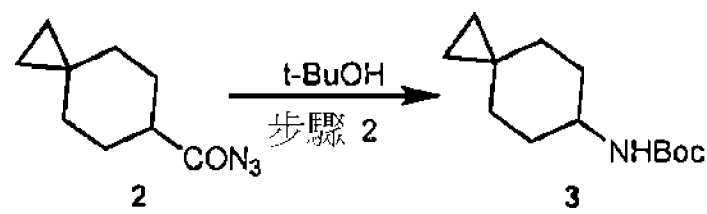


1. 螺[2.5]辛烷-6-羧基疊氮化物之合成



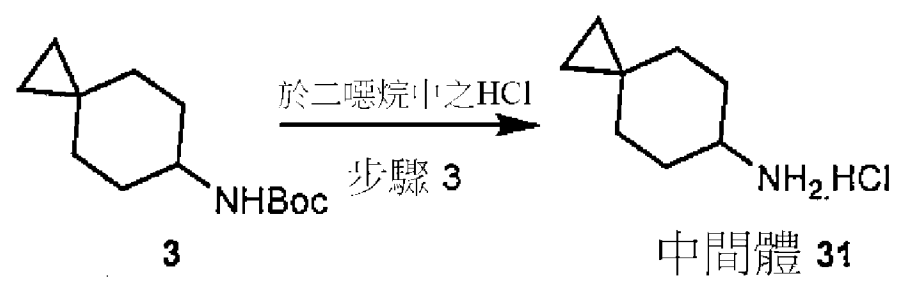
使用如針對方案2所闡述之方法來合成。LCMS：方法A，MS-ESI，
180.1 [M+H⁺]。

2. 螺[2.5]辛-6-基胺基甲酸第三丁基酯之合成



使用如針對方案4所闡述之方法來合成。LCMS：方法A，MS-ESI，
226.2 [M+H⁺]。

3. 螺[2.5]辛-6-胺鹽酸鹽之合成

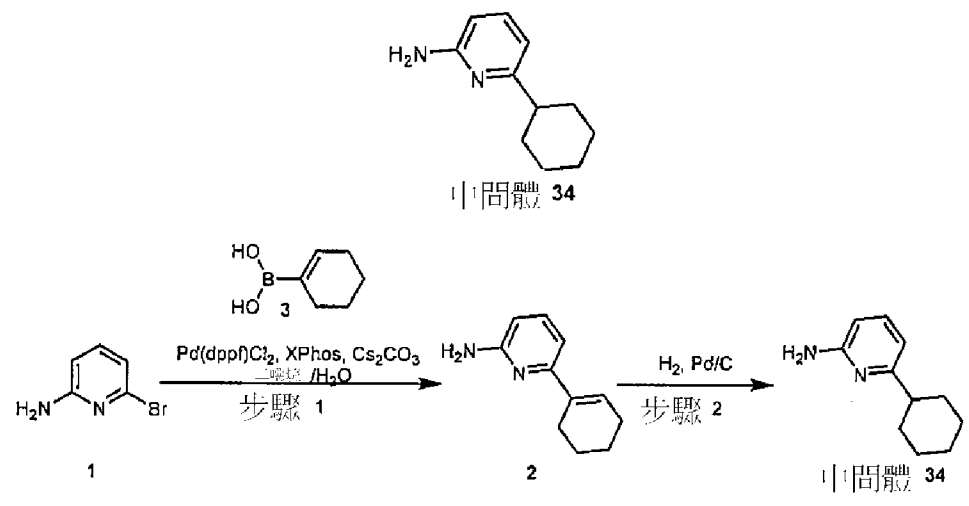


使用如針對方案4所闡述之方法來合成。LCMS：方法A，MS-ESI，

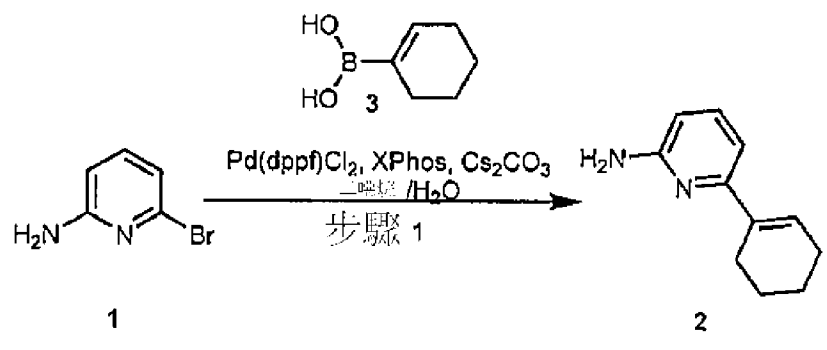
162.1 [M+H⁺]。

【0173】

方案34：中間體34 (6-環己基吡啶-2-胺)之合成

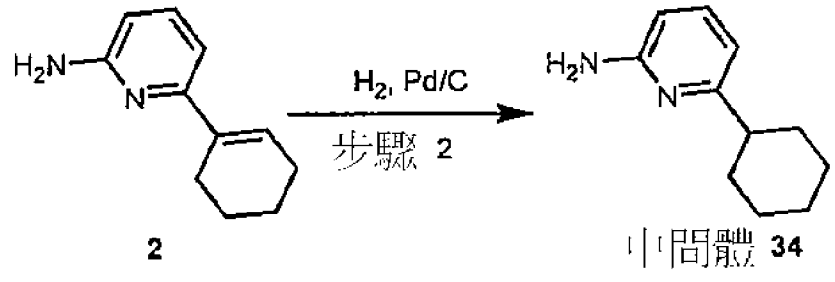


1. 6-(環己-1-烯-1-基)吡啶-2-胺之合成



使用如針對方案28所闡述之方法來合成。LCMS：方法A，MS-ESI，175.1 [M+H⁺]。

2. 6-環己基吡啶-2-胺之合成

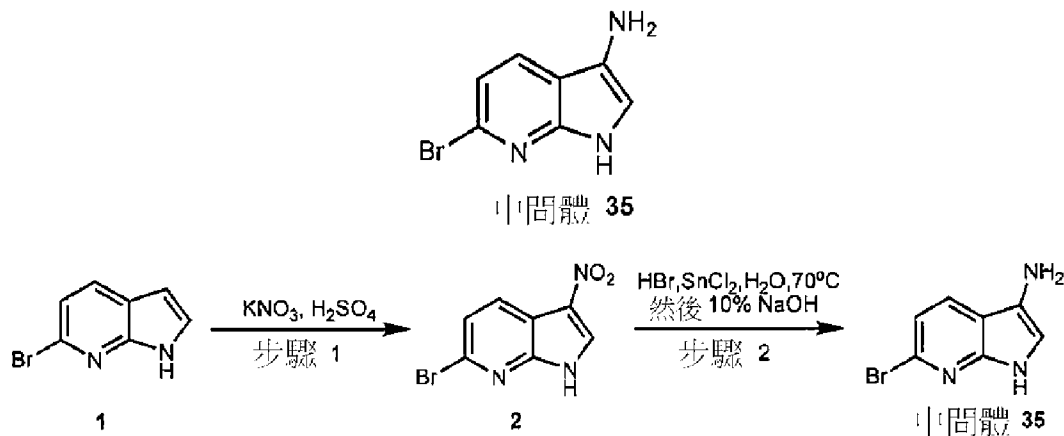


使用如針對方案28所闡述之方法來合成。LCMS：方法A，MS-

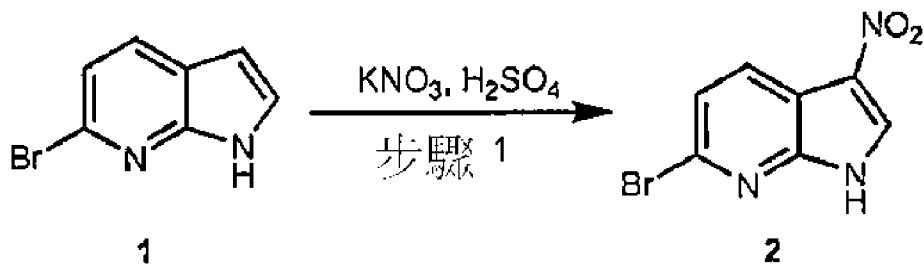
ESI, 177.1 [M+H⁺].

【0174】

方案35：中間體35 (6-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-胺)之合成

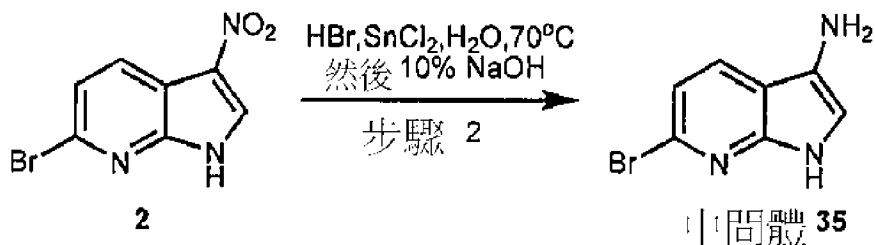


1. 6-溴-3-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶之合成



使用如針對方案1所闡述之方法來合成。LCMS：方法A，MS-ESI，241.9 [M+H⁺].

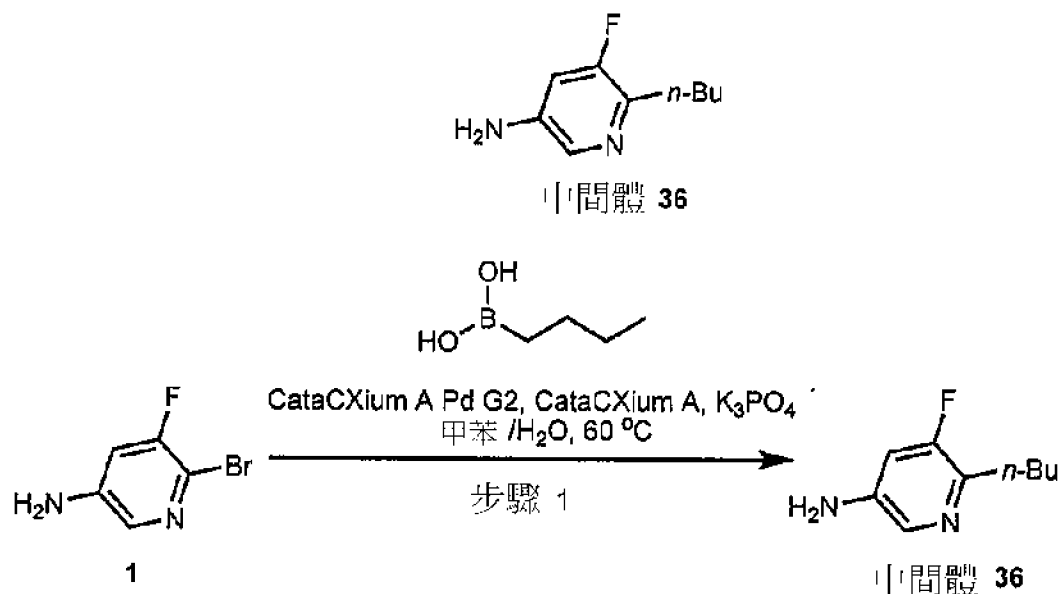
2. 6-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-胺之合成



使用上文方案中所示之條件來合成。LCMS：方法L，MS-ESI，212.0 [M+H⁺].

【0175】

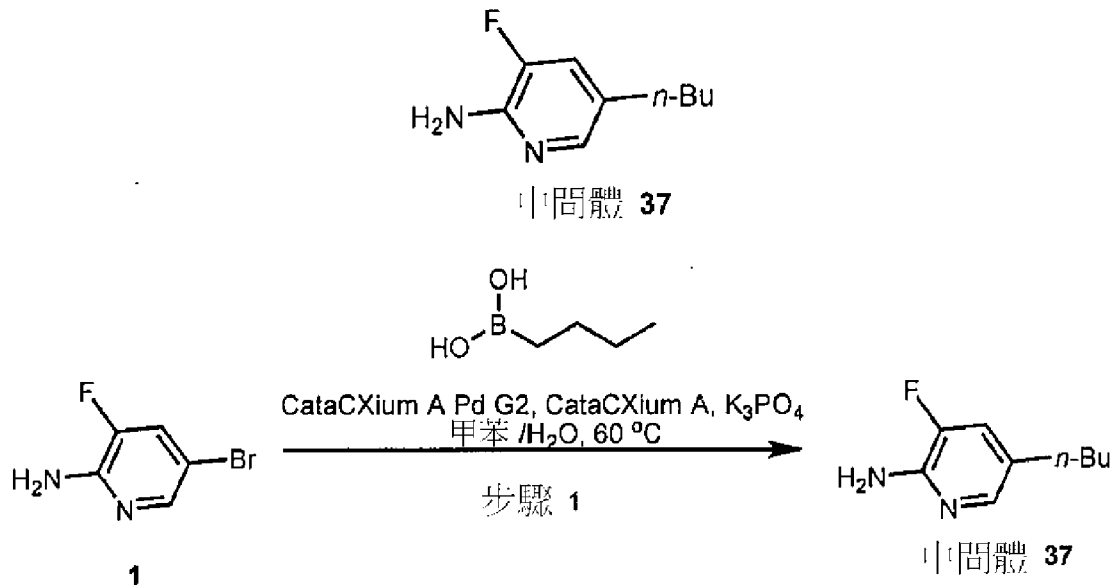
方案36：中間體36 (6-丁基-5-氟吡啶-3-胺)之合成



將6-溴-5-氟吡啶-3-胺(1.0 g, 5.2 mmol, 1.0 equiv)及1-丁烷硼酸溶解於甲苯(8.00 mL)中。在室溫下添加CataCXium A Pd G2 (350.1 mg, 0.5 mmol, 0.1 equiv)、CataCXium A (187.7 mg, 0.5 mmol, 0.1)及K₃PO₄ (2.2 g, 10.5 mmol, 2.0 equiv)。將反應系統抽真空且用N₂吹掃三次，並在N₂氣氛下在60℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫並經由矽藻土過濾。將濾液濃縮且用EtOAc (10 mL)稀釋並用水(4 mL)及鹽水(4 mL)洗滌，且然後經無水Na₂SO₄乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加至利用EtOAc/PE (1:5)作為溶析液之矽膠管柱上。分離出呈棕色油狀物之6-丁基-5-氟吡啶-3-胺(468 mg, 53.2%)。LCMS：方法L，MS-ESI，169.1 [M+H⁺]。

【0176】

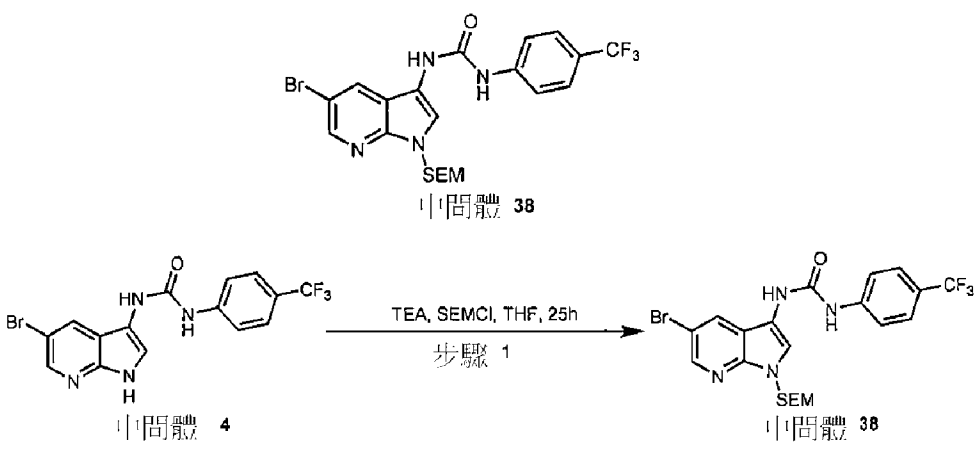
方案37：中間體37 (5-丁基-3-氟吡啶-2-胺)之合成



使用如針對方案36所闡述之方法來合成。LCMS：方法A，MS-ESI，169.1 [M+H⁺]。

【0177】

方案38：中間體38 (1-(5-溴-1-((2-(三甲基-矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲)之合成



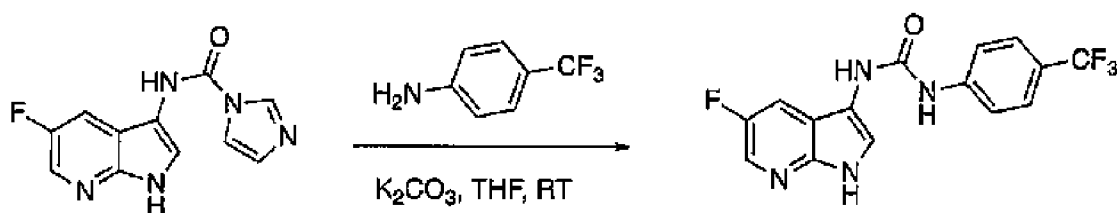
將1-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲(1.0 g, 2.5 mmol, 1.0 equiv)溶解於THF (15.0 mL)中。在室溫下添加TEA (505.0 mg, 5.0 mmol, 2.0 equiv)及SEM-Cl (2.1 g, 12.5 mmol, 5.0 equiv)，且攪拌16小時。將混合物濃縮且施加至利用EtOAc/PE (1:3)作為

溶析液之矽膠管柱上。分離出呈黃色固體之1-(5-溴-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(4-(三氟-甲基)苯基)脲(800.0 mg, 60.6%)。LCMS：方法A，MS-ESI，529.1 [M+H⁺]。

【0178】

用於製備實例之方案

實例1：1-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲(化合物173)之合成



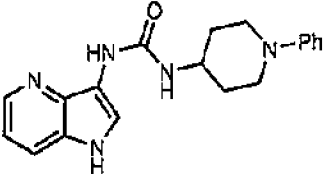
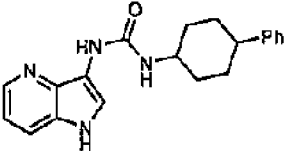
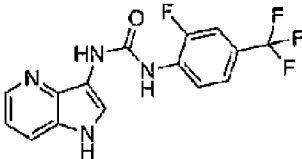
將*N*-(5-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)-1*H*-咪唑-1-甲醯胺(80.0 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv)溶解於THF (10.0 mL)中。添加4-(三氟甲基)苯胺(90.1 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv)及K₂CO₃ (138.8 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv)，且在室溫下攪拌1小時。過濾出固體，且將濾液在真空下濃縮並藉由方法P純化殘餘物。此產生1-(5-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲(9.9 mg, 5.8%)，其分離為白色固體。

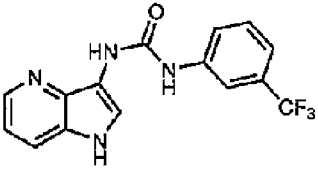
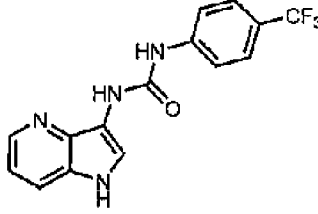
LCMS：方法K，MS-ESI，339.1 [M+H⁺]。

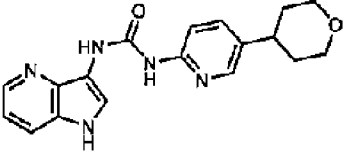
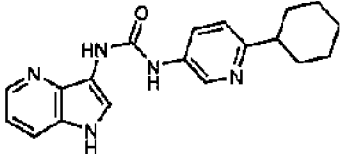
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.58 - 11.53 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.70 - 8.65 (m, 1H), 8.22 (dd, *J* = 2.8, 1.7 Hz, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.71 - 7.59 (m, 5H)。

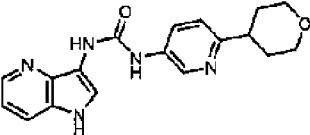
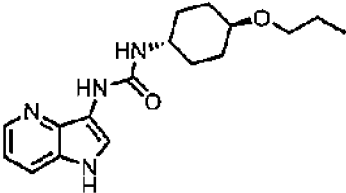
¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 59.99, - 139.94

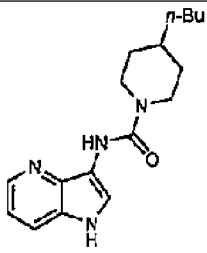
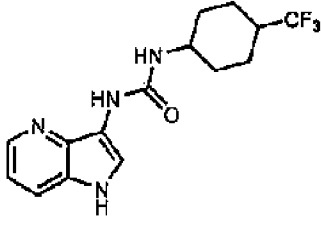
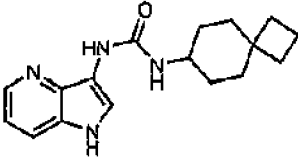
藉由此方法製備之類似物

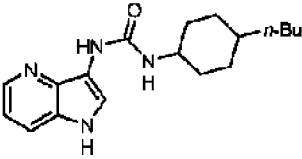
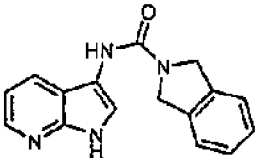
實例編號	化合物編號	起始材料	最終化合物	LCMS及NMR數據
2	323	中間體 1 (N-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-甲醯胺)； 1-苯基六氫吡啶-4-胺		方法 M：MS-ESI：336.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.75 (brs, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 6.80 - 6.72 (m, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.72 - 3.69 (m, 1H), 3.56 - 3.53 (m, 2H), 2.94 - 2.78 (m, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H)。
3	325	中間體 1 (N-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-甲醯胺)； 4-苯基環己-1-胺		方法 C：MS-ESI：335.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.73 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> = 4.5, 1.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 5H), 7.24 - 7.08 (m, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.10 - 3.96 (m, 1H), 2.51 - 2.50 (m, 1H), 2.01 - 1.67 (m, 8H)。
3a		中間體 1 (N-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-甲醯胺)； 4-(4,4-二氟苯基)環己-1-胺		方法 K，MS-ESI，339.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR：(400 MHz,

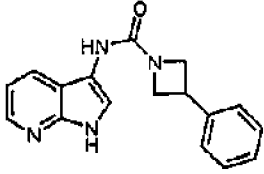
實例編號	化合物編號	起始材料	最終化合物	LCMS及NMR數據
		1H-咪唑-1-甲醯胺)； 2-氟-4-(三氟甲基)苯胺		DMSO- <i>d</i> ₆) δ10.97 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.55 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.34 (dd, <i>J</i> = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.4 Hz, 1H) °
3c	332	中間體 1 (N-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-甲醯胺)； 3-(三氟甲基)苯胺		方法 C：MS-ESI：321.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.96 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.33 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.4 Hz, 1H) °
3d	146	中間體 1 (N-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-甲醯胺)； 4-(三氟甲基)苯胺		方法 N：MS-ESI：321.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.96 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.33 (dd, <i>J</i> = 4.5, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 4H),

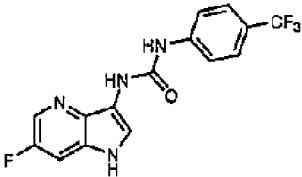
實例編號	化合物編號	起始材料	最終化合物	LCMS及NMR數據
				7.16 (dd, $J = 8.2, 4.5$ Hz, 1H)。
4	327	中間體 1 (N-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-甲醯胺)； 5-(四氫-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺(可商業購得)		方法 E：MS-ESI：338.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.94 (s, 1H), 10.75 (brs, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.34 (dd, $J = 4.6, 1.4$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.2, 4.5$ Hz, 1H), 3.96 (dt, $J = 11.5, 3.1$ Hz, 2H), 3.44 (td, $J = 11.1, 3.9$ Hz, 2H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 1.75 - 1.61 (m, 4H)。
5	331	中間體 1 (N-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-甲醯胺)； 中間體28 (6-環己基吡啶-3-胺)		方法 E：MS-ESI：336.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.88 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.47 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 1H), 7.80 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 2.64 - 2.58 (m, 1H),

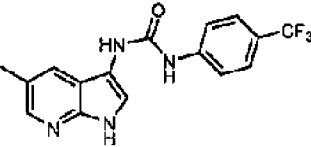
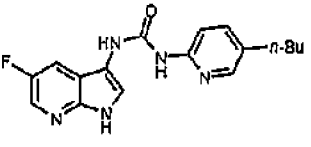
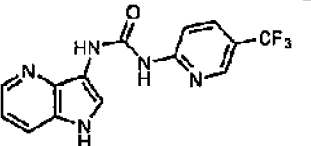
實例編號	化合物編號	起始材料	最終化合物	LCMS及NMR數據
				1.85 - 1.67 (m, 5H), 1.47 - 1.28 (m, 5H)。
6	333	中間體 1 (N-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-甲醯胺)； 6-(四氫-2H-吡喃-4-基)吡啶-3-胺(可商業購得)		方法 C：MS-ESI：338.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.89 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, <i>J</i> = 4.5, 1.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.5 Hz, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 2H), 3.44 (td, <i>J</i> = 11.0, 5.3 Hz, 2H), 2.87 - 2.84 (m, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 4H)。
7	334	中間體 1 (N-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-甲醯胺)； (1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-丙氧基環己-1-胺		方法 I：MS-ESI：317.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8.29 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 5.01 - 4.88 (m, 3H), 3.60 - 3.45 (m, 1H), 2.07 (s, 5H), 1.59-1.55 (m, 2H), 1.45 - 1.25 (m, 3H), 0.95 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)。

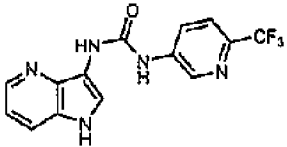
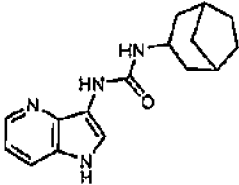
實例編號	化合物編號	起始材料	最終化合物	LCMS及NMR數據
8	140	中間體 1 (N-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-甲醯胺)； 4-丁基六氫吡啶		方法 D：MS-ESI：301.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.89 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> = 4.5, 1.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.5 Hz, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 2H), 2.76 (td, <i>J</i> = 12.8, 2.5 Hz, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 1.34 - 1.18 (m, 6H), 1.05 (qd, <i>J</i> = 12.4, 4.1 Hz, 2H), 0.93 - 0.85 (m, 3H)。
9	141	中間體 1 (N-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-甲醯胺)； 4-(三氟甲基)環己-1-胺		方法 B：MS-ESI：327.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.78 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 1H), 2.30 (s, 1H), 1.82 - 1.42 (m, 8H)。
10	142	中間體 1 (N-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-甲醯胺)；		方法 A：MS-ESI：299.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.71 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.26 - 8.25 (m,

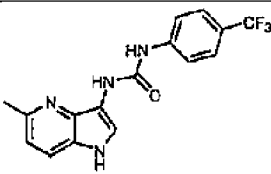
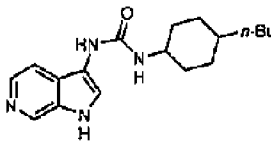
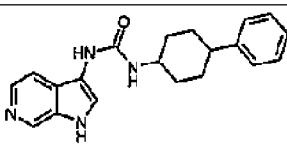
實例編號	化合物編號	起始材料	最終化合物	LCMS及NMR數據
		螺[3.5]壬-7-胺		2H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.10 (dd, $J = 8.2, 4.5$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 8H), 1.36 (t, $J = 10.4$ Hz, 2H), 1.26 - 1.15 (m, 2H)。
11	322	中間體 1 (N-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-甲醯胺)； 4-丁基環己-1-胺		方法 A：MS-ESI：315.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.71 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 4.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.2, 4.5$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 1.65 - 1.44 (m, 6H), 1.31 - 1.14 (m, 9H), 0.93 - 0.85 (m, 3H)。
12	290	中間體 24 (N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-甲醯胺)； 異呋 啉		方法 A：MS-ESI：279.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz, ppm)： δ 11.26 (s, 1H), 8.21-8.18 (m, 2H), 8.11-8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49-7.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 4H),

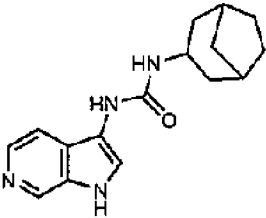
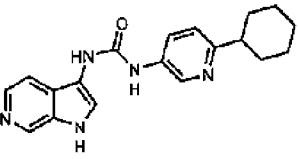
實例編號	化合物編號	起始材料	最終化合物	LCMS及NMR數據
				7.06-7.03 (m, 1H), 4.80 (s, 4H)。
13	289	中間體24 (N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-甲醯胺)； 3-苯基氮雜環丁烷		方法A：MS-ESI：293.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.25 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 2H), 3.96 (dd, <i>J</i> = 8.0, 6.0 Hz, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 1H)。

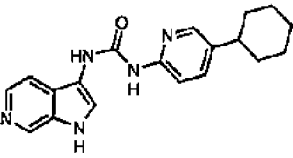
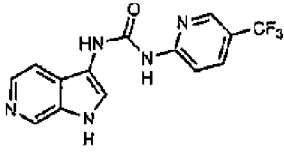
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
14	330	中間體3g (6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 4-(三氟甲基)苯胺		方法C：MS-ESI：339.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.05 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.35 (dd, <i>J</i> = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.78 - 7.60 (m, 5H)。 FNMR：(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -58.79, -59.97, -136.46

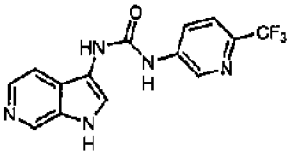
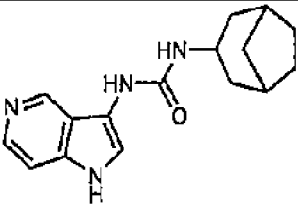
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
15	163	中間體3b (5- 甲基 -1H- 吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 4-(三氟甲基)苯胺		方法 C：MS-ESI：335.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ11.21 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 3H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H)。
16	259	中間體23 (5- 氟 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3-胺鹽酸鹽)； 中間體3e (5- 丁基甲基吡啶鹽基疊氮化物)		方法 A：MS-ESI：328.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ11.58 - 11.53 (m, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.26 - 8.17 (m, 2H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 2.55 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.58 - 1.51 (m, 2H), 1.35 - 1.25 (m, 2H), 0.91 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H)。
17	152	中間體3d (1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 5-(三氟甲基)吡啶-2-胺		方法 A：MS-ESI：322.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.01 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.35 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.4 Hz,

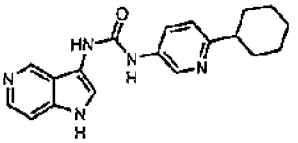
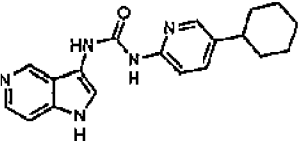
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
				1H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.5 Hz, 1H)。
18	156	中間體3d (1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 6-(三氟甲基)吡啶-3-胺		方法 I：MS-ESI：322.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.00 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.6 Hz, 1H)。
19	157	中間體3d (1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 二環[3.2.1]辛-3-胺		方法 N：MS-ESI：285.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8.09 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 2.08 (s, 2H), 1.73 - 1.67 (m, 2H), 1.57 - 1.42 (m, 4H), 1.32 - 1.20 (m, 2H), 1.10 (t, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H)。

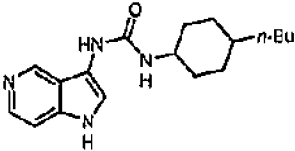
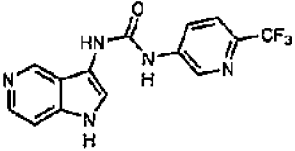
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
20	329	中間體3c (5-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 4-(三氟甲基)苯胺		方法 A：MS-ESI, 335.1 [M+H ⁺]。 ¹ HNMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 7.77 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H)。
21	314	中間體2a (1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 4-丁基環己-1-胺		方法 A：MS-ESI：315.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.13 - 11.08 (m, 1H), 8.66 (dd, <i>J</i> = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 1H), 8.06 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 6.17 - 5.87 (m, 1H), 3.80 - 3.41(m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.74 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 1.65 - 1.46 (m, 3H), 1.33 - 1.07 (m, 9H), 1.01 - 0.84 (m, 4H)。
22	137	中間體2a (1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 4-苯基環己-1-胺		方法 A：MS-ESI：335.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.14 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 2H), 7.91 - 7.85 (m, 1H),

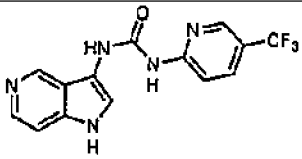
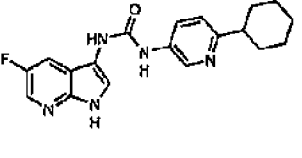
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
				7.47 (dd, $J = 9.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.37 - 7.22 (m, 4H), 7.26 - 7.14 (m, 1H), 7.04 (dt, $J = 7.8, 5.2$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.60 - 3.47 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 2H), 1.73 - 1.49 (m, 3H), 1.32 (qd, $J = 12.6, 3.4$ Hz, 2H)。
23	153	中間體 2a (1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 二環[3.2.1]辛-3-胺		方法 A：MS-ESI：285.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.67 (dd, $J = 3.5, 1.1$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (dd, $J = 7.7, 5.5$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 10.3, 5.5$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.85 - 3.84 (m, 1H), 2.22 (s, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.68 - 1.61 (m, 2H), 1.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.38 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 12.2$ Hz, 2H)。
24	312	中間體 2a (1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羰基疊氮化物)；		方法 N：MS-ESI:336.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.29 (s, 1H),

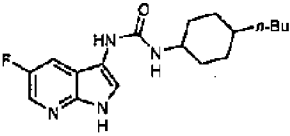
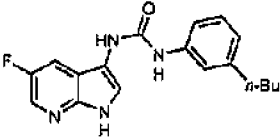
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
		6-環己基吡啶-3-胺		8.71 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 1.87 - 1.65 (m, 5H), 1.58 - 1.14 (m, 5H)。
25	313	中間體 2a (1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 5-環己基吡啶-2-胺		方法 A：MS-ESI:336.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.29 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.55 - 8.49 (m, 2H), 8.23 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.17 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 7.9, 4.6$ Hz, 1H), 6.82 (dt, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 2.50 - 2.41 (m, 1H), 1.85 - 1.68 (m, 5H), 1.46 - 1.12 (m, 5H)。
26	311	中間體 2a (1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羰基疊氮化物)		方法 A：MS-ESI：322.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz,

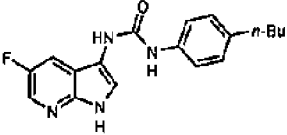
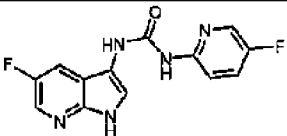
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
		化物)； 5-(三氟甲基)吡啶-2-胺		DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.39 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.79 - 8.72 (m, 2H), 8.17 - 8.10 (m, 2H), 7.84 - 7.75 (m, 3H), 7.56 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H)。 FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ - 59.81, - 60.01, - 60.04
27	310	中間體 2a (1H-吡咯并[2,3- <i>c</i>]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 6-(三氟甲基)吡啶-3-胺		方法 L：MS-ESI：322.1 [M+H ⁺] ¹HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.39 - 11.34 (m, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.78 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.25 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H)。 FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ - 65.32, - 65.33, - 65.37
28	161	中間體 3f (1H-吡咯并[3,2- <i>c</i>]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 二環[3.2.1]辛-3-		方法 H：MS-ESI：285.2 [M+H ⁺] ¹HNMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8.55 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz,

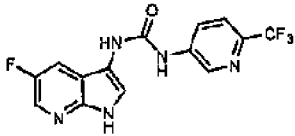
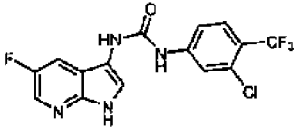
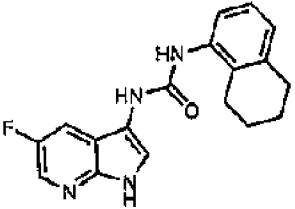
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
		胺鹽酸鹽		1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 5.9, 1.0 Hz, 1H), 3.77 (tt, <i>J</i> = 11.5, 5.6 Hz, 1H), 2.08 (s, 2H), 1.75 - 1.67 (m, 2H), 1.57 - 1.41 (m, 4H), 1.32 - 1.20 (m, 2H), 1.09 (t, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H) °
29	315	中間體 3f (1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羰基疊氮化物) ; 6-環己基吡啶-3-胺		方法 L : MS-ESI : 336.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.16 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 5.8, 1.1 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 1.88 - 1.65 (m, 5H), 1.59 - 1.09 (m, 5H) °
30	316	中間體 3f (1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羰基疊氮化物) ; 5-環己基吡啶-2-胺		方法 A : MS-ESI : 336.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.21 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.47 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.41 -

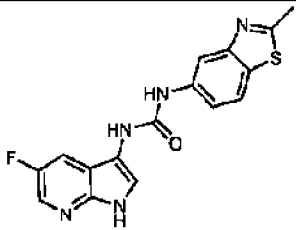
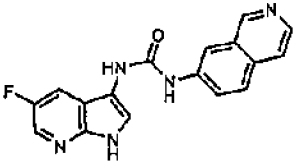
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
				7.29 (m, 2H), 2.53 - 2.47 (m, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 5H), 1.50 - 1.12 (m, 5H)。
31	317	中間體 3f (1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 4-丁基環己-1-胺		方法 A：MS-ESI：315.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.42 - 8.35 (m, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.25 - 5.88 (m, 1H), 3.85 - 3.34 (m, 1H), 1.90 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 1.74 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 1.65 - 1.46 (m, 3H), 1.35 - 1.01 (m, 9H), 1.02 - 0.84 (m, 4H)。
32	318	中間體 3f (1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 6-(三氟甲基)吡啶-3-胺		方法 L：MS-ESI：322.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.25 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.79 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H)。 FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ - 65.32, - 65.37

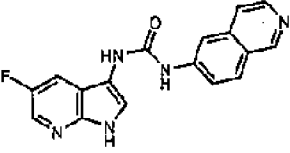
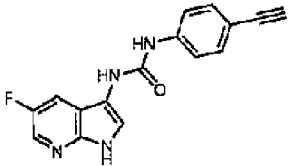
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
33	319	中間體 3f (1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 5-(三氟甲基)吡啶-2-胺		方法 A：MS-ESI：322.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8.88 (s, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 5.9, 1.1 Hz, 1H)。 FNMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ - 63.33
34	272	中間體 2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 6-環己基吡啶-3-胺		方法 N：MS-ESI：354.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.52 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.24 - 8.19 (m, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 5H), 1.52 - 1.31 (m, 4H), 1.29 - 1.18 (m, 1H)。 FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -140.03

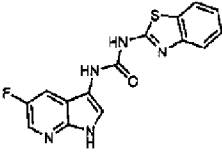
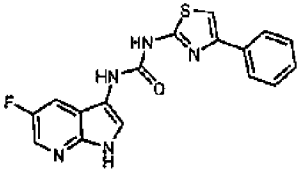
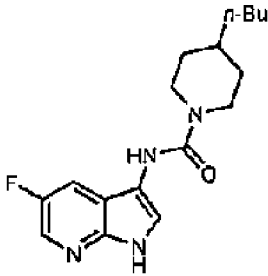
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
35	273	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 4-丁基環己-1-胺		方法 N：MS-ESI：333.4 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.32 (s, 1H), 8.29 - 8.00 (m, 2H), 7.8 - 7.40 (m, 2H), 5.95 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.75 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 1.62 - 1.49 (m, 3H), 1.40 - 1.10 (m, 9H), 1.10 - 0.70 (m, 4H)。 F NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -140.48
36	274	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 3-丁基苯胺		方法 N：MS-ESI：327.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.49 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.49 (s, 2H), 8.21 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.26 (dt, <i>J</i> = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 2.56 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.55 (tt, <i>J</i> = 7.7, 6.3 Hz, 2H), 1.37 - 1.28 (m, 2H), 0.91 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H)。

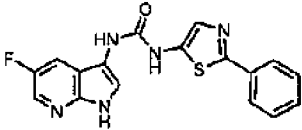
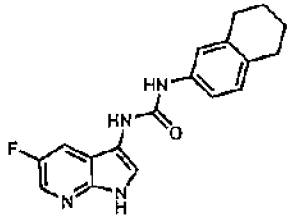
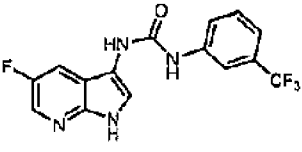
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
				FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -140.11
37	275	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 4-丁基苯胺		方法A：MS-ESI：327.2 [M+H ⁺] ¹HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.48 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.21 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.53 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 1.59 - 1.47 (m, 2H), 1.34 - 1.24 (m, 2H), 0.90 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H)。 FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -139.88
38	280	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 5-氟吡啶-2-胺		方法E：MS-ESI：290.1 [M+H ⁺] ¹HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)：δ 11.57 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.33-8.34 (d, <i>J</i> = 0.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65-7.78(m, 4H)。 FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)：δ - 73.41, - 136.73, - 139.82

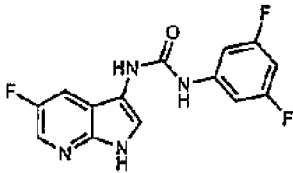
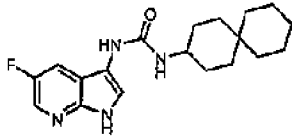
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
39	281	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 2-三氟甲基-5-胺基吡啶		方法 G：MS-ESI：340.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.61 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.78 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.28 - 8.20 (m, 2H), 7.85 - 7.75 (m, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H)。 FNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ -65.37, -139.81
40	282	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 3-氯-4-(三氟甲基)苯胺		方法 A：MS-ESI：373.0 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.63 - 11.58 (m, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.1 Hz, 1H)。 FNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ -59.83, -139.82
41	284	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 5,6,7,8-四氫萘-1-胺		方法 L：MS-ESI：325.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.47 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.24 - 8.19 (m, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H),

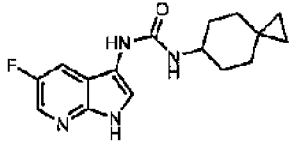
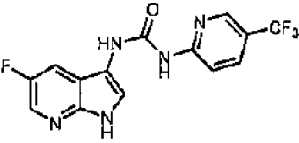
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
				7.63 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.73 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.81 (dd, $J = 7.8, 3.7$ Hz, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 2H) 。 F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -65.37, -140.20
42	286	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 2-甲基苯并[d]噻唑-5-胺		方法A：MS-ESI：342.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.53 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 1H), 8.15 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 9.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 2.78 (s, 3H) 。 FNMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -140.01, -140.05
43	287	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 異喹啉-7-胺		方法A：MS-ESI：322.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.11 - 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.56 - 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.68 - 6.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.65 (s,

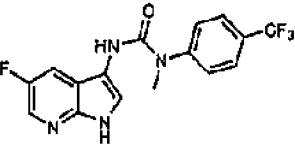
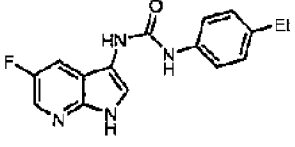
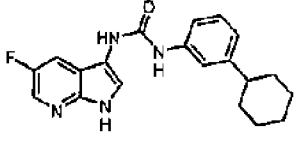
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
				3H),2.94- 2.90 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.61- 1.57 (m, 2H), 1.41 - 1.35 (m, 2H), 0.92 - 0.88(t, $J = 7.6$ Hz, 3H) 。 FNMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ -139.59, -139.72, -139.97
44	288	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 異喹啉-6-胺		方法A：MS-ESI：322.1 [M+H ⁺] ¹HNMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.58 (s, 1H), 9.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.24 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 9.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.66 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H) 。
45	291	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 4-乙炔基苯胺		方法L：MS-ESI：295.1 [M+H ⁺] ¹HNMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.51 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 9.5, 2.8$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.00 (s, 1H) 。

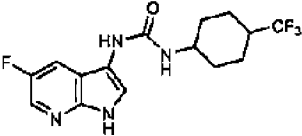
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
46	292	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 苯并[d]噻唑-2-胺		方法 H：MS-ESI：328.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.67 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H)。 FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -139.62
47	293	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 5-苯基噻唑-2-胺		方法 I：MS-ESI：354.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.65 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.41 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.29 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H)。 FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -139.72
48	294	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 4-丁基六氫吡啶		方法 I：MS-ESI：319.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.35 (s, 1H), 8.24-8.15 (d, <i>J</i> = 26.9 Hz,

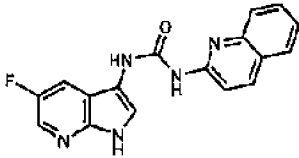
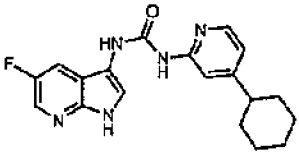
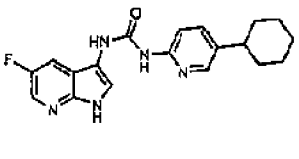
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
		鹽酸鹽		2H), 7.86 (dd, $J = 9.8$, 2.9 Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.67 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.27 (s, 7H), 1.04 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 0.88 (s, 3H)。
49	295	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 2- 苯基噻唑 -5- 胺		方法 A：MS-ESI：354.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.62 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.88 - 7.72 (m, 3H), 7.65 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.55 - 7.31 (m, 4H)。
50	296	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 5,6,7,8- 四氫萘 -2-胺		方法 A：MS-ESI：325.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.45 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 18.6$ Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.71 (dd, $J = 9.4$, 2.8 Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 10.5$ Hz, 4H), 1.71 (s, 4H)。
51	297	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)		方法 A：MS-ESI：339.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-

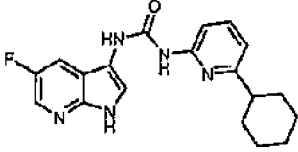
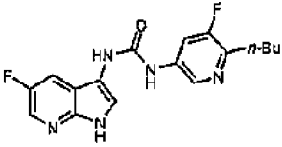
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
		氮化物)； 3-(三氟甲基)苯胺		d_6) δ 11.55 (brs, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 2.8, 1.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H)。 FNMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ -61.23, -61.26, -139.2
52	298	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 3,5-二氟苯胺		方法N：MS-ESI：307.1 [M+H ⁺] ¹HNMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.60 - 11.55 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 2.7, 1.7 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 2H), 6.77 (tt, J = 9.4, 2.3 Hz, 1H)。 FNMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -109.86, -139.89
53	300	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 螺[5.5]十一烷-3-胺鹽酸鹽		方法A：MS-ESI：345.2 [M+H ⁺] ¹HNMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.33 (s, 1H), 8.20 - 8.11 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H),

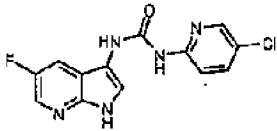
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
				3.55 - 3.42 (m, 1H), 1.69 - 1.52 (m, 4H), 1.44 - 1.26 (m, 10H), 1.25 - 1.08 (m, 4H) 。 FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ -140.10, -140.24, -140.47
54	305	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物) ; 中間體31 (螺[2.5]辛-6-胺鹽酸鹽)		方法A : MS-ESI : 303.2 [M+H ⁺] ¹HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.31 (brs, 1H), 8.20 - 8.09 (m, 2H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.95 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 3.61 - 3.47 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.43 - 1.26 (m, 2H), 1.09 - 0.98 (m, 2H), 0.34 - 0.15 (m, 4H) 。
55	138	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物) ; 5-(三氟甲基)吡啶-2-胺		方法N : MS-ESI : 340.1 [M+H ⁺] ¹HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.63 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.28 - 8.22 (m, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H) 。

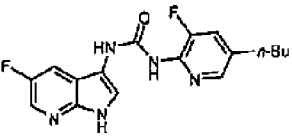
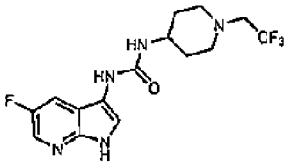
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
56	172	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； N-甲基-4-(三氟甲基)苯胺		方法A：MS-ESI：353.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.50 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18-8.17 (m, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H)。 FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -60.47, -140.44
57	174	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 4-乙基苯胺		方法J：MS-ESI：299.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.49 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.21 (dd, <i>J</i> = 2.8, 1.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 2.65 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.16 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)。 FNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz, ppm)：δ -140.12
58	271	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 3-環己基苯胺		方法A：MS-ESI：353.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.48 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.49 (s, 1H),

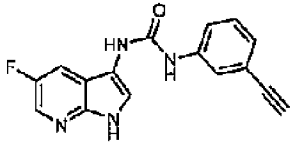
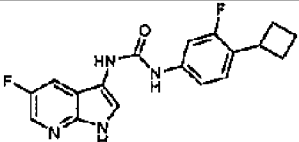
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
				8.24 - 8.16 (m, 1H), 7.72 (dd, $J = 9.5, 2.8$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 1.85 - 1.66 (m, 5H), 1.45 - 1.18 (m, 5H) ° FNMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ - 140.10
59	270	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物) ; 4-(三氟甲基)環己-1-胺		方法A : MS-ESI : 345.1 [M+H ⁺] ¹HNMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.35 (s, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.66 (dt, $J = 9.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.7, 2.5$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.93 - 3.38 (m, 1H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 1.98 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.89 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 3H), 1.66 - 1.43 (m, 2H), 1.41 - 1.11 (m, 1H) ° FNMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 71.88, -72.05, -14-.42, -140.45

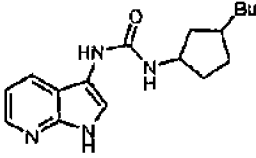
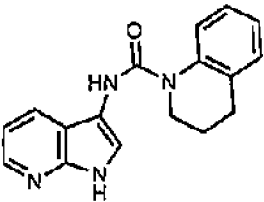
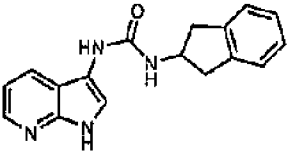
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
60	269	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 喹啉-2-胺		方法A：MS-ESI：322.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.66 (s, 1H), 11.60 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.87 (m, 1H), 7.85 - 7.73 (m, 3H), 7.51 - 7.40 (m, 2H)。 FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ - 139.50
61	262	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 4-環己基吡啶-2-胺		方法A：MS-ESI：354.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.58 - 11.53 (m, 1H), 10.64 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.26 - 8.20 (m, 2H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 2.53 - 2.45 (m, 1H), 1.76 (dd, <i>J</i> = 36.5, 10.5 Hz, 5H), 1.46 - 1.14 (m, 5H)。 FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ - 139.86
62	261	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)		方法L：MS-ESI：354.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz,

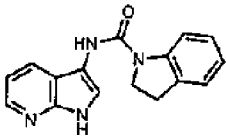
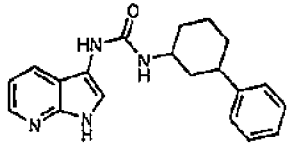
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
		氮化物)； 5-環己基吡啶-2-胺		DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.55 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 2H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 2.54 - 2.48 (m, 1H), 1.88 - 1.67 (m, 5H), 1.50 - 1.18 (m, 5H) ° FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ - 139.86
63	260	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 6-環己基吡啶-2-胺		方法M：MS-ESI：354.2 [M+H ⁺] ¹HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.59 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 10.92 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.28 - 8.20 (m, 1H), 7.75 - 7.60 (m, 3H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 2.74 - 2.61 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 2H), 1.85 - 1.68 (m, 3H), 1.58 - 1.42 (m, 2H), 1.46 - 1.17 (m, 3H) ° FNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ - 140.02
64	255	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)		方法A：MS-ESI：346.1 [M+H ⁺] ¹HNMR (400 MHz,

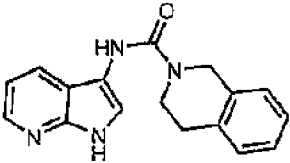
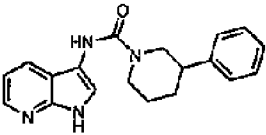
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
		氮化物)； 中間體36 (6-丁基-5-氟吡啶-3-胺)		DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.57 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.34 (dd, <i>J</i> = 2.2, 1.2 Hz, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 12.4, 2.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 2.71 (td, <i>J</i> = 7.6, 2.3 Hz, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 2H), 1.36 - 1.27 (m, 2H), 0.90 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)。 FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ - 125.99, - 126.10, - 126.13, - 126.36, - 126.38, - 139.23, - 139.24, - 139.90
65	254	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 5-氯吡啶-2-胺		方法 O：MS-ESI：306.0 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.88 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.43 - 8.38 (m, 1H), 8.24 (dd, <i>J</i> = 2.8, 1.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H)。 FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ - 139.79

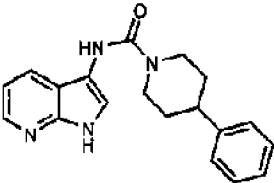
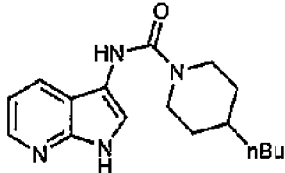
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
66	253	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 中間體37 (5-丁基-3-氟吡啶-2-胺)		方法 A：MS-ESI：346.0 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.58 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.24 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 11.6, 1.9 Hz, 1H), 2.60 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 1.62 - 1.54 (m, 2H), 1.37 - 1.27 (m, 2H), 0.92 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H)。 FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ - 139.82
67	252	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-4-胺		方法 A：MS-ESI：359.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.34 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.95 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.54 - 3.32 (m, 1H), 3.21 - 2.07 (m, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.53 - 2.32 (m, 3H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.51 - 1.33 (m, 2H)。 FNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ - 68.08, - 140.56

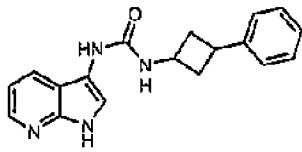
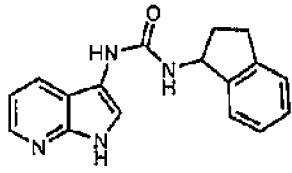
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
68	251	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 3-乙炔基苯胺		方法 L：MS-ESI：295.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.54 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.22 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.71 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (dt, <i>J</i> = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H)。 FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ - 139.98, - 139.99
69	250	中間體2 (5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 4-環丁基-3-氟苯胺		方法 A：MS-ESI：343.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.53 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 - 8.19 (m, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 13.2, 2.1 Hz, 1H), 7.23 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 2.07 - 1.89 (m, 1H), 1.85 - 1.77

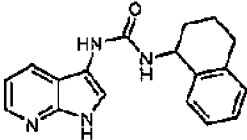
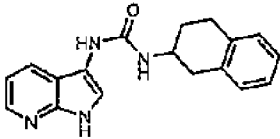
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
				(m, 1H) 。 FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ - 117.28, -140.01
70	285	中間體3a (1H-吡咯并[2,3- b]吡啶-3-羰基 疊氮化物)； 3-丁基環戊an-1- 胺		方法A：MS-ESI：301.2 [M+H ⁺] ¹HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.10 (s, 2H), 8.17 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.6 Hz, 2H), 8.11 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 7.85 (dt, <i>J</i> = 8.0, 1.8 Hz, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.7 Hz, 2H), 6.02 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 4.03 - 3.88 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.00 - 1.56 (m, 4H), 1.49 - 1.05 (m, 9H), 0.93 - 0.82 (m, 3H) 。
71	301	中間體3a (1H-吡咯并[2,3- b]吡啶-3-羰基 疊氮化物)； 1,2,3,4-四氫喹 啉		方法H：MS-ESI：293.1 [M+H ⁺] ¹HNMR (300 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8.23 - 8.16 (m, 1H), 8.00 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.16 - 7.01 (m, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 2.84 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 2H) 。
72	302	中間體3a (1H-吡咯并[2,3- b]吡啶-3-羰基		方法A：MS-ESI：293.1 [M+H ⁺] ¹HNMR (400 MHz,

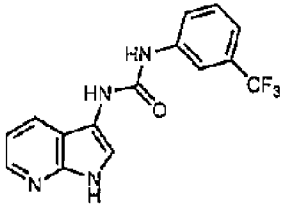
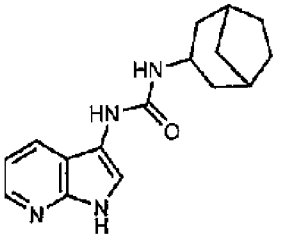
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
		疊氮化物)； 2,3-二氫-1H-茛- 2-胺		DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.17 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 8.26 - 8.18 (m, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.12 (m, 4H), 7.07 - 6.98 (m, 1H), 6.37 - 6.28 (m, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.29 - 3.16 (m, 2H), 2.73 - 2.58 (m, 2H) °
73	303	中間體3a (1H-吡咯并[2,3- b]吡啶-3-羰基 疊氮化物)； 吲哚啉		方法 A：MS-ESI：279.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8.23 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 6.95 (td, <i>J</i> = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 4.21 (dd, <i>J</i> = 9.1, 8.1 Hz, 2H), 3.29 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H) °
74	304	中間體3a (1H-吡咯并[2,3- b]吡啶-3-羰基 疊氮化物)； 3-苯基環己-1-胺		方法 C：MS-ESI：335.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.13 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.25 - 8.15 (m, 2H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.22 - 7.14 (m,

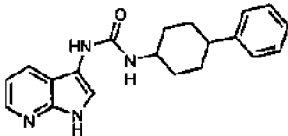
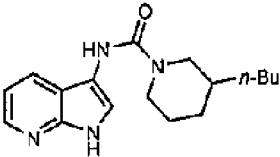
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
				1H), 7.02 (dd, $J = 7.9, 4.6$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.66 - 3.54 (m, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.03 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.95 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.85 (dt, $J = 12.8, 3.3$ Hz, 1H), 1.76 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.55 - 1.41 (m, 1H), 1.43 - 1.27 (m, 2H), 1.25 - 1.13 (m, 1H)。
75	306	中間體3a (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 1,2,3,4- 四 氫 異 喹 啉		方法 C：MS-ESI：293.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.24 (brs, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (dd, $J = 4.6, 1.6$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.20 (s, 4H), 7.02 (dd, $J = 8.0, 4.6$ Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.74 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H)。
76	307	中間體3a (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 3-苯基六氫吡啶		方法 K：MS-ESI：321.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.21 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 (dd, $J = 4.6, 1.7$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 2.5$

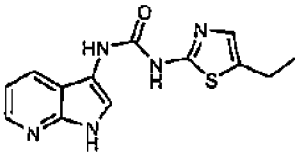
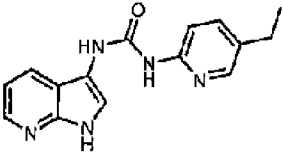
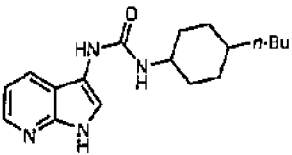
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
				Hz, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 4H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 7.01 (dd, $J = 7.9, 4.6$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 2.95 - 2.79 (m, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 1.96 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.81 - 1.54 (m, 3H)。
77	308	中間體3a (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 4-苯基六氫吡啶		方法 K：MS-ESI：321.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.21 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 4H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 7.02 (dd, $J = 7.9, 4.6$ Hz, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 2H)。
78	132	中間體3a (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 4-丁基六氫吡啶		方法 L：MS-ESI：301.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.19 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 4.8, 2.4$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.0$ Hz,

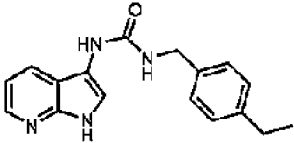
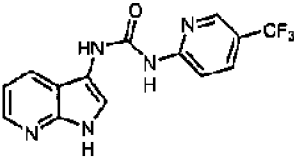
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
				1H), 7.42 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 4.15 (dd, $J = 13.2, 3.4$ Hz, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 1.46 - 1.20 (m, 7H), 1.14 - 0.99 (m, 2H), 0.94 - 0.85 (m, 3H)。
79	133	中間體3a (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 3-苯基環丁-1-胺		方法 K：MS-ESI：307.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.21 - 11.15 (m, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 2H), 7.89 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 4H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 6.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.25 - 4.10 (m, 1H), 3.17 - 3.06 (m, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 2H)。
80	134	中間體3a (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 2,3-二氫-1H-茚-1-胺		方法 L：MS-ESI：293.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.19 (s, 1H), 8.27 - 8.17 (m, 2H), 7.88 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H),

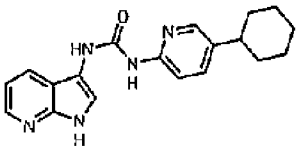
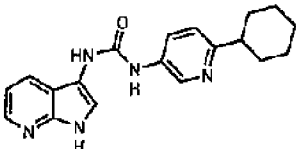
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
				7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 3H), 7.05 (dd, $J = 7.9, 4.6$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.21 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.94 (ddd, $J = 15.8, 8.7, 3.6$ Hz, 1H), 2.82 (dt, $J = 15.9, 8.2$ Hz, 1H), 2.45 (ddd, $J = 11.6, 7.9, 3.8$ Hz, 1H), 1.80 (dq, $J = 12.5, 8.4$ Hz, 1H)。
81	135	中間體3a (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 1,2,3,4-四氫萘-1-胺		方法 L：MS-ESI：307.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.19 (s, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 2H), 7.85 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.92 - 4.84 (m, 1H), 2.84 - 2.67 (m, 2H), 1.98 - 1.74 (h, $J = 4.9$ Hz, 4H)。
82	136	中間體3a (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 1,2,3,4-四氫萘-2-胺鹽酸鹽		方法 K：MS-ESI：307.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (dd, $J = 4.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.88 - 7.81

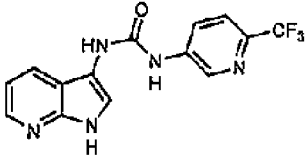
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
				(m, 1H), 7.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 4H), 7.03 (dd, $J = 7.9, 4.6$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.02 - 3.98 (m, 1H), 3.05 (dd, $J = 16.4, 5.1$ Hz, 1H), 2.89 - 2.81 (m, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.79 - 1.71 (m, 1H) °。
83	150	中間體3a (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 3-(三氟甲基)苯胺		方法 M：MS-ESI：321.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8.24 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H) °。
84	160	中間體3a (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 二環[3.2.1]辛-3-胺鹽酸鹽		方法 L：MS-ESI：285.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.72 - 1.65 (m, 2H), 1.58 - 1.42 (m, 4H), 1.33 - 1.19 (m, 2H), 1.12 - 1.02 (m, 2H) °。

實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
85	166	中間體3a (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 4-苯基環己-1-胺		方法 K：MS-ESI：335.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.14 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.23 - 8.15 (m, 2H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 4H), 7.24 - 7.13 (m, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 5.93 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 1H), 2.55 - 2.49 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 2H), 1.38 - 1.26 (m, 2H)。
86	167	中間體3a (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 3-丁基六氫吡啶		方法 N：MS-ESI：301.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.18 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.51 - 2.43 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.68 - 1.59 (m, 1H), 1.46 - 1.05 (m, 9H),

實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
				0.93 - 0.85 (m, 3H) °
87	168	中間體3a (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 5-乙基噻唑-2-胺		方法 A：MS-ESI：288.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.39 (s, 1H), 10.27 (brs, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.24 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 2H), 2.72 (qd, <i>J</i> = 7.5, 1.2 Hz, 2H), 1.22 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H) °
88	169	中間體3a (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 5-乙基吡啶-2-胺		方法 A：MS-ESI：282.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.36 - 11.31 (m, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.25 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.6 Hz, 1H), 2.57 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.19 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H) °
89	170	中間體3a (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基		方法 E：MS-ESI：315.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz,

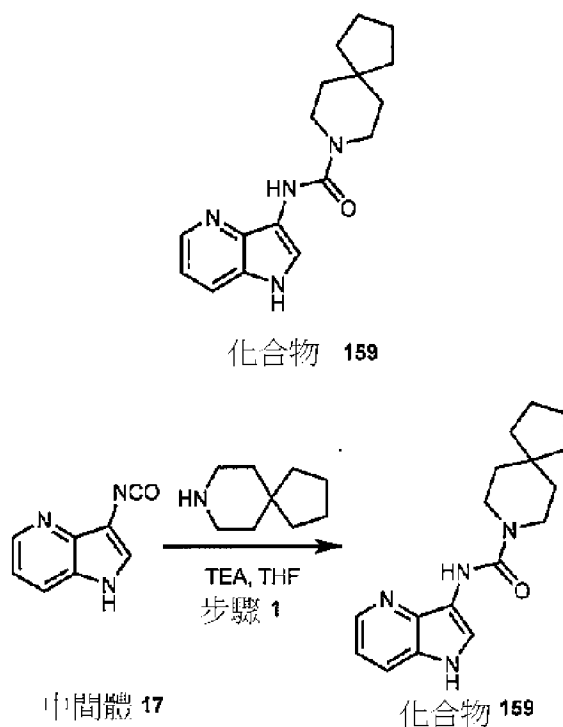
實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
		疊氮化物)； 4-丁基環己-1-胺		DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.11 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 2H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.17 - 5.81 (m, 1H), 3.44 - 3.33 (m, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.65 - 1.45 (m, 2H), 1.34 - 1.07 (m, 9H), 1.02 - .83 (m, 4H)。
90	171	中間體3a (1H-吡咯并[2,3- b]吡啶-3-羰基 疊氮化物)； (4-乙基苯基)甲 胺		方法 E：MS-ESI：295.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.20 - 11.15 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 6.46 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 4.27 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.58 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.17 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)。
91	265	中間體3a (1H-吡咯并[2,3- b]吡啶-3-羰基 疊氮化物)；		方法 A：MS-ESI：322.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.44 - 11.39 (m, 1H),

實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
		5-(三氟甲基)吡啶-2-胺		10.15 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.78 - 8.72 (m, 1H), 8.26 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.9, 4.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1H)。 FNMNR (400 MHz, DMSO- d_6) δ - 60.01, - 60.05
92	264	中間體3a (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 5-環己基吡啶-2-胺		方法A：MS-ESI：336.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.37 - 11.32 (m, 1H), 10.75 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.28 - 8.21 (m, 2H), 7.97 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1H), 2.51 - 2.47 (m, 1H), 1.84 - 1.66 (m, 5H), 1.49 - 1.16 (m, 5H)。
93	263	中間體3a (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 6-環己基吡啶-3-胺		方法L：MS-ESI：336.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.29 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 8.49 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H),

實例編號	化合物編號	起始材料	最終產物	LCMS及NMR數據
				8.21 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1H), 2.65 - 2.53 (m, 1H), 1.87 - 1.65 (m, 5H), 1.55 - 1.08 (m, 5H)。
94	257	中間體3a (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基疊氮化物)； 6-(三氟甲基)吡啶-3-胺		方法 L：MS-ESI：322.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.40 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.29 - 8.21 (m, 2H), 7.96 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1H)。 FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ - 65.36

【0179】

實例95：化合物159之合成



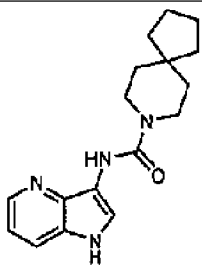
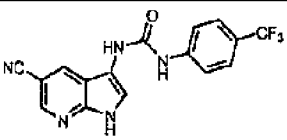
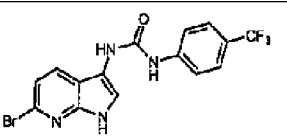
將3-異氰酸基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(100.0 mg, 0.6 mmol, 1.0 equiv)溶解於THF (10 mL)中。添加TEA (127.2 mg, 1.3 mmol, 2.0 equiv)及氮雜螺癸烷(87.5 mg, 0.6 mmol, 1.0 equiv)，且在室溫下攪拌30 min。然後藉由添加水使反應淬滅。用3×30 mL DCM萃取所得溶液。將有機層合併且在真空下濃縮。藉由方法P純化粗產物。分離出呈白色固體之N-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲醯胺(25.0 mg, 13.3%)。

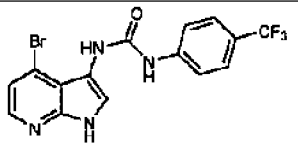
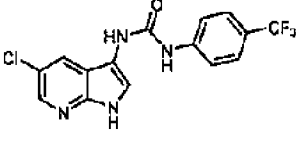
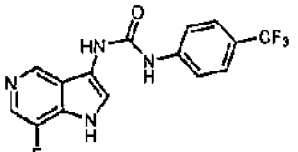
LCMS：方法A，MS-ESI，299.2 [M+H⁺]。

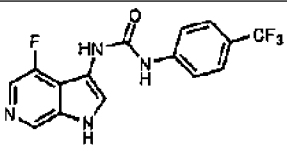
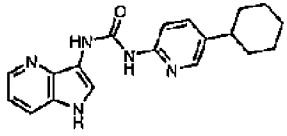
¹HNMR：(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.29 (dd, *J* = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.11 (dd, *J* = 8.2, 4.5 Hz, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 4H), 1.67 - 1.55 (m, 4H), 1.48 - 1.38 (m, 8H)。

【0180】

藉由此方法製備之類似物

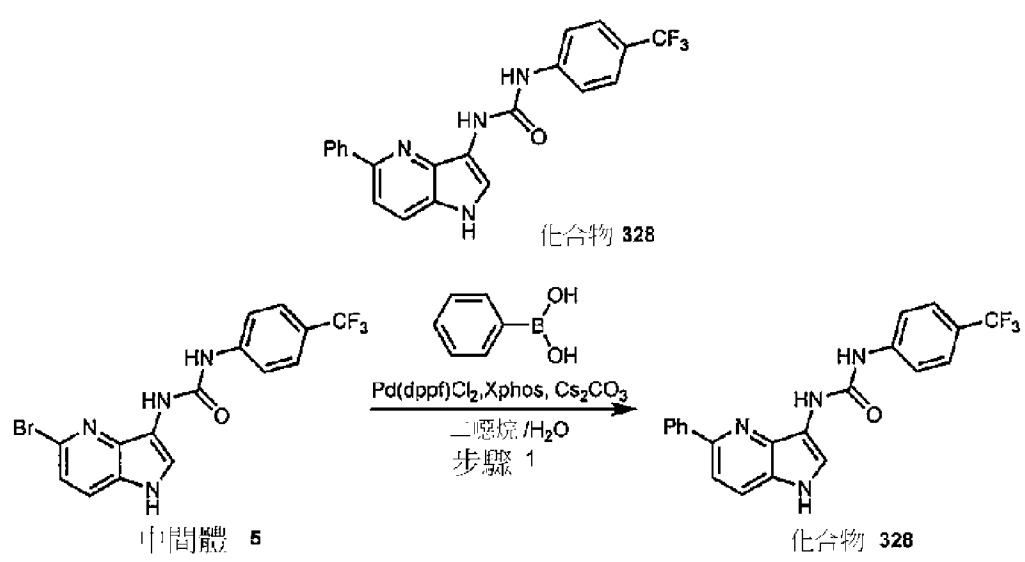
實例編號	化合物編號	起始材料	最終化合物	LCMS及NMR數據
96	159	中間體17 (3- 異 氰 酸 基 - 1H-吡咯并[3,2- b]吡啶)； 8-氮雜螺[4.5]癸 烷		方法 A：MS-ESI：299.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.29 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.5 Hz, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 4H), 1.67 - 1.55 (m, 4H), 1.48 - 1.38 (m, 8H)。
97	151	中間體6a (3- 胺 基 -1H- 吡 咯并[2,3-b]吡啶 -5- 甲 腈 鹽 酸 鹽)； 1- 異 氰 酸 基 -4- (三氟甲基)苯		方法 N：MS-ESI：346.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.12 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 3H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H)。
98	266	中間體35 (6- 溴 -1H- 吡 咯 并 [2,3-b] 吡 啶 - 3-胺)； 1- 異 氰 酸 基 -4- (三氟甲基)苯		方法 L：MS-ESI：399.0 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.66 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H)。 FNMR：(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ - 59.99

實例編號	化合物編號	起始材料	最終化合物	LCMS及NMR數據
99	278	中間體6c (4- 溴 -1H- 吡 咯 并 [2,3-b] 吡 啶 -3-胺) ; 1- 異 氰 酸 基 -4-(三 氟 甲 基) 苯		方法 C : MS-ESI : 399.0 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.96 - 11.91 (m, 1H), 9.40 (br s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 3H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H) °
100	283	中間體6b (5- 氯 -1H- 吡 咯 并 [2,3-b] 吡 啶 -3-胺) ; 1- 異 氰 酸 基 -4-(三 氟 甲 基) 苯		方法 A : MS-ESI : 355.7 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.66 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.65 - 7.61 (m, 3H) ° FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ - 58.98
101	165	中間體6 (7- 氟 -1H- 吡 咯 并 [3,2-c] 吡 啶 -3-胺鹽 酸 鹽) ; 1- 異 氰 酸 基 -4-(三 氟 甲 基) 苯		方法 C : MS-ESI : 339.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.89 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.58 (m, 5H) °

實例編號	化合物編號	起始材料	最終化合物	LCMS及NMR數據
102	164	中間體6d (4- 氟 -1H- 吡咯并[2,3-c]吡啶-3-胺)； 1- 異 氰 酸 基 -4-(三氟甲基)苯		方法 L：MS-ESI：339.1 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.70 (br s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69-7.55 (m, 4H)。
103	326	中間體17 (3- 異 氰 酸 基 -1H-吡咯并[3,2-b]吡啶)； 中間體30 (5-環己基吡啶-2-胺)		方法 L：MS-ESI：336.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.95 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.57 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 8.35 (dt, <i>J</i> = 11.2, 5.4 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 1H), 7.75 (dt, <i>J</i> = 15.9, 8.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.17 (ddd, <i>J</i> = 14.6, 8.5, 4.6 Hz, 1H), 2.65 - 2.51 (m, 1H), 2.10 - 1.65 (m, 5H), 1.51 - 1.71 (m, 5H)。

【0181】

實例158：化合物328之合成



使用如針對**方案11**所闡述之方法來合成。藉由方法**P**純化粗產物。此產生26 mg (26.2%)呈灰白色固體之1-(5-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲。

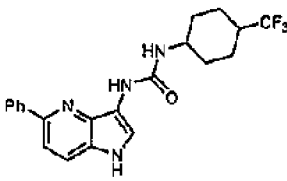
LCMS：方法**L**，MS-ESI，397.1 [M+H⁺]。

¹HNMR：(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.98 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 2H), 7.91 - 7.78 (m, 2H), 7.78 - 7.59 (m, 5H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H)。

【0182】

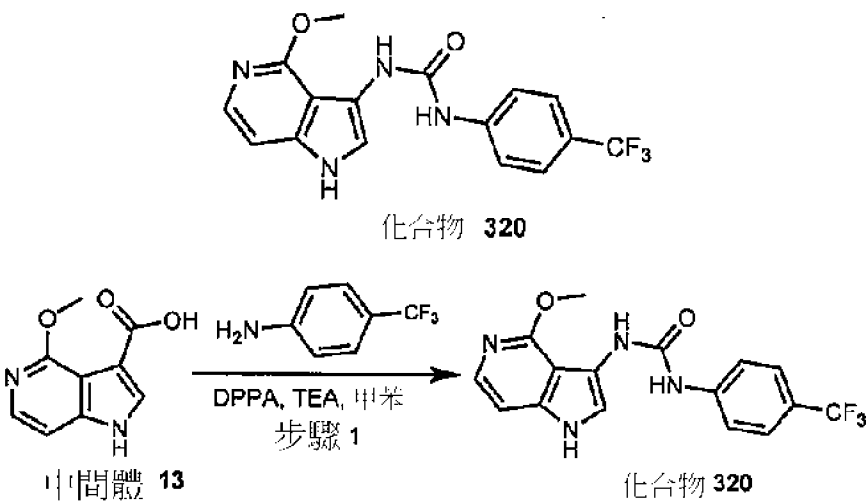
藉由此方法製備之類似物

實例	化合物編號	起始材料	最終化合物	LCMS及NMR數據
159	328	中間體 4a (1-(5-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲)； 苯基硼酸		方法 L ：MS-ESI：397.1 [M+H ⁺] ¹HNMR ：(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.98 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 2H), 7.91 - 7.78 (m, 2H), 7.78 - 7.59 (m, 5H), 7.50 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H)

				(m, 5H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.2 Hz, 1H)。
160	335	中間體20 (1-(5- 溴 -1H- 吡咯并[3,2-b]吡啶-3- 基)-3-(4-(三 氟 甲 基) 環 己 基) 脲) ； 苯基 脲 酸		方法 A ： MS-ESI ： 403.2 [M+H ⁺] ¹ HNMR ： (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ10.81 (s, 1H), 8.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 3H), 7.52-7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 6.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.94-3.92 (m, 1H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 1.78 - 1.71 (m, 4H), 1.63 - 1.50 (m, 4H)。

【0183】

實例161：化合物320之合成



在氮下向於密封管中之4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]Py-3-甲酸(80.0 mg, 0.4 mmol, 1.0 equiv)於甲苯(5.0 mL)中之攪拌溶液添加TEA (126.0 mg, 1.2 mmol, 3.0 equiv)及4-(三氟甲基)苯胺(80.0 mg, 0.5 mmol, 1.2

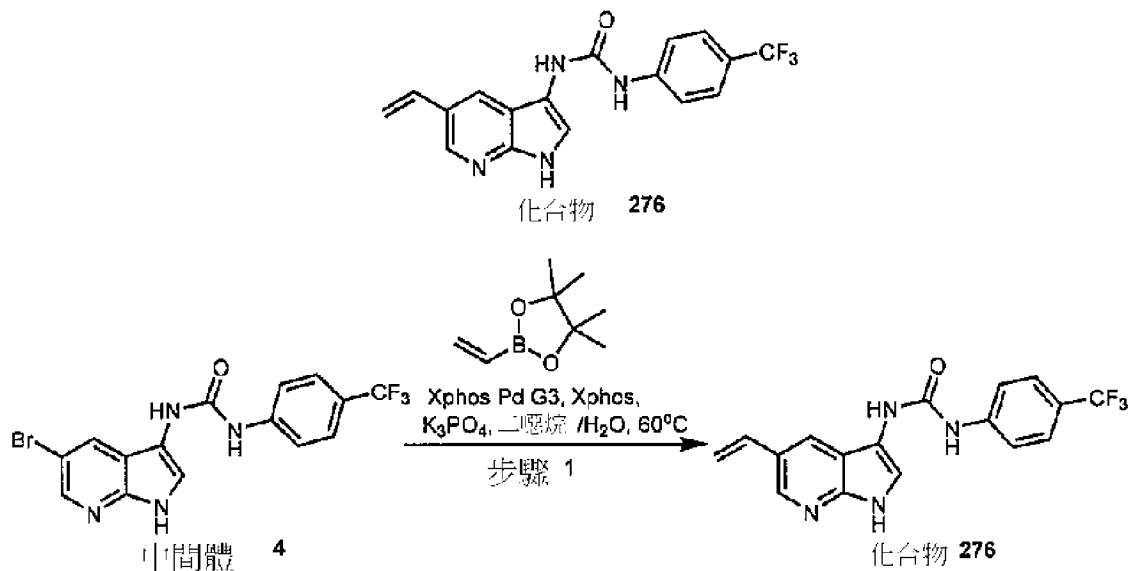
equiv)。將DPPA (149.0 mg, 0.5 mmol, 1.3 equiv)在室溫下逐滴至混合物。將所得溶液在95℃下攪拌4小時。利用水(20.0 mL)使反應淬滅。用3×20 mL EtOAc萃取所得溶液，且將有機層合併並經無水硫酸鈉乾燥。將所得混合物在真空下濃縮。藉由方法R純化粗產物。此產生42.1 mg (28.9%)呈灰白色固體之1-(4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲。

LCMS：方法L，MS-ESI，351.1 [M+H⁺]。

¹HNMR：(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.4 (s, 1H), 9.36 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.94 (s, 3H)。

【0184】

實例162：化合物276之合成



將3-[5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-1-[4-(三氟甲基)苯基]脲(300.0 mg, 0.8 mmol, 1.0 equiv)溶解於二噁烷(50.0 mL)中。在N₂下添加H₂O (10.0 mL)、2-乙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(173.7

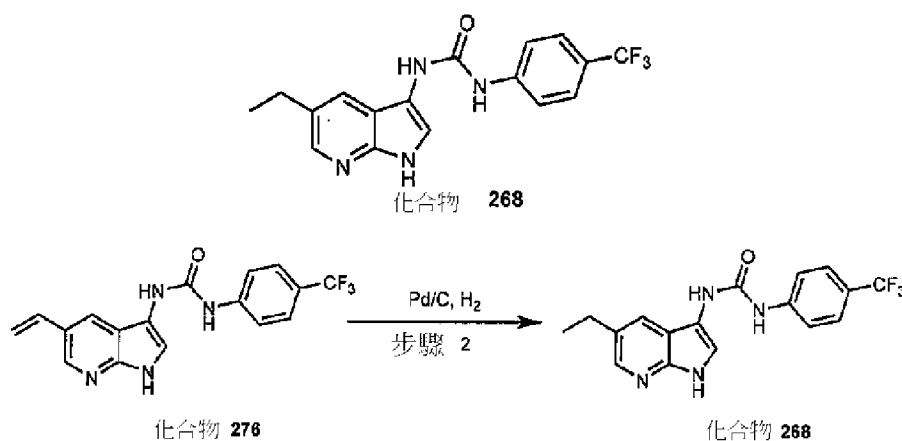
mg, 1.1 mmol, 1.5 equiv)、XPhos Pd G3 (30.0 mg, 0.04 mmol, 0.05 equiv)、XPhos (30.0 mg, 0.06 mmol, 0.08 equiv)及K₃PO₄ (319.1 mg, 1.5 mmol, 2.0 equiv), 且在80°C下攪拌2小時。將所得溶液在真空下濃縮且施加至利用EtOAc作為溶析液之矽膠管柱上。藉由方法Q純化粗產物。此產生10 mg (3.9%)呈白色固體之3-[5-乙基-1H-吡咯并 [2, 3-b]吡啶-3-基]-1-[4-(三氟甲基)苯基]脲。

LCMS : 方法G, MS-ESI, 347.1 [M+H⁺]。

¹H NMR : (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.40 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 17.7, 11.1 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 17.7, 1.0 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J* = 11.0, 1.0 Hz, 1H)。

【0185】

實例163：化合物268之合成



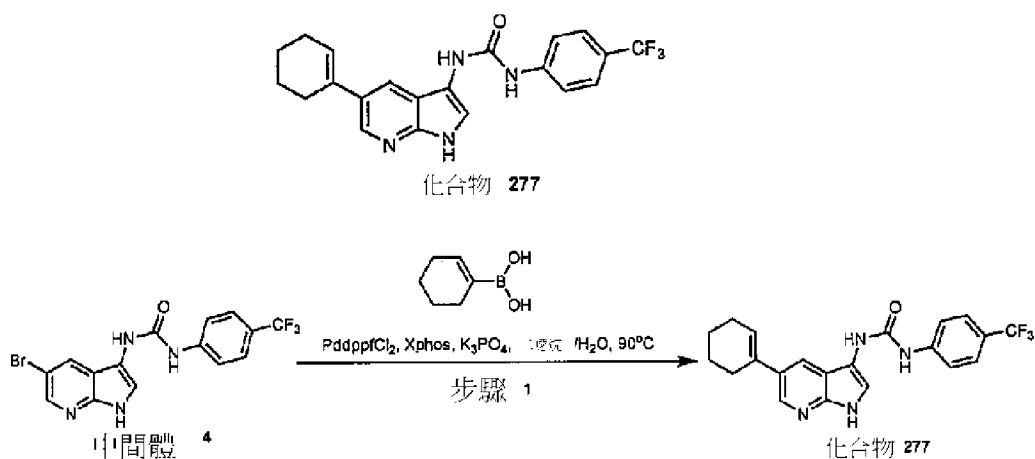
使用如針對**方案28**所闡述之方法來合成。藉由方法Q純化粗產物。此產生10 mg (6.6%)呈白色固體之3-[5-乙基-1H-吡咯并 [2, 3-b]吡啶-3-基]-1-[4-(三氟甲基)苯基]脲。

LCMS：方法D，MS-ESI，349.1 [M+H⁺]。

¹HNMR：(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.73 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

【0186】

實例164：化合物277之合成



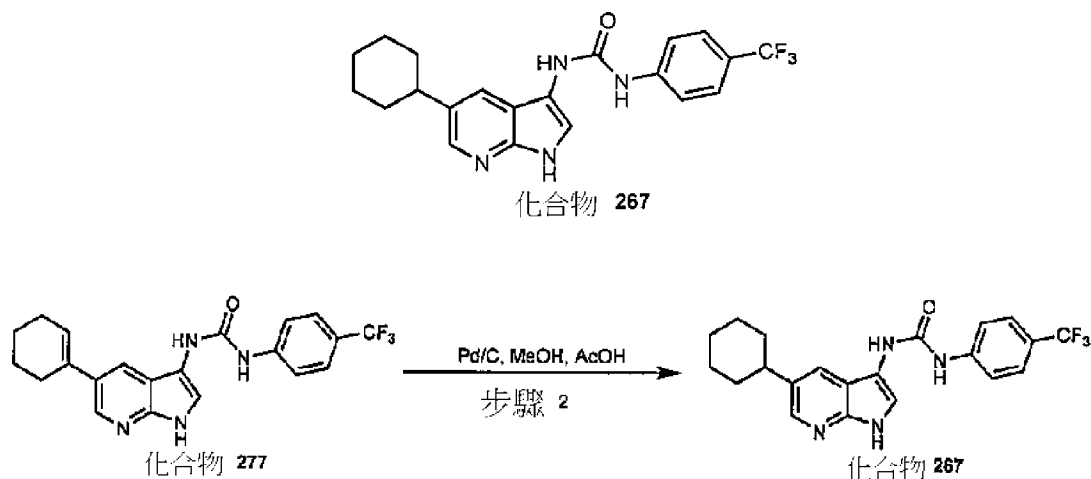
使用如針對實例162所闡述之方法來合成。此產生460 mg (76.5%)呈灰白色粗製固體之3-[5-(環己-1-烯-1-基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-3-基]-1-[4-(三氟甲基)苯基]脲。

LCMS：方法G，MS-ESI，401.2 [M+H⁺]。

¹HNMR：(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.26 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.18 - 6.11 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.25 - 2.18 (m, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.70 - 1.61 (m, 2H)。

【0187】

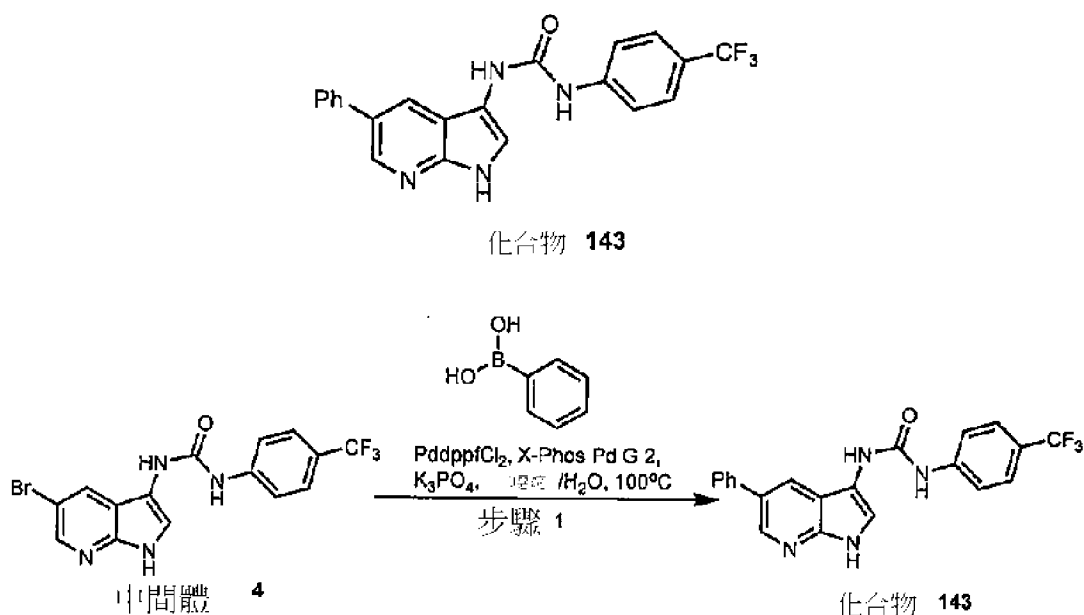
實例165：化合物267之合成



使用如實例163中所闡述之方法來合成。藉由方法P純化粗產物。此產生62 mg (30.9%)呈灰白色固體之3-[5-環己基-1H-吡咯并 [2, 3-b]吡啶-3-基]-1-[4-(三氟甲基)苯基]脲。LCMS：方法D，MS-ESI，403.2 [M+H⁺]。¹HNMR：(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.21 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 1.91 - 1.69 (m, 5H), 1.55 - 1.21 (m, 5H)。¹⁹FNMR：(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 59.95。

【0188】

實例166：化合物143之合成



使用如針對**方案11**所闡述之方法來合成。藉由方法**P**純化粗產物。分離出呈灰白色固體之1-(5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲(30 mg, 21%)。

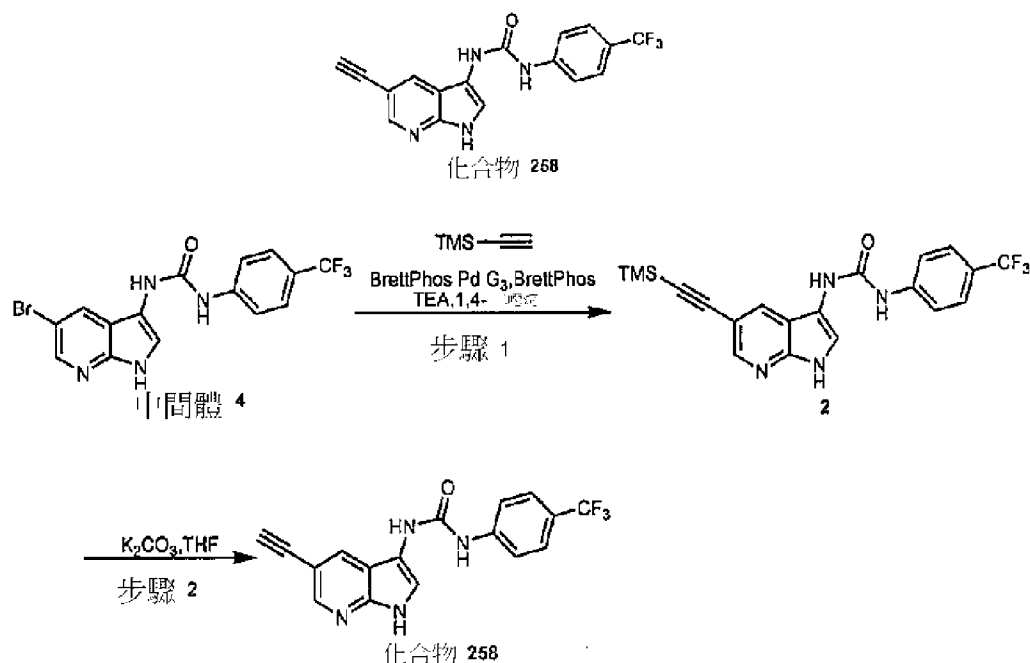
LCMS：方法**G**，MS-ESI，397.1 [M+H⁺]。

¹H NMR：(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 4H), 7.67 - 7.60 (m, 3H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H)。

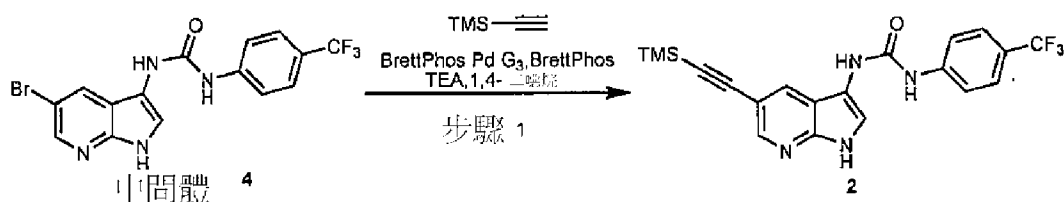
¹⁹F NMR：(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 59.93, - 59.97

【0189】

實例167：化合物**258**之合成



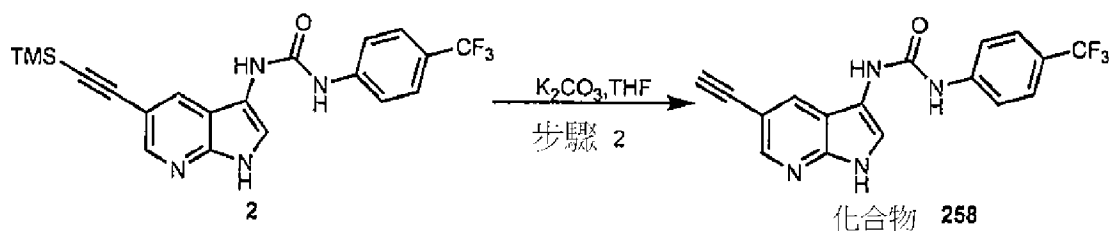
1.1-(4-(三氟甲基)苯基)-3-(5-((三甲基矽基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲之合成



將3-[5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-1-[4-(三氟甲基)苯基]脲 (200.0 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv)溶解於1,4-二噁烷(10.0 mL)中。添加三甲基矽基乙炔(59.1 mg, 0.6 mmol, 1.2 equiv)、BrettPhos (26.9 mg, 0.05 mmol, 0.1 equiv)、BrettPhos Pd G3 (45.4 mg, 0.05 mmol, 0.1 equiv)及 TEA (101.4 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv)，且將反應混合物在90℃下攪拌16小時。過濾出固體且施加至利用EtOAc/PE (1:1)作為溶析液之矽膠管柱上。此產生110 mg (52.7%)呈黃色固體之1-[4-(三氟甲基)苯基]-3-[5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]脲。

LCMS：方法A，MS-ESI，417.1 [M+H⁺]。

2. 1-(5-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲之合成



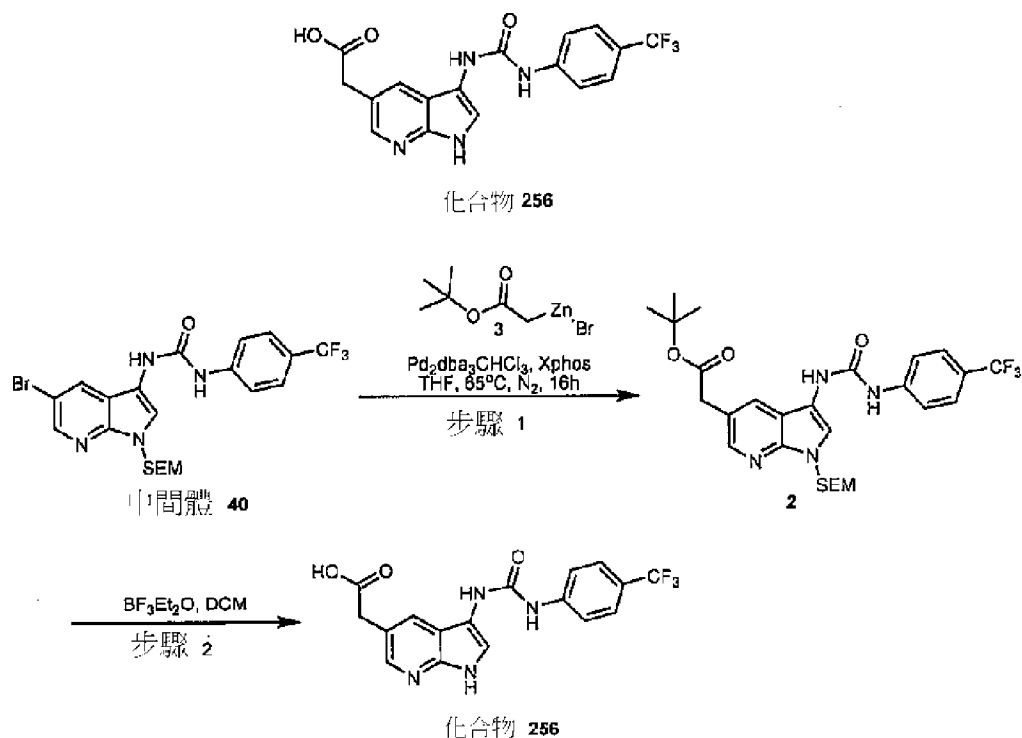
將1-[4-(三氟甲基)苯基]-3-[5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]脲(150.0 mg, 0.4 mmol, 1.0 equiv)溶解於THF (5 mL)中。添加 K_2CO_3 (149.3 mg, 1.2 mmol, 3.0 equiv)，且在室溫下攪拌4小時。使所得混合物冷卻至室溫並在真空下濃縮，且然後施加至利用EtOAc/PE (1:1)作為溶析液之矽膠管柱上。藉由方法P純化粗產物。此產生22 mg (17.8%)呈灰白色固體之3-[5-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-1-[4-(三氟甲基)苯基]脲。

LCMS：方法A，MS-ESI，345.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

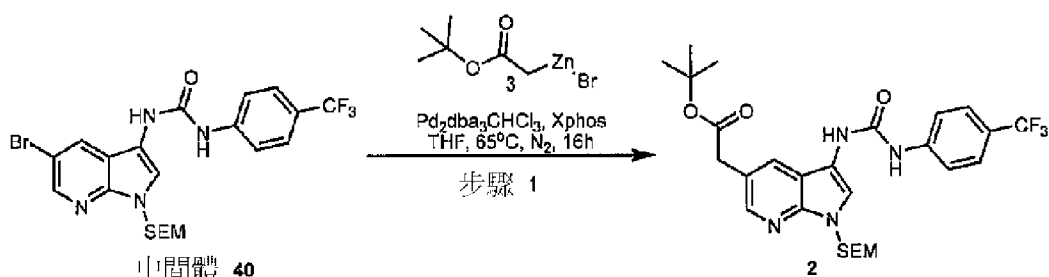
^1H NMR：(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.67 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 3H), 4.19 (s, 1H). **^{19}F NMR：**(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ - 59.98

【0190】

實例168：化合物256之合成



1.2-(3-(3-(4-(三氟甲基)苯基)脲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙酸第三丁基酯之合成

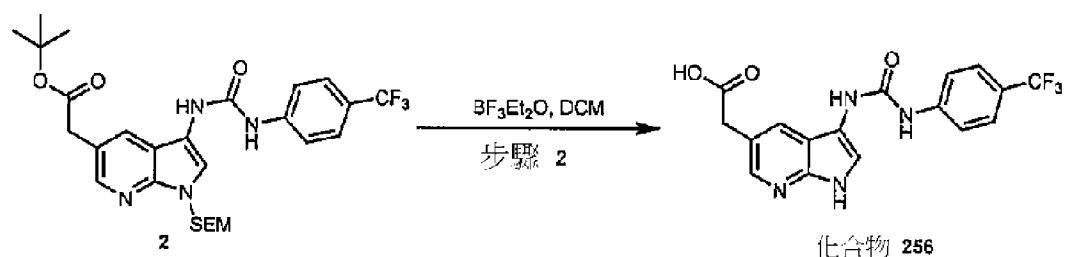


將1-(5-溴-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲(800.0 mg, 1.5 mmol, 1.0 equiv)溶解於THF (10.0 mL)中。添加Pd₂(dba)₃CH₃Cl (145.0 mg, 0.15 mmol, 0.1 equiv)、XPhos (71.6 mg, 0.15 mmol, 0.1 equiv)及(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)溴化鋅(II) (1.9 g, 7.5 mmol, 5.0 equiv)，且在N₂氣氛下在65°C下攪拌16小時。然後藉由添加20 mL水使反應淬滅且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。使合併之層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮，施加至利用

EtOAc/PE (1:4)作為溶析液之矽膠管柱上。此產生500.0 mg (59.1%)呈黃色固體之2-(3-(3-(4-(三氟甲基)苯基)脲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙酸第三丁基酯。

LCMS：方法C，MS-ESI，565.2 [M+H⁺]。

2.2-(3-(3-(4-(三氟甲基)苯基)脲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙酸之合成



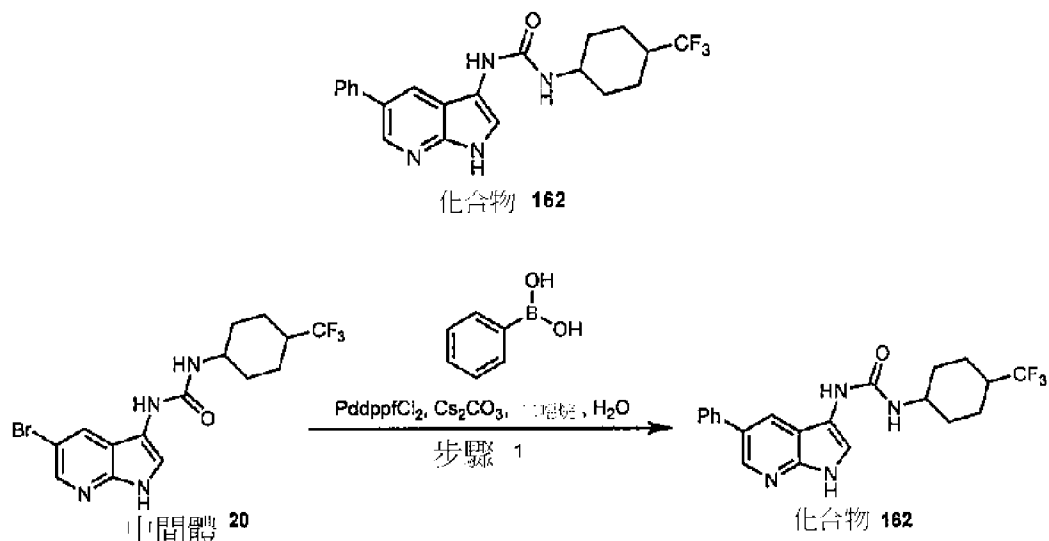
將2-[3-([4-(三氟甲基)Ph]胺甲醯基)胺基)-1-[[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]乙酸第三丁基酯(50.0 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv)溶解於DCM (4.00 mL)中。在0℃下逐滴添加三氟化硼合乙醚(25.1 mg, 0.2 mmol, 2.0 equiv)，且在室溫下攪拌90 min。利用兩滴冰水使混合物淬滅且在真空下濃縮。藉由方法Q純化所得殘餘物。分離出呈白色固體之[3-([4-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基)胺基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]乙酸(7.0 mg, 20.9%)。

LCMS：方法O，MS-ESI，379.1 [M+H⁺]。

¹HNMR：(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.32 (brs, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 - 7.69 (m, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 3H), 3.57 (s, 2H)。

¹⁹FNMR：(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 59.72

實例171：化合物162之合成



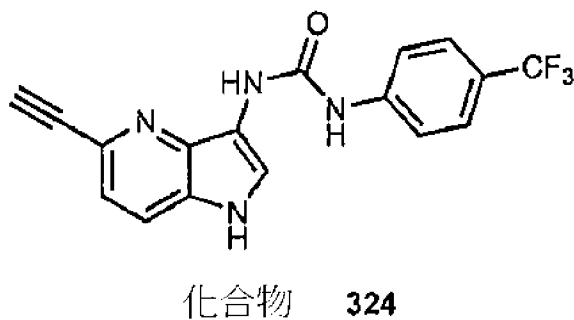
使用如針對**方案28**所闡述之方法來合成。藉由方法**Q**進一步純化粗產物。此產生6.5 mg(6.6%)呈黃色固體之3-[5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-1-[4-(三氟甲基)環己基]脲。

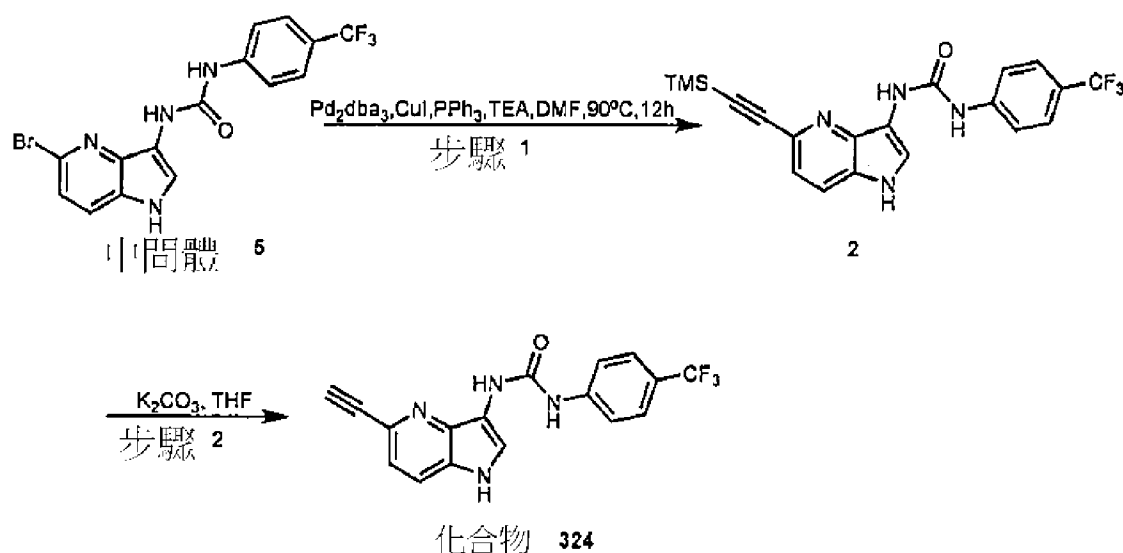
LCMS：方法**L**，**MS-ESI**，403.2 $[M+H^+]$ 。

^1H NMR：(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.24 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 3H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 6.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 4H), 1.66 - 1.45 (m, 4H)。

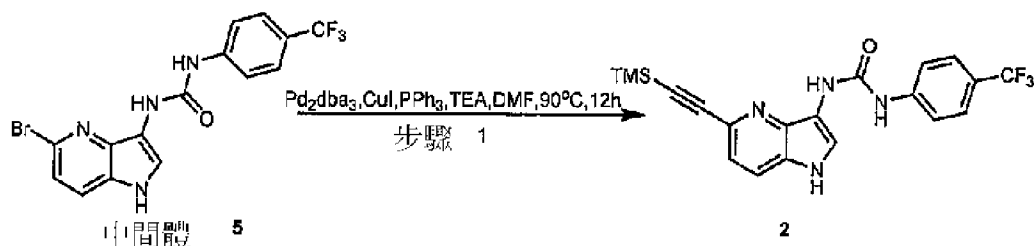
【0191】

實例172：化合物**324**之合成





1.1-(4-(三氟甲基)苯基)-3-(5-((三甲基矽基)乙炔基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲之合成

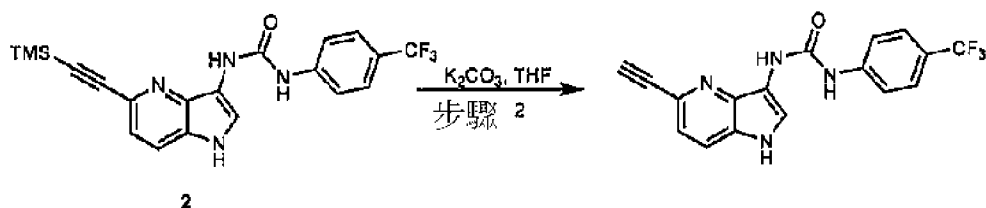


在N₂下將3-[5-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-1-[4-(三氟甲基)苯基]脲(200.0 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv)溶解於DMF (5.0 mL)中。在N₂下添加三甲基矽基乙炔(49.2 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv)、TEA (101.4 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv)、CuI (47.7 mg, 0.3 mmol, 0.5 equiv)、Pd(dba)₂ (28.8 mg, 0.05 mmol, 0.1 equiv)及PPh₃ (13.2 mg, 0.05 mmol, 0.1 equiv)，且在90℃下攪拌12小時。過濾出固體，且將所得混合物在真空下濃縮。藉由急速管柱利用EA/PE (1/3)純化粗產物。此產生100 mg (47.9%)呈淺黃色固體之1-[4-(三氟甲基)苯基]-3-[5-[2-(三甲基矽基)乙炔基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]脲。

LCMS：方法C，MS-ESI，417.1 [M+H⁺]。

2.1-(5-乙炔基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲之合成

脲之合成



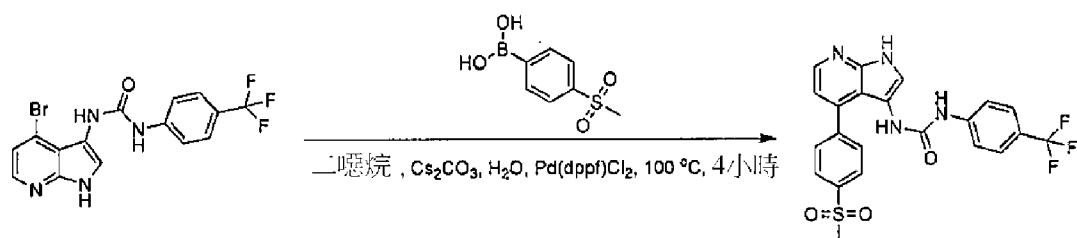
使用如實例167中之方法來合成。藉由方法P純化粗產物。此產生5.5 mg (7.6%)呈灰白色固體之3-[5-乙炔基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-1-[4-(三氟甲基)苯基]脲。

LCMS：方法C，MS-ESI，345.1 $[M+H^+]$ 。

^1H NMR：(300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.14 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 4H), 4.26 (s, 1H)。

【0192】

實例173：化合物240之合成



程序1：將1-(4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲(80 mg, 200 μmol , 1.0 eq)及(4-(甲基磺醯基)苯基)硼酸(300 μmol , 1.5 eq)混合於二噁烷(2 mL)中。然後在 N_2 氣氛下添加 Cs_2CO_3 水溶液(2.0 M, 2.0 eq, 200 μL)及 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.05 eq)。將混合物在 100°C 下攪拌4小時，之後添加水(2 mL)。用EtOAc (5 mL*3)萃取所得混合物。收集有機

層，且利用Speedvac去除溶劑。藉由製備型HPLC純化殘餘物，產生最終化合物。

儀器GILSON 281及Shimadzu LCMS 2010A；管柱名稱Xtimate C18 150*25 mm*5 μm ；移動相MeOH-水(0.225% FA)；開始42 (%)，結束67 (%)；梯度時間12.5 (min)；流速30 (mL/min)；檢測器MS Trigger。

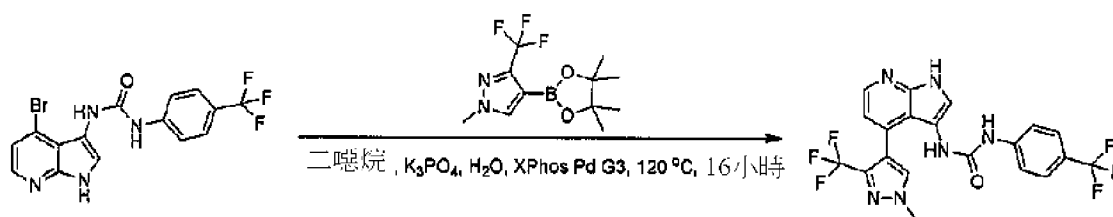
Agilent 1200 HPLC/6100 系列MSD或等效API-ES；梯度：在3.4 min內90% A (於水中之0.04% TFA)及10% B (於乙腈中之0.02% TFA)至0% A及100% B，流速0.8 ml/min；管柱：XBridge C18, 2.1*50 mm, 5 μm 或等效物；溫度：40°C；檢測器：藉由DAD 220 nm。

MS-ESI，475.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.89 (br s, 1 H) 8.78 (br s, 1 H) 8.32 (d, $J=5.02$ Hz, 1 H) 7.81 - 7.90 (m, 2 H) 7.76 (d, $J=8.28$ Hz, 2 H) 7.45 - 7.61 (m, 4 H) 7.34 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 7.08 (d, $J=4.77$ Hz, 1 H) 2.86 (br s, 3 H)

【0193】

實例174：化合物234之合成



程序2：將1-(4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲(80 mg, 200 μmol , 1.0 eq)及1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(300 μmol , 1.5 eq)混合於二噁烷(2 mL)中。然後在 N_2 氣氛下向混合物添加 K_3PO_4 水溶液(2.0 M, 2.0 eq,

200 μ L)及XPhos Pd G3 (0.05 eq)。將混合物在120°C下攪拌16小時，之後添加水(2 mL)。用EtOAc (5 mL*3)萃取所得混合物。收集有機層，且藉由Speedvac去除溶劑。藉由製備型HPLC純化殘餘物，產生最終化合物。

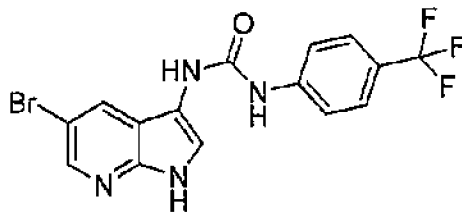
儀器GILSON 281及Shimadzu LCMS 2010A；管柱名稱Xtimate C18 150*25 mm*5 μ m；移動相MeOH-水(0.225% FA)；開始51 (%)，結束72 (%)；梯度時間12.5 (min)；流速30 (mL/min)；檢測器MS Trigger。

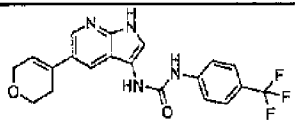
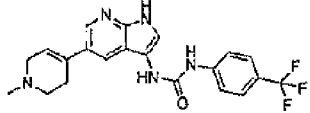
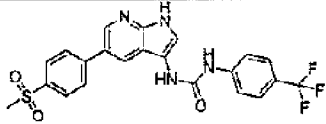
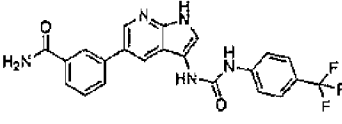
Agilent 1200 HPLC/6100 系列MSD或等效API-ES；梯度：在3.4 min內90% A (於水中之0.04% TFA)及10% B (於乙腈中之0.02% TFA)至0% A及100% B，流速0.8 mL/min；管柱：XBridge C18, 2.1*50 mm, 5 μ m或等效物；溫度：40°C；檢測器：藉由DAD 220 nm；

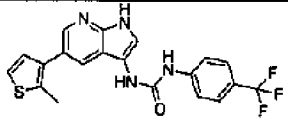
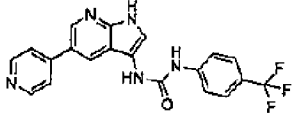
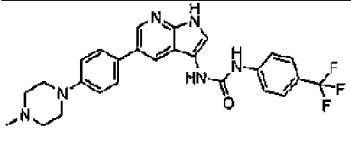
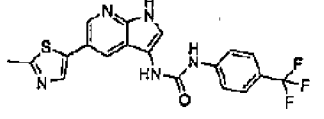
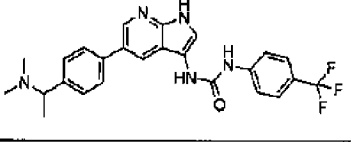
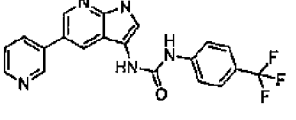
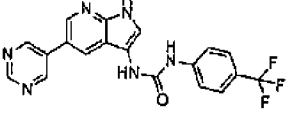
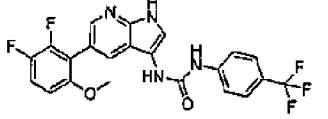
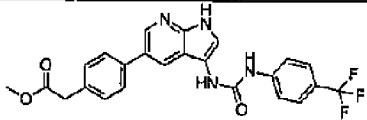
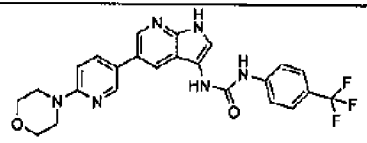
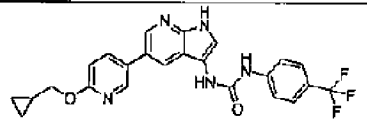
MS-ESI，469.1 [M+H⁺]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.76 (br s, 1 H) 8.99 (br s, 1 H) 8.24 (d, *J*=4.77 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.47 - 7.59 (m, 5 H) 7.34 (br s, 1 H) 6.90 (d, *J*=4.77 Hz, 1 H) 3.76 (s, 3 H)。

藉由上文方法經由將如下中間體與各別酰胺酯偶合來合成以下化合物：

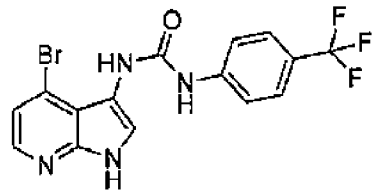


實例編號	化合物編號	最終化合物	觸媒條件	LC-MS, MS-ESI, -- [M+H ⁺].
175	212		程序 1	403
176	213		程序 1	416
177	207		程序 1	475.1
178	243		程序 1	440

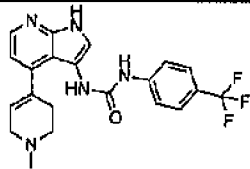
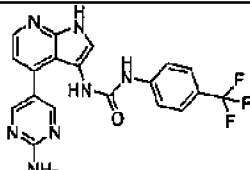
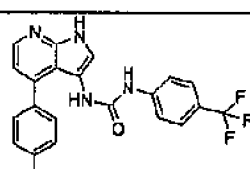
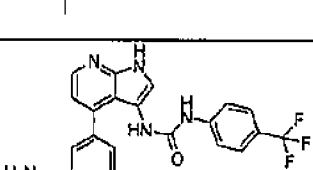
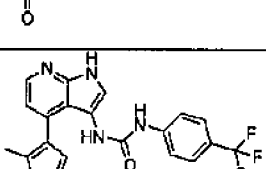
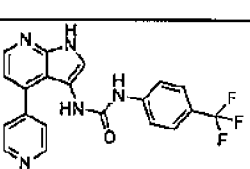
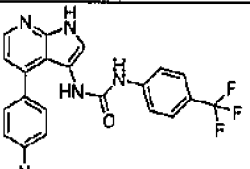
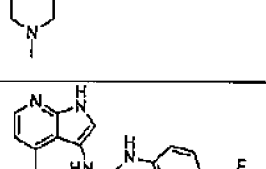
179	200		程序 2	417.1
180	185		程序 1	398.2
181	197		程序 1	495.3
182	242		程序 2	418
183	196		程序 1	468.2
184	210		程序 1	398
185	208		程序 1	399.2
186	214		程序 1	463.1
187	241		程序 1	469
188	188		程序 1	483.2
189	211		程序 1	468.1

190	198		程序 2	469.1
191	193		程序 2	429.1
192	204		程序 1	504.2
193	215		程序 1	455.1
194	209		程序 1	455.1

以下化合物係藉由上文針對如下酰胺之方法來合成



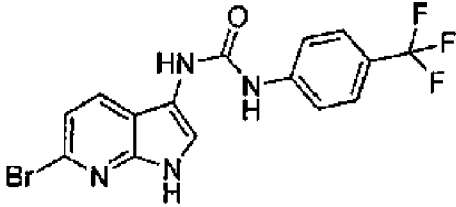
實例編號	化合物 編號	最終化合物	觸媒條件	LC-MS, MS-ESI, -- [M+H ⁺].
195	203		程序 1	403.2

196	195		程序 1	416.1
197	184		程序 1	414.1
173	240		程序 1	475.1
198	239		程序 1	440.2
199	238		程序 2	417.1
200	206		程序 1	398.1
201	187		程序 1	495.2
202	202		程序 1	476.1

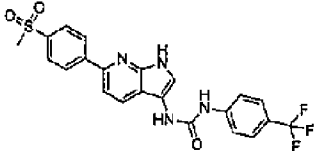
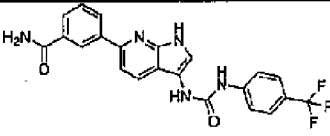
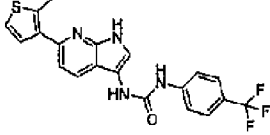
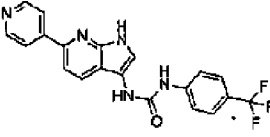
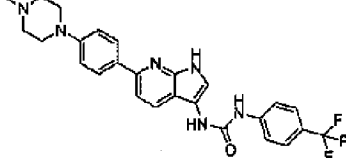
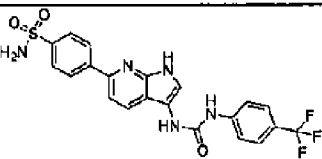
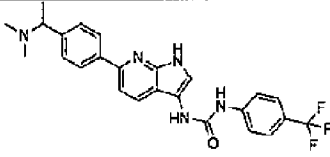
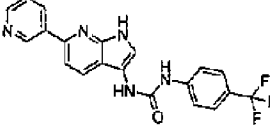
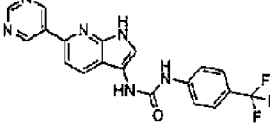
203	237		程序 2	418
204	192		程序 1	468.1
205	189		程序 1	398.1
206	236		程序 1	399
207	201		程序 1	463.2
208	194		程序 1	469.1
209	191		程序 1	483.1
210	235		程序 1	468.2
174	234		程序 2	469.1

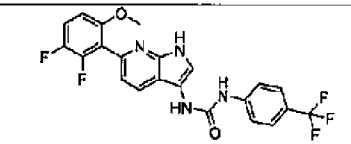
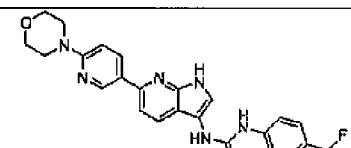
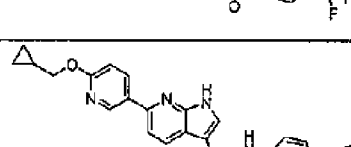
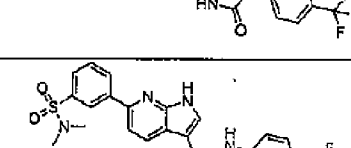
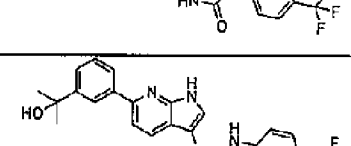
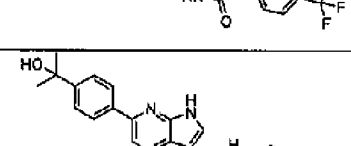
211	186		程序 2	429.2
212	199		程序 1	504.2
213	205		程序 1	455.2
214	190		程序 1	455.1

以下化合物係藉由上文針對如下酰胺之方法來合成

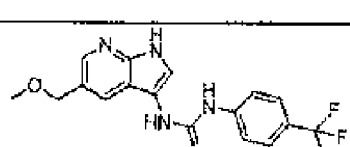
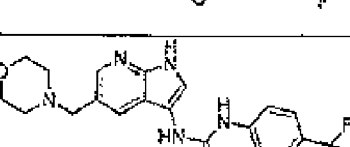


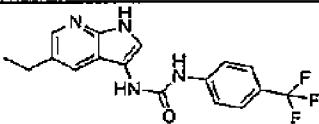
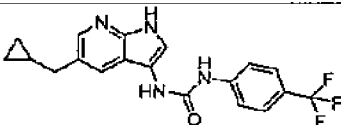
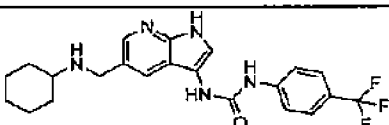
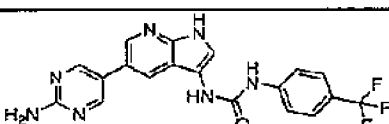
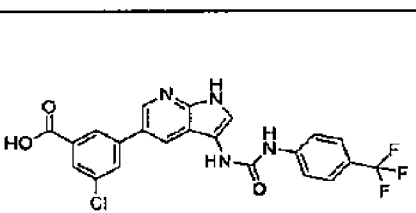
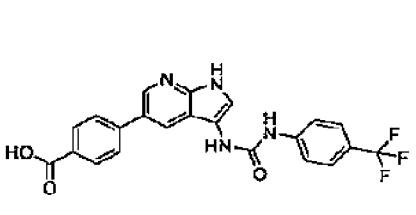
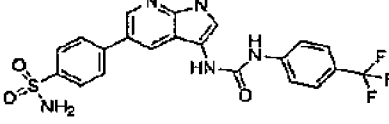
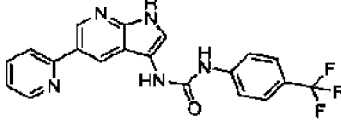
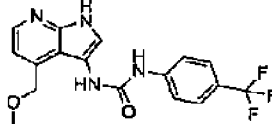
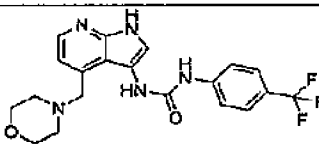
實例編號	化合物編號	最終化合物	觸媒條件	LC-MS, MS-ESI, -- [M+H ⁺].
215	233		程序 1	403

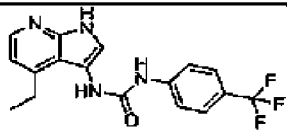
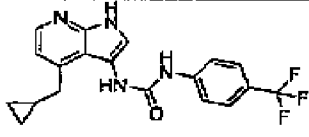
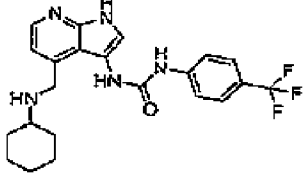
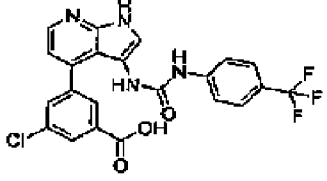
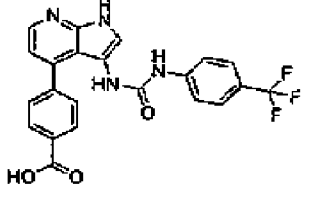
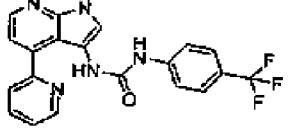
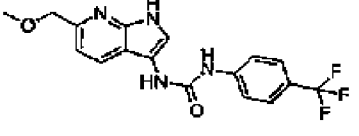
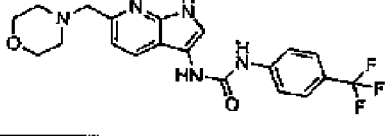
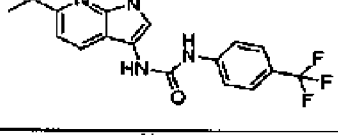
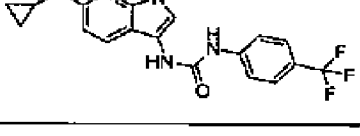
216	232		程序 1	475
217	231		程序 1	440
218	230		程序 2	417
219	229		程序 1	398
220	228		程序 1	495.2
221	227		程序 1	476
222	226		程序 1	468
223	225		程序 1	398
224	224		程序 1	399

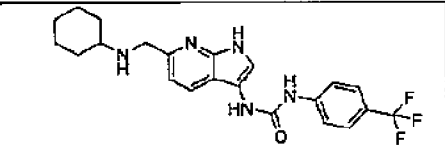
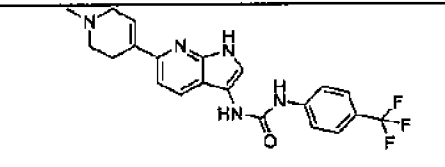
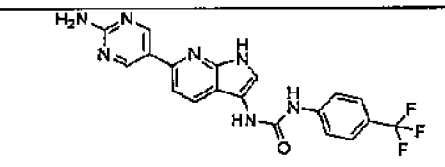
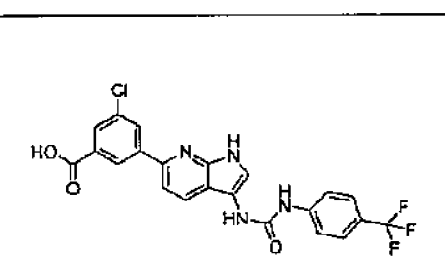
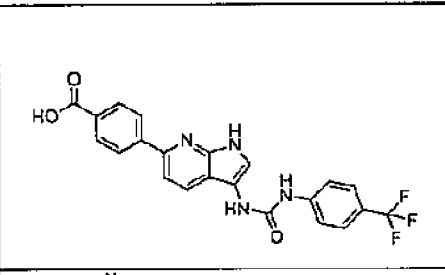
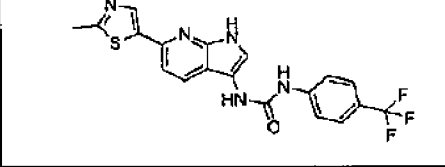
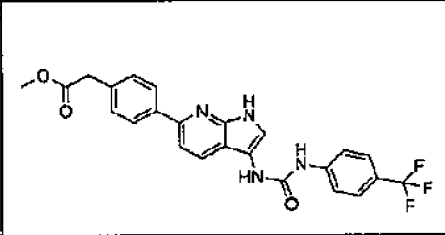
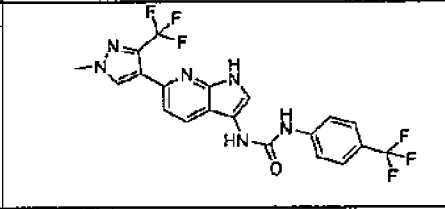
225	223		程序 1	463
226	222		程序 1	483
227	221		程序 1	468.2
228	220		程序 1	504
229	219		程序 1	455
230	218		程序 1	455.2

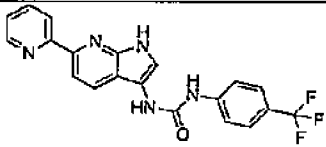
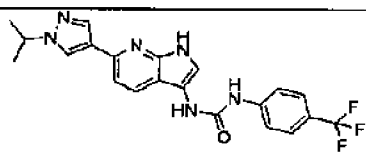
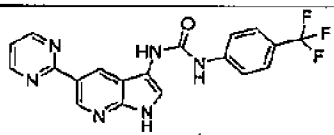
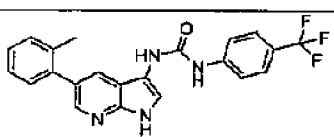
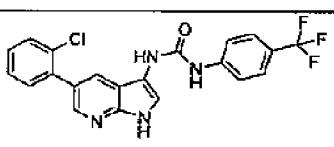
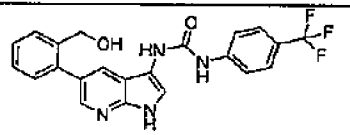
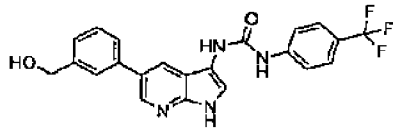
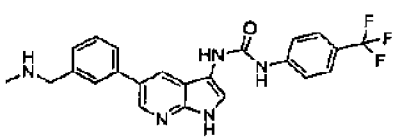
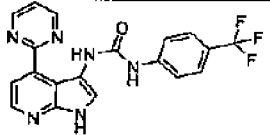
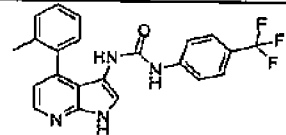
以下化合物係使用與本文中別處所闡述之彼等類似之方法來合成。

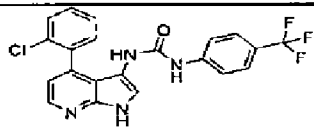
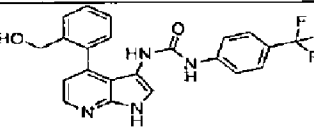
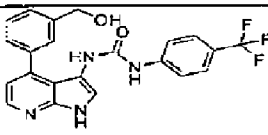
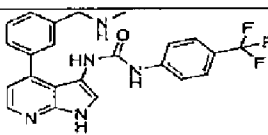
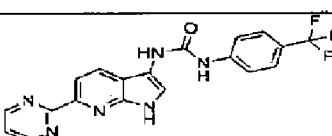
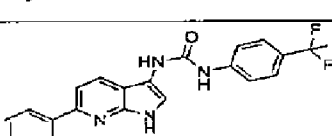
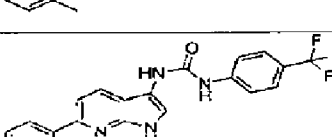
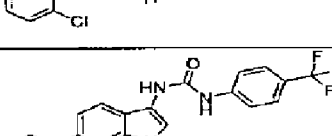
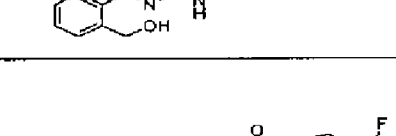
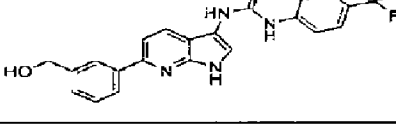
實例編號	化合物編號	最終化合物	觸媒條件
231	338		
232	339		

233	340		
234	341		
235	342		
236	343		程序 1
237	344		
238	345		
239	346		程序 1
240	347		
241	348		
242	349		

243	350		
244	351		
245	352		
246	353		
247	354		
248	355		
249	356		
250	357		
251	358		
252	359		

253	360		
254	361		程序 1
255	362		程序 1
256	363		
257	364		
258	365		
259	366		程序 1
260	367		程序 2

261	368		
262	369		
263	370		
264	371		程序 1
265	372		程序 1
266	373		程序 1
267	374		程序 1
268	375		程序 1
269	376		
270	377		程序 1

271	378		程序 1
272	379		程序 1
273	380		程序 1
274	381		程序 1
275	382		
276	383		
277	384		程序 1
278	385		程序 1
279	386		程序 1
280	387		程序 1

【0194】

生物分析

使用 THP1-Dual™ 細胞 (KO-IFNAR2) 量測本文所闡述化合物對

STING路徑之活化作用。

【0195】 將THP1-Dual™ KO-IFNAR2細胞(自invivogen獲得)維持於RPMI、10% FCS、5 ml P/S、2 mM L-glut、10 mM Hepes及1 mM丙酮酸鈉中。採用Echo，將化合物點樣於空的384孔組織培養板(Greiner 781182)中，使最終濃度為0.0017 - 100 μ M。將細胞依40 μ L/孔、 2×10^6 個細胞/mL平鋪至TC板中。利用STING配體進行活化時，於Optimem培養基中製備2'3'cGAMP (MW 718.38，自Invivogen獲得)。

【0196】 對於每一1×384板製備以下溶液：

- 溶液A：2 mL Optimem，其含有以下刺激物中之一者：
 - 60 uL 10 mM 2'3'cGAMP -> 150 μ M儲備液
- 溶液B：2 mL Optimem，其含有60 μ L 脂染胺(Lipofectamine 2000) ->在室溫下培育5 min

【0197】 將2 mL溶液A與2 mL溶液B混合且在室溫(RT)下培育20 min。將20 uL轉染溶液(A+B)添加在已平鋪細胞的上面，其中最終2'3'cGAMP濃度為15 μ M。然後將分析板立即在340 g下離心1分鐘，之後在37°C、5% CO₂、>98%濕度下培育24 h。然後量測螢光素酶報導基因活性。藉由使用相關技藝已知之標準方法來計算EC₅₀值。

【0198】 螢光素酶報導基因分析：將10 μ L來自分析之上清液轉移至具有平底及方孔之白色384板中。將一小袋QUANTI-Luc™ Plus溶解於25 mL水中。每25 mL QUANTI-Luc™ Plus溶液添加100 μ L QLC穩定劑。然後每孔添加50 μ L QUANTI-Luc™ Plus/QLC溶液。在讀板儀(例如Spectramax I3X (Molecular Devices GF3637001))上量測發光度。

【0199】 然後量測螢光素酶報導基因活性。使用相關技藝已知之標

準方法來計算EC₅₀值。

【0200】 表A顯示化合物在STING報導基因分析中之活性：<0.008 μM = 「+++++」；≥0.008 μM且<0.04 μM = 「++++」；≥0.04 μM且<0.2 μM = 「+++」；≥0.2 μM且<1 μM = 「++」；≥1 μM且<5 μM = 「+」；≥5 μM且< 100 μM = 「+」 μM。

表A.

化合物編號	hSTING：EC ₅₀ (μM)
132	++
133	+
134	> 100.0000
135	+
136	+
137	++
138	+++
139	+++
140	++
141	+
142	++
143	++
144	++
145	+++
146	++
147	++++
148	++
149	+
150	++
151	+++
152	+

化合物編號	hSTING：EC ₅₀ (μM)
153	> 100.0000
154	+
155	> 100.0000
156	+
157	+
158	> 100.0000
159	+
160	+
161	+
162	+
163	+++
164	+
165	+++
166	+++
167	+
168	+
169	+
170	+++
171	+
172	+
173	++++
174	++++
180	+
181	>100.0000
182	>100.0000
183	+
183b	+
184	> 100.0000
185	> 100.0000

化合物編號	hSTING：EC ₅₀ (μM)
186	+
187	> 100.0000
188	+
189	+
190	> 100.0000
191	> 100.0000
192	+
193	+++
194	> 100.0000
195	+
196	+
197	++
198	++
199	> 100.0000
200	> 100.0000
201	> 100.0000
202	> 100.0000
203	+
204	++
205	+
206	+
207	+
208	> 100.0000
209	++
210	++
211	+++
212	++
213	+
214	+

化合物編號	hSTING：EC ₅₀ (μM)
215	++
244	> 100.0000
245	+
246	++
247	++
248	+++
249	+
250	+++
251	+++
252	+
253	> 100.0000
254	> 100.0000
255	+++
256	> 100.0000
257	+
258	+++
259	+++
260	++
261	++++
262	> 5.5025
263	+++
264	+++
265	+++
266	> 100.0000
267	++
268	+++
269	> 100.0000
270	+
271	+++

化合物編號	hSTING：EC ₅₀ (μM)
272	++++
273	+++
274	++++
275	++++
276	+++
277	
278	> 100.0000
279	+
280	++
281	++
282	+++
283	++++
284	++
285	++
286	++
287	++
288	+
289	+
290	> 100.0000
291	++++
292	+++
293	+++
294	+
295	+++
296	++++
297	+++
298	++
299	+
300	+++

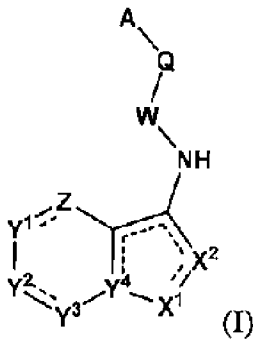
化合物編號	hSTING：EC ₅₀ (μM)
301	+
302	+
303	+
304	+
305	++
306	+
307	+
308	> 75.6049
309	
310	> 61.6464
311	> 100.0000
312	++
313	++
314	++
315	++
316	+++
317	+++
318	+
319	++
320	+
321	+
322	++
323	> 100.0000
324	+
325	+
326	+++
327	> 100.0000
328	+
329	+++

化合物編號	hSTING：EC ₅₀ (μM)
330	++
331	++
332	++
333	> 100.0000
334	> 100.0000
335	++
336	+++
337	+

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物



或其醫藥上可接受之鹽、N-氧化物、水合物或互變異構形式，

其中：

Z係CH；

Y¹及**Y²**各獨立地選自**CR¹**，且**Y³**係N；

Y⁴係C；

X¹係NH；

X²係CH；

每一—獨立地係單鍵或雙鍵，條件係包含**Y⁴**、**X¹**及**X²**之5員環係雜芳基；且

包括**Z**、**Y¹**、**Y²**、**Y³**及**Y⁴**之環為芳香族；

W係選自由以下組成之群：

(i) C(=O)；

(ii) C(=S)；

(iv) C(=NR^d)；及

(v) C(=NH)；

Q-A係根據下文(A)或(B)來定義：

(A)

Q係NH或N(C₁₋₆烷基)，其中該C₁₋₆烷基視情況經1至2個經獨立選擇之**R^a**取代，且

A係：

(i) -(**Y^{A1}**)_n-**Y^{A2}**，其中：

n係0或1；

Y^{A1}係C₁₋₆伸烷基，其視情況經1至6個**R^a**取代；且

Y^{A2}係：

(a) C₃₋₂₀環烷基，其視情況經1至4個**R^b**取代，

(b) C₆₋₂₀芳基，其視情況經1至4個**R^c**取代；

(c) 包括5至20個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R^d**)、O及S組成之群，且其中一或多個雜芳基環碳原子視情況經1至4個經獨立選擇之**R^c**取代，或

(d) 包括3至16個環原子之雜環基，其中1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(**R^b**)、N(**R^d**)及O組成之群，且其中一或多個雜環基環碳原子視情況經1至4個經獨立選擇之**R^b**取代，

或

(ii) -**Z¹**-**Z²**-**Z³**，其中：

Z¹係C₁₋₃伸烷基，其視情況經1至4個**R^a**取代；

Z²係-N(H)-、-N(**R^d**)-、-O-或-S-；且

Z³係C₂₋₇烷基，其視情況經1至4個**R^a**取代；

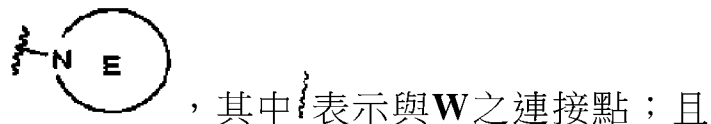
或

(iii) C₁₋₁₀烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之**R^a**取代，

或

(B)

Q及A一起形成：



E係包括3至16個環原子之環，其中除所存在之氮原子以外，0至3個其他環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)及O組成之群，且其中一或多個雜環基環碳原子視情況經1至4個經獨立選擇之R^b取代，

每個出現之R¹獨立地選自由以下組成之群：H；鹵基；氰基；C₁₋₆烷基，其視情況經1至2個R^a取代；C₂₋₆烯基；C₂₋₆炔基；C₁₋₄鹵代烷基；C₁₋₄烷氧基；C₁₋₄鹵代烷氧基；-(C₀₋₃伸烷基)-C₃₋₆環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之R^g取代；-(C₀₋₃伸烷基)-C₆₋₁₀芳基，其視情況經1至4個經獨立選擇之R^g取代；-(C₀₋₃伸烷基)-5員至10員雜芳基，其中該雜芳基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、NH、NR^d、O及S組成之群，其中該雜芳基視情況經1至4個經獨立選擇之R^g取代；-(C₀₋₃伸烷基)-5員至10員雜環基，其中該雜環基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、NH、NR^d、O及S組成之群，其中該雜環基視情況經1至4個經獨立選擇之R^g取代；-S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基)；-NR^eR^f；-OH；側氧基；-S(O)₁₋₂(NR'R'')；-C₁₋₄硫烷氧基；-NO₂；-C(=O)(C₁₋₄烷基)；-C(=O)O(C₁₋₄烷基)；-C(=O)OH；及-C(=O)N(R')(R'')；

每個出現之R^a獨立地選自由以下組成之群：-OH；-F；-Cl；-Br；-NR^eR^f；C₁₋₄烷氧基；C₁₋₄鹵代烷氧基；-C(=O)O(C₁₋₄烷基)；-C(=O)(C₁₋₄

烷基)； $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ； $-\text{CON}(\text{R}')(\text{R}'')$ ； $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{NR}'\text{R}'')$ ； $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)；氰基；及 C_{3-6} 環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；

每個出現之 R^b 係獨立地選自由以下組成之群： C_{1-10} 烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之 R^a 取代； C_{1-4} 鹵代烷基； $-\text{OH}$ ；側氧基； $-\text{F}$ ； $-\text{Cl}$ ； $-\text{Br}$ ； $-\text{NR}^e\text{R}^f$ ； C_{1-4} 烷氧基； C_{1-4} 鹵代烷氧基； $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}$ 烷基)； $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)； $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ； $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}')(\text{R}'')$ ； $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{NR}'\text{R}'')$ ； $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)；氰基； $(\text{C}_{0-3}$ 伸烷基)- C_{6-10} 芳基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；及 $(\text{C}_{0-3}$ 伸烷基)- C_{3-6} 環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；

每個出現之 R^c 獨立地選自由以下組成之群：

(i) 鹵基；

(ii) 氰基；

(iii) C_{1-10} 烷基，其視情況經1至6個經獨立選擇之 R^a 取代；

(iv) C_{2-6} 烯基；

(v) C_{2-6} 炔基；

(vi) C_{1-4} 鹵代烷基；

(vii) C_{1-4} 烷氧基；

(viii) C_{1-4} 鹵代烷氧基；

(ix) $-(\text{C}_{0-3}$ 伸烷基)- C_{3-6} 環烷基，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；

(x) $-(\text{C}_{0-3}$ 伸烷基)-雜環基，其中該雜環基包括3至16個環原子，其中1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 N 、 $\text{N}(\text{H})$ 、 $\text{N}(\text{R}^d)$

及O組成之群；

(xi) $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}\text{烷基})$ ；

(xii) $-NR^eR^f$ ；

(xiii) $-OH$ ；

(xiv) $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ ；

(xv) $-C_{1-4}\text{硫烷氧基}$ ；

(xvi) $-NO_2$ ；

(xvii) $-C(=O)(C_{1-4}\text{烷基})$ ；

(xviii) $-C(=O)O(C_{1-4}\text{烷基})$ ；

(xix) $-C(=O)OH$ ；

(xx) $-C(=O)N(R')(R'')$ ；及

(xxi) $-(C_{0-3}\text{伸烷基})-C_{6-10}\text{芳基}$ ，其視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；及

(xxii) $-(C_{0-3}\text{伸烷基})-5\text{員至}10\text{員雜芳基}$ ，其中該雜芳基之1至3個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、NH、 NR^d 、O及S組成之群，其中該雜芳基視情況經1至4個經獨立選擇之 C_{1-4} 烷基取代；

R^d 係選自由以下組成之群： $C_{1-6}\text{烷基}$ ； $C_{3-6}\text{環烷基}$ ； $-C(O)(C_{1-4}\text{烷基})$ ； $-C(O)O(C_{1-4}\text{烷基})$ ； $-CON(R')(R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}\text{烷基})$ ； $-OH$ ； $-CN$ ；及 $C_{1-4}\text{烷氧基}$ ；

每個出現之 R^e 及 R^f 獨立地選自由以下組成之群： H ； $C_{1-6}\text{烷基}$ ； $C_{1-6}\text{鹵代烷基}$ ； $C_{3-6}\text{環烷基}$ ； $-C(O)(C_{1-4}\text{烷基})$ ； $-C(O)O(C_{1-4}\text{烷基})$ ； $-CON(R')(R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ ； $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}\text{烷基})$ ； $-OH$ ；及 $C_{1-4}\text{烷氧基}$ ；或 R^e 及 R^f 與其各自所連接之氮原子一起形成包括3至8個環原子之

環，其中該環包括：(a) 1至7個環碳原子，其各自經1至2個獨立地選自H及C₁₋₃烷基之取代基取代；及(b) 0至3個環雜原子(除與R^e及R^f連接之氮原子以外)，其各自獨立地選自由以下組成之群：N(R^d)、O及S；

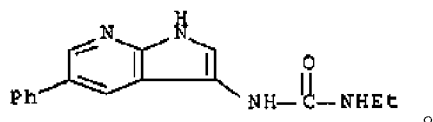
每個出現之R^g獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；C₁₋₆烷基，其視情況經1至2個經獨立選擇之R^a取代；C₁₋₄鹵代烷基；C₁₋₆烷氧基，其視情況經1至2個經獨立選擇之R^a取代；C₁₋₄鹵代烷氧基；S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基)；-NR^eR^f；-OH；側氧基；-S(O)₁₋₂(NR'R'')；-C₁₋₄硫烷氧基；-NO₂；-C(=O)(C₁₋₄烷基)；-C(=O)O(C₁₋₄烷基)；-C(=O)OH；及-C(=O)N(R')(R'')；

且

每個出現之R'及R''獨立地選自由H及C₁₋₄烷基組成之群；或R'及R''與其各自所連接之氮原子一起形成包括3至8個環原子之環，其中該環包括：(a) 1至7個環碳原子，其各自經1至2個獨立地選自H及C₁₋₃烷基之取代基取代；及(b) 0至3個環雜原子(除與R'及R''連接之氮原子以外)，其各自獨立地選自由以下組成之群：N(R^d)、O及S；

條件係當Q-A係根據(A)來定義；A係在對位經C₄烷基(如：正丁基)單取代之C₆芳基時，則包括Z、Y¹、Y²、Y³及Y⁴之環必須經一或多個不為氫之R¹取代；且

另一條件係該化合物不為：



【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、N-氧化物、水合物或互變異構形式，其中W係C(=O)。

【請求項3】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、N-氧化物、水合物或互變異構形式，其中Q及A係根據(A)來定義。

【請求項4】

如請求項3之化合物或其醫藥上可接受之鹽、N-氧化物、水合物或互變異構形式，其中A係-(Y^{A1})_n-Y^{A2}。

【請求項5】

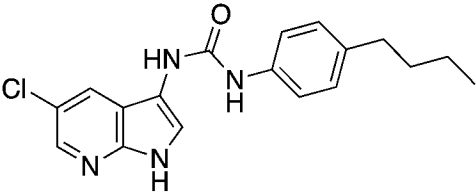
如請求項4之化合物或其醫藥上可接受之鹽、N-氧化物、水合物或互變異構形式，其中Y^{A1}係C₁₋₃伸烷基，視情況其中Y^{A1}係CH₂或CH₂CH₂。

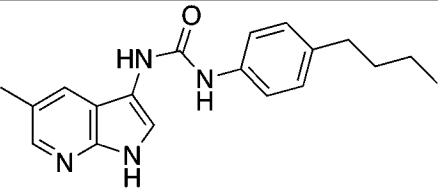
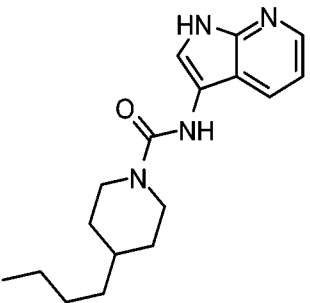
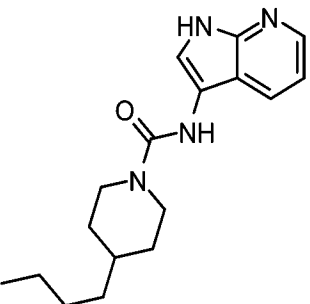
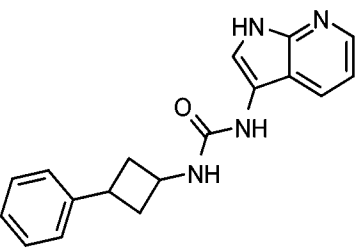
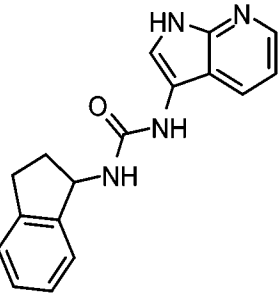
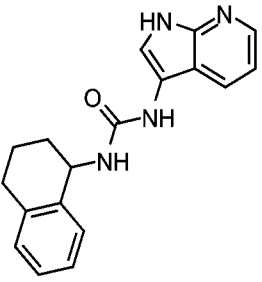
【請求項6】

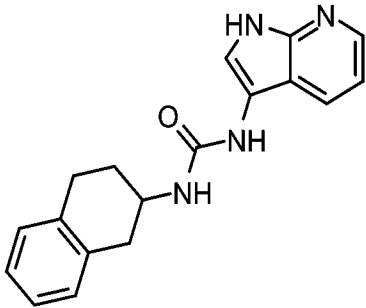
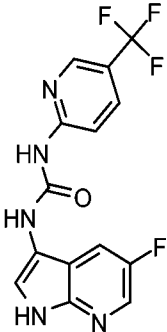
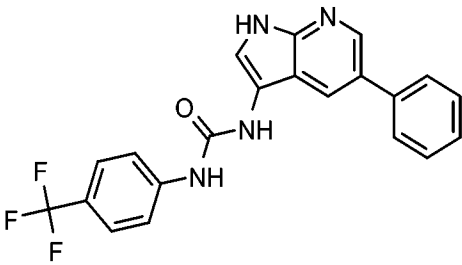
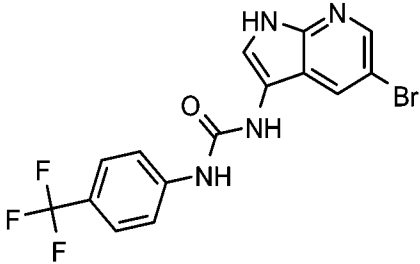
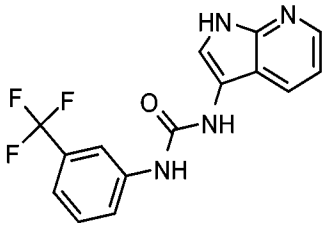
如請求項4之化合物或其醫藥上可接受之鹽、N-氧化物、水合物或互變異構形式，其中Y^{A2}係C₆₋₂₀芳基，其視情況經1至4個R^c取代，或Y^{A2}係包括5至20個環原子之雜芳基，其中1至4個環原子係雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由N、N(H)、N(R^d)、O及S組成之群，且其中一或多個雜芳基環碳原子視情況經1至4個經獨立選擇之R^c取代。

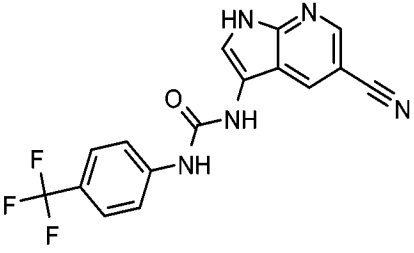
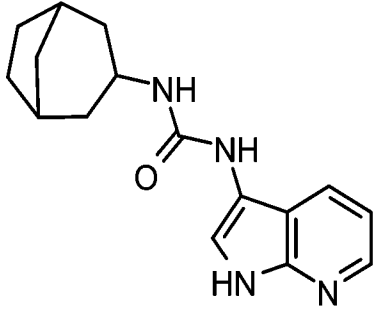
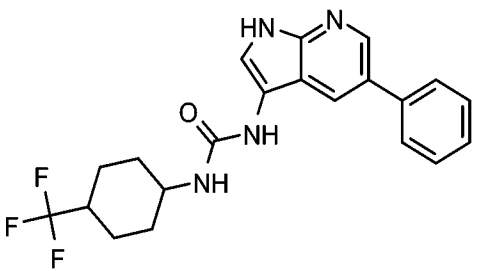
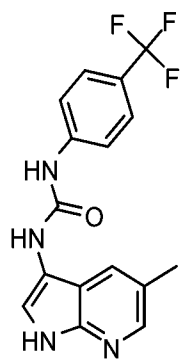
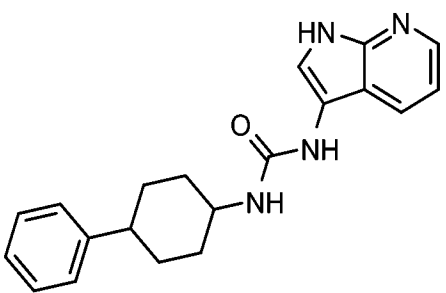
【請求項7】

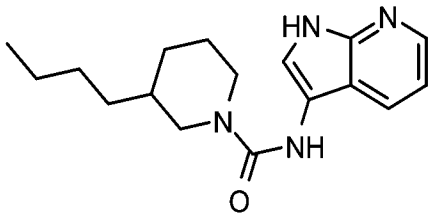
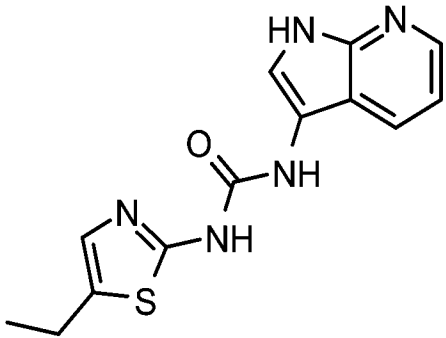
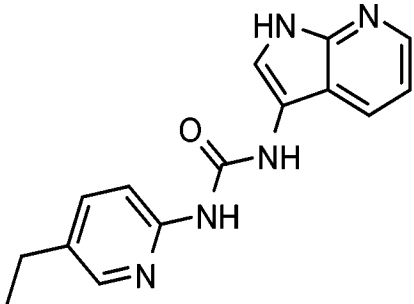
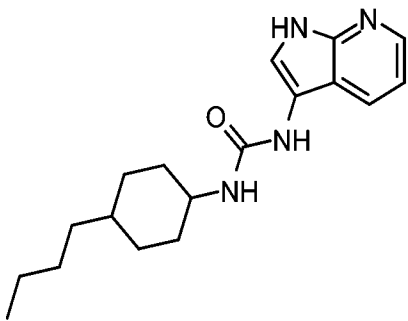
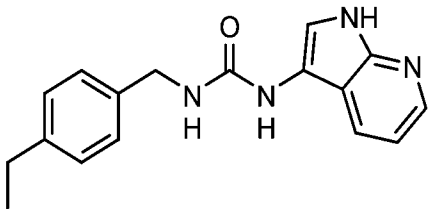
一種化合物或其醫藥上可接受之鹽、N-氧化物、水合物或互變異構形式，其中該化合物係選自由以下組成之群：

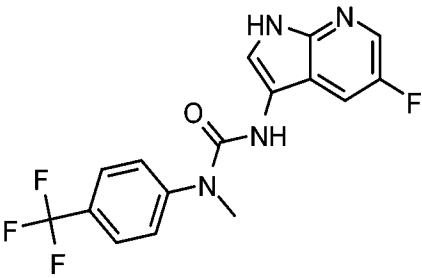
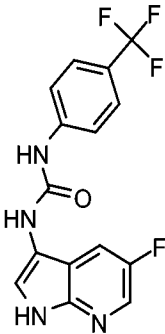
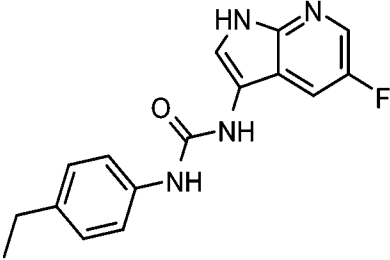
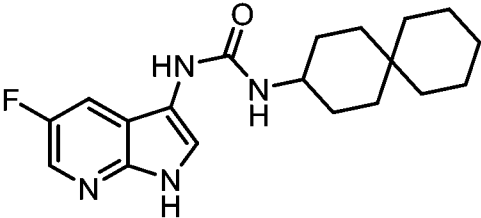
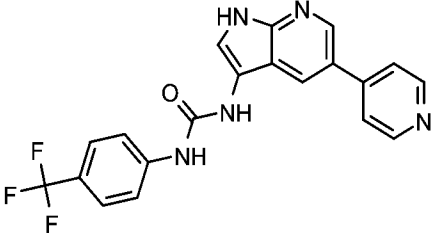
化合物編號	最終結構
115	

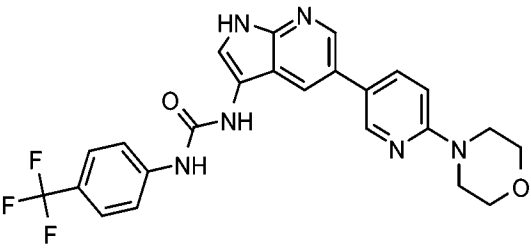
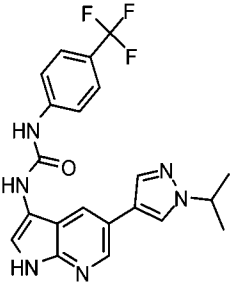
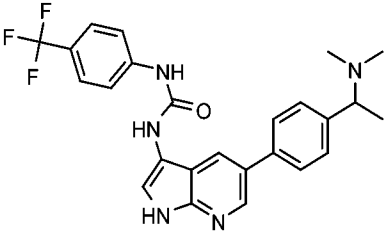
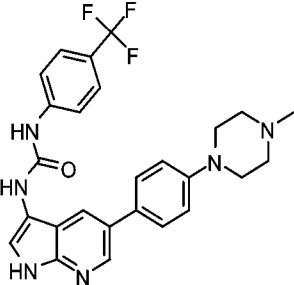
116	
132	
132	
133	
134	
135	

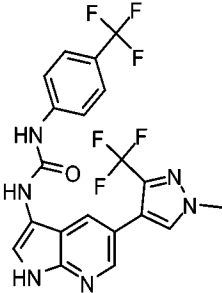
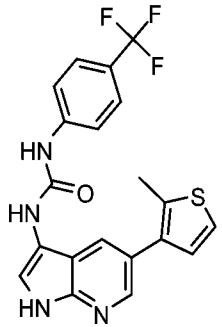
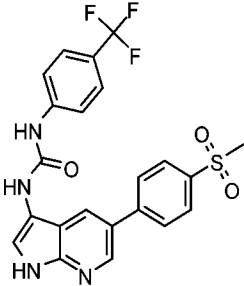
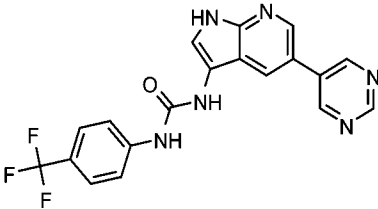
136	
138	
143	
147	
150	

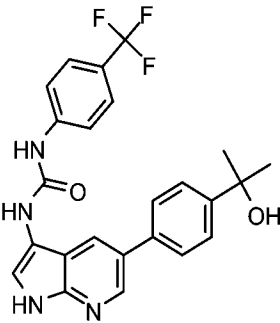
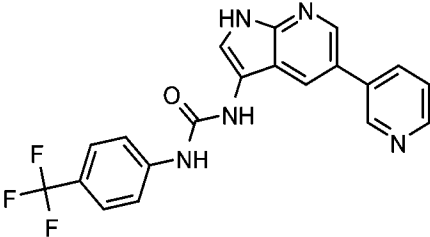
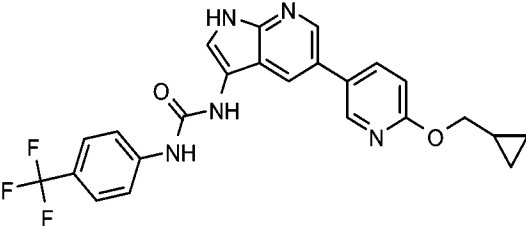
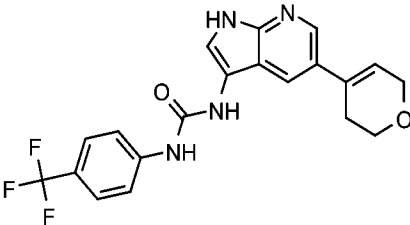
151	
160	
162	
163	
166	

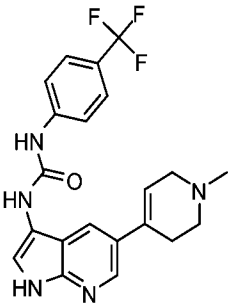
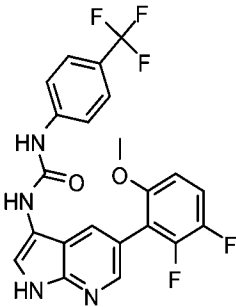
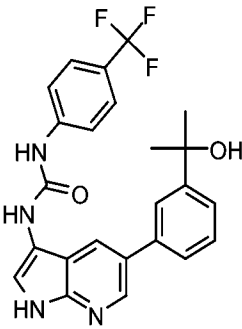
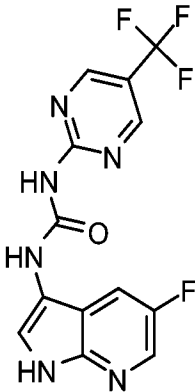
167	
168	
169	
170	
171	 [[]]

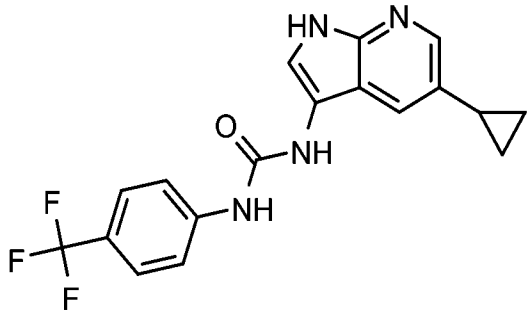
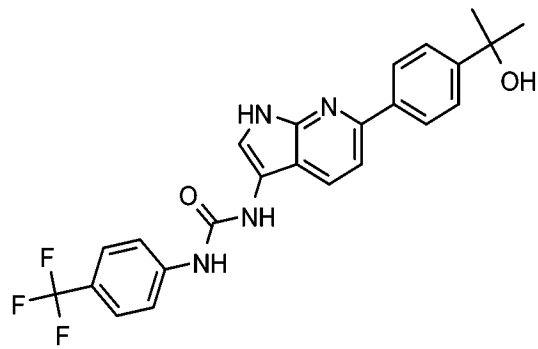
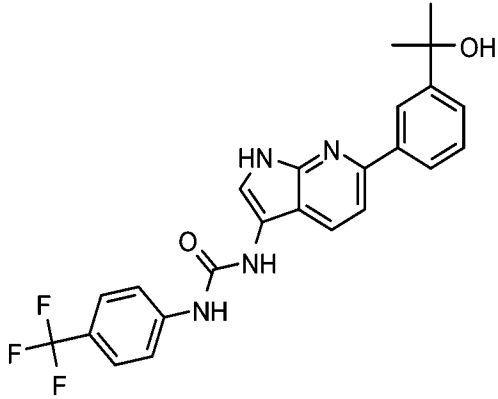
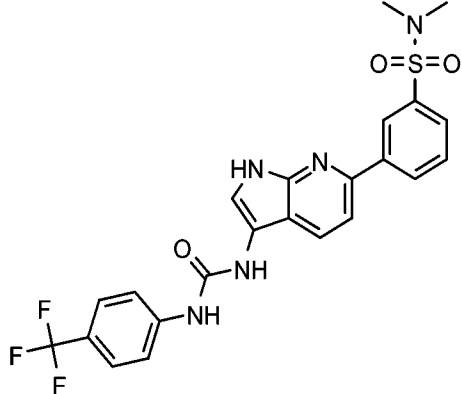
172	
173	
174	
179	
185	

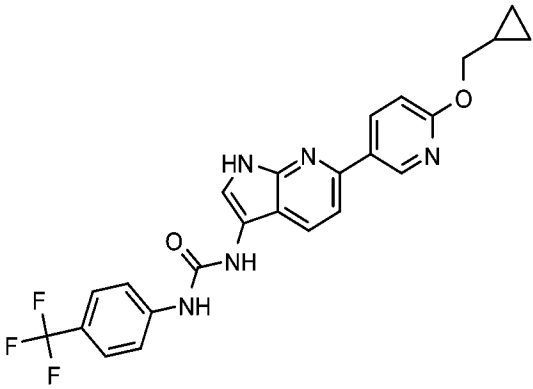
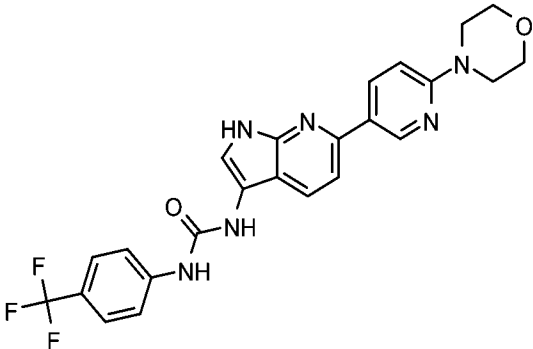
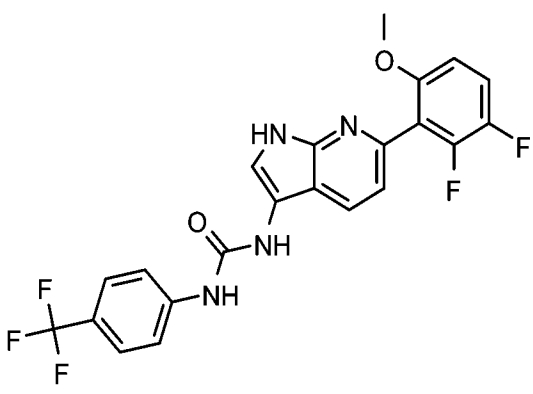
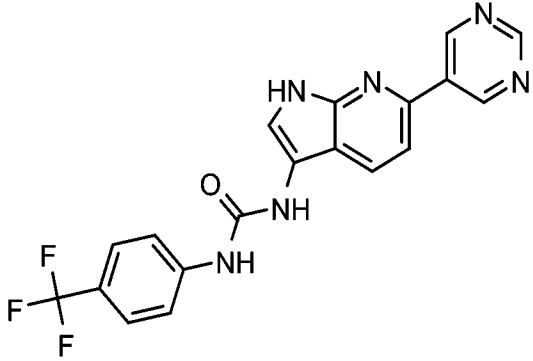
188	
193	
196	
197	

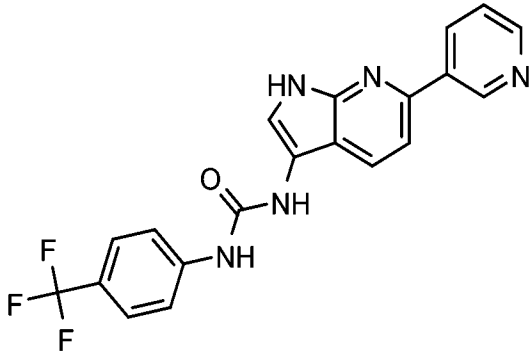
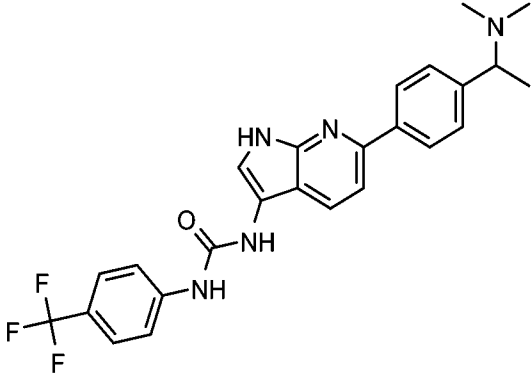
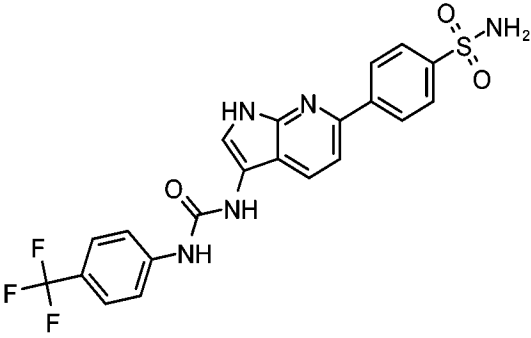
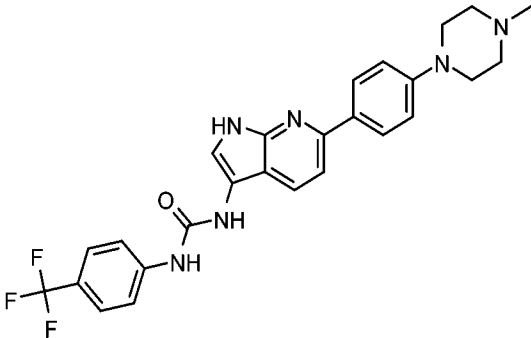
198	
200	
207	
208	

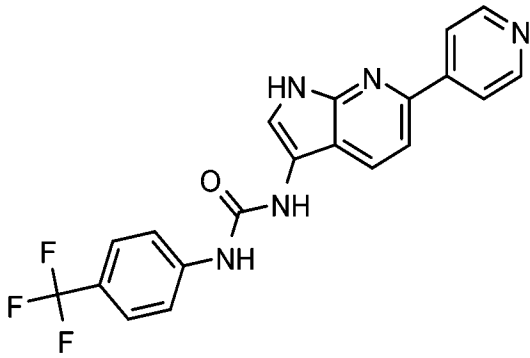
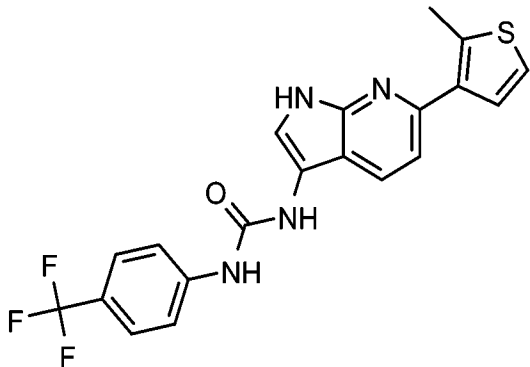
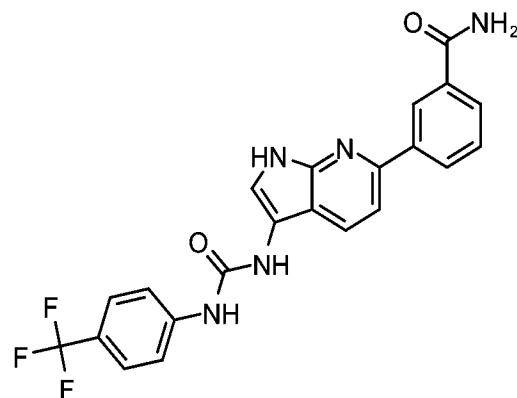
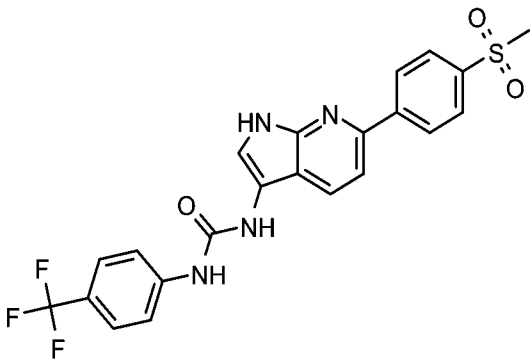
209	
210	
211	
212	

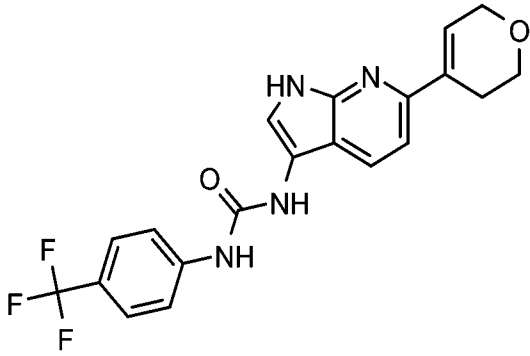
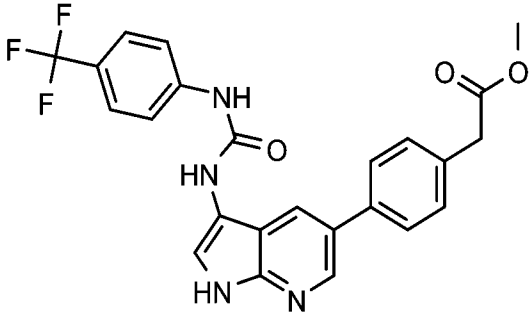
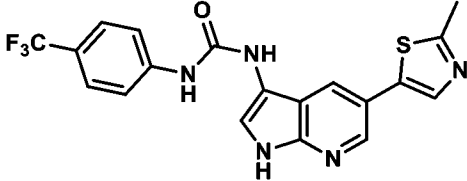
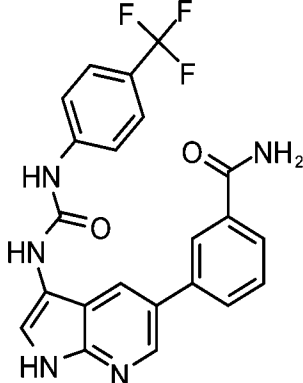
213	
214	
215	
216	

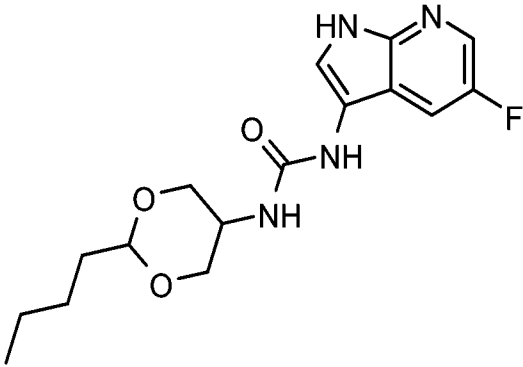
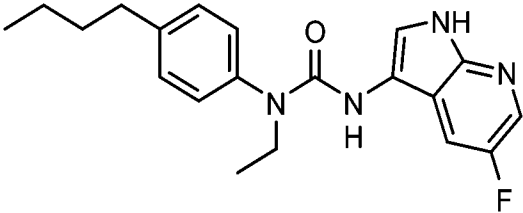
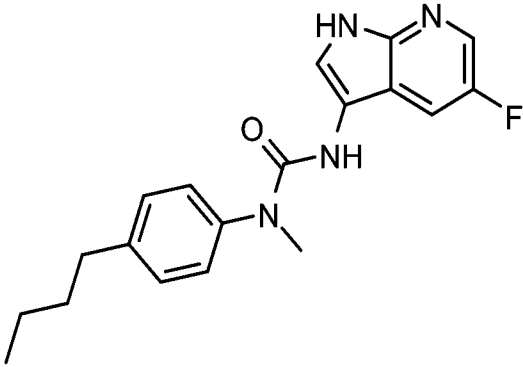
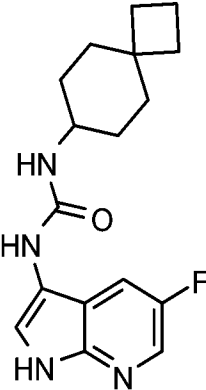
217	
218	
219	
220	

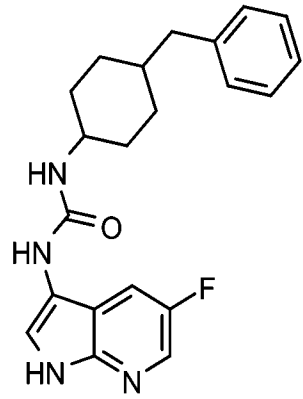
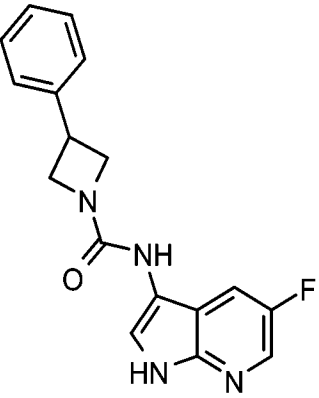
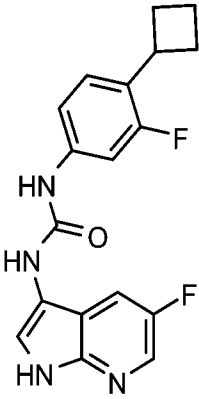
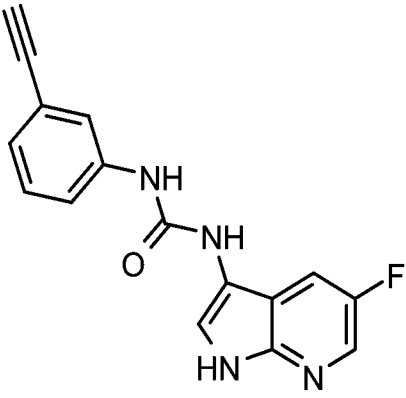
221	
222	
223	
224	

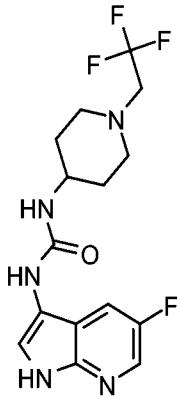
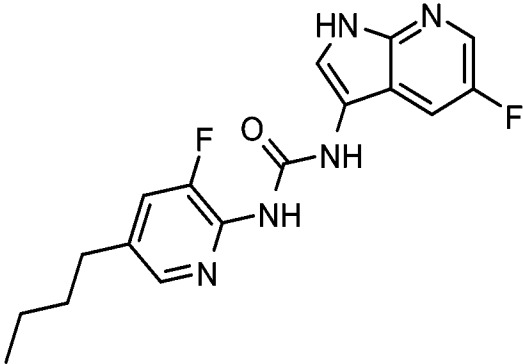
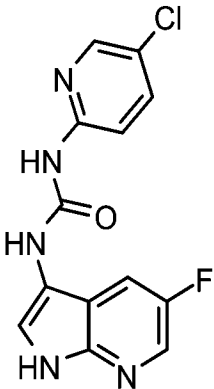
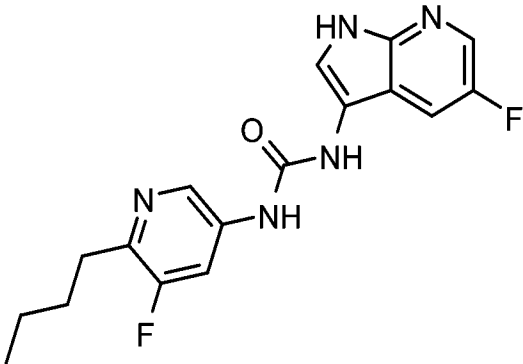
225	
226	
227	
228	

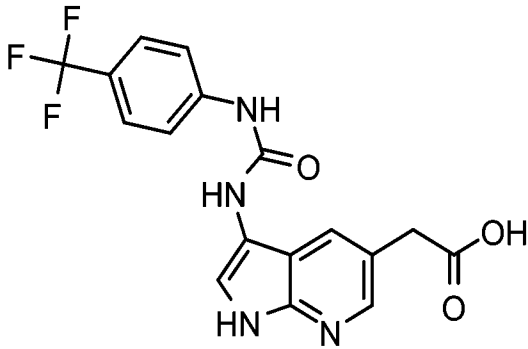
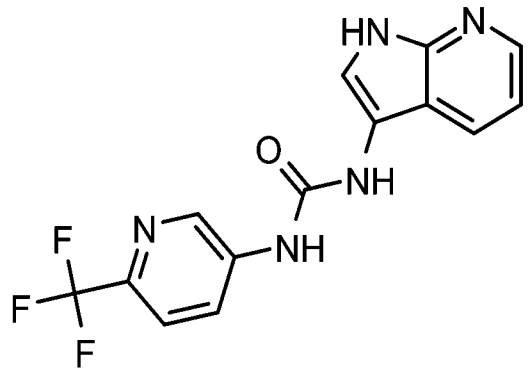
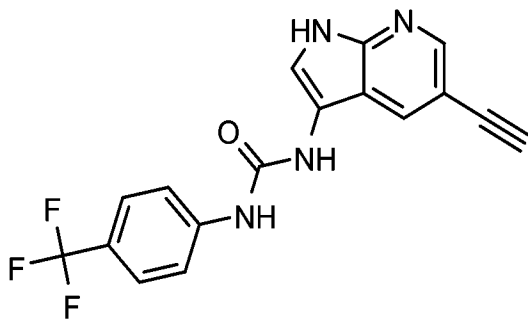
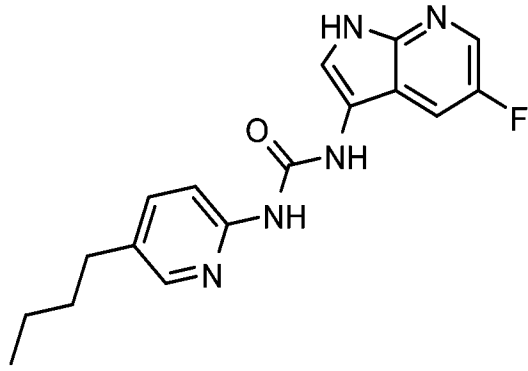
229	
230	
231	
232	

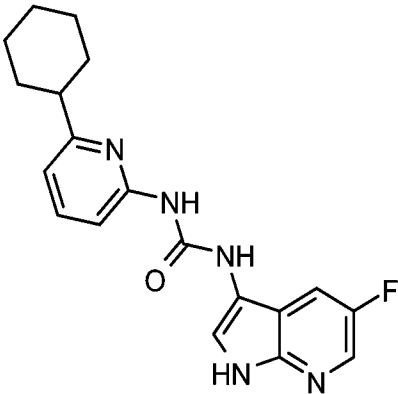
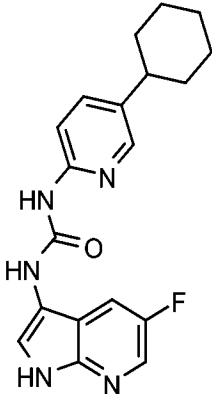
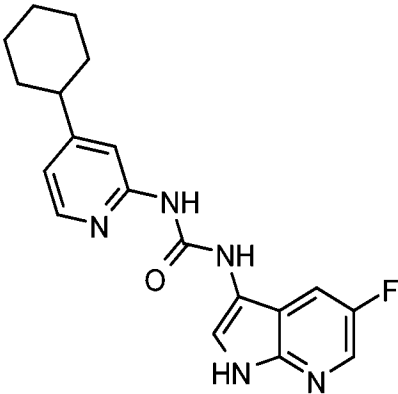
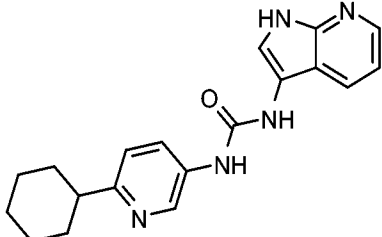
233	
241	
242	
243	

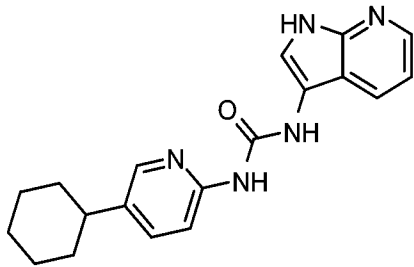
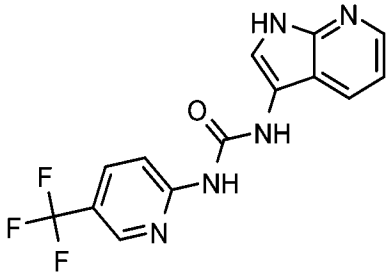
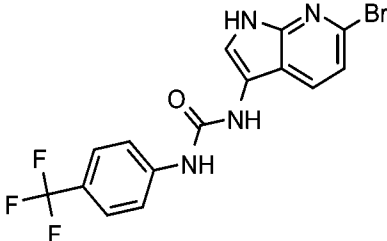
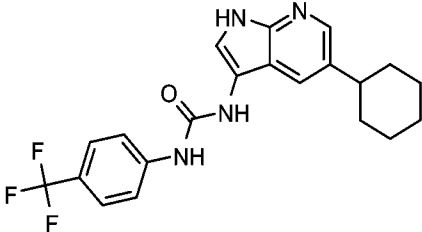
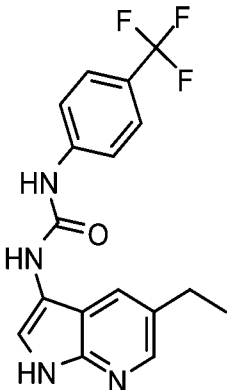
244	
245	
246	
247	

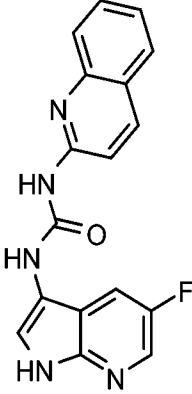
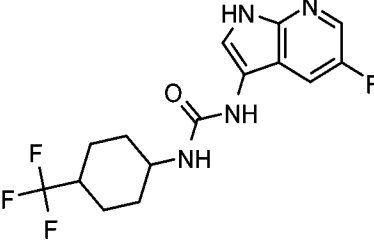
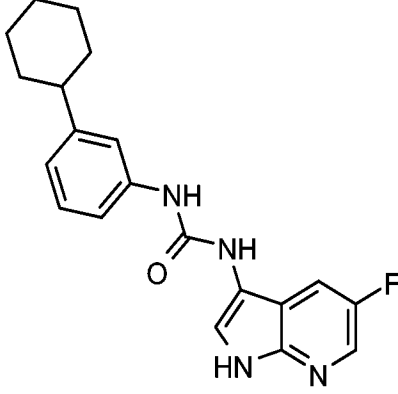
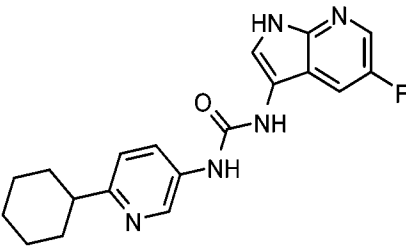
248	
249	
250	
251	

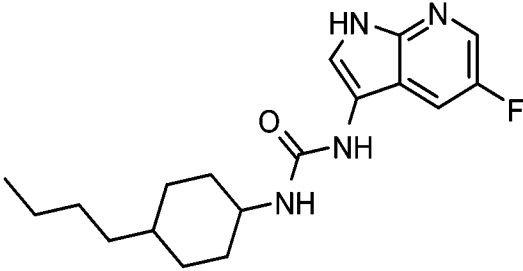
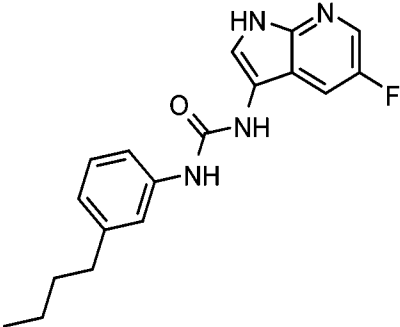
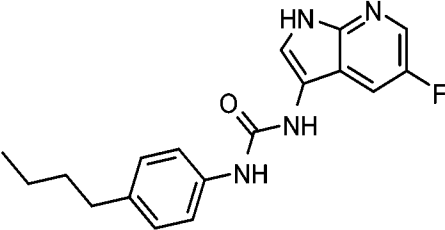
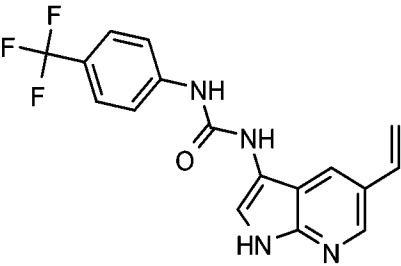
252	
253	
254	
255	

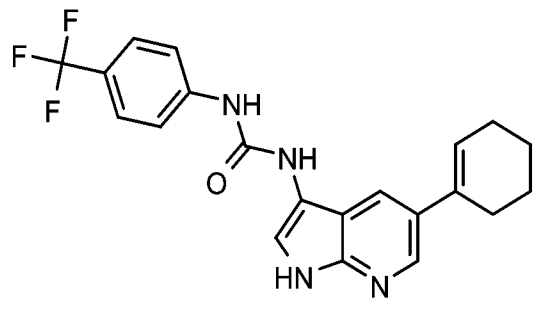
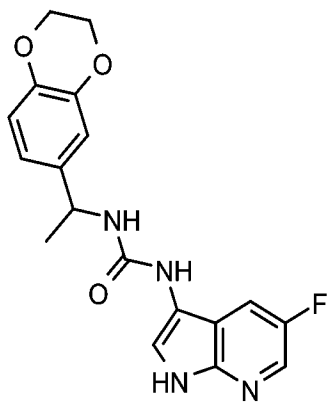
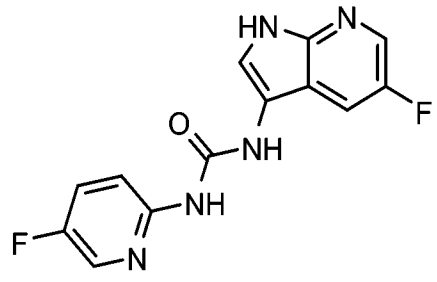
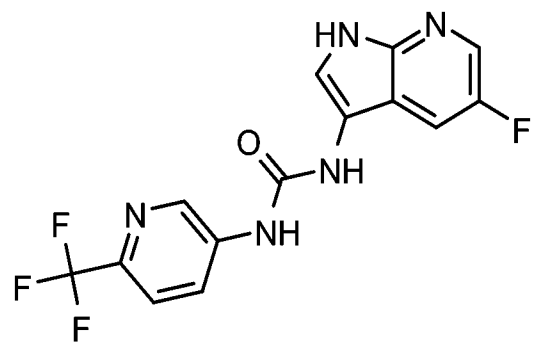
256	
257	
258	
259	

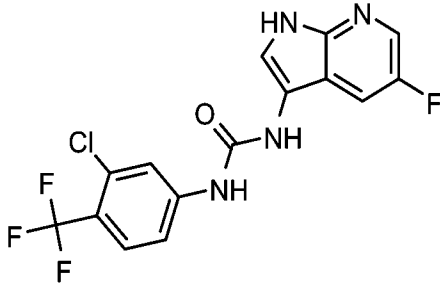
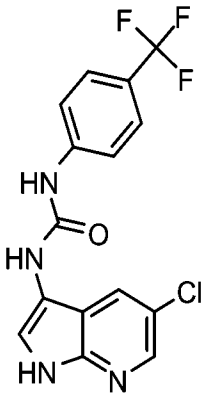
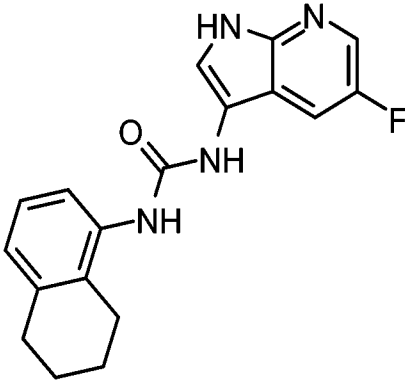
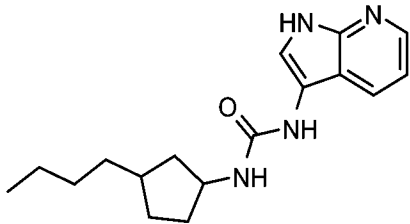
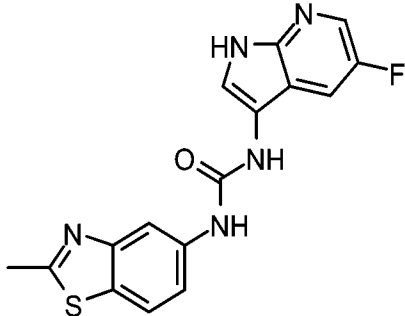
260	
261	
262	
263	

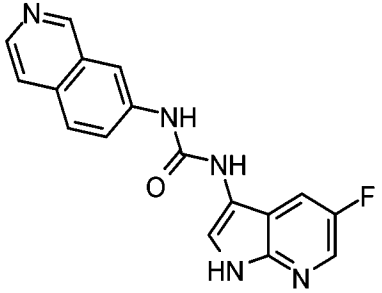
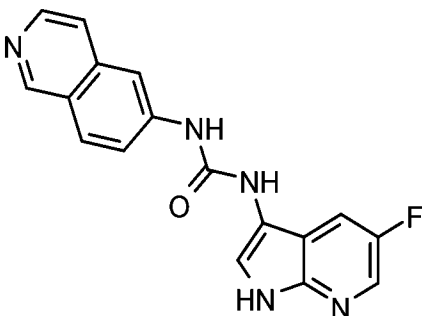
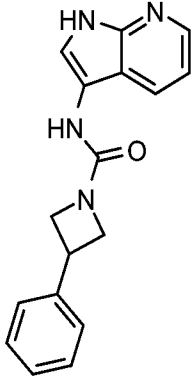
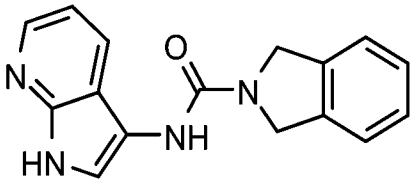
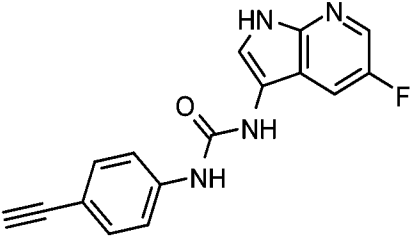
264	
265	
266	
267	
268	

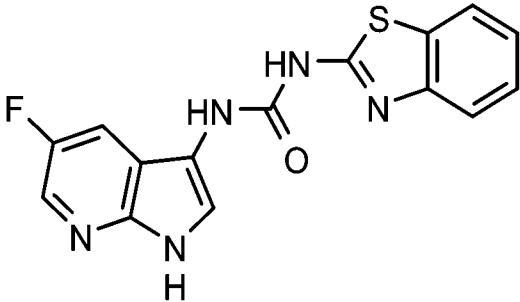
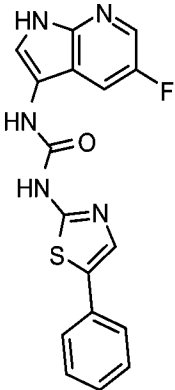
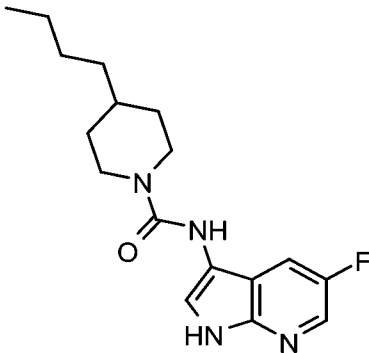
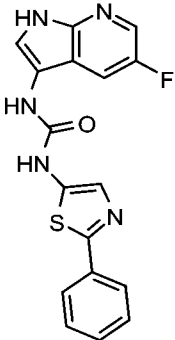
269	
270	
271	
272	

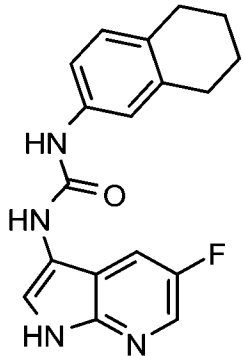
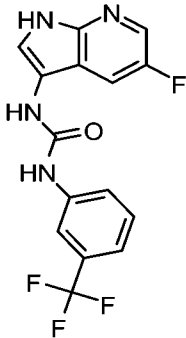
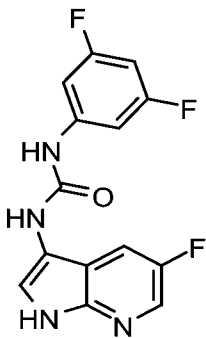
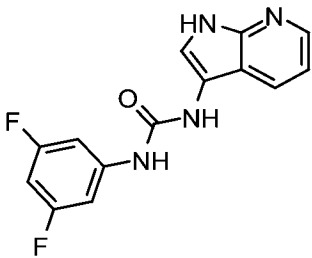
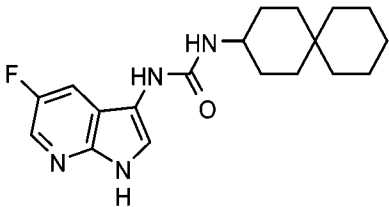
273	
274	
275	
276	

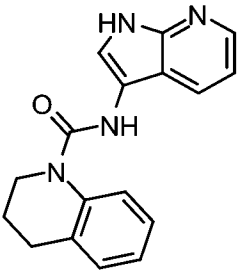
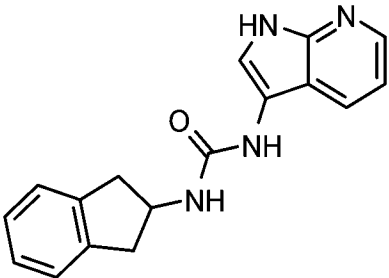
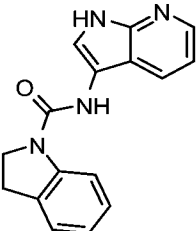
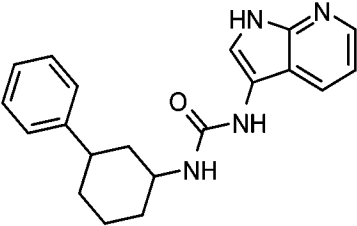
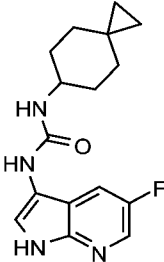
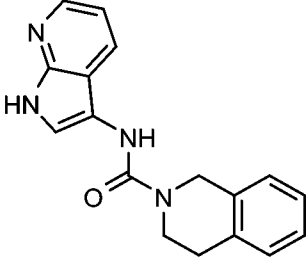
277	
~~279~~	 [[]]
280	
281	

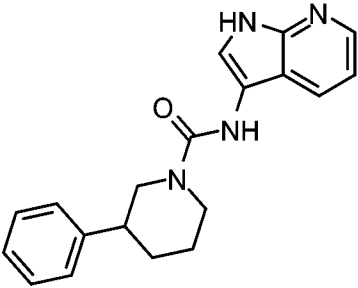
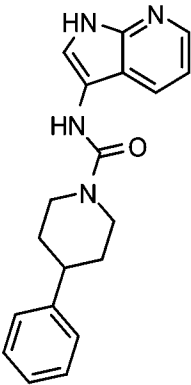
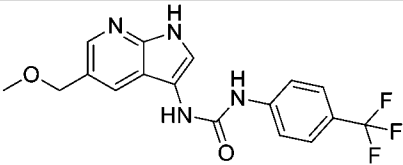
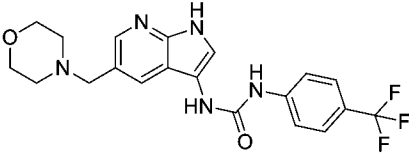
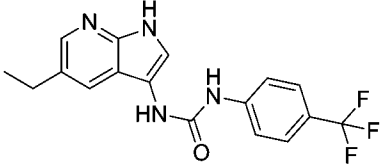
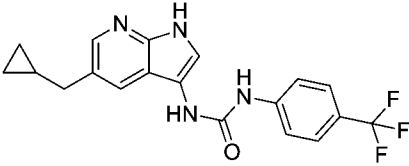
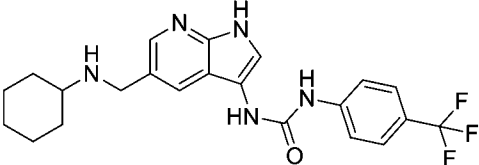
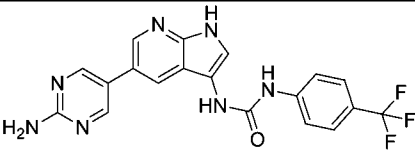
282	
283	
284	
285	
286	

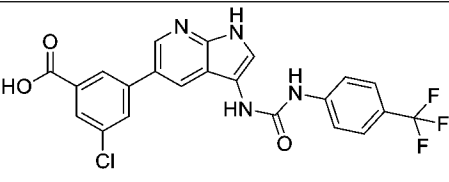
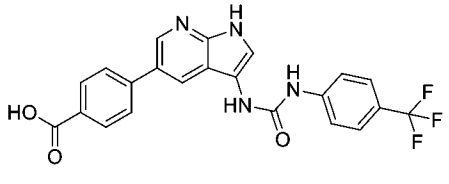
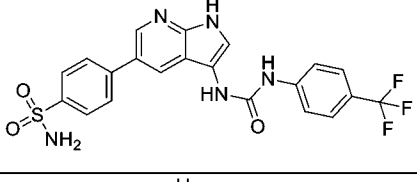
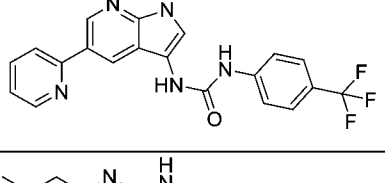
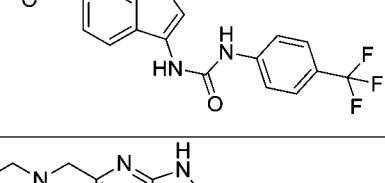
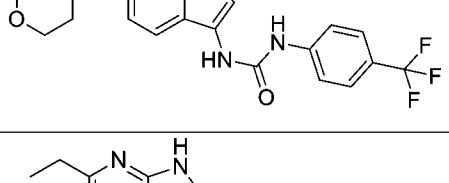
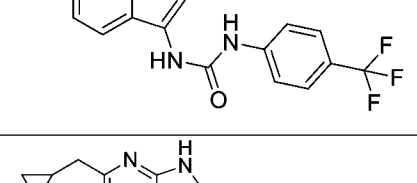
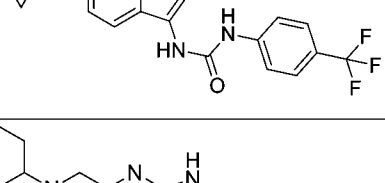
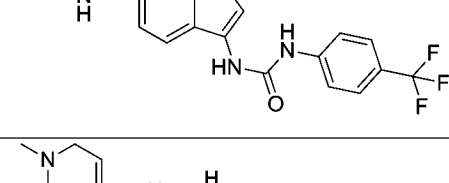
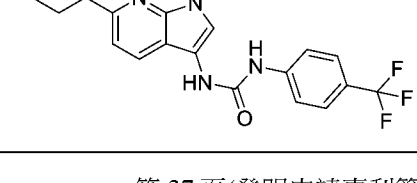
287	
288	
289	
290	
291	

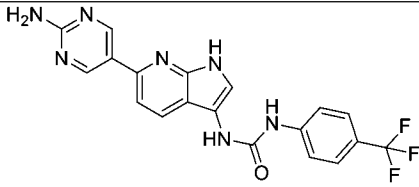
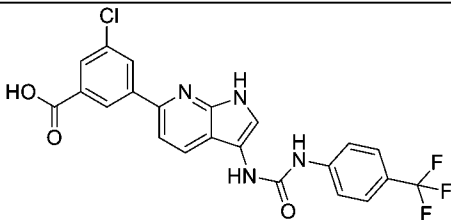
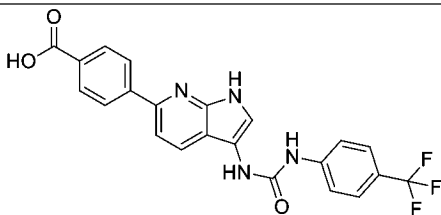
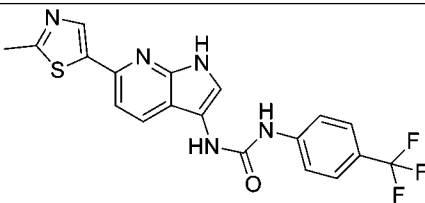
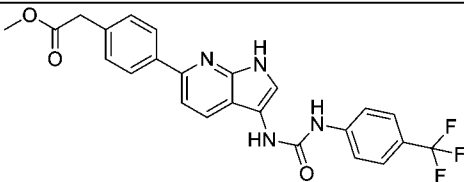
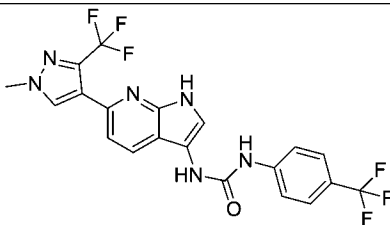
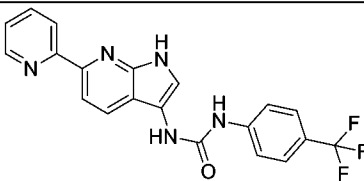
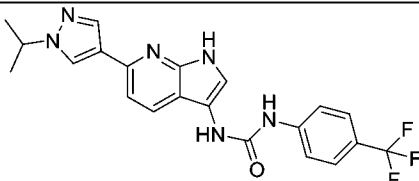
292	
293	
294	
295	

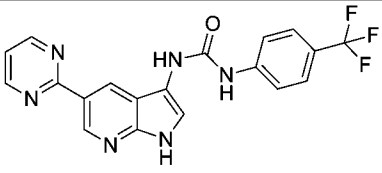
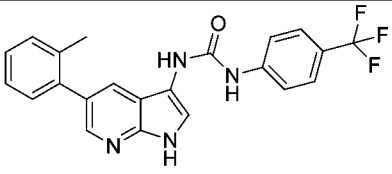
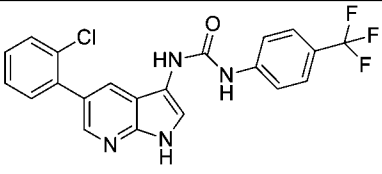
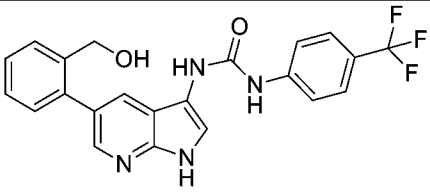
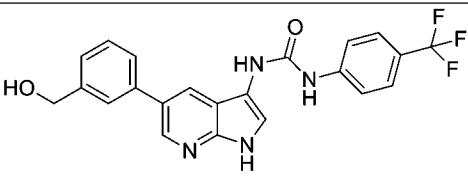
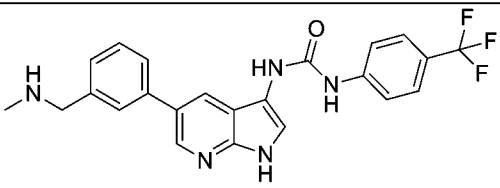
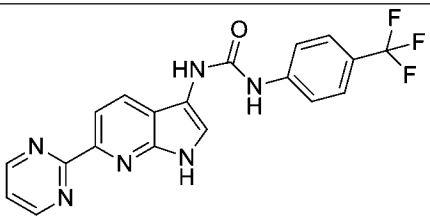
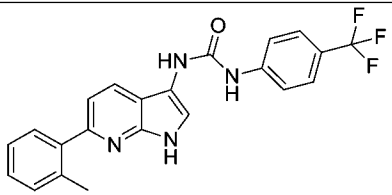
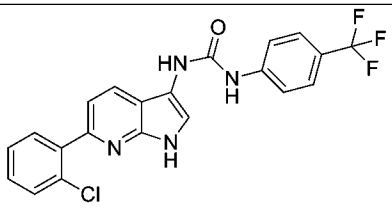
296	
297	
298	
299	
300	

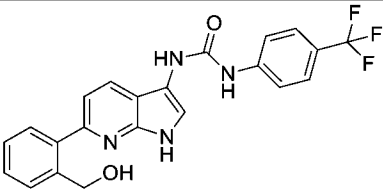
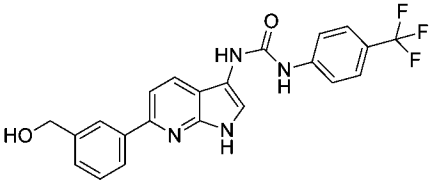
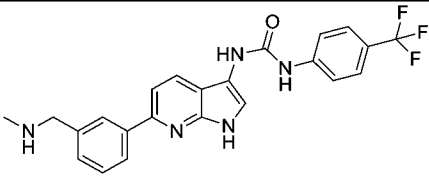
301	
302	
303	
304	
305	
306	

307	
308	
338	
339	
340	
341	
342	
343	

344	
345	
346	
347	
356	
357	
358	
359	
360	
361	

362	
363	
364	
365	
366	
367	
368	
369	

370	
371	
372	
373	
374	
375	
382	
383	
384	

385	
386	
387	

。

【請求項8】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、N-氧化物、水合物或互變異構形式，及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項9】

一種如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、N-氧化物、水合物或互變異構形式或如請求項8之醫藥組合物之用途，其係用以製備抑制STING活性之醫藥品。

【請求項10】

一種如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、N-氧化物、水合物或互變異構形式或如請求項8之醫藥組合物之用途，其係用以製備治療癌症之醫藥品。

【請求項11】

一種如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、N-氧化物、水合物或互變異構形式或如請求項8之醫藥組合物之用途，其係用

以製備在有需要之個體誘導免疫反應之醫藥品。

【請求項12】

一種如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、N-氧化物、水合物或互變異構形式或如請求項8之醫藥組合物之用途，其係用以製備治療疾病之醫藥品，其中該疾病係因提高(例如，過度)之STING信號傳導而助長其病理學及/或症狀及/或進展。

【請求項13】

一種如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、N-氧化物、水合物或互變異構形式或如請求項8之醫藥組合物之用途，其係用以製備治療與STING相關之疾病、病況或病症之醫藥品。