



(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 I736134 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 08 月 11 日

(21)申請案號：109104720

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 03 月 05 日

(51)Int. Cl. : C07D498/18 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/09/11 美國

62/049,326

2015/01/22 美國

62/106,301

(71)申請人：美商特普醫藥公司(美國) TURNING POINT THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：崔景榮 CUI, JINGRONG JEAN (US)；李一山 LI, YISHAN (US)；羅杰斯 埃

文 ROGERS, EVAN W. (US)；翟大勇 ZHAI, DAYONG (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 20110294801A1

US 20130203776A1

審查人員：唐韶璞

申請專利範圍項數：27 項 圖式數：2 共 196 頁

(54)名稱

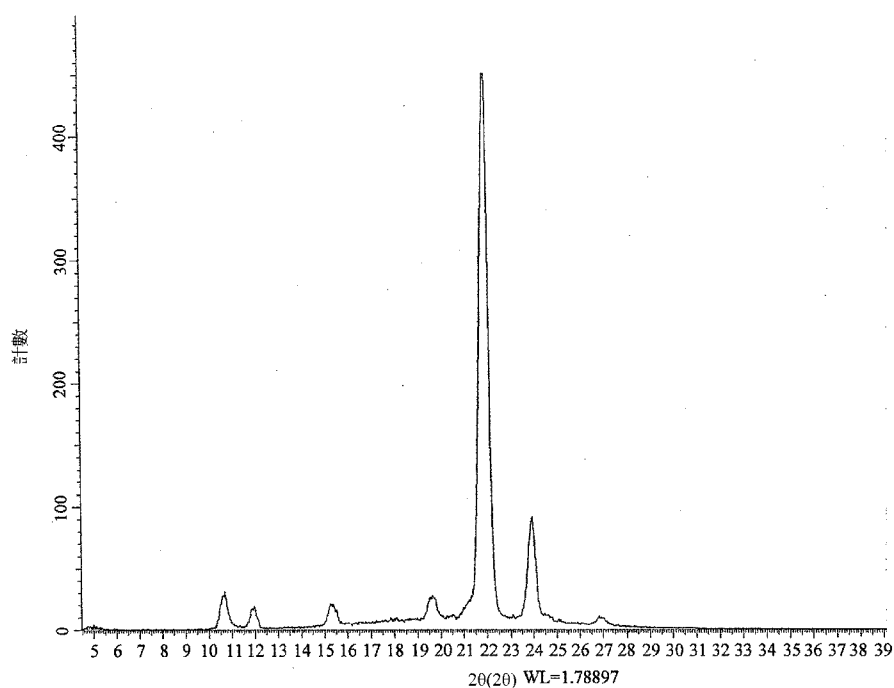
作為蛋白質激酶之調節劑的二芳基巨環

(57)摘要

本發明係關於某些二芳基巨環化合物、含有其之醫藥組合物及使用其之方法，包括治療癌症、疼痛、神經疾病、自體免疫疾病及發炎之方法。

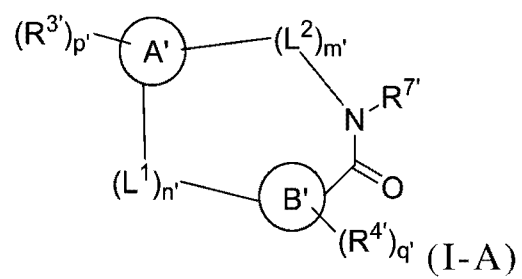
The present invention relates to certain diaryl macrocyclic compounds, pharmaceutical compositions containing them, and methods of using them, including methods for treating cancer, pain, neurological diseases, autoimmune diseases, and inflammation.

指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：





I736134

【發明摘要】

【中文發明名稱】

作為蛋白質激酶之調節劑的二芳基巨環

【英文發明名稱】

DIARYL MACROCYCLES AS MODULATORS OF PROTEIN KINASES

【中文】

本發明係關於某些二芳基巨環化合物、含有其之醫藥組合物及使用其之方法，包括治療癌症、疼痛、神經疾病、自體免疫疾病及發炎之方法。

【英文】

The present invention relates to certain diaryl macrocyclic compounds, pharmaceutical compositions containing them, and methods of using them, including methods for treating cancer, pain, neurological diseases, autoimmune diseases, and inflammation.

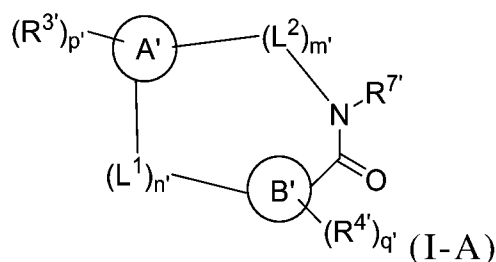
【指定代表圖】

圖1

【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】

作為蛋白質激酶之調節劑的二芳基巨環

【英文發明名稱】

DIARYL MACROCYCLES AS MODULATORS OF PROTEIN KINASES

【技術領域】

本發明係關於某些二芳基巨環衍生物、含有其之醫藥組合物、及使用其治療癌症、疼痛、神經疾病、自體免疫疾病及發炎之用途。

【先前技術】

蛋白質激酶係細胞生長、增殖及存活之關鍵調控劑。遺傳及表觀遺傳改變在癌症細胞中累積，此導致驅動惡性過程之信號轉導途徑的異常活化。Manning, G.等人，*Science* 2002, 298, 1912-1934。該等信號轉導途徑之藥理學抑制代表靶向癌症療法之有前景干預機會。Sawyers, C., *Nature* 2004, 432, 294-297。

MET以及RON屬獨特之受體酪胺酸激酶子族，且主要在上皮或內皮起源之細胞中產生。Park, M.等人，*Cell* 1986, 45, 895-904。肝細胞生長因子(HGF) (亦稱為分散因子(SF))係MET之唯一已知天然高親和力配體，且主要表現於間質起源之細胞中。Bottaro, D. P.等人，*Science* 1991, 251, 802-804。HGF/MET信號轉導控制對胚胎發育及出生後器官再生期間之侵襲性生長極為關鍵之MET依賴性細胞增殖、存活及遷移過程，且在成年人中僅對於傷口癒合及組織再生過程而言完全活化。Trusolino, L.等人，*Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 2010, 11, 834-

848。HGF/MET軸在許多癌症中經常藉助激活突變、基因擴增、異常旁分泌或自分泌配體產生上調，且強烈地與腫瘤發生、侵襲性生長及轉移相關聯。Gherardi, E.等人，*Nature Rev. Cancer* 2012, 12, 89-103。此外，HGF/MET信號傳導之活化係正逐漸成為經由MET擴增及/或基質HGF之上調抵抗EGFR及BRAF抑制劑治療之重要機制。Engelman, J. A.等人，*Science* 2007, 316, 1039-1043；Wilson, T.R.等人，*Nature* 2012, 487, 505-509。由於異常HGF/MET信號傳導在人類腫瘤發生、侵襲/轉移及抗性之作用，抑制HGF/MET信號傳導途徑已在癌症療法中具有極大潛力。

ALK以及白血球酪胺酸激酶(LTK)被分組於受體酪胺酸激酶之胰島素受體(IR)超家族內。ALK主要表現於中樞及周邊神經系統，此表明其在神經系統之正常發育及功能中之潛在作用。Pulford, K.等人，*Cell Mol. Life Sci.* 2004, 61, 2939。ALK首次係作為融合蛋白NPM (核仁磷酸蛋白)-ALK被發現，其由間變性大細胞淋巴瘤(ALCL)細胞系中之t(2;5)(p23;q35)染色體易位產生之融合基因編碼。Morris, S.W.等人，*Science* 1994, 263, 1281。已在許多癌症中發現多於二十種不同的ALK易位伴侶，包括ALCL (60-90%發病率)、發炎性肌纖維母細胞腫瘤(IMT, 50-60%)、非小細胞肺癌(NSCLC, 3-7%)、結腸直腸癌(CRC, 0-2.4%)、乳癌(0-2.4%)及其他癌。Grande, E.等人，*Mol. Cancer Ther.* 2011, 10, 569-579。ALK-融合蛋白位於細胞質中，且融合伴侶與ALK在融合蛋白之二聚化或寡聚化中藉助螺旋-螺旋相互作用以生成ALK激酶功能之組成性活化而起作用。Bischof, D.等人，*Mol. Cell Biol.*, 1997, 17, 2312-2325。EML4-ALK (其包含棘皮動物微

管相關蛋白樣4 (*EML4*)基因及*ALK*基因之部分)首次係在NSCLC中發現，係高度致癌的，且顯示在轉基因小鼠中造成肺腺癌。Soda, M.等人，*Nature* 2007, 448, 561-566。在神經母細胞瘤之家族及零星病例二者中*ALK*之致癌點突變。Mossé, Y. P.等人，*Nature* 2008, 455, 930-935。*ALK*係癌症治療幹預之有吸引力分子靶標，此乃因在造血、實體及間質腫瘤中之重要作用。Grande，見上文。

原肌凝蛋白相關受體酪胺酸激酶(*Trk*)係神經滋養蛋白(*NT*)(蛋白質之神經生長因子(*NGF*)家族)之高親和力受體。*Trk*家族之成員高度表現於神經起源之細胞中。*Trk* (*TrkA*、*TrkB*及*TrkC*)藉由其較佳神經滋養蛋白(*NGF*至*TrkA*，大腦衍生神經滋養因子[*BDNF*]及*NT4/5*至*TrkB*、及*NT3*至*TrkC*)之活化調介神經原在發育期間之存活及分化。*NT/Trk*信號傳導途徑在生物化學損害、暫時缺血或物理損傷之後作為保護神經原之內源性系統。Thiele, C. J.等人，*Clin. Cancer Res.* 2009, 15, 5962-5967。然而，*Trk*初始係在胞外結構域中作為與原肌凝蛋白基因融合之致癌基因選殖。已在乳突狀及骨髓甲狀腺癌，且最近在非小細胞肺癌中鑑別出由*NTRK1* (*TrkA*)之染色體重排或突變造成之激活突變。Pierotti, M. A.等人，*Cancer Lett.* 2006, 232, 90-98；Vaishnavi, A.等人，*Nat. Med.* 2013, 19, 1469-1472。由於*Trk*在疼痛感覺以及腫瘤細胞生長及存活信號傳導中起重要作用，*Trk*受體激酶之抑制劑作為疼痛及癌症之治療可提供益處。

受體酪胺酸激酶*AXL*屬蛋白質之*TAM*家族且初始係在患有慢性骨髓性白血病(*CML*)之患者中檢測為未經鑑別之轉化基因。Verma, A.等人，*Mol. Cancer Ther.* 2011, 10, 1763-1773。*TAM*受體之主要配體

係生長停滯特異性6蛋白質(Gas6)。AXL係廣泛性表現且已在各種器官及細胞中檢測到，包括海馬迴及小腦、單核球、巨噬細胞、血小板、內皮細胞(EC)、心臟、骨骼肌、肝臟、腎臟及睪丸。Gas6/AXL之上調已在許多人類癌症中報告，包括結腸、食管、甲狀腺、乳房、肺、肝臟及星狀細胞瘤-多形惡性神經膠質瘤。參考文獻同上。已在EGFR-突變肺癌模型中在活體外及在活體內觀察到AXL之增加之活化以及在不存在EGFR T790M改變或MET活化之情況下對埃羅替尼(埃羅替尼)之獲得性抗性。Zhang, Z.等人，*Nat. Genet.* 2012, 44, 852-860。在該等模型中，AXL之基因或藥理學抑制修復對埃羅替尼之敏感性。在自對酪胺酸激酶抑制劑具有獲得性抗性之個體獲得之EGFR突變肺癌中發現AXL且在一些情形中其配體Gas6之增加之表現。參考文獻同上。因此，AXL係用於獲得對EGFR抑制劑之抗性之EGFR突變肺癌患者的有前景治療靶標。

克唑替尼(Crizotinib)(PF-02341066)係靶向MET/ALK/ROS1/RON之酪胺酸激酶藥物，其具有對抗TRK及AXL之中等活性。Cui, J. J.等人，*J. Med. Chem.* 2011, 54, 6342-6363。其已批准用於治療某些患有晚期(局部晚期或轉移性) NSCLC之患者，該晚期NSCLC表現由伴隨診斷測試(Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit)鑑別之異常ALK融合基因。類似於伊馬替尼(imatinib)及其他激酶抑制劑藥物，在利用克唑替尼治療一定時間之後總是產生抗性。抗性機制包括ALK基因擴增、二次ALK突變及其他激酶(包括KIT及EGFR)之異常活化。Katayama, R.等人，*Sci. Transl. Med.* 2012, 4, 120ra17。基於在CML患者中用於治療伊馬替尼抗性之第二代ABL抑制劑之臨床成功，正出現

第二代ALK抑制劑。該等藥物以治療克唑替尼難治性或抗性NSCLC患者為目標，其中對野生及突變ALK蛋白質二者具有更有效抑制。Gridelli, C.等人，*Cancer Treat Rev.* 2014, 40, 300-306。

藉由調變結構相關酪胺酸激酶MET、ALK、AXL及TRK之群組中之多個靶標，本文所述之化合物解決克唑替尼抗性、EGFR抑制劑藥物抗性及由於MET、ALK、AXL及/或TRK突變及基因擴增而具有異常細胞信號傳導之其他主要適應症。本文所述之化合物係MET、野生及突變ALK、AXL及TRK之抑制劑且將可用於治療患有來自MET、ALK、AXL或TRK中之一或多者之異常信號傳導之癌症患者。

Janus激酶家族(JAK)包括JAK1、JAK2、JAK3及TYK2，且係細胞因子及生長因子之生理信號傳導所需之細胞質酪胺酸激酶。Quintas-Cardama, A.等人，*Nat. Rev. Drug Discov.* 2011, 10(2), 127-40；Pesu, M.等人，*Immunol. Rev.* 2008, 223, 132-142；Murray, P.J., *J. Immunol.* 2007, 178(5), 2623-2329。JAK藉由配體誘導之寡聚激活，此導致稱為STAT（信號轉導及轉錄激活因子(signal transducers and activators of transcription))之下游轉錄信號傳導途徑之激活。磷酸化STAT二聚且易位至細胞核中以驅動涉及增殖、細胞凋亡、分化之特定基因之表現，該等係造血作用、發炎及免疫反應所必需的。Murray，見上文。

小鼠基因敲除研究已暗示JAK-STAT信號傳導之主要作用，其中其間存在一些重疊。JAK1在各種促炎性細胞因子(例如IL-1、IL-4、IL-6)及腫瘤壞死因子 α (TNF α)之信號傳導中起關鍵作用。Muller, M.等人，*Nature* 1993, 366(6451), 129-135。JAK2用於造血生長因子信號

傳導(例如Epo、IL-3、IL-5、GM-CSF)、促血小板生成素生長激素及泌乳素介導之信號傳導。Neubauer, H.等人, *Cell* 1998 93(3), 397-409。JAK3在調介免疫反應中起作用, 且TYK2與JAK2或JAK3締合以轉導細胞因子(例如IL-12)之信號。Nosaka, T.等人, *Science* 1995, 270(5237), 800-802; Vainchenker, W.等人, *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2008, 19(4), 385-393。

JAK/STAT途徑之異常調控已涉及多種人類病理性疾病, 包括癌症(JAK2)及類風濕性關節炎(JAK1、JAK3)。已在MPN患者中以高頻率觀察到JAK2之功能獲得型突變(JAK2V617F)。Levine, R.L.等人, *Cancer Cell* 2005, 7(4), 387-397; Kralovics, R.等人, *N. Engl. J. Med.* 2005, 253(17), 1779-1790; James, C.等人, *Nature* 2005, 434(7037), 1144-1148; Baxter, E.J.等人, *Lancet* 2005, 365(9464), 1054-1061。JAK2之JH2假激酶結構域中之突變導致組成型激酶活性。含有JAK2V617F突變之細胞獲得細胞因子獨立生長能力且通常變成腫瘤, 此提供用於開發JAK抑制劑作為靶標療法之強有力依據。

許多JAK抑制劑在臨床試驗中對於骨髓纖維化患者顯示脾腫大及疾病相關之全身性症狀方面之顯著益處, 包括2011年FDA批准之首個JAK2抑制劑魯索利替尼(ruxolitinib)。Quintas-Cardama, 見上文; Sonbol, M.B.等人, *Ther. Adv. Hematol.* 2013, 4(1), 15-35; LaFave, L.M.等人, *Trends Pharmacol. Sci.* 2012, 33(11), 574-582。最近收集之關於魯索利替尼治療之臨床數據指示JAK抑制劑作用於JAK2野生型及JAK2突變兩種情形。Verstovsek, S.等人, *N. Engl. J. Med.* 2012, 366(9), 799-807; Quintas-Cardama, A.等人, *Blood* 2010, 115(15),

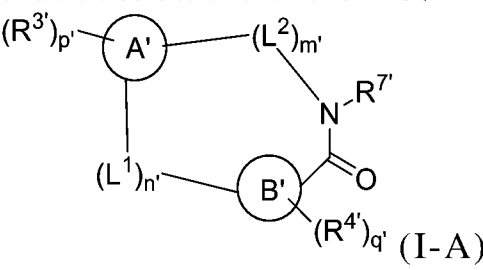
3109-3117。JAK2對JAK1/3之選擇性抑制劑之發現仍係未解決之挑戰。此外，JAK2/信號轉導及轉錄激活因子3 (JAK2/STAT3)之超活化係異常樹突細胞分化之原因，此在癌症導致異常樹突細胞分化及免疫抑制骨髓細胞之累積(Nefedova, Y.等人，Cancer Res 2005；65(20)：9525-35)。在Pten-null衰老腫瘤中，Jak2/Stat3途徑之活化建立有助於腫瘤生長及化學抗性之免疫阻抑腫瘤微環境(Toso, A.等人，Cell Reports 2014, 9, 75-89)。因此，JAK2/STAT3途徑之藥理學抑制可係重要的新治療策略，以經由抗腫瘤免疫之調控增強抗腫瘤活性。

ROS1激酶係具有未知配體之受體酪胺酸激酶。尚未完全瞭解人類ROS1激酶之正常功能。然而，已報告ROS1激酶經歷基因重排以在許多人類癌症中產生組成型活性融合蛋白，包括神經膠質母細胞瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、膽管癌、卵巢癌、胃腺癌、結腸直腸癌、發炎性肌纖維母細胞腫瘤、血管肉瘤及上皮樣血管內皮瘤(Davies, K. D.等人，Clin Cancer Res 2013, 19 (15)：4040-4045)。利用克唑替尼靶向ROS1融合蛋白已在腫瘤對於ROS1遺傳異常為陽性之NSCLC患者中證實有前景之臨床療效(Shaw, A. T.等人，N Engl J Med. 2014, 371(21)：1963-1971)。已在克唑替尼治療患者中觀察到獲得性抗性突變(Awad, M. M.等人，N Engl J Med. 2013, 368(25)：2396-2401)。迫切需要開發第二代ROS1抑制劑用於克服克唑替尼ROS1抗性。

業內仍需要具有期望醫藥性質之該等多種蛋白質或酪胺酸激酶靶標之小分子抑制劑。在本發明之上下文中，已發現某些二芳基巨環化合物具有此有利的活性性質。

【發明內容】

在一個態樣中，本發明係關於具有下式(I-A)之化合物：



其中

環A'及環B'各自獨立地係單環或雙環芳基或雜芳基；其中環A'及環B'中之一者係單環芳基或雜芳基且另一者係雙環雜芳基；且環A'及環B'中之至少一者包含至少一個氮環成員；

每一L¹及L²獨立地係-C(R^{1'})(R^{2'})-、-O-、-N(R^{k'})-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-；

每一R^{1'}及R^{2'}獨立地係H、氘、鹵素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、3至7員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基或單或雙環雜芳基、-OR^{a'}、-OC(O)R^{a'}、-OC(O)NR^{a'}R^{b'}、-OS(O)R^{a'}、-OS(O)₂R^{a'}、-SR^{a'}、-S(O)R^{a'}、-S(O)₂R^{a'}、-S(O)NR^{a'}R^{b'}、-S(O)₂NR^{a'}R^{b'}、-OS(O)NR^{a'}R^{b'}、-OS(O)₂NR^{a'}R^{b'}、-NR^{a'}R^{b'}、-NR^{a'}C(O)R^{b'}、-NR^{a'}C(O)OR^{b'}、-NR^{a'}C(O)NR^{a'}R^{b'}、-NR^{a'}S(O)R^{b'}、-NR^{a'}S(O)₂R^{b'}、-NR^{a'}S(O)NR^{a'}R^{b'}、-NR^{a'}S(O)₂NR^{a'}R^{b'}、-C(O)R^{a'}、-C(O)OR^{a'}、-C(O)NR^{a'}R^{b'}、-PR^{a'}R^{b'}、-P(O)R^{a'}R^{b'}、-P(O)₂R^{a'}R^{b'}、-P(O)NR^{a'}R^{b'}、-P(O)₂NR^{a'}R^{b'}、-P(O)OR^{a'}、-P(O)₂OR^{a'}、-CN或-NO₂，或R^{1'}及R^{2'}連同其所附接之一或多個碳一起形成C₃₋₆環烷基或4至6員雜環烷基，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、3至7員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基、單或雙環雜芳基、4至6員雜環烷基中之每一氫原子視情況獨立地經以下取代：氘、鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、-OR^{e'}、-OC(O)R^{e'}、-OC(O)NR^{e'}R^{f'}、-

OS(O)R^{e'}、-OS(O)₂R^{e'}、-OS(O)NR^{e'}R^{f'}、-OS(O)₂NR^{e'}R^{f'}、-SR^{e'}、-S(O)R^{e'}、-S(O)₂R^{e'}、-S(O)NR^{e'}R^{f'}、-S(O)₂NR^{e'}R^{f'}、-NR^{e'}R^{f'}、-NR^{e'}C(O)R^{f'}、-NR^{e'}C(O)OR^{f'}、-NR^{e'}C(O)NR^{e'}R^{f'}、-NR^{e'}S(O)R^{f'}、-NR^{e'}S(O)₂R^{f'}、-NR^{e'}S(O)NR^{e'}R^{f'}、-NR^{e'}S(O)₂NR^{e'}R^{f'}、-C(O)R^{e'}、-C(O)OR^{e'}、-C(O)NR^{e'}R^{f'}、-PR^{e'}R^{f'}、-P(O)R^{e'}R^{f'}、-P(O)₂R^{e'}R^{f'}、-P(O)NR^{e'}R^{f'}、-P(O)₂NR^{e'}R^{f'}、-P(O)OR^{e'}、-P(O)₂OR^{e'}、-CN或-NO₂；

每一R^{k'}獨立地係H、氬、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、3至7員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基或單或雙環雜芳基，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、3至7員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基或單或雙環雜芳基中之每一氫原子視情況獨立地經以下取代：氬、鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、-OR^{e'}、-OC(O)R^{e'}、-OC(O)NR^{e'}R^{f'}、-OS(O)R^{e'}、-OS(O)₂R^{e'}、-OS(O)NR^{e'}R^{f'}、-OS(O)₂NR^{e'}R^{f'}、-SR^{e'}、-S(O)R^{e'}、-S(O)₂R^{e'}、-S(O)NR^{e'}R^{f'}、-S(O)₂NR^{e'}R^{f'}、-NR^{e'}R^{f'}、-NR^{e'}C(O)R^{f'}、-NR^{e'}C(O)OR^{f'}、-NR^{e'}C(O)NR^{e'}R^{f'}、-NR^{e'}S(O)R^{f'}、-NR^{e'}S(O)₂R^{f'}、-NR^{e'}S(O)NR^{e'}R^{f'}、-NR^{e'}S(O)₂NR^{e'}R^{f'}、-C(O)R^{e'}、-C(O)OR^{e'}、-C(O)NR^{e'}R^{f'}、-PR^{e'}R^{f'}、-P(O)R^{e'}R^{f'}、-P(O)₂R^{e'}R^{f'}、-P(O)NR^{e'}R^{f'}、-P(O)₂NR^{e'}R^{f'}、-P(O)OR^{e'}、-P(O)₂OR^{e'}、-CN或-NO₂；

每一R^{3'}及R^{4'}獨立地係氬、鹵素、-OR^{c'}、-OC(O)R^{c'}、-OC(O)NR^{c'}R^{d'}、-OC(=N)NR^{c'}R^{d'}、-OS(O)R^{c'}、-OS(O)₂R^{c'}、-OS(O)NR^{c'}R^{d'}、-OS(O)₂NR^{c'}R^{d'}、-SR^{c'}、-S(O)R^{c'}、-S(O)₂R^{c'}、-S(O)NR^{c'}R^{d'}、-S(O)₂NR^{c'}R^{d'}、-NR^{c'}R^{d'}、-NR^{c'}C(O)R^{d'}、-NR^{c'}C(O)OR^{d'}、-NR^{c'}C(O)NR^{c'}R^{d'}、-NR^{c'}C(=N)NR^{c'}R^{d'}、-NR^{c'}S(O)R^{d'}、-NR^{c'}S(O)₂R^{d'}、-NR^{c'}S(O)NR^{c'}R^{d'}、-NR^{c'}S(O)₂NR^{c'}R^{d'}、

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{c}'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{c}'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$ 、 $-\text{C}(=\text{N})\text{NR}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$ 、 $-\text{PR}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{\text{c}'}$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{c}'}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、3至7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基或單或雙環雜芳基，或任兩個 $\text{R}^{3'}$ 基團或任兩個 $\text{R}^{4'}$ 基團連同其所附接之環一起形成 C_{5-8} 環烷基或5至8員雜環烷基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、3至7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、單或雙環雜芳基 C_{5-8} 環烷基或5至8員雜環烷基中之每一氫原子視情況獨立地經以下取代：氘、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-\text{OR}^{\text{e}'}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{e}'}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{\text{e}'}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}'}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{SR}^{\text{e}'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{e}'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}'}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}'}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}'}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}'}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}'}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}'}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}'}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{e}'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{PR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}'}$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{e}'}$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{NO}_2$ ；

$\text{R}^{7'}$ 係H、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、3至7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基或單或雙環雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、3至7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基或單或雙環雜芳基中之每一氫原子視情況獨立地經以下取代：氘、鹵素、 $-\text{OR}^{\text{i}'}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{i}'}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{i}'}\text{R}^{\text{j}'}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{\text{i}'}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{i}'}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{\text{i}'}\text{R}^{\text{j}'}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{i}'}\text{R}^{\text{j}'}$ 、 $-\text{SR}^{\text{i}'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{i}'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{i}'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{i}'}\text{R}^{\text{j}'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{i}'}\text{R}^{\text{j}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{i}'}\text{R}^{\text{j}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{i}'}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{j}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{i}'}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{j}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{i}'}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{i}'}\text{R}^{\text{j}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{i}'}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{j}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{i}'}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{j}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{i}'}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{i}'}\text{R}^{\text{j}'}$ 、

$C(O)OR^{c'}$ 、 $-C(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $-C(=N)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $-P(O)_{0-2}R^{c'}R^{d'}$ 、 $-P(O)_{0-2}NR^{c'}R^{d'}$ 、 $-P(O)_{0-2}OR^{c'}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、3至7員雜環烷基、苯基、萘基或單或雙環雜芳基；或任兩個 $R^{3'}$ 基團或任兩個 $R^{4'}$ 基團連同其所附接之環一起形成 C_{5-8} 環烷基或5至8員雜環烷基；

其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、苯基、萘基及單或雙環雜芳基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：氬、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-OR^{e'}$ 、 $-OC(O)R^{e'}$ 、 $-OC(O)NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-OS(O)_{0-2}R^{e'}$ 、 $-OS(O)_{0-2}NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{e'}$ 、 $-S(O)_{0-2}NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-NR^{e'}C(O)R^{f'}$ 、 $-NR^{e'}C(O)NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-NR^{e'}S(O)_{0-2}R^{f'}$ 、 $-NR^{e'}S(O)_{0-2}NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-C(O)R^{e'}$ 、 $-C(O)OR^{e'}$ 、 $-C(O)NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-P(O)_{0-2}R^{e'}R^{f'}$ 、 $-P(O)_{0-2}NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-P(O)_{0-2}OR^{e'}$ 、 $-CN$ 及 $-NO_2$ ；且

每一 $R^{c'}$ 、 $R^{d'}$ 、 $R^{e'}$ 及 $R^{f'}$ 獨立地選自由以下組成之群： H 、氬、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、3至7員雜環烷基、苯基、萘基及雜芳基；

$R^{7'}$ 係 H 、氬、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、3至7員雜環烷基、苯基、萘基或單或雙環雜芳基；

其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、苯基、萘基或雜芳基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代或未經取代：氬、鹵素、 $-OR^{i'}$ 、 $-OC(O)R^{i'}$ 、 $-OC(O)NR^{i'}R^{j'}$ 、 $-OS(O)_{0-2}R^{i'}$ 、 $-OS(O)_{0-2}NR^{i'}R^{j'}$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{i'}$ 、 $-S(O)_{0-2}NR^{i'}R^{j'}$ 、 $-NR^{i'}R^{j'}$ 、 $-NR^{i'}C(O)R^{j'}$ 、 $-NR^{i'}C(O)NR^{i'}R^{j'}$ 、 $-NR^{i'}S(O)_{0-2}R^{j'}$ 、 $-NR^{i'}S(O)_{0-2}NR^{i'}R^{j'}$ 、 $-C(O)R^{i'}$ 、 $-C(O)OR^{i'}$ 、 $-C(O)NR^{i'}R^{j'}$ 、 $-P(O)_{0-2}R^{i'}R^{j'}$ 、 $-P(O)_{0-2}NR^{i'}R^{j'}$ 、 $-P(O)_{0-2}OR^{i'}$ 、

-CN及-NO₂；

其中每一R^{i'}及R^{j'}獨立地係H、氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、3至7員雜環烷基、苯基、萘基或單或雙環雜芳基；

每一L¹及L²獨立地係-C(R^{1'})(R^{2'})-、-O-、-N(R^{k'})-或-S(O)₀₋₂；

其中每一R^{1'}及R^{2'}獨立地係H、氫、鹵素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、3至7員雜環烷基、苯基、萘基或單或雙環雜芳基；或R^{1'}及R^{2'}連同其所附接之一或多個碳一起形成C₃₋₆環烷基或4至6員雜環烷基；

每一R^{k'}獨立地係H、氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、3至7員雜環烷基、苯基、萘基或單或雙環雜芳基；

其中R^{1'}、R^{2'}或R^{k'}中之每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、苯基、萘基或雜芳基獨立地未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：氫、鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、-OR^{a'}、-OC(O)R^{a'}、-OC(O)NR^{a'}R^{b'}、-OS(O)₀₋₂R^{a'}、-OS(O)₀₋₂NR^{a'}R^{b'}、-S(O)₀₋₂R^{a'}、-S(O)₀₋₂NR^{a'}R^{b'}、-NR^{a'}R^{b'}、-NR^{a'}C(O)R^{b'}、-NR^{a'}C(O)NR^{a'}R^{b'}、-NR^{a'}S(O)₀₋₂R^{b'}、-NR^{a'}S(O)₀₋₂NR^{a'}R^{b'}、-C(O)R^{a'}、-C(O)OR^{a'}、-C(O)NR^{a'}R^{b'}、-P(O)₀₋₂R^{a'}R^{b'}、-P(O)₀₋₂NR^{a'}R^{b'}、-P(O)₀₋₂OR^{a'}、-CN及-NO₂；

其中每一R^{a'}及R^{b'}獨立地係H、氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、3至7員雜環烷基、苯基、萘基或雜芳基；

m'係3、4或5；

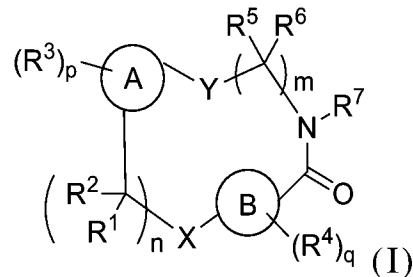
n'係2、3或4；

p'係0、1、2、3或4；且

q'係0、1、2、3或4；

或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明係關於下式(I)之化學實體：



其中

環A及環B各自獨立地係單環或雙環芳基或雜芳基；其中環A及環B中之一者係單環且另一者係雙環；且環包含至少一個氮環成員；

R¹及R²各自獨立地係H、氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、3至7員雜環烷基、苯基、萘基或單或雙環雜芳基；或R¹及R²連同其所附接之碳一起形成C₃₋₆環烷基或4至6員雜環烷基；

其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、苯基、萘基或雜芳基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：
 氫、鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^aR^b、
 -OS(O)₀₋₂R^a、-OS(O)₀₋₂NR^aR^b、-NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、
 -NR^aC(O)NR^aR^b、-NR^aS(O)₀₋₂R^b、-NR^aS(O)₀₋₂NR^aR^b、-C(O)R^a、
 -C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-P(O)₀₋₂R^aR^b、-P(O)₀₋₂NR^aR^b、-P(O)₀₋₂OR^a、
 -CN及-NO₂；

其中每一R^a及R^b獨立地係H、氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、3至7員雜環烷基、苯基、萘基或雜芳基；

每一R³及R⁴獨立地係氫、鹵素、-OR^c、-OC(O)R^c、
 -OC(O)NR^cR^d、-OC(=N)NR^cR^d、-OS(O)₀₋₂R^c、-OS(O)₀₋₂NR^cR^d、

NR^cR^d 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{=N})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{=N})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{P}(\text{O})_{0-2}\text{R}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{P}(\text{O})_{0-2}\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{P}(\text{O})_{0-2}\text{OR}^c$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、3至7員雜環烷基、苯基、萘基或單或雙環雜芳基；

其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、苯基、萘基及單或雙環雜芳基未經取代或經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：氬、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_{0-2}\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_{0-2}\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{P}(\text{O})_{0-2}\text{R}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{P}(\text{O})_{0-2}\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{P}(\text{O})_{0-2}\text{OR}^e$ 、 $-\text{CN}$ 及 $-\text{NO}_2$ ；且

每一 R^c 、 R^d 、 R^e 及 R^f 獨立地選自由以下組成之群： H 、氬、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、3至7員雜環烷基、苯基、萘基及雜芳基；

R^5 及 R^6 各自獨立地係 H 、氬、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、3至7員雜環烷基、苯基、萘基或單或雙環雜芳基；或 R^5 及 R^6 連同其所附接之碳一起形成 C_{3-6} 環烷基或4至6員雜環烷基；

其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、苯基、萘基或雜芳基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代或未經取代：氬、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-\text{OR}^g$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_{0-2}\text{R}^g$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_{0-2}\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^g\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^g\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{P}(\text{O})_{0-2}\text{R}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{P}(\text{O})_{0-2}\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{P}(\text{O})_{0-2}\text{OR}^g$ 、 $-\text{CN}$ 及 $-\text{NO}_2$ ；且

$C(O)OR^g$ 、 $-C(O)NR^gR^h$ 、 $-P(O)_{0-2}R^gR^h$ 、 $-P(O)_{0-2}NR^gR^h$ 、 $-P(O)_{0-2}OR^g$ 、 $-CN$ 及 $-NO_2$ ；

其中每一 R^g 及 R^h 獨立地係H、氬、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、3至7員雜環烷基、苯基、萘基或單或雙環雜芳基；

R^7 係H、氬、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、3至7員雜環烷基、苯基、萘基或單或雙環雜芳基；

其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、苯基、萘基或雜芳基經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代或未經取代：氬、鹵素、 $-OR^i$ 、 $-OC(O)R^i$ 、 $-OC(O)NR^iR^j$ 、 $-OS(O)_{0-2}R^i$ 、 $-OS(O)_{0-2}NR^iR^j$ 、 $-NR^iR^j$ 、 $-NR^iC(O)R^j$ 、 $-NR^iC(O)NR^iR^j$ 、 $-NR^iS(O)_{0-2}R^j$ 、 $-NR^iS(O)_{0-2}NR^iR^j$ 、 $-C(O)R^i$ 、 $-C(O)OR^i$ 、 $-C(O)NR^iR^j$ 、 $-P(O)_{0-2}R^iR^j$ 、 $-P(O)_{0-2}NR^iR^j$ 、 $-P(O)_{0-2}OR^i$ 、 $-CN$ 及 $-NO_2$ ；

其中每一 R^i 及 R^j 獨立地係H、氬、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、3至7員雜環烷基、苯基、萘基或單或雙環雜芳基；

X及Y各自獨立地係 $-C(R^k)(R^k)-$ 、 $-O-$ 或 $-N(R^k)-$ ；

其中每一 R^k 獨立地係H、氬、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、3至7員雜環烷基、苯基、萘基或單或雙環雜芳基；

m係2、3或4；

n係1、2或3；

p係0、1、2、3或4；且

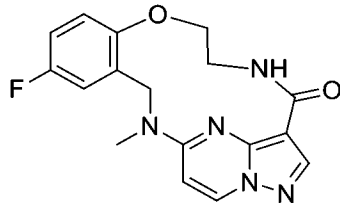
q係0、1、2、3或4；

或其醫藥上可接受之鹽。

在某些實施例中，式(I)或(I-A)之化合物係選自下文詳細說明中

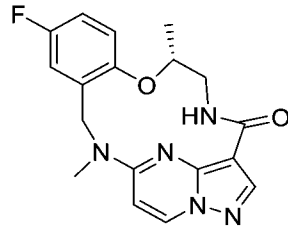
所闡述或例示之彼等物質中之化合物。

在某些實施例中，式(I)或(I-A)之化合物係具有下式之化合物



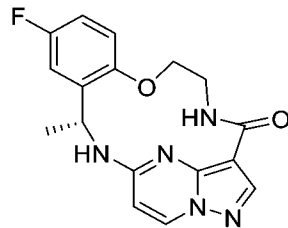
或其醫藥上可接受之鹽。

在某些實施例中，式(I)或(I-A)之化合物係具有下式之化合物



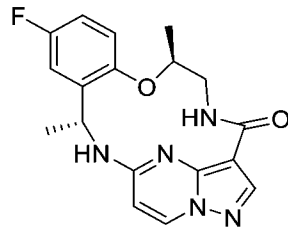
或其醫藥上可接受之鹽。

在某些實施例中，式(I)或(I-A)之化合物係下式之化合物



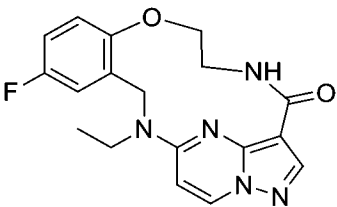
或其醫藥上可接受之鹽。

在某些實施例中，式(I)或(I-A)之化合物係具有下式之化合物



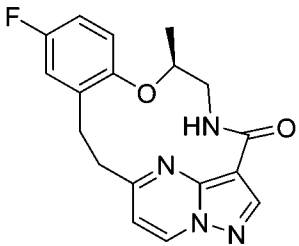
或其醫藥上可接受之鹽。

在某些實施例中，式(I)或(I-A)之化合物係具有下式之化合物



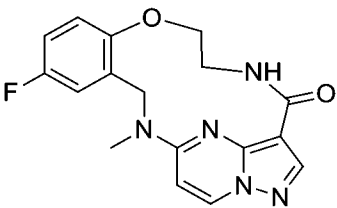
或其醫藥上可接受之鹽。

在某些實施例中，式(I)或(I-A)之化合物係具有下式之化合物

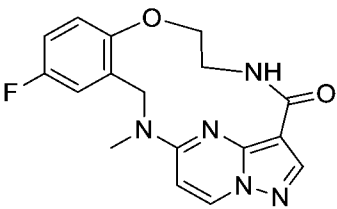


或其醫藥上可接受之鹽。

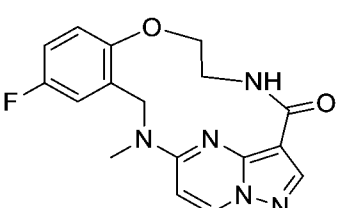
在其他態樣中，本發明係關於下式化合物之游離鹼的結晶形式



其具有實質上與圖XX相同之粉末X射線繞射圖案。在一些實施例中，下式化合物之游離鹼之結晶多晶形1

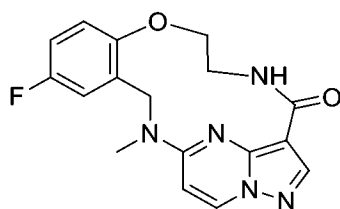


其中該粉末X射線繞射圖案具有在21.94之繞射角(2θ)處之峰。在一些實施例中，下式化合物之游離鹼之多晶形1



其中該粉末X射線繞射圖案具有在21.94及23.96之繞射角(2θ)處之

峰。在一些實施例中，下式化合物之游離鹼之多晶形1



其中該粉末X射線繞射圖案具有在21.94、23.96及19.64之繞射角(2θ)處之峰。

在其他態樣中，本發明係關於醫藥組合物，其包含至少一種式(I)或(I-A)之化合物或其醫藥上可接受之鹽。本發明之醫藥組合物可進一步包含醫藥上可接受之賦形劑。本發明亦係關於式(I)或(I-A)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用作藥劑。

在另一態樣中，本發明係關於治療癌症、疼痛、神經疾病、自體免疫疾病或發炎之方法，其包含向需要該治療之患者投與有效量之至少一種式(I)或(I-A)之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明係關於式(I)或(I-A)之化合物在製備用於治療該等疾病及醫學狀況之藥劑中之用途及該等化合物及鹽用於治療該等疾病及醫學狀況之用途。

在再另一態樣中，本發明係關於抑制蛋白質或酪胺酸激酶(包括MET、ALK、ROS1、AXL、TRK及JAK中之一或多者)之方法，其包含使包含該等激酶中之一或多者之細胞與有效量之至少一種式(I)或(I-A)之化合物或其鹽、及/或與至少一種本發明之醫藥組合物接觸，其中該接觸係在活體外、離體或在活體內。

本發明之額外實施例、特徵及優點將自詳細說明及藉助本發明之實踐顯而易見。

為簡便起見，本說明書中所列舉之出版物(包括專利)之揭示以引用的方式併入本文中。

【圖式簡單說明】

圖1顯示11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三烷環(cyclo-tridecin)-4(5H)-酮(實例20)之游離鹼之結晶多晶形1的粉末X射線繞射圖案。

圖2顯示11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三烷環-4(5H)-酮(實例20)之游離鹼之結晶多晶形1的差示掃描量熱法熱分析圖。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

本申請案根據35 U.S.C. § 119(e)主張對2014年1月24日提出申請之美國臨時申請案第61/931,506號、2014年9月11日提出申請之第62/049,326號及2015年1月22日提出申請之第62/106,301號之優先權，其整體內容以其整體引用的方式併入本文中。

在進一步闡述本發明之前，應瞭解本發明並不限於所述之具體實施例，因為該等當然可有所變化。亦應理解，本文所使用之術語僅出於闡述具體實施例之目的，且並不欲加以限制，此乃因本發明之範圍將僅受限於隨附申請專利範圍。

除非另外定義，否則本文所用所有技術及科學術語均具有與本發明熟悉此項技術者通常所瞭解相同之含義。本文中所提及之所有專利、申請案、公開申請案及其他出版物均以其全文引用的方式併入本文中。若此部分中所述之定義與以引用的方式併入本文中之專利、申

請案或其他出版物中所述之定義相反或者不一致，則此部分中所述定義優先於以引用的方式併入本文中定義。

除非上下文另外明確規定，否則本文及隨附申請專利範圍中所用單數形式「一(a, an)」及「該」包括複數個指示物。進一步應注意，申請專利範圍可設計為不包含任何可選要素。因此，此陳述連同申請專利範圍要素之陳述一起欲充當使用排他性術語(例如「獨占地」、「僅有地」及諸如此類)或使用「消極」限制之前置基礎。

如本文所用，術語「包括」、「含有」及「包含」以其開放非限制性含義使用。

為提供更簡明之描述，本文所給出之一些定量表述並未用術語「約」進行限定。應理解，無論是否明確使用術語「約」，本文所給出之每一量皆欲指實際給出之值，且亦欲指該給定值之將基於熟悉此項技術者進行合理推斷之近似值，包含歸因於該給定值之實驗及/或量測條件之等效值及近似值。每當產率係以百分比給出時，該產率皆係指給出該產率之實體之質量相對於相同實體在具體化學計量條件下可獲得之最大量。除非另外指明，否則以百分比給出之濃度係指質量比。

除非另外定義，否則本文所用全部技術和科學術語都具有與本發明熟悉此項技術者通常所瞭解相同之含義。儘管在本發明之實踐或測試中亦可使用與本文中所述類似或等效之方法及材料，但現在闡述較佳方法及材料。本文所提及之所有公開案皆以引用方式併入本文中以結合所引用公開案揭示並闡述方法及/或材料。

除非另有說明，否則通常根據業內熟知且如在整個本說明書中

所引用並討論之各種一般及更具體參考文獻中所闡述之習用方法實施本發明之方法及技術。參見(例如) Loudon, *Organic Chemistry*, 第4版, New York: Oxford University Press, 2002, 第360-361頁, 1084-1085 ; Smith 及 March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第五版, Wiley-Interscience, 2001。

本文所述化合物之化學命名法通常源於使用市售 ACD/Name 2014 (ACD/Labs) 或 ChemBioDraw Ultra 13.0 (Perkin Elmer)。

應瞭解, 為清晰起見而在單獨實施例之上下文中所闡述之本發明之某些特徵亦可在單一實施例中組合提供。相反地, 為簡便起見在單一實施例之上下文中闡述之本發明之各種特徵亦可單獨或以任何適宜子組合提供。關於由變量所代表之化學基團之實施例的所有組合皆特定涵蓋於本發明且如同各自及每一組合個別且明確地揭示一樣以該等組合涵蓋產生穩定化合物之化合物(即, 可分離、表徵及測試生物活性之化合物)之程度揭示於本文中。此外, 闡述該等變量之實施例中所列舉化學基團之所有子組合異也特定涵蓋於本發明且如同各自及每一化學基團之子組合個別且明確地揭示於本文中一樣揭示於本文中。

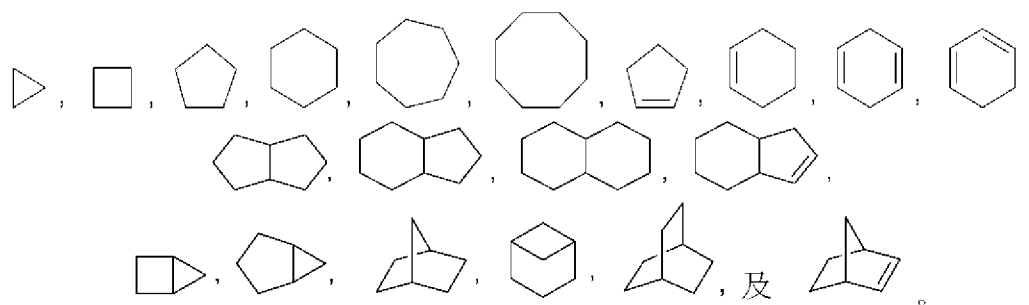
化學定義

術語「烷基」係指在鏈中具有1至12個碳原子之直鏈或具支鏈烷基。烷基之實例包括(但不限於)甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基(tBu)、戊基、異戊基、第三戊基、己基、異己基及本文根據熟悉此項技術者及本文提供之教示將視為與前述實例中之任一者等效之基團。

術語「烯基」係指在鏈中具有2至12個碳原子且具有一或多個雙鍵之直鏈或具支鏈烴基。烯基之實例包括乙烯基(ethenyl, vinyl)、烯丙基及丁-3-烯-1-基。此術語中包括順式及反式異構體及其混合物。

術語「炔基」係指在鏈中具有2至12個碳原子且具有一或多個三鍵之直鏈或具支鏈烴基。炔基之實例包括乙炔基($-\text{C}\equiv\text{CH}$)及丙炔基($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)。

術語「環烷基」係指具有3至12個環原子之飽和或部分飽和、單環或多環碳環。多環碳環包括稠合、橋接及螺多環系統。環烷基之說明性實例包括以下呈適當鍵結部分形式之實體：

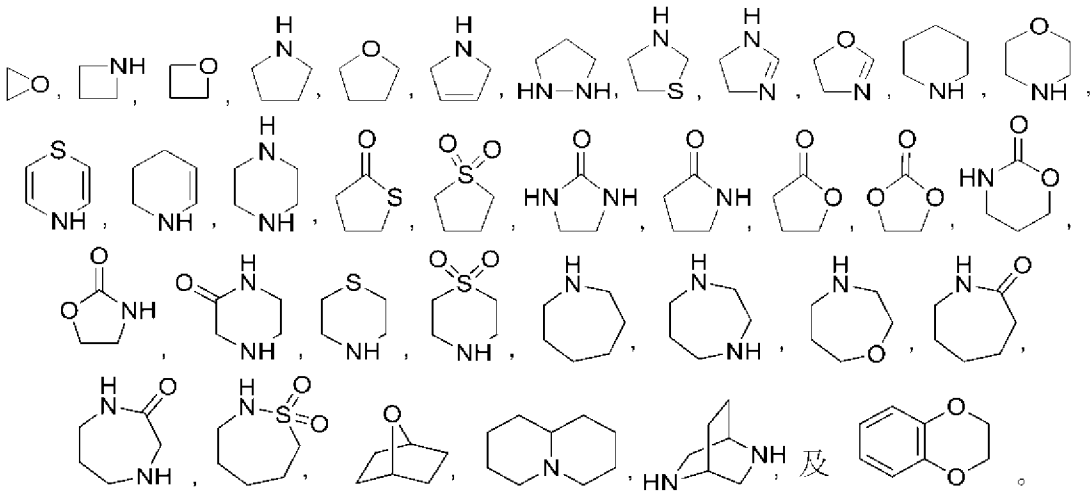


術語「鹵素」代表氯、氟、溴或碘。術語「鹵基」代表氯、氟、溴或碘。

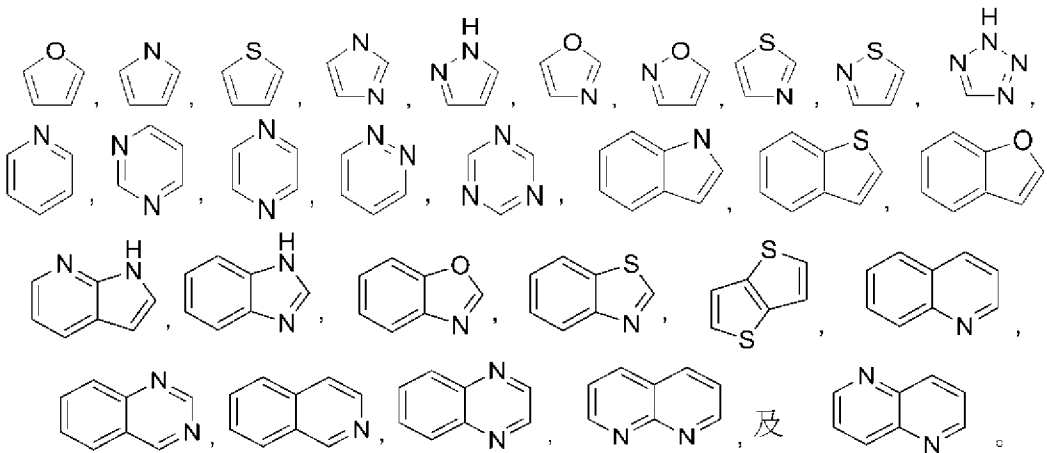
術語「鹵烷基」係指具有一或多個鹵基取代基、或一個、兩個或三個鹵基取代基之烷基。鹵烷基之實例包括 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 。

術語「芳基」係指具有完全共軛 π -電子系統之具有6至14個碳原子($\text{C}_6\text{-C}_{14}$)之全碳單環或稠環多環基團。芳基包括具有6至10個碳原子(例如,「 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基」)之全碳單環或稠環多環。芳基之實例係(但不限於)苯基、萘基及蒽基。芳基可如上文針對烷基所述經取代或未經取代。取代基亦包括彼等在本揭示內容之其他地方關於芳基所闡述者。

術語「雜環烷基」係指飽和或部分飽和且具有3至12個環原子之單環或多環結構，其中1至5環原子選自氮、氧及硫。多環系統包括稠合、橋接及螺系統。環結構可視情況在碳或硫環成員上含有至多兩個側氧基。雜環烷基之說明性實例包括以下呈適當鍵結部分形式之實體：



術語「雜芳基」係指每一雜環具有3至12個環原子之單環、稠合二環或稠合多環芳香族雜環(環結構具有選自碳原子及至多四個選自氮、氧及硫之雜原子之環原子)。雜芳基之說明性實例包含以下呈適當鍵結部分形式之實體：



「單環」雜芳基係芳香族5或6員雜環。5員雜芳基含有至多四個

雜原子環原子，其中(a)一個環原子係氧及硫且0、1或2個環原子係氮，或(b) 0個環原子係氧或硫且至多4個環原子係氮。在一些實施例中，5員雜芳基係呋喃、噻吩、吡咯、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、吡唑、咪唑、噁二唑、噻二唑、三唑或四唑。6員雜芳基含有1或2個氮環原子。在一些實施例中，6員雜芳基係吡啶、吡嗪、嘧啶、噻嗪或三嗪。「雙環雜芳基」係包含一個稠合至苯基或另一雜芳基環之雜芳基環的稠合雙環系統。

術語「側氧基」代表羰基氧。舉例而言，經側氧基取代之環戊基係環戊酮。

術語「經取代」意指指定基團或部分具有一或多個取代基。術語「未經取代」意指指定基團不具取代基。在使用術語「經取代」來闡述結構系統時，取代意欲發生在系統上化合價允許之任何位置處。在一些實施例中，「經取代」意指指定基團或部分具有1、2或3個取代基。在其他實施例中，「經取代」意指指定基團或部分具有1或2個取代基。在再其他實施例中，「經取代」意指指定基團或部分具有1個取代基。

本文所描繪之任何式意欲代表化合物之結構式以及某些變化或形式。舉例而言，本文所給出之式意欲包括外消旋形式、或一或多個鏡像異構體、非鏡像異構體、或幾何異構體或其混合物。另外，本文所給出之任何式亦意欲指此化合物之水合物、溶劑合物或多晶型或其混合物。

本文所給出之任一式亦意欲代表化合物之未經標記形式以及經同位素標記之形式。經同位素標記之化合物具有由本文所給出式繪示

之結構，只是一或多個原子由具有所選原子質量或質量數之原子替代。可納入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘之同位素，例如分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 及 ^{125}I 。該等經同位素標記之化合物可用於代謝研究(較佳利用 ^{14}C)、反應動力學研究(利用例如 ^2H 或 ^3H)、檢測或成像技術[例如正電子發射斷層掃描術(PET)或單光子發射電腦斷層掃描術(SPECT)](包括藥物或基質組織分佈分析)或患者之放射性治療。另外，使用較重同位素(例如氘，即 ^2H)取代可提供某些源自較強代謝穩定性(例如，增加活體內半衰期或減少劑量需求)之治療優點。經同位素標記之本發明化合物及其前藥通常可藉由實施在方案中或在下文所述實例及製備中所揭示程序藉由用易於獲得之同位素標記試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

命名法「(原子)_{i-j}」且 $j > i$ 在本文中應用於一類取代基時意欲指本發明之以下實施例：自 i 至 j (包含 i 及 j)之碳成員編號之各自及每一者係獨立地實現。例如，術語 C_{1-3} 獨立地指具有一個碳成員(C_1)之實施例、具有兩個碳成員(C_2)之實施例及具有三個碳成員(C_3)之實施例。

本文所提及之任何二取代基當允許一種以上之附接可能性時意欲涵蓋眾多該等可能性。舉例而言，提及二取代基-A-B- (其中 $\text{A} \neq \text{B}$)在本文中係指A附接至第一經取代成員且B附接至第二經取代成員之該二取代基，且其亦指A附接至第二成員且B附接至第一經取代成員之該二取代基。

本發明亦包括式(I)或(I-A)代表之化合物、較佳彼等上文所述者

及本文例示之特定化合物的醫藥上接受之鹽、及包含該等鹽之醫藥組合物及使用該等鹽之方法。

「醫藥上可接受之鹽」意欲指本文所表示之化合物之游離酸或鹼之無毒、生物上可耐受或在其他方面生物學上適於投與個體之鹽。通常，參見S.M. Berge等人，「Pharmaceutical Salts」，J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19。較佳醫藥上接受之鹽係彼等藥理學上有效且適於與個體之組織接觸而無過度毒性、刺激或過敏反應者。本文所述之化合物可具有足夠酸性基團、足夠鹼性基團、兩種類型之官能團或每一類型之多於一者，且因此與許多無機或有機鹼及無機及有機酸反應，以形成醫藥上可接受之鹽。

醫藥上可接受之鹽之實例包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、硼酸鹽、硝酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、磺酸鹽、甲磺酸鹽、丙磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、苯基乙酸鹽、苯基丙酸鹽、苯基丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、 γ -羥基丁酸鹽、羥乙酸鹽、酒石酸鹽及杏仁酸鹽。其他適宜醫藥上接受之鹽之列表可見於Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985。

對於含有鹼性氮之式(I)或(I-A)之化合物，醫藥上可接受之鹽可藉由業內可獲得之任何適宜方法來製備，例如使用以下各項處理游離鹼：無機酸，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺基磺酸、硝酸、硼酸、磷酸及諸如此類；或有機酸，例如乙酸、苯基乙酸、丙酸、硬脂酸、乳酸、抗壞血酸、馬來酸、羥基馬來酸、羥乙磺酸、琥珀酸、戊酸、富馬酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水楊酸、油酸、棕櫚酸、月桂酸、吡喃糖基酸(pyranosidyl acid) (例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸)、 α -羥基酸(例如杏仁酸、檸檬酸或酒石酸)、胺基酸(例如天冬胺酸或麩胺酸)、芳香族酸(例如苯甲酸、2-乙醯氧基苯甲酸、萘甲酸或肉桂酸)、磺酸(例如月桂基磺酸、對甲苯磺酸、甲烷磺酸或乙烷磺酸)、或酸之任何相容混合物(諸如彼等在本文中以實例給出者)及根據此項技術之普通水準視為等效物或可接受之替代品之任何其他酸及其混合物。

本發明亦係關於式(I)或(I-A)之化合物的醫藥上接受之前藥及採用該等醫藥上接受之前藥之治療方法。術語「前藥」意指指定化合物在投與個體後經由化學或生理學過程(例如溶劑分解或酶促裂解)或在生理學條件下在活體內產生化合物之前體(例如，前藥在生理學pH下轉化成式(I)或(I-A)化合物)。「醫藥上可接受之前藥」係無毒、生物上可耐受且在其他方面生物學上適於投與個體之前藥。選擇及製備適宜前藥衍生物之說明性程序闡述於(例如)「Design of Prodrugs」，編輯H. Bundgaard, Elsevier, 1985中。

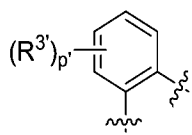
本發明亦係關於式(I)或(I-A)之化合物的醫藥活性代謝物及該等代謝物在本發明方法中之用途。「醫藥活性代謝物」意指式(I)或(I-A)

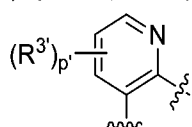
化合物或其鹽在體內代謝之藥理學活性產物。化合物之前藥及活性代謝物可使用業內已知或可獲得之常規技術來測定。參見(例如) Bertolini等人, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan等人, *J. Pharm. Sci.* 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 220-230; Bodor, *Adv. Drug Res.* 1984, 13, 255-331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985); 及Larsen, *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen等人編輯, Harwood Academic Publishers, 1991)。

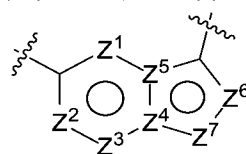
代表性實施例

在式(I-A)之一些實施例中, 環A'係單環芳基或雜芳基且環B'係雙環雜芳基。在其他實施例中, 環A'係雙環雜芳基且環B'係單環芳基或雜芳基。在一些實施例中, 環A'係苯基或6員雜芳基。在其他實施例中, 環B'係含有1、2或3個氮環原子之雙環雜芳基。在其他實施例中, 環A'係苯基或吡啶基。

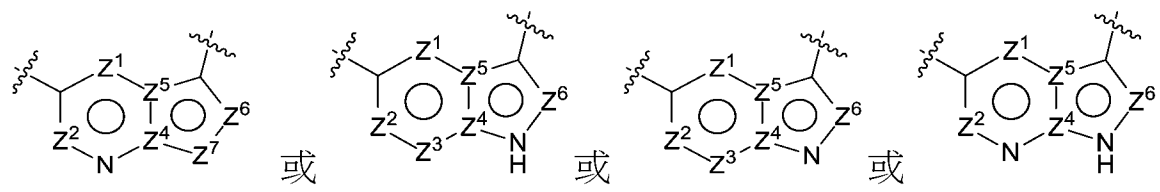
在再其他實施例中, 環A'係苯基。在再其他實施例中, 經 $-(R^{3'})_p$,

取代之環A'係 。在再其他實施例中, 經 $-(R^{3'})_p$ 取代之環A'

係 。在一些實施例中, 環B'係:

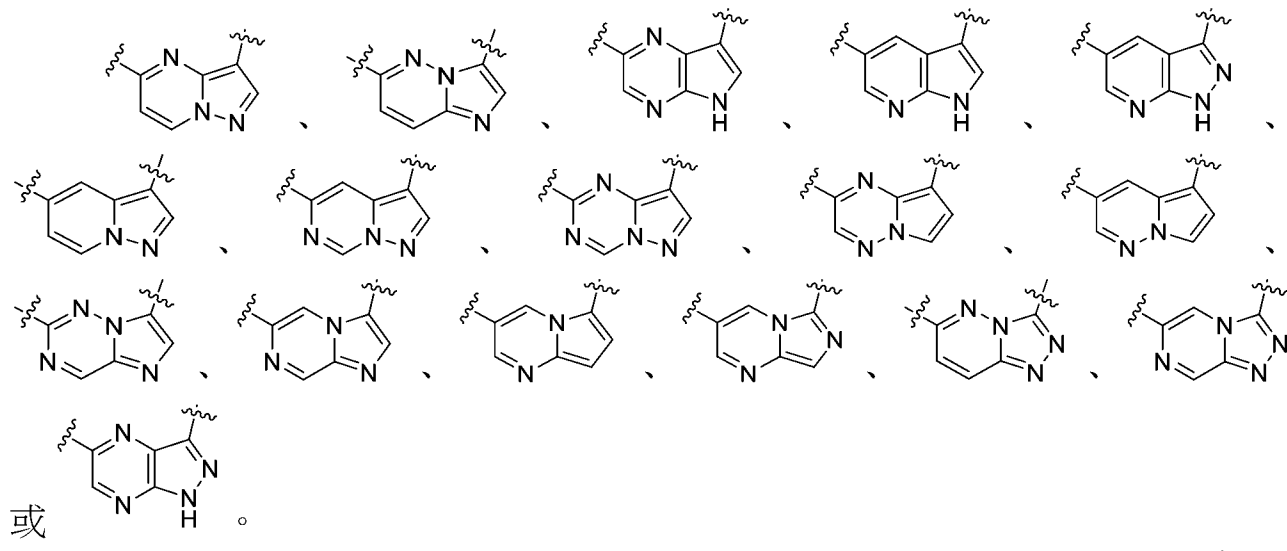


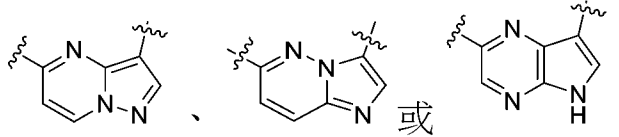
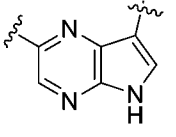
其中 Z^1-Z^7 係如本文所述定義。在再其他實施例中, 環B'係:

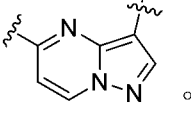


其中Z¹⁻⁷係如本文所述以其他方式定義。在再其他實施例中，環

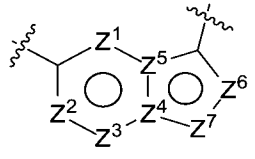
B'係：



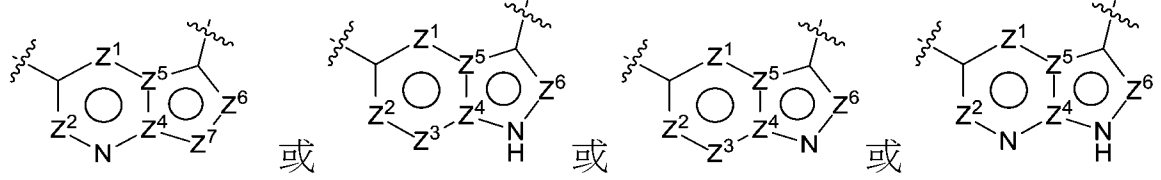
在再其他實施例中，環B'係  或  。

在再其他實施例中，環B'係  。

在式(I-A)之其他實施例中，環A'係雙環雜芳基，且係：

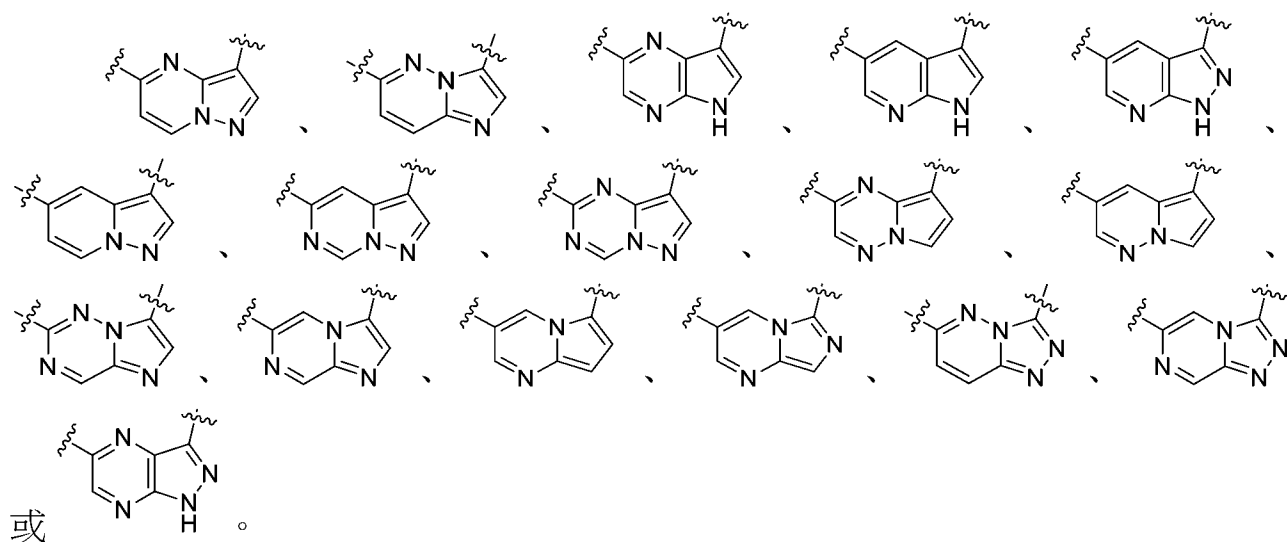


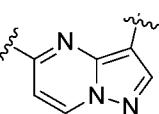
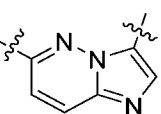
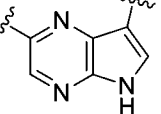
其中Z¹⁻⁷係如本文所述定義。在再其他實施例中，環A'係：

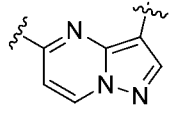


其中Z¹⁻⁷係如本文所述以其他方式定義。在再其他實施例中，環

A'係：



在再其他實施例中，環A'係 、 或 。

在再其他實施例中，環A'係 。

在一些實施例中，環B'係單環芳基或雜芳基。在其他實施例中，環B'係苯基。在其他實施例中，環A'係吡啶基。

在一些實施例中，每一 $R^{3'}$ 獨立地係氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-CO_2C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-NHC(O)C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-SO_2C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、吡咯啶基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基或硫嗎啉基。在再其他實施例中，每一 $R^{3'}$ 獨立地係氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、 $-CN$ 或 $-CF_3$ 。在再其他實施例中，每一 $R^{3'}$ 係氟或氯。

在一些實施例中， $R^{7'}$ 係H、氘、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、環丁基、環戊基、吡咯啶基、呋喃基、硫代呋喃基、六氫吡啶

基、六氫吡嗪基、嗎啉基、苯基或單環雜芳基，其各自如式(I-A)中經取代或未經取代。在其他實施例中， $R^{7'}$ 係H，或係甲基、乙基、丙基、異丙基或環丙基，其各自如式(I-A)中未經取代或經取代。在再其他實施例中， $R^{7'}$ 係H或係甲基或乙基，其各自未經取代或經以下取代：鹵素、-OH、-OC₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CO₂H、-CO₂C₁₋₄烷基、-CONH₂、環烷基或單環雜環烷基。在再其他實施例中， $R^{7'}$ 係H、甲基、羥乙基、-CH₂CONH₂或3-吡咯啉基甲基。在再其他實施例中， $R^{7'}$ 係H或甲基。

在一些實施例中， $R^{1'}$ 及 $R^{2'}$ 各自獨立地係H、氬、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、環丁基、環戊基、吡咯啉基、呋喃基、硫代呋喃基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、苯基或單環雜芳基，其各自如式(I-A)中經取代或未經取代。在其他實施例中， $R^{1'}$ 係H。在再其他實施例中， $R^{2'}$ 係氬、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、環丁基、環戊基、吡咯啉基、呋喃基、硫代呋喃基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、苯基或單環雜芳基，其各自如式(I-A)中經取代或未經取代。在再其他實施例中， $R^{2'}$ 係H或係甲基或乙基，其各自未經取代或經以下取代：鹵素、-OH、-OC₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CO₂H、-CO₂C₁₋₄烷基、-CONH₂、環烷基或單環雜環烷基。在再其他實施例中， $R^{2'}$ 係H、甲基、氟甲基、羥甲基或環丙基。在再其他實施例中， $R^{2'}$ 係H。在再其他實施例中， $R^{2'}$ 係甲基。

在一些實施例中，每一 $R^{k'}$ 獨立地係H、甲基、乙基、丙基、異丙基或環丙基。在其他實施例中，每一 $R^{k'}$ 獨立地係H或甲基。

在一些實施例中，每一 L^1 及 L^2 獨立地係-CH₂-或-CH(甲基)-、-

CH(經取代甲基)-、-CH(C₃₋₆環丙基)-、-CH(OH)-、-O-、-NH-、-N(C₁₋₄烷基)-、-N(C₃₋₆環丙基)-、-S-、-S(O)-或-SO₂-。在一些實施例中，-(L¹)_n-係-CH₂-O-、-CH(C₁₋₄烷基)-O-或-CH(C₃₋₆環烷基)-O-。在其他實施例中，-(L¹)_n-係-CH(H或視情況經取代之C₁₋₄烷基)-N(H或視情況經取代之C₁₋₄烷基)-、-CH(CO₂C₁₋₄烷基或C(O)N(H或C₁₋₄烷基)₂)-N(H或視情況經取代之C₁₋₄烷基)。在再其他實施例中，-(L¹)_n-係-CH₂S(O)₀₋₂-。在其他實施例中，-(L¹)_n-係-SO₂-N(H或C₁₋₄烷基)。在一些實施例中，-(L¹)_n-係-(CH₂)₃-。在一些實施例中，-(L¹)_n-係-(CH₂)₂-。在一些實施例中，-(L¹)_n-係-CH(CH₃)CH₂-。

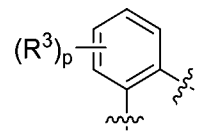
在一些實施例中，-(L²)_m-係-O-(C(R^{1'})(R^{2'}))₂₋₃-。在其他實施例中，-(L²)_m-係-O-(CH₂)₂₋₃-。在其他實施例中，-(L²)_m-係-N(R^{k'})-(C(R^{1'})(R^{2'}))₂₋₃-。在其他實施例中，-(L²)_m-係-N(H或C₁₋₄烷基)-(CH₂)₂₋₃-。在其他實施例中，-(L²)_m-係-S-(C(R^{1'})(R^{2'}))₂₋₃-。在其他實施例中，-(L²)_m-係-SO₂-(C(R^{1'})(R^{2'}))₂₋₃-。在再其他實施例中，-(L²)_m-係-SO₂-N(R^{k'})-(C(R^{1'})(R^{2'}))₂-。在再其他實施例中，-(L²)_m-係-(C(R^{1'})(R^{2'}))₃-。

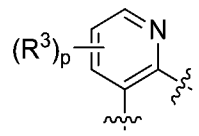
在一些實施例中，m'係3。在其他實施例中，m'係4。在再其他實施例中，m'係5。在一些實施例中，n'係2。在其他實施例中，n'係3。在再其他實施例中，n'係4。在一些實施例中，p'係0、1或2。在其他實施例中，p'係1或2。在一些實施例中，q'係0。在其他實施例中，q'係1。在再其他實施例中，q'係2。

在一些實施例中，式(I-A)係式(I)化合物或其醫藥上接受之鹽。在其他實施例中，式(I-A)化合物係式(I)化合物，其中每一變量獨立地如下文針對式(I)所示所定義。在一些實施例中，式(I-A)之變量如

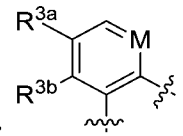
下映射於式(I)上：A'係A；B'係B；R^{1'}係R¹；R^{2'}係R²；R^{3'}係R³；R^{4'}係R⁴；R^{7'}係R⁷；R^{a'}-R^{f'}及R^{i'}-R^{k'}分別映射於R^a-R^f及Rⁱ-R^k上；且L¹及L²分別係-Y-(C(R⁵)(R⁶))_m-及-C((R¹)(R²))_n-X-。

在式(I)之一些實施例中，環A係苯基或6員雜芳基。在其他實施例中，環A係苯基或吡啶基。在再其他實施例中，環A係苯基。在再

其他實施例中，經-(R³)_p取代之環A係 。在再其他實施例

中，經-(R³)_p取代之環A係 。

在一些實施例中，每一R³獨立地係氬、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、-CN、-CF₃、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CO₂C₁₋₄烷基、-CO₂H、-NHC(O)C₁₋₄烷基、-SO₂C₁₋₄烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₄烷基)、-C(O)N(C₁₋₄烷基)₂、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、吡咯啶基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基或硫嗎啉基。在再其他實施例中，每一R³獨立地係氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、-CN或-CF₃。在再其他實施例中，每一R³係氟或氯。

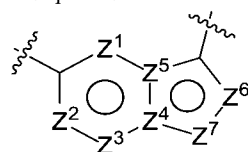
在再其他實施例中，經-(R³)_p取代之環A係 ，其中R^{3a}及R^{3b}各自獨立地係H、氟或氯且M係CH或N。在一些實施例中，R^{3a}係氟。

在一些實施例中，p係1或2。在其他實施例中，p係0。在再其他實施例中，p係1。在再其他實施例中，p係2。

在一些實施例中，環B係雙環雜芳基。在其他實施例中，環B係9員雙環雜芳基。

在一些實施例中，每一 R^4 獨立地係氬、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-CO_2C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-NHC(O)C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-SO_2C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基或硫嗎啉基。在再其他實施例中，每一 R^4 獨立地係氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、 $-CN$ 或 $-CF_3$ 。

在其他實施例中，經 $-(R^4)_q$ 取代之環B係：



其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^6 各自獨立地係 $-C(R^x)-$ 或N；

其中每一 R^x 獨立地係H、氬、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-NH$ -苯基、 $-NH$ -雜芳基、 CN 或 $-CF_3$ ；

Z^4 及 Z^5 各自獨立地係 $-C-$ 或 $-N-$ ；且

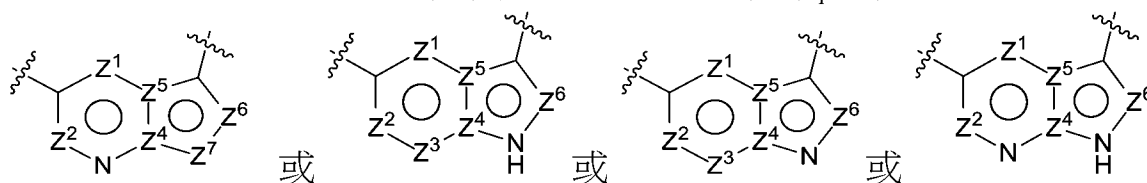
Z^7 係 $-CH-$ 、 $-N-$ 或 $-NH-$ 。

在其他實施例中：

- (a) Z^1 、 Z^4 及 Z^7 各自係 $-N-$ ；
- (b) Z^1 、 Z^5 及 Z^7 各自係 $-N-$ ；
- (c) Z^1 及 Z^3 各自係 $-N-$ 且 Z^7 係 $-NH-$ ；
- (d) Z^3 係 $-N-$ 且 Z^7 係 $-NH-$ ；

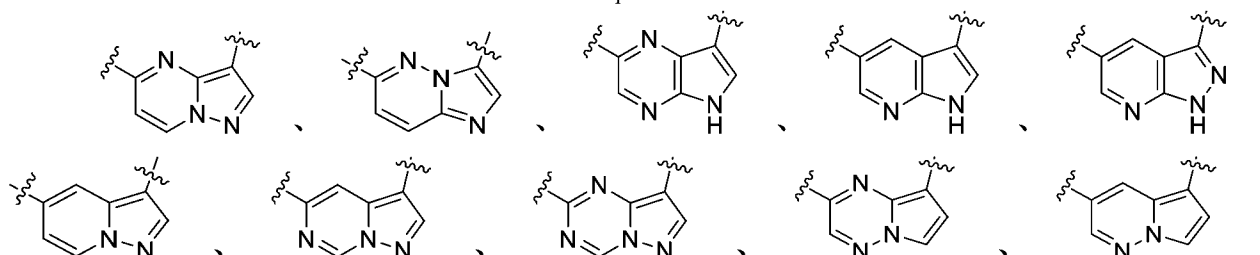
- (e) Z^3 及 Z^6 各自係-N-且 Z^7 係-NH-；
- (f) Z^2 、 Z^4 及 Z^7 各自係-N-；
- (g) Z^1 、 Z^2 、 Z^4 及 Z^7 各自係-N-；
- (h) Z^1 、 Z^3 及 Z^4 各自係-N-；
- (i) Z^3 及 Z^4 各自係-N-；
- (j) Z^1 、 Z^2 、 Z^5 及 Z^7 各自係-N-；
- (k) Z^2 、 Z^5 及 Z^7 各自係-N-；
- (l) Z^3 及 Z^5 各自係-N-；
- (m) Z^3 、 Z^5 及 Z^6 各自係-N-；
- (n) Z^1 、 Z^5 、 Z^6 及 Z^7 各自係-N-；
- (o) Z^2 、 Z^5 、 Z^6 及 Z^7 各自係-N-；或
- (p) Z^1 、 Z^3 及 Z^6 各自係-N-且 Z^7 係-NH-。

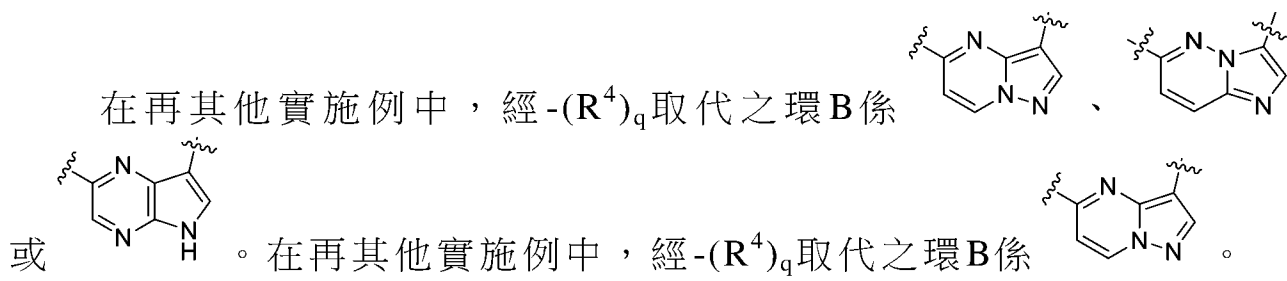
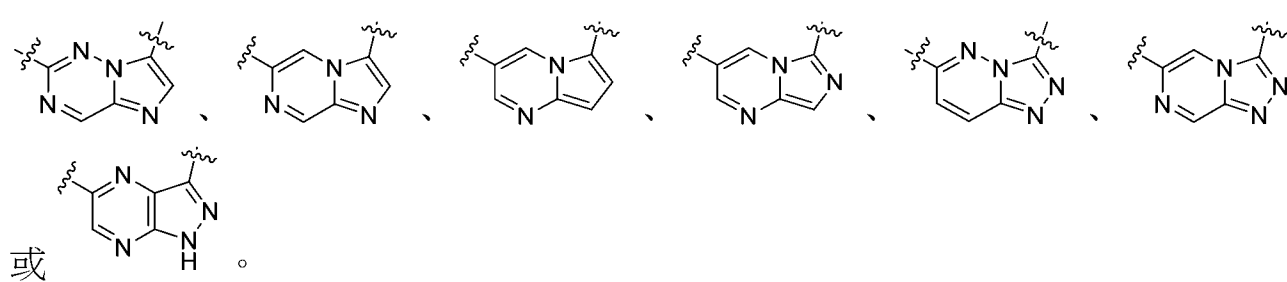
在(a)-(p)之再其他實施例中，未明確定義之每一Z環原子獨立地係-C-或-C(R^x)- (與該環原子之定義一致)。在再其他實施例中， Z^3 係-N-。在其他實施例中， Z^7 係-N-或-NH-。在再其他實施例中， Z^3 係-N-且 Z^7 係-N-或-NH-。在再其他實施例中，經-(R^4)_q取代之環B係：



其中 Z^{1-7} 係如上所述以其他方式定義。

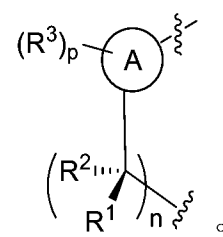
在再其他實施例中，經-(R^4)_q取代之環B係：





在一些實施例中， q 係0。在其他實施例中， q 係1。

在一些實施例中， R^1 及 R^2 各自獨立地係H、氬、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、環丁基、環戊基、吡咯啉基、呋喃基、硫代呋喃基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、苯基或單環雜芳基，其各自如同在式(I)中經取代或未經取代。在其他實施例中， R^1 係H。在再其他實施例中， R^2 係氬、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、環丁基、環戊基、吡咯啉基、呋喃基、硫代呋喃基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、苯基或單環雜芳基，其各自如同在式(I)中經取代或未經取代。在再其他實施例中， R^2 係H或係甲基或乙基，其各自未經取代或經以下取代：鹵素、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CONH_2$ 、環烷基或單環雜環烷基。在再其他實施例中， R^2 係H、甲基、氟甲基、羥甲基或環丙基。在再其他實施例中， R^2 係H。在再其他實施例中， R^2 係甲基。在再其他實施例中， R^1 係H，且 R^2 不為H且呈如下所示立體化學構型：



第 37 頁(發明說明書)

在再其他實施例中， R^1 及 R^2 一起形成 C_{3-6} 環烷基。在其他實施例中， R^1 及 R^2 一起形成視情況經 C_{1-4} 烷基取代之5或6員雜環烷基。

在一些實施例中， n 係1或2。在再其他實施例中， n 係1。

在一些實施例中， R^5 及 R^6 各自獨立地係H、氖、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、環丁基、環戊基、吡咯啉基、呋喃基、硫代呋喃基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、苯基或單環雜芳基，其各自如同在式(I)中經取代或未經取代。在其他實施例中，每一 R^5 係H。在再其他實施例中，每一 R^6 獨立地係H，或係甲基、乙基或環丙基，其各自如同在式(I)中經取代或未經取代。在再其他實施例中，每一 R^6 獨立地係H或未經取代或經-OH取代之甲基。在再其他實施例中，每一 R^6 係H或甲基。在再其他實施例中， R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-6} 環烷基。在其他實施例中， R^5 及 R^6 一起形成視情況經 C_{1-4} 烷基取代之5或6員雜環烷基。

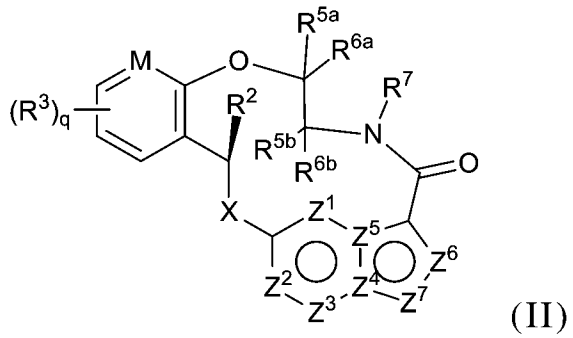
在一些實施例中， m 為2或3。在其他實施例中， m 為2。

在一些實施例中， R^7 係H、氖、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、環丁基、環戊基、吡咯啉基、呋喃基、硫代呋喃基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、苯基或單環雜芳基，其各自如同在式(I)中經取代或未經取代。在其他實施例中， R^7 係H，或係甲基、乙基、丙基、異丙基或環丙基，其各自未經取代或如同在式(I)中經取代。在再其他實施例中， R^7 係H或係甲基或乙基，其各自未經取代或經以下取代：鹵素、-OH、-OC₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CO₂H、-CO₂C₁₋₄烷基、-CONH₂、環烷基或單環雜環烷基。在再其他實施例中， R^7 係H、甲基、羥乙基、-CH₂CONH₂或3-吡咯啉基。

甲基。在再其他實施例中， R^7 係H或甲基。

在一些實施例中，X及Y中之每一者獨立地係-O-或-N(R^k)-。在一些實施例中，X係-O-或-N(R^k)-。在一些實施例中，Y係-O-。在一些實施例中，每一 R^k 獨立地係H、甲基、乙基、丙基、異丙基或環丙基。在其他實施例中，每一 R^k 獨立地係H或甲基。

在一些實施例中，式(I)或(I-A)之化合物係式(II)之化合物：

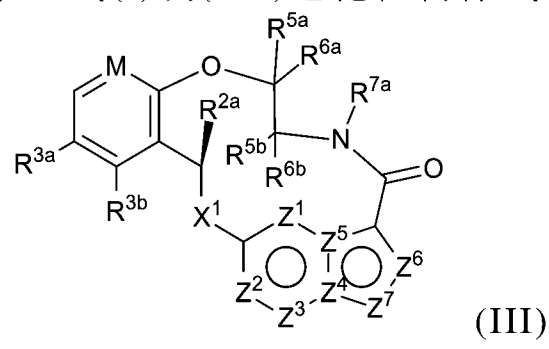


其中M、 R^3 、q、 R^2 、X、 R^7 及 Z^{1-7} 各自以上文所列舉若干方式中之任一者定義；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 及 R^{6b} 各自係 R^5 且 R^6 如上文以所列舉若干方式中之任一者所定義；

或其醫藥上可接受之鹽。

在一些實施例中，式(I)或(I-A)之化合物係式(III)之化合物：



其中

M係CH或N；

R^{3a} 及 R^{3b} 各自獨立地係H、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、異

丙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、-CN或-CF₃；

R^{2a}係H或係甲基或乙基，其各自未經取代或經以下取代：鹵素、-OH、-OC₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CO₂H、-CO₂C₁₋₄烷基、-CONH₂、環烷基或單環雜環烷基；

X¹係O或-N(CH₃)-；

R^{5a}、R^{6a}、R^{5b}及R^{6b}各自獨立地係H、或甲基或乙基，其各自未經取代或經以下取代：鹵素、-OH、-OC₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CO₂H、-CO₂C₁₋₄烷基、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-CON(C₁₋₄烷基)₂、環烷基或單環雜環烷基；

R^{7a}係H或係甲基或乙基，其各自未經取代或經以下取代：鹵素、-OH、-OC₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CO₂H、-CO₂C₁₋₄烷基、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-CON(C₁₋₄烷基)₂、環烷基或單環雜環烷基；

Z¹⁻⁷各自以上文所列舉若干方式中之任一者定義；

或其醫藥上可接受之鹽。

在式(III)之一些實施例中，M係CH。

在其他實施例中，R^{3a}及R^{3b}各自獨立地係H、氟或氯。在再其他實施例中，R^{3a}係H或氟。在再其他實施例中，R^{3a}係氟。在再其他實施例中，R^{3b}係H或氯。

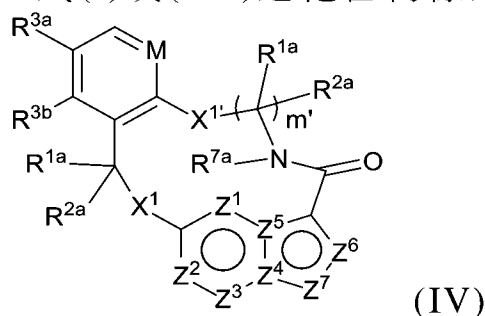
在式(III)之一些實施例中，R^{2a}係H、甲基、氟甲基或環丙基。

在式(III)之一些實施例中，X¹係O。在其他實施例中，X係-N(CH₃)-。

在一些實施例中，R^{7a}係H、甲基、經乙基、-CH₂CONH₂或3-吡咯

啖基甲基。在其他實施例中， R^{7a} 係H或甲基。

在一些實施例中，式(I)或(I-A)之化合物係式(IV)化合物：



其中

M係CH或N；

X^1 及 $X^{1'}$ 獨立地係 $-C(R^{1a})(R^{2a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 或 $-N(R^{k'})-$ ；

每一 R^{1a} 及 R^{2a} 獨立地係 H、氬、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-C(O)OR^{a'}$ 、 $-C(O)NR^{a'}R^{b'}$ 、 $-NR^{a'}R^{b'}$ 、 $-SR^{a'}$ 、 $-S(O)R^{a'}$ 、 $-S(O)NR^{a'}$ 、 $-S(O)_2R^{a'}$ 、 $-S(O)_2NR^{a'}$ 或 $-OR^{a'}$ ，其中 C_{1-6} 烷基中之每一氫原子視情況獨立地經以下取代：氬、鹵素、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $NHC(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-NHC(O)NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $C(O)NHC_{1-4}$ 烷基、 $NHC(O)N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $C(O)N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $C(O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-CON(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-S(O)_2NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-S(O)N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-S(O)_2N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 C_{3-6} 環烷基或 3 至 7 員雜環烷基；

R^{3a} 及 R^{3b} 各自獨立地係 H、氬、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙

基、異丙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、-CN或-CF₃；

R^{7a}係H、C₁₋₆烷基或3至7員雜環烷基，其中C₁₋₆烷基或3至7員雜環烷基中之每一氫原子視情況獨立地經以下取代：氬、鹵素、-CN、-OH、-OC₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CO₂H、-CO₂C₁₋₄烷基、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-CON(C₁₋₄烷基)₂、環烷基或單環雜環烷基；

每一R^k獨立地係H、氬、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、3至7員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基或單或雙環雜芳基；其中R^k中之C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、3至7員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基或單或雙環雜芳基中之每一氫原子視情況獨立地經以下取代：氬、鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基或-OR^{a'}；

其中每一R^{a'}及R^{b'}獨立地係H、氬、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、3至7員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基或雜芳基；

每一Z¹、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵、Z⁶或Z⁷獨立地係N、NH或C(R^x)，其中每一R^x當存在時獨立地係H、氬、鹵素、C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-NH(苯基)、-NH(雜芳基)、CN或-CF₃，前提條件係Z¹、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵、Z⁶或Z⁷中之至少一者係N或NH；且

m'係2或3；

或其醫藥上可接受之鹽。

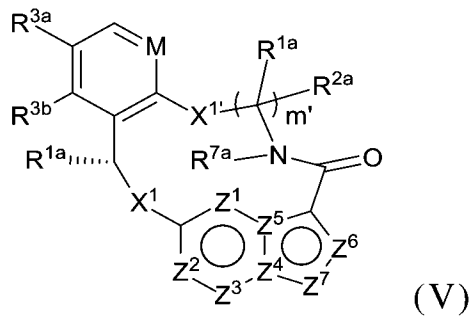
在一些實施例中，Z¹、Z⁴及Z⁷係N且Z²、Z³、Z⁵及Z⁶係C(R^x)，其中每一R^x當存在時係H。在一些實施例中，Z¹及Z³係N，Z⁷係NH且Z²、Z⁴、Z⁵及Z⁶係C(R^x)，其中每一R^x當存在時係H。在一些實施例中，Z¹、Z³及Z⁶係N，Z⁷係NH且Z²、Z⁴及Z⁵係C(R^x)，其中每一R^x當存

在時係H。在一些實施例中， Z^3 係N， Z^7 係NH且 Z^1 、 Z^2 、 Z^4 、 Z^5 及 Z^6 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^3 及 Z^6 係N， Z^7 係NH且 Z^1 、 Z^2 、 Z^4 及 Z^5 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^2 、 Z^4 及 Z^7 係N且 Z^1 、 Z^3 、 Z^5 及 Z^6 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^1 、 Z^5 及 Z^7 係N且 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 及 Z^6 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^1 、 Z^2 、 Z^4 及 Z^7 係N且 Z^3 、 Z^5 及 Z^6 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^1 、 Z^2 、 Z^5 及 Z^7 係N且 Z^3 、 Z^4 及 Z^6 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^3 、 Z^5 及 Z^6 係N且 Z^1 、 Z^2 、 Z^4 及 Z^7 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^1 、 Z^5 、 Z^6 及 Z^7 係N且 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^1 、 Z^2 及 Z^4 係N且 Z^3 、 Z^5 、 Z^6 及 Z^7 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^1 、 Z^3 及 Z^4 係N且 Z^2 、 Z^5 、 Z^6 及 Z^7 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^3 及 Z^4 係N且 Z^1 、 Z^2 、 Z^5 、 Z^6 及 Z^7 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^2 、 Z^5 及 Z^7 係N且 Z^1 、 Z^3 、 Z^4 及 Z^6 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^3 及 Z^5 係N且 Z^1 、 Z^2 、 Z^4 、 Z^6 及 Z^7 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^2 、 Z^5 、 Z^6 及 Z^7 係N且 Z^1 、 Z^3 及 Z^4 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。

在一些實施例中， R^k 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、2-羥乙基、2-羥基-2-甲基-丙基及N-甲基-吡咯-3-基。在一些實施例中，M係CH。在一些實施例中，M係CH， Z^1 、 Z^4 及 Z^7 係N且 Z^2 、 Z^3 、 Z^5 及 Z^6 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係

H。在一些實施例中，M係CH，Z¹、Z⁴及Z⁷係N，Z²、Z³、Z⁵及Z⁶係C(R^x)，其中每一R^x當存在時係H，且X¹係-N(R^{k'})-。在一些實施例中，M係CH，Z¹、Z⁴及Z⁷係N，Z²、Z³、Z⁵及Z⁶係C(R^x)，其中每一R^x當存在時係H，X¹係-N(R^{k'})-，且X^{1'}係-O-。在一些實施例中，M係CH，Z¹、Z⁴及Z⁷係N，Z²、Z³、Z⁵及Z⁶係C(R^x)，其中每一R^x當存在時係H，X¹係-C(R^{1a})(R^{2a})-，且X^{1'}係-O-。

在一些實施例中，式(I)或(I-A)之化合物係式(V)化合物：



其中

M係CH或N；

X¹及X^{1'}獨立地係-C(R^{1a})(R^{2a})-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-或-N(R^{k'})-；

每一R^{1a}及R^{2a}獨立地係H、氘、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₆₋₁₀芳基、-C(O)OR^{a'}、-C(O)NR^{a'}R^{b'}、-NR^{a'}R^{b'}、-SR^{a'}、-S(O)R^{a'}、-S(O)NR^{a'}、-S(O)₂R^{a'}、-S(O)₂NR^{a'}或-OR^{a'}，其中C₁₋₆烷基中之每一氫原子視情況獨立地經以下取代：氘、鹵素、-OH、-OC₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、NHC(O)C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)C(O)C₁₋₄烷基、-NHC(O)NHC₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)C(O)NHC₁₋₄烷基、NHC(O)N(C₁₋₄烷基)₂、-N(C₁₋₄烷基)C(O)N(C₁₋₄烷基)₂、-NHC(O)OC₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)C(O)OC₁₋₄烷基、-CO₂H、-CO₂C₁₋₄烷基、-

CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-CON(C₁₋₄烷基)₂、-SC₁₋₄烷基、-S(O)C₁₋₄烷基、-S(O)₂C₁₋₄烷基、-S(O)NH(C₁₋₄烷基)、-S(O)₂NH(C₁₋₄烷基)、-S(O)N(C₁₋₄烷基)₂、-S(O)₂N(C₁₋₄烷基)₂、C₃₋₆環烷基或3至7員雜環烷基；

R^{3a}及R^{3b}各自獨立地係H、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、-CN或-CF₃；

R^{7a}係H、C₁₋₆烷基或3至7員雜環烷基，其中C₁₋₆烷基或3至7員雜環烷基中之每一氫原子視情況獨立地經以下取代：鹵素、-OH、-OC₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CO₂H、-CO₂C₁₋₄烷基、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-CON(C₁₋₄烷基)₂、環烷基或單環雜環烷基；

每一R^k獨立地係H、氬、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、3至7員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基或單或雙環雜芳基；其中R^k中之C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、3至7員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基或單或雙環雜芳基中之每一氫原子之視情況獨立地經以下取代：氬、鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基或-OR^{a'}；

其中每一R^{a'}及R^{b'}獨立地係H、氬、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、3至7員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基或雜芳基；

每一Z¹、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵、Z⁶或Z⁷獨立地係N、NH或C(R^x)，其中每一R^x當存在時獨立地係H、氬、鹵素、C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-NH(苯基)、-NH(雜芳基)、CN或-CF₃，前提條件係Z¹、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵、Z⁶或Z⁷中之至少一者係N或NH；且

m'係2或3；

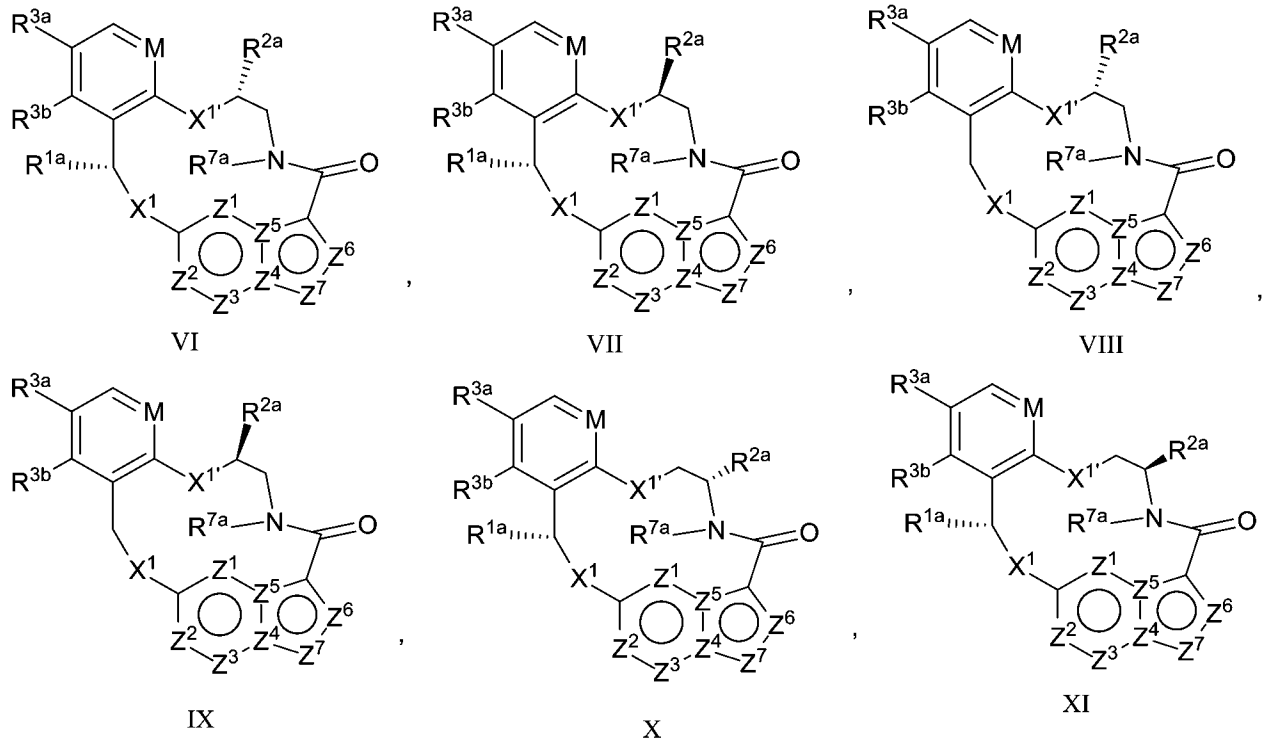
或其醫藥上可接受之鹽。

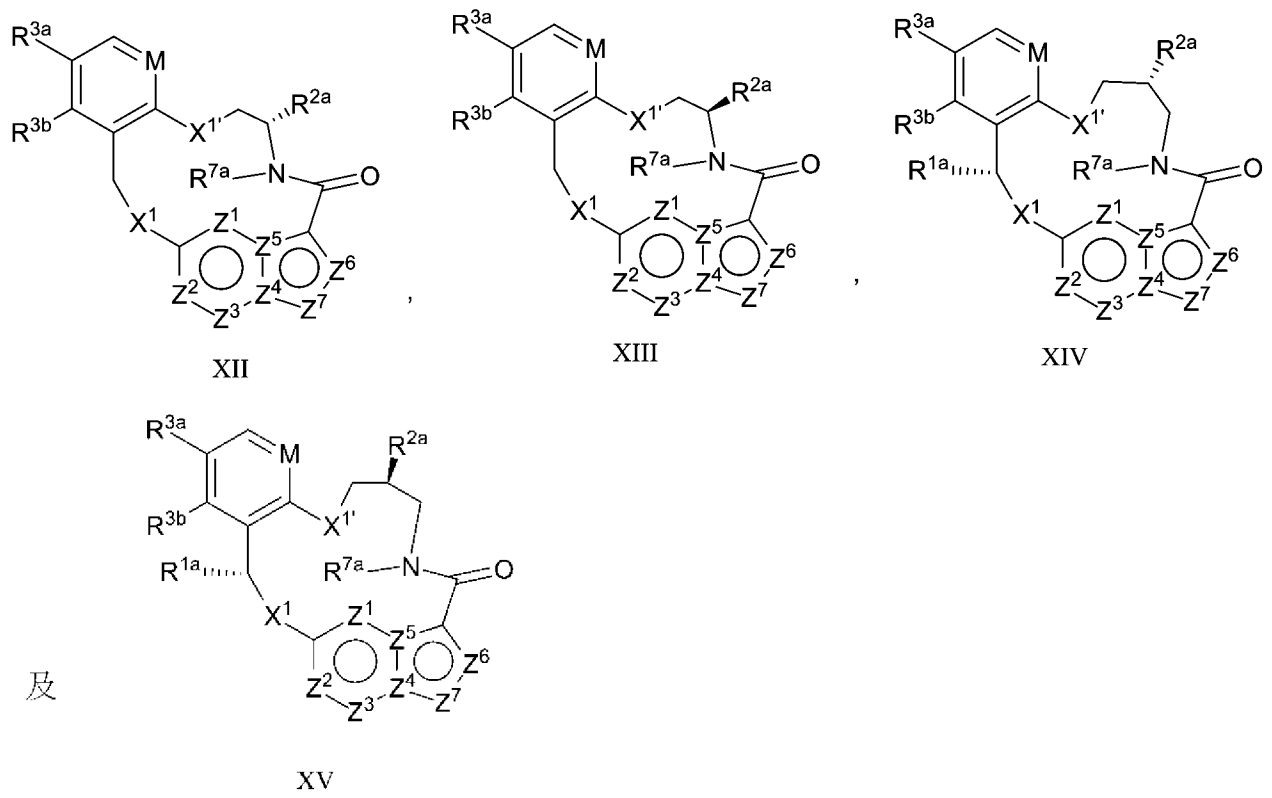
在一些實施例中， Z^1 、 Z^4 及 Z^7 係N且 Z^2 、 Z^3 、 Z^5 及 Z^6 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^1 及 Z^3 係N， Z^7 係NH且 Z^2 、 Z^4 、 Z^5 及 Z^6 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^1 、 Z^3 及 Z^6 係N， Z^7 係NH且 Z^2 、 Z^4 及 Z^5 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^3 係N， Z^7 係NH且 Z^1 、 Z^2 、 Z^4 、 Z^5 及 Z^6 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^3 及 Z^6 係N， Z^7 係NH且 Z^1 、 Z^2 、 Z^4 及 Z^5 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^2 、 Z^4 及 Z^7 係N且 Z^1 、 Z^3 、 Z^5 及 Z^6 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^1 、 Z^5 及 Z^7 係N且 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 及 Z^6 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^1 、 Z^2 、 Z^4 及 Z^7 係N且 Z^3 、 Z^5 及 Z^6 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^1 、 Z^2 、 Z^5 及 Z^7 係N且 Z^3 、 Z^4 及 Z^6 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^3 、 Z^5 及 Z^6 係N且 Z^1 、 Z^2 、 Z^4 及 Z^7 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^1 、 Z^5 、 Z^6 及 Z^7 係N且 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^1 、 Z^2 及 Z^4 係N且 Z^3 、 Z^5 、 Z^6 及 Z^7 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^1 、 Z^3 及 Z^4 係N且 Z^2 、 Z^5 、 Z^6 及 Z^7 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^3 及 Z^4 係N且 Z^1 、 Z^2 、 Z^5 、 Z^6 及 Z^7 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^2 、 Z^5 及 Z^7 係N且 Z^1 、 Z^3 、 Z^4 及 Z^6 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^3 及 Z^5 係N且 Z^1 、 Z^2 、 Z^4 、 Z^6 及 Z^7 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^2 、 Z^5 、 Z^6 及 Z^7 係N且 Z^1 、 Z^3 及 Z^4 係

C(R^x)，其中每一R^x當存在時係H。

在一些實施例中，R^{k'}係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、2-羥乙基、2-羥基-2-甲基-丙基及N-甲基-吡咯-3-基。在一些實施例中，M係CH。在一些實施例中，M係CH，Z¹、Z⁴及Z⁷係N且Z²、Z³、Z⁵及Z⁶係C(R^x)，其中每一R^x當存在時係H。在一些實施例中，M係CH，Z¹、Z⁴及Z⁷係N，Z²、Z³、Z⁵及Z⁶係C(R^x)，其中每一R^x當存在時係H，且X¹係-N(R^{k'})-。在一些實施例中，M係CH，Z¹、Z⁴及Z⁷係N，Z²、Z³、Z⁵及Z⁶係C(R^x)，其中每一R^x當存在時係H，X¹係-N(R^{k'})-，且X^{1'}係-O-。在一些實施例中，M係CH，Z¹、Z⁴及Z⁷係N，Z²、Z³、Z⁵及Z⁶係C(R^x)，其中每一R^x當存在時係H，X¹係-C(R^{1a})(R^{2a})-，且X^{1'}係-O-。

在一些實施例中，式(I)或(I-A)之化合物係選自由以下組成之群之化合物：





其中

M係CH或N；

X¹及X^{1'}獨立地係-C(R^{1a})(R^{2a})-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-或-N(R^{k'})-；

每一R^{1a}及R^{2a}獨立地係H、氘、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₆₋₁₀芳基、-C(O)OR^{a'}、-C(O)NR^{a'}R^{b'}、-NR^{a'}R^{b'}、-SR^{a'}、-S(O)R^{a'}、-S(O)NR^{a'}、-S(O)₂R^{a'}、-S(O)₂NR^{a'}或-OR^{a'}，其中C₁₋₆烷基中之每一氫原子視情況獨立地經以下取代：氘、鹵素、-OH、-OC₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、NHC(O)C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)C(O)C₁₋₄烷基、-NHC(O)NHC₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)C(O)NHC₁₋₄烷基、NHC(O)N(C₁₋₄烷基)₂、-N(C₁₋₄烷基)C(O)N(C₁₋₄烷基)₂、-NHC(O)OC₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)C(O)OC₁₋₄烷基、-CO₂H、-CO₂C₁₋₄烷基、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-CON(C₁₋₄烷基)₂、-SC₁₋₄烷基、-S(O)C₁₋₄

烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 C_{3-6} 環烷基或3至7員雜環烷基；

R^{3a} 及 R^{3b} 各自獨立地係H、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{CF}_3$ ；

R^{7a} 係H、 C_{1-6} 烷基或3至7員雜環烷基，其中 C_{1-6} 烷基或3至7員雜環烷基中之每一氫原子視情況獨立地經以下取代：鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、環烷基或單環雜環烷基；

每一 R^k 獨立地係H、氖、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、3至7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基或單或雙環雜芳基；其中 R^k 中之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、3至7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基或單或雙環雜芳基中之每一氫原子視情況獨立地經以下取代：氖、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 $-\text{OR}^{a'}$ ；

其中每一 $\text{R}^{a'}$ 及 $\text{R}^{b'}$ 獨立地係H、氖、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、3至7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基或雜芳基；

每一 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、 Z^6 或 Z^7 獨立地係N、NH或 $\text{C}(\text{R}^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時獨立地係H、氖、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}(\text{苯基})$ 、 $-\text{NH}(\text{雜芳基})$ 、 CN 或 $-\text{CF}_3$ ，前提條件係 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、 Z^6 或 Z^7 中之至少一者係N或NH；且

m' 係2或3；

或其醫藥上可接受之鹽。

在一些實施例中， Z^1 、 Z^4 及 Z^7 係N且 Z^2 、 Z^3 、 Z^5 及 Z^6 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^1 及 Z^3 係N， Z^7 係NH且 Z^2 、 Z^4 、 Z^5 及 Z^6 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^1 、 Z^3 及 Z^6 係N， Z^7 係NH且 Z^2 、 Z^4 及 Z^5 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^3 係N， Z^7 係NH且 Z^1 、 Z^2 、 Z^4 、 Z^5 及 Z^6 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^3 及 Z^6 係N， Z^7 係NH且 Z^1 、 Z^2 、 Z^4 及 Z^5 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^2 、 Z^4 及 Z^7 係N且 Z^1 、 Z^3 、 Z^5 及 Z^6 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^1 、 Z^5 及 Z^7 係N且 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 及 Z^6 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^1 、 Z^2 、 Z^4 及 Z^7 係N且 Z^3 、 Z^5 及 Z^6 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^1 、 Z^2 、 Z^5 及 Z^7 係N且 Z^3 、 Z^4 及 Z^6 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^3 、 Z^5 及 Z^6 係N且 Z^1 、 Z^2 、 Z^4 及 Z^7 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^1 、 Z^5 、 Z^6 及 Z^7 係N且 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^1 、 Z^2 及 Z^4 係N且 Z^3 、 Z^5 、 Z^6 及 Z^7 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^1 、 Z^3 及 Z^4 係N且 Z^2 、 Z^5 、 Z^6 及 Z^7 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^3 及 Z^4 係N且 Z^1 、 Z^2 、 Z^5 、 Z^6 及 Z^7 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^2 、 Z^5 及 Z^7 係N且 Z^1 、 Z^3 、 Z^4 及 Z^6 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^3 及 Z^5 係N且 Z^1 、 Z^2 、 Z^4 、 Z^6 及 Z^7 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中， Z^2 、 Z^5 、 Z^6 及 Z^7 係N且 Z^1 、 Z^3 及 Z^4 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。

在一些實施例中， $R^{k'}$ 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、2-羥乙基、2-羥基-2-甲基-丙基及N-甲基-吡咯-3-基。在一些實施例中，M係CH。在一些實施例中，M係CH， Z^1 、 Z^4 及 Z^7 係N且 Z^2 、 Z^3 、 Z^5 及 Z^6 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H。在一些實施例中，M係CH， Z^1 、 Z^4 及 Z^7 係N， Z^2 、 Z^3 、 Z^5 及 Z^6 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H，且 X^1 係 $-N(R^{k'})-$ 。在一些實施例中，M係CH， Z^1 、 Z^4 及 Z^7 係N， Z^2 、 Z^3 、 Z^5 及 Z^6 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H， X^1 係 $-N(R^{k'})-$ ，且 $X^{1'}$ 係 $-O-$ 。在一些實施例中，M係CH， Z^1 、 Z^4 及 Z^7 係N， Z^2 、 Z^3 、 Z^5 及 Z^6 係 $C(R^x)$ ，其中每一 R^x 當存在時係H， X^1 係 $-C(R^{1a})(R^{2a})-$ ，且 $X^{1'}$ 係 $-O-$ 。

在其他實施例中，式(I)或(I-A)之化合物係選自由以下組成之群：(13R)-5,13-二甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；5,13-二甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；(13R)-11-氟-5,13-二甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；11-氟-5,13-二甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；(13R)-12-氯-11-氟-5,13-二甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；12-氯-11-氟-5,13-二甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；(13R)-12-氯-11-氟-5-(2-羥乙基)-13-甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；12-氯-

11-氟-5-(2-羥乙基)-13-甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；2-[(13R)-12-氯-11-氟-13-甲基-4-側氧基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-5(4H)-基]乙醯胺；2-[12-氯-11-氟-13-甲基-4-側氧基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-5(4H)-基]乙醯胺；(13R)-12-氯-11-氟-13-甲基-5-(吡咯啉-2-基甲基)-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；12-氯-11-氟-13-甲基-5-(吡咯啉-2-基甲基)-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；(13R)-12-氯-11-氟-7-(羥甲基)-5,13-二甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；12-氯-11-氟-7-(羥甲基)-5,13-二甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；(13S)-11-氟-13-(氟甲基)-5-甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；11-氟-13-(氟甲基)-5-甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；(13R)-13-環丙基-11-氟-5-甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；13-環丙基-11-氟-5-甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；(13R)-11-氟-13-甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；11-氟-13-甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基

吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；(13R)-12-氯-11-氟-13-甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；12-氯-11-氟-13-甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；12-氯-11-氟-6-甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；12-氯-11-氟-7-甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；(8R)-9-氯-10-氟-8-甲基-15,16-二氫-8H-3,6-乙烯橋基咪啶并[5,1-f][1,10,4,7,8]苯并二氧雜三氮雜十三粦環-17(14H)-酮；9-氯-10-氟-8-甲基-15,16-二氫-8H-3,6-乙烯橋基咪啶并[5,1-f][1,10,4,7,8]苯并二氧雜三氮雜十三粦環-17(14H)-酮；(7R)-8-氯-9-氟-7-甲基-14,15-二氫-2H,7H-3,5-(次氮基亞甲橋基)吡咯并[3,4-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-16(13H)-酮；8-氯-9-氟-7-甲基-14,15-二氫-2H,7H-3,5-(次氮基亞甲橋基)吡咯并[3,4-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-16(13H)-酮；(5R)-3-氟-5-甲基-14,15-二氫-5H,10H-9,7-(次氮基亞甲橋基)吡啶并[2,3-k]吡咯并[3,4-d][1,10,3,7]二氧雜二氮雜十三粦環-12(13H)-酮；3-氟-5-甲基-14,15-二氫-5H,10H-9,7-(次氮基亞甲橋基)吡啶并[2,3-k]吡咯并[3,4-d][1,10,3,7]二氧雜二氮雜十三粦環-12(13H)-酮；(5R)-3-氟-5,16-二甲基-13,14,15,16-四氫-5H-9,7-(次氮基亞甲橋基)吡啶并[2,3-k]吡咯并[3,4-d][1,3,7,10]氧雜三氮雜十三粦環-12(10H)-酮；3-氟-5,16-二甲基-13,14,15,16-四氫-5H-9,7-(次氮基亞甲橋基)吡啶并[2,3-k]吡咯并[3,4-d][1,3,7,10]氧雜三氮雜十三粦環-12(10H)-酮；(13R)-12-氯-11-氟-

5,13-二甲基-6,7-二氫-2H,13H-1,15-(次氮基亞甲橋基)吡咯并[3,4-f][1,10,4]苯并二氧雜氮雜十三粦環-4(5H)-酮；12-氯-11-氟-5,13-二甲基-6,7-二氫-2H,13H-1,15-(次氮基亞甲橋基)吡咯并[3,4-f][1,10,4]苯并二氧雜氮雜十三粦環-4(5H)-酮；(7R)-8-氯-9-氟-7,15-二甲基-14,15-二氫-2H,7H-3,5-(次氮基亞甲橋基)吡啶并[3,4-f][1,10,4]苯并二氧雜氮雜十三粦環-16(13H)-酮；8-氯-9-氟-7,15-二甲基-14,15-二氫-2H,7H-3,5-(次氮基亞甲橋基)吡啶并[3,4-f][1,10,4]苯并二氧雜氮雜十三粦環-16(13H)-酮；11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮；(13R)-12-氯-11-氟-13,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮；12-氯-11-氟-13,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮；12-氯-11-氟-5,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-15,1-(次氮基亞甲橋基)吡啶并[4,3-f][1,4,10]苯并氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；12-氯-11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氫-15,1-(次氮基亞甲橋基)吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮；12-氯-11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-(次氮基亞甲橋基)吡咯并[3,2-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮；12-氯-11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-(次氮基亞甲橋基)吡咯并[3,2-f][1,4,10]苯并氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；9-氯-10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氫-3,6-乙烯橋基咪啶并[5,1-f][1,4,7,8,10]苯并氧雜四氮雜十三粦環-17(14H)-酮；9-氯-10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氫-6,3-(次氮基亞甲橋基)咪啶并[5,1-f][1,4,7,8,10]苯并氧雜四氮雜十三粦環-17(14H)-酮；9-氯-10-氟-7-甲

基-7,8,15,16-四氫-6,3-(次氮基亞甲橋基)咪唑并[5,1-f][1,4,7,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-17(14H)-酮；9-氯-10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氫-3,6-(次氮基亞甲橋基)吡咯并[2,1-f][1,4,7,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-17(14H)-酮；9-氯-10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氫-3,6-(次氮基亞甲橋基)咪唑并[2,1-f][1,4,7,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-17(14H)-酮；9-氯-10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氫-3,6-乙烯橋基[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,4,7,8,10]苯并氧雜四氮雜十三粦環-17(14H)-酮；9-氯-10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氫-6,3-(次氮基亞甲橋基)[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,4,7,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-17(14H)-酮；8-氯-9-氟-6-甲基-6,7,14,15-四氫-2H-3,5-(次氮基亞甲橋基)吡咯并[3,4-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-16(13H)-酮；8-氯-9-氟-6-甲基-6,7,14,15-四氫-2H-3,5-(次氮基亞甲橋基)吡唑并[3,4-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-16(13H)-酮；8-氯-9-氟-6-甲基-6,7,14,15-四氫-2H-3,5-(次氮基亞甲橋基)吡唑并[3,4-f][1,4,10]苯并氧雜二氮雜十三粦環-16(13H)-酮；12-氯-11-氟-5,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-2H-1,15-(次氮基亞甲橋基)吡咯并[3,4-f][1,4,10]苯并氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；(8R)-10-氟-8,16-二甲基-15,16-二氫-8H-3,6-乙烯橋基咪唑并[5,1-f][1,10,4,7,8]苯并二氧雜三氮雜十三粦環-17(14H)-酮；10-氟-8,16-二甲基-15,16-二氫-8H-3,6-乙烯橋基咪唑并[5,1-f][1,10,4,7,8]苯并二氧雜三氮雜十三粦環-17(14H)-酮；(7R)-9-氟-7,15-二甲基-14,15-二氫-2H,7H-3,5-(次氮基亞甲橋基)吡咯并[3,4-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-16(13H)-酮；及9-氟-7,15-二甲基-14,15-二氫-2H,7H-3,5-(次氮基亞甲橋基)吡咯并[3,4-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-16(13H)-酮；或其醫藥上接受

之鹽。

在其他實施例中，式(I)或(I-A)之化合物係選自由以下組成之群：12-氯-11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮；11-氟-3,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮；10-氟-8-甲基-15,16-二氫-8H-3,6-乙烯橋基咪啶并[5,1-f][1,10,4,7,8]苯并二氧雜三氮雜十三粦環-17(14H)-酮；10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氫-3,6-乙烯橋基咪啶并[5,1-f][1,4,7,8,10]苯并氧雜四氮雜十三粦環-17(14H)-酮；14-乙基-11-氟-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮；11-氟-14-丙基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮；11-氟-14-(丙-2-基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮；14-環丙基-11-氟-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮；11-氟-14-(2-羥乙基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮；11-氟-6,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮；14-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮；11-氟-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮；11-氟-13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮；(13R)-11-氟-13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋

基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮；12-氟-11-氟-13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮；11-氟-14-甲基-4-側氧基-4,5,6,7,13,14-六氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-7-甲醯胺；11-氟-7-(羥甲基)-14-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮；11-氟-13-甲基-4-側氧基-4,5,6,7,13,14-六氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-7-甲醯胺；11-氟-7-(羥甲基)-13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮；11-氟-4-側氧基-4,5,6,7,13,14-六氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-7-甲醯胺；11-氟-7-(羥甲基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮；11-氟-4-側氧基-4,5,6,7,13,14-六氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-13-甲酸甲酯；11-氟-4-側氧基-4,5,6,7,13,14-六氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-13-甲醯胺；11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f]吡啶并[3,2-1][1,4,8,10]氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮；11-氟-13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f]吡啶并[3,2-1][1,4,8,10]氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮；11-氟-13-(丙-2-基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f]吡啶并[3,2-1][1,4,8,10]氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮；13-環丙基-11-氟-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f]吡啶并[3,2-1][1,4,8,10]氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮；13-環丙基-11-氟-

6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三員環-4(5H)-酮；11-氟-13-(丙-2-基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三員環-4(5H)-酮；11-氟-6,7-二氫-13H-1,15-乙炔橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并氧雜硫雜二氮雜十三員環-4(5H)-酮；11-氟-6,7-二氫-13H-1,15-乙炔橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并氧雜硫雜二氮雜十三員環-4(5H)-酮14,14-二氧化物；6,7-二氫-13H-1,15-乙炔橋基吡啶并[4,3-f][10,1,4,8]苯并氧雜硫雜二氮雜十三員環-4(5H)-酮；14-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并硫雜三氮雜十三員環-4(5H)-酮；13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并硫雜三氮雜十三員環-4(5H)-酮；11-氟-6,7-二氫-5H-1,15-乙炔橋基吡啶并[3,4-e][11,1,2,4,8]苯并氧雜硫雜三氮雜十三員環-4(14H)-酮13,13-二氧化物；11-氟-14-甲基-6,7-二氫-5H-1,15-乙炔橋基吡啶并[3,4-e][11,1,2,4,8]苯并氧雜硫雜三氮雜十三員環-4(14H)-酮13,13-二氧化物；12-氟-15-甲基-5,6,7,8,14,15-六氫-4H-1,16-乙炔橋基吡啶并[4,3-g][1,5,9,11]苯并氧雜三氮雜十四員環-4-酮；12-氟-14-甲基-5,6,7,8,14,15-六氫-4H-1,16-乙炔橋基吡啶并[4,3-g][1,5,9,11]苯并氧雜三氮雜十四員環-4-酮；(14*R*)-12-氟-14-甲基-5,6,7,8,14,15-六氫-4H-1,16-乙炔橋基吡啶并[4,3-g][1,5,9,11]苯并氧雜三氮雜十四員環-4-酮；11-氟-7,14-二甲基-4,5,6,7,13,14-六氫-8H-1,15-乙炔橋基吡啶并[3,4-e][2,4,10]苯并三氮雜十三員環-8-酮；11-氟-7,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡啶并[3,4-e][7,2,4,10]苯并氧雜三氮雜十三員環-8(5H)-酮；11-氟-7,14-二甲基-4,5,6,7,13,14-六氫-8H-1,15-乙

烯橋基吡啶并[3,4-*e*][2,4,7,10]苯并四氮雜十三粦環-8-酮；11-氟-4,7,14-三甲基-4,5,6,7,13,14-六氫-8*H*-1,15-乙炔橋基吡啶并[3,4-*e*][2,4,7,10]苯并四氮雜十三粦環-8-酮；11-氟-7,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡啶并[3,4-*e*][7,2,4,10]苯并硫雜三氮雜十三粦環-8(5*H*)-酮；11-氟-7,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡啶并[3,4-*e*][7,2,4,10]苯并硫雜三氮雜十三粦環-8(5*H*)-酮4,4-二氧化物；及12-氟-8,15-二甲基-5,6,7,8,14,15-六氫-9*H*-1,16-乙炔橋基吡啶并[3,4-*e*][7,2,4,8,11]苯并硫雜四氮雜十四粦環-9-酮4,4-二氧化物；或其醫藥上接受之鹽。

在其他實施例中，式(I)或(I-A)之化合物係選自由以下組成之群：11-氟-13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡啶并[4,3-*f*][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5*H*)-酮；13-乙基-11-氟-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡啶并[4,3-*f*][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5*H*)-酮；13-環丁基-11-氟-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡啶并[4,3-*f*][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5*H*)-酮；11-氟-14-甲基(6,6,7,7-²H₄)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡啶并[4,3-*f*][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5*H*)-酮；11-氟-13-苯基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡啶并[4,3-*f*][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5*H*)-酮；13-(環丙基甲基)-11-氟-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡啶并[4,3-*f*][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5*H*)-酮；(7*R*,14*R*)-12-氟-7-羥基-14-甲基-5,6,7,8,14,15-六氫-4*H*-1,16-乙炔橋基吡啶并[4,3-*g*][1,5,9,11]苯并氧雜三氮雜十四粦環-4-酮；(7*S*,14*R*)-12-氟-7-羥基-14-甲基-5,6,7,8,14,15-六氫-4*H*-1,16-乙炔橋基吡啶并[4,3-*g*][1,5,9,11]

苯并氧雜三氮雜十四熾環-4-酮；(7*R*,13*R*)-11-氟-7,13-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-*f*][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三熾環-4(5*H*)-酮；(7*S*,13*R*)-11-氟-7,13-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-*f*][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三熾環-4(5*H*)-酮；(7*R*)-11-氟-7,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-*f*][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三熾環-4(5*H*)-酮；(6*R*)-11-氟-6,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-*f*][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三熾環-4(5*H*)-酮；12-氟-7-羥基-15-甲基-5,6,7,8,14,15-六氫-4*H*-1,16-乙烯橋基吡啶并[4,3-*g*][1,5,9,11]苯并氧雜三氮雜十四熾環-4-酮；(7*S*)-11-氟-7,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-*f*][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三熾環-4(5*H*)-酮；11-氟-13-(羥甲基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-*f*][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三熾環-4(5*H*)-酮；12-氟-14-(羥甲基)-5,6,7,8,14,15-六氫-4*H*-1,16-乙烯橋基吡啶并[4,3-*g*][1,5,9,11]苯并氧雜三氮雜十四熾環-4-酮；11-氟-13,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-*f*][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三熾環-4(5*H*)-酮；11-氟-14-(2-羥基-2-甲基丙基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-*f*][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三熾環-4(5*H*)-酮；12-氟-5,6,7,8,14,15-六氫-4*H*-1,16-乙烯橋基吡啶并[4,3-*g*][1,5,9]苯并氧雜二氮雜十四熾環-4-酮；11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-*f*][1,4,8,10]苯并硫雜三氮雜十三熾環-4(5*H*)-酮；11-氟-14-(1-甲基吡咯啉-3-基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-*f*][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三熾環-4(5*H*)-酮；11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-

f[1,4,8,10]苯并硫雜三氮雜十三粦環-4(5*H*)-酮8-氧化物；11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-*f*][1,4,8,10]苯并硫雜三氮雜十三粦環-4(5*H*)-酮8,8-二氧化物；(7*S*)-11-氟-7-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-*f*][1,4,8]苯并氧雜二氮雜十三粦環-4(5*H*)-酮；(6*S*,13*R*)-11-氟-6,13-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-*f*][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5*H*)-酮；(6*R*,13*R*)-11-氟-6,13-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-*f*][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5*H*)-酮；(7*S*,13*S*)-11-氟-13-(羥甲基)-7-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-*f*][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5*H*)-酮；及11-氟-6,7-二氫-13*H*-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-*f*][1,10,4,8]苯并氧雜硫雜二氮雜十三粦環-4(5*H*)-酮；或其醫藥上接受之鹽。

在其他實施例中，式(I)或(I-A)之化合物係選自由以下組成之群：(13*R*)-5,13-二甲基-6,7-二氫-13*H*-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-*f*][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5*H*)-酮；(13*R*)-11-氟-5,13-二甲基-6,7-二氫-13*H*-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-*f*][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5*H*)-酮；(13*R*)-12-氯-11-氟-5,13-二甲基-6,7-二氫-13*H*-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-*f*][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5*H*)-酮；(13*R*)-12-氯-11-氟-5-(2-羥乙基)-13-甲基-6,7-二氫-13*H*-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-*f*][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5*H*)-酮；2-[(13*R*)-12-氯-11-氟-13-甲基-4-側氧基-6,7-二氫-13*H*-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-*f*][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-5(4*H*)-基]乙醯胺；(13*R*)-12-氯-11-氟-13-甲基-5-(吡咯啉-2-基甲基)-

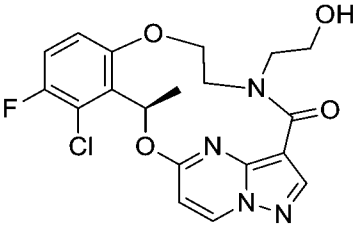
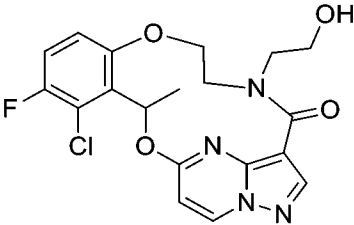
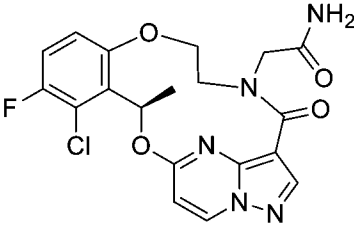
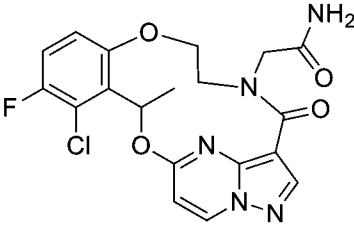
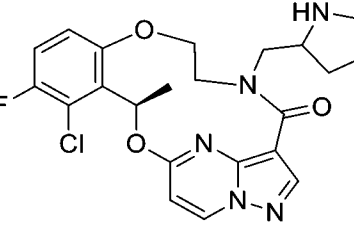
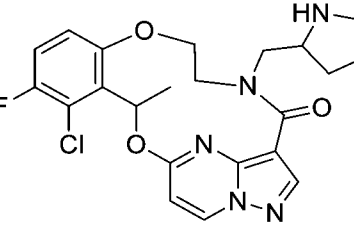
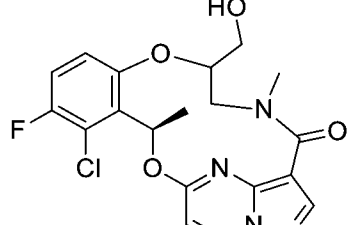
6,7-二氫-13H-1,15-乙炔橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；(13R)-12-氯-11-氟-7-(羥甲基)-5,13-二甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙炔橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；(13S)-11-氟-13-(氟甲基)-5-甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙炔橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；(13R)-13-環丙基-11-氟-5-甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙炔橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；(13R)-11-氟-13-甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙炔橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；(13R)-12-氯-11-氟-13-甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙炔橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-4(5H)-酮；(8R)-9-氯-10-氟-8-甲基-15,16-二氫-8H-3,6-乙炔橋基咪啶并[5,1-f][1,10,4,7,8]苯并二氧雜三氮雜十三粦環-17(14H)-酮；(7R)-8-氯-9-氟-7-甲基-14,15-二氫-2H,7H-3,5-(次氮基亞甲橋基)吡咯并[3,4-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粦環-16(13H)-酮；(5R)-3-氟-5-甲基-14,15-二氫-5H,10H-9,7-(次氮基亞甲橋基)吡啶并[2,3-k]吡咯并[3,4-d][1,10,3,7]二氧雜二氮雜十三粦環-12(13H)-酮；(5R)-3-氟-5,16-二甲基-13,14,15,16-四氫-5H-9,7-(次氮基亞甲橋基)吡啶并[2,3-k]吡咯并[3,4-d][1,3,7,10]氧雜三氮雜十三粦環-12(10H)-酮；(13R)-12-氯-11-氟-5,13-二甲基-6,7-二氫-2H,13H-1,15-(次氮基亞甲橋基)吡咯并[3,4-f][1,10,4]苯并二氧雜氮雜十三粦環-4(5H)-酮；(7R)-8-氯-9-氟-7,15-二甲基-14,15-二氫-2H,7H-3,5-(次氮基亞甲橋基)吡啶并[3,4-f][1,10,4]苯并二氧雜氮雜十三粦環-16(13H)-酮；(13R)-12-氯-11-氟-13,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]

苯并氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮；(8R)-10-氟-8,16-二甲基-15,16-二氫-8H-3,6-乙炔橋基咪唑并[5,1-f][1,10,4,7,8]苯并二氧雜三氮雜十三粍環-17(14H)-酮；(7R)-9-氟-7,15-二甲基-14,15-二氫-2H,7H-3,5-(次氮基亞甲橋基)吡咯并[3,4-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粍環-16(13H)-酮；(13R)-11-氟-13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮；(14R)-12-氟-14-甲基-5,6,7,8,14,15-六氫-4H-1,16-乙炔橋基吡唑并[4,3-g][1,5,9,11]苯并氧雜三氮雜十四粍環-4-酮；(7R,14R)-12-氟-7-羥基-14-甲基-5,6,7,8,14,15-六氫-4H-1,16-乙炔橋基吡唑并[4,3-g][1,5,9,11]苯并氧雜三氮雜十四粍環-4-酮；(7S,14R)-12-氟-7-羥基-14-甲基-5,6,7,8,14,15-六氫-4H-1,16-乙炔橋基吡唑并[4,3-g][1,5,9,11]苯并氧雜三氮雜十四粍環-4-酮；(7R,13R)-11-氟-7,13-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮；(7S,13R)-11-氟-7,13-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮；(7R)-11-氟-7,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮；(6R)-11-氟-6,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮；(7S)-11-氟-7,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮；(7S)-11-氟-7-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8]苯并氧雜二氮雜十三粍環-4(5H)-酮；(6S,13R)-11-氟-6,13-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮；

(6*R*,13*R*)-11-氟-6,13-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-*f*][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粸環-4(5*H*)-酮；及(7*S*,13*S*)-11-氟-13-(經甲基)-7-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-*f*][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粸環-4(5*H*)-酮；或其醫藥上接受之鹽。

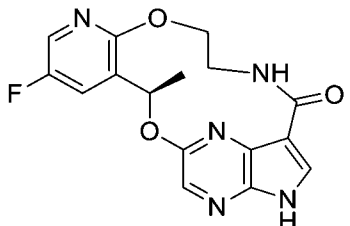
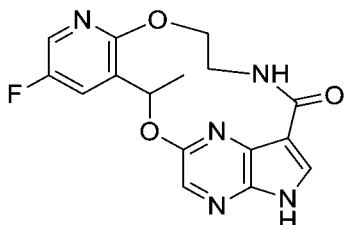
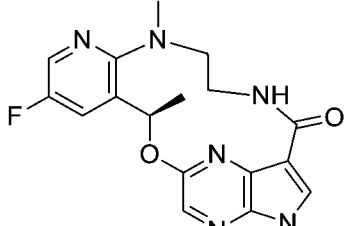
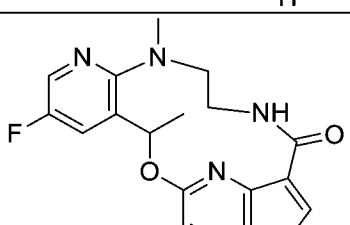
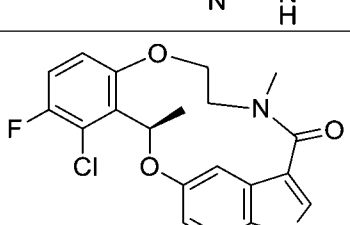
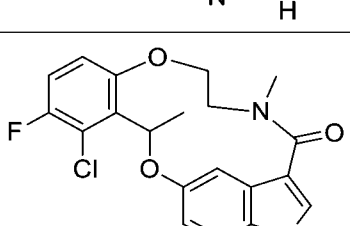
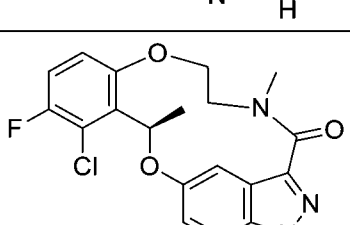
以下代表式(I)或(I-A)之化合物之說明性實施例：

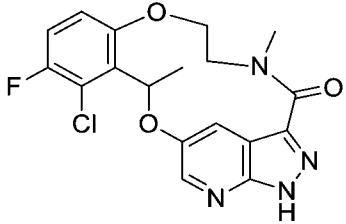
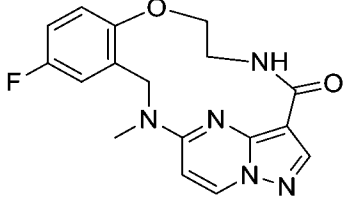
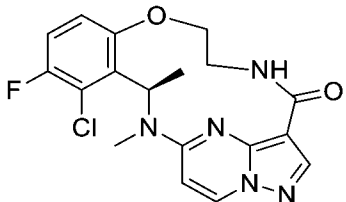
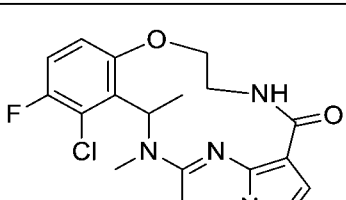
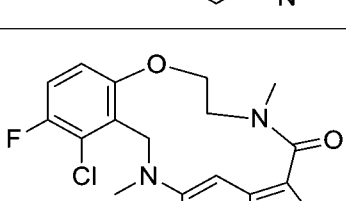
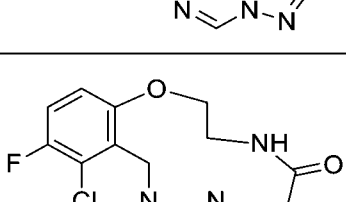
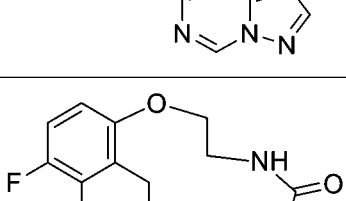
實例	結構	化學名稱
1		(13 <i>R</i>)-5,13-二甲基-6,7-二氫-13 <i>H</i> -1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粸環-4(5 <i>H</i>)-酮
1-1		5,13-二甲基-6,7-二氫-13 <i>H</i> -1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粸環-4(5 <i>H</i>)-酮
2		(13 <i>R</i>)-11-氟-5,13-二甲基-6,7-二氫-13 <i>H</i> -1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粸環-4(5 <i>H</i>)-酮
2-1		11-氟-5,13-二甲基-6,7-二氫-13 <i>H</i> -1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粸環-4(5 <i>H</i>)-酮
3		(13 <i>R</i>)-12-氯-11-氟-5,13-二甲基-6,7-二氫-13 <i>H</i> -1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粸環-4(5 <i>H</i>)-酮
3-1		12-氯-11-氟-5,13-二甲基-6,7-二氫-13 <i>H</i> -1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粸環-4(5 <i>H</i>)-酮

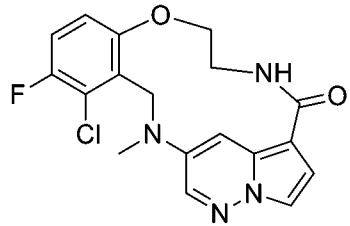
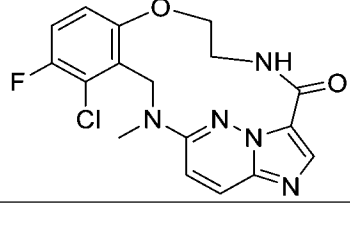
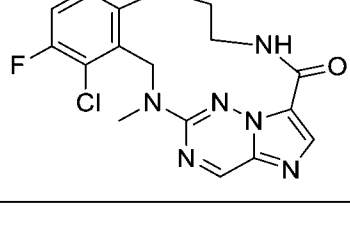
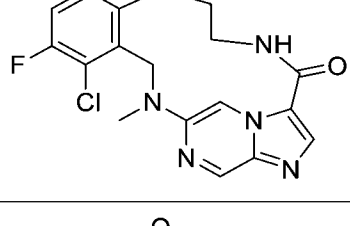
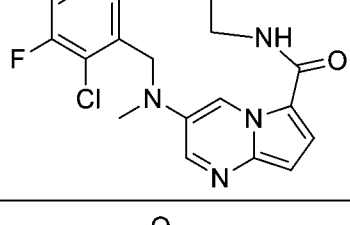
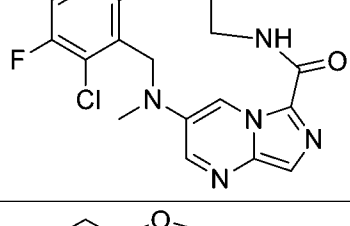
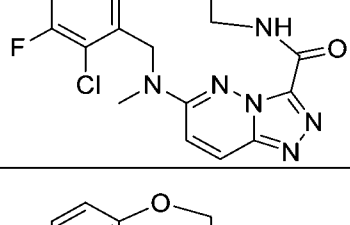
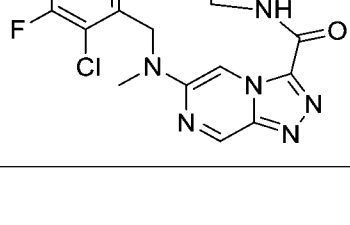
4		(13R)-12-氯-11-氟-5-(2-羥乙基)-13-甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粍環-4(5H)-酮
4-1		12-氯-11-氟-5-(2-羥乙基)-13-甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粍環-4(5H)-酮
5		2-[(13R)-12-氯-11-氟-13-甲基-4-側氧基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粍環-5(4H)-基]乙醯胺
5-1		2-[12-氯-11-氟-13-甲基-4-側氧基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粍環-5(4H)-基]乙醯胺
6		(13R)-12-氯-11-氟-13-甲基-5-(吡咯啉-2-基甲基)-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粍環-4(5H)-酮
6-1		12-氯-11-氟-13-甲基-5-(吡咯啉-2-基甲基)-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粍環-4(5H)-酮
7		(13R)-12-氯-11-氟-7-(羥甲基)-5,13-二甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粍環-4(5H)-酮

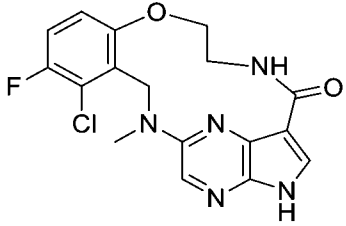
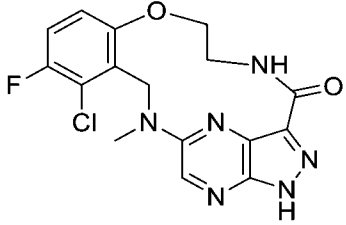
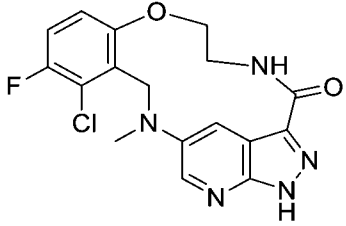
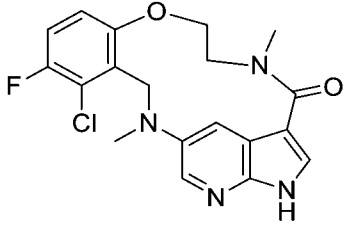
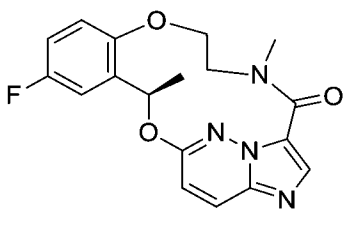
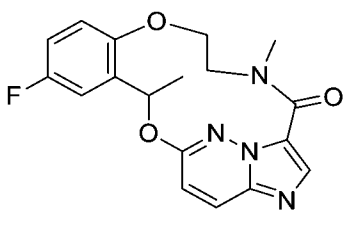
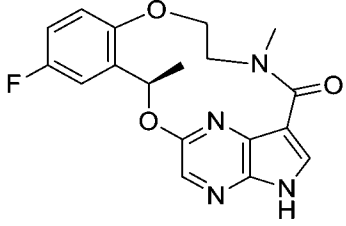
7-1		12-氯-11-氟-7-(羥甲基)-5,13-二甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三熾環-4(5H)-酮
8		(13S)-11-氟-13-(氟甲基)-5-甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三熾環-4(5H)-酮
8-1		11-氟-13-(氟甲基)-5-甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三熾環-4(5H)-酮
9		(13R)-13-環丙基-11-氟-5-甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三熾環-4(5H)-酮
9-1		13-環丙基-11-氟-5-甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三熾環-4(5H)-酮
10		(13R)-11-氟-13-甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三熾環-4(5H)-酮
10-1		11-氟-13-甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三熾環-4(5H)-酮
11		(13R)-12-氯-11-氟-13-甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三熾環-4(5H)-酮

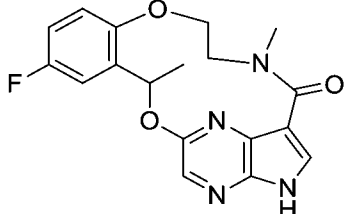
		環-4(5H)-酮
11-1		12-氯-11-氟-13-甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三烷環-4(5H)-酮
12		12-氯-11-氟-6-甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三烷環-4(5H)-酮
13		12-氯-11-氟-7-甲基-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三烷環-4(5H)-酮
14		(8R)-9-氯-10-氟-8-甲基-15,16-二氫-8H-3,6-乙烯橋基咪唑并[5,1-f][1,10,4,7,8]苯并二氧雜三氮雜十三烷環-17(14H)-酮
14-1		9-氯-10-氟-8-甲基-15,16-二氫-8H-3,6-乙烯橋基咪唑并[5,1-f][1,10,4,7,8]苯并二氧雜三氮雜十三烷環-17(14H)-酮
15		(7R)-8-氯-9-氟-7-甲基-14,15-二氫-2H,7H-3,5-(次氮基亞甲橋基)吡咯并[3,4-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三烷環-16(13H)-酮
15-1		8-氯-9-氟-7-甲基-14,15-二氫-2H,7H-3,5-(次氮基亞甲橋基)吡咯并[3,4-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三烷環-16(13H)-酮

16		(5R)-3-氟-5-甲基-14,15-二氫-5H,10H-9,7-(次氮基亞甲橋基)吡啶并[2,3-k]吡咯并[3,4-d][1,10,3,7]二氧雜二氮雜十三熯環-12(13H)-酮
16-1		3-氟-5-甲基-14,15-二氫-5H,10H-9,7-(次氮基亞甲橋基)吡啶并[2,3-k]吡咯并[3,4-d][1,10,3,7]二氧雜二氮雜十三熯環-12(13H)-酮
17		(5R)-3-氟-5,16-二甲基-13,14,15,16-四氫-5H-9,7-(次氮基亞甲橋基)吡啶并[2,3-k]吡咯并[3,4-d][1,3,7,10]氧雜三氮雜十三熯環-12(10H)-酮
17-1		3-氟-5,16-二甲基-13,14,15,16-四氫-5H-9,7-(次氮基亞甲橋基)吡啶并[2,3-k]吡咯并[3,4-d][1,3,7,10]氧雜三氮雜十三熯環-12(10H)-酮
18		(13R)-12-氯-11-氟-5,13-二甲基-6,7-二氫-2H,13H-1,15-(次氮基亞甲橋基)吡咯并[3,4-f][1,10,4]苯并二氧雜氮雜十三熯環-4(5H)-酮
18-1		12-氯-11-氟-5,13-二甲基-6,7-二氫-2H,13H-1,15-(次氮基亞甲橋基)吡咯并[3,4-f][1,10,4]苯并二氧雜氮雜十三熯環-4(5H)-酮
19		(7R)-8-氯-9-氟-7,15-二甲基-14,15-二氫-2H,7H-3,5-(次氮基亞甲橋基)吡啶并[3,4-f][1,10,4]苯并二氧雜氮雜十三熯環-16(13H)-酮

19-1		8-氯-9-氟-7,15-二甲基-14,15-二氫-2H,7H-3,5-(次氮基亞甲橋基)吡唑并[3,4-f][1,10,4]苯并二氧雜氮雜十三粍環-16(13H)-酮
20		11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮
21		(13R)-12-氯-11-氟-13,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮
21-1		12-氯-11-氟-13,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮
22		12-氯-11-氟-5,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-15,1-(次氮基亞甲橋基)吡唑并[4,3-f][1,4,10]苯并氧雜二氮雜十三粍環-4(5H)-酮
23		12-氯-11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氫-15,1-(次氮基亞甲橋基)吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮
24		12-氯-11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-(次氮基亞甲橋基)吡咯并[3,2-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮

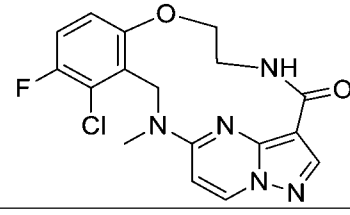
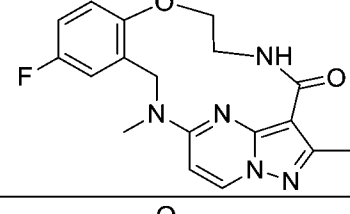
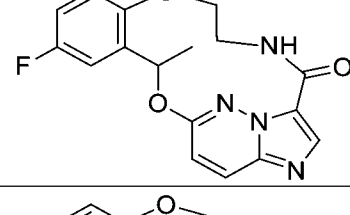
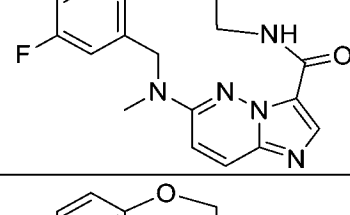
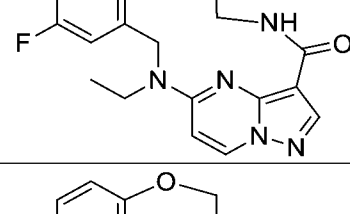
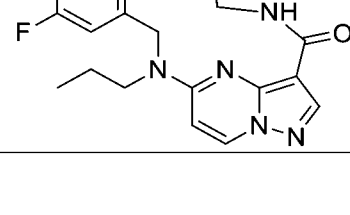
25		12-氯-11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-(次氮基亞甲橋基)吡咯并[3,2-f][1,4,10]苯并氧雜二氮雜十三粴環-4(5H)-酮
26		9-氯-10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氫-3,6-乙烯橋基咪唑并[5,1-f][1,4,7,8,10]苯并氧雜四氮雜十三粴環-17(14H)-酮
27		9-氯-10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氫-6,3-(次氮基亞甲橋基)咪唑并[5,1-f][1,4,7,8,10]苯并氧雜四氮雜十三粴環-17(14H)-酮
28		9-氯-10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氫-6,3-(次氮基亞甲橋基)咪唑并[5,1-f][1,4,7,10]苯并氧雜三氮雜十三粴環-17(14H)-酮
29		9-氯-10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氫-3,6-(次氮基亞甲橋基)吡咯并[2,1-f][1,4,7,10]苯并氧雜三氮雜十三粴環-17(14H)-酮
30		9-氯-10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氫-3,6-(次氮基亞甲橋基)咪唑并[2,1-f][1,4,7,10]苯并氧雜三氮雜十三粴環-17(14H)-酮
31		9-氯-10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氫-3,6-乙烯橋基[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,4,7,8,10]苯并氧雜四氮雜十三粴環-17(14H)-酮
32		9-氯-10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氫-6,3-(次氮基亞甲橋基)[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,4,7,10]苯并氧雜三氮雜十三粴環-17(14H)-酮

33		8-氯-9-氟-6-甲基-6,7,14,15-四氫-2H-3,5-(次氮基亞甲橋基)吡咯并[3,4-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三燭環-16(13H)-酮
34		8-氯-9-氟-6-甲基-6,7,14,15-四氫-2H-3,5-(次氮基亞甲橋基)吡唑并[3,4-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三燭環-16(13H)-酮
35		8-氯-9-氟-6-甲基-6,7,14,15-四氫-2H-3,5-(次氮基亞甲橋基)吡唑并[3,4-f][1,4,10]苯并氧雜二氮雜十三燭環-16(13H)-酮
36		12-氯-11-氟-5,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-2H-1,15-(次氮基亞甲橋基)吡咯并[3,4-f][1,4,10]苯并氧雜二氮雜十三燭環-4(5H)-酮
37		(8R)-10-氟-8,16-二甲基-15,16-二氫-8H-3,6-乙烯橋基咪唑并[5,1-f][1,10,4,7,8]苯并二氧雜三氮雜十三燭環-17(14H)-酮
37-1		10-氟-8,16-二甲基-15,16-二氫-8H-3,6-乙烯橋基咪唑并[5,1-f][1,10,4,7,8]苯并二氧雜三氮雜十三燭環-17(14H)-酮
38		(7R)-9-氟-7,15-二甲基-14,15-二氫-2H,7H-3,5-(次氮基亞甲橋基)吡咯并[3,4-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三燭環-16(13H)-酮

38-1		9-氟-7,15-二甲基-14,15-二氫-2H,7H-3,5-(次氮基亞甲橋基)吡咯并[3,4-f][1,10,4,8]苯并二氧雜二氮雜十三粍環-16(13H)-酮
------	---	---

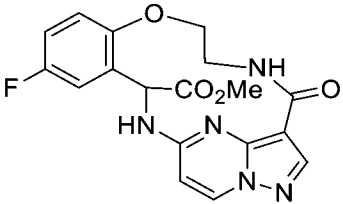
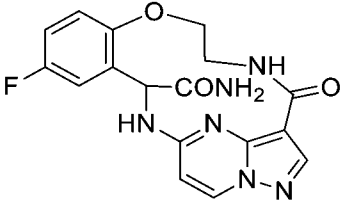
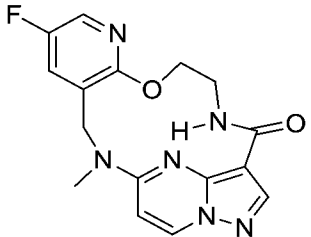
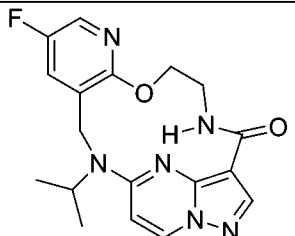
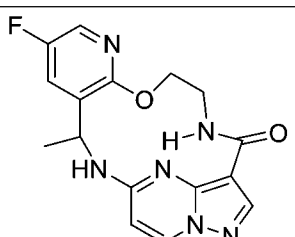
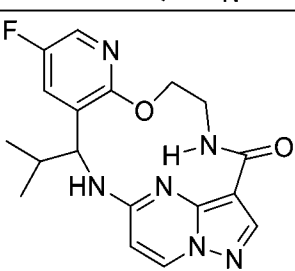
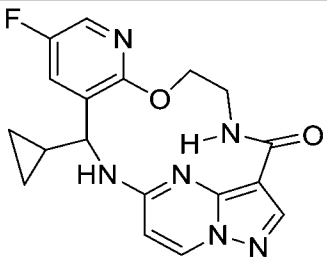
及其醫藥上可接受之鹽。

以下代表式(I)或(I-A)之化合物之說明性實施例：

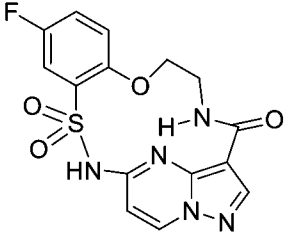
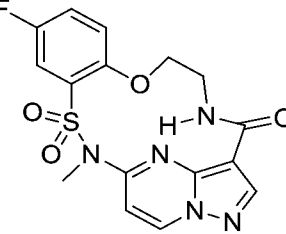
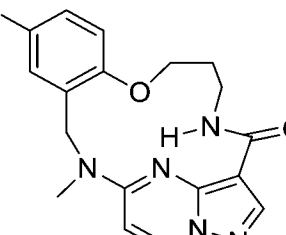
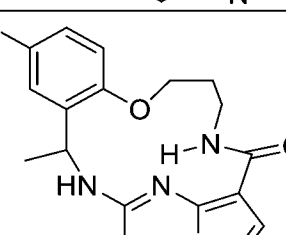
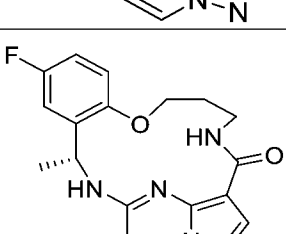
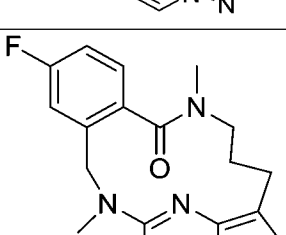
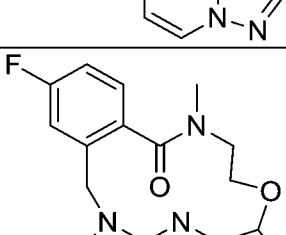
實例	結構	化學名稱
39		12-氯-11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮
40		11-氟-3,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮
41		10-氟-8-甲基-15,16-二氫-8H-3,6-乙烯橋基咪唑并[5,1-f][1,10,4,7,8]苯并二氧雜三氮雜十三粍環-17(14H)-酮
42		10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氫-3,6-乙烯橋基咪唑并[5,1-f][1,4,7,8,10]苯并氧雜四氮雜十三粍環-17(14H)-酮
43		14-乙基-11-氟-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮
44		11-氟-14-丙基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮

45		11-氟-14-(丙-2-基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮
46		14-環丙基-11-氟-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮
47		11-氟-14-(2-羥乙基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮
48		11-氟-6,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮
49		14-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮
50		11-氟-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮
51		11-氟-13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮
51-1		(13R)-11-氟-13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮

52		12-氯-11-氟-13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮
53		11-氟-14-甲基-4-側氧基-4,5,6,7,13,14-六氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-7-甲醯胺
54		11-氟-7-(羥甲基)-14-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮
55		11-氟-13-甲基-4-側氧基-4,5,6,7,13,14-六氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-7-甲醯胺
56		11-氟-7-(羥甲基)-13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮
57		11-氟-4-側氧基-4,5,6,7,13,14-六氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-7-甲醯胺
58		11-氟-7-(羥甲基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5H)-酮

59		11-氟-4-側氧基-4,5,6,7,13,14-六氫-1,15-乙炔橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粍環-13-甲酸甲酯
60		11-氟-4-側氧基-4,5,6,7,13,14-六氫-1,15-乙炔橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粍環-13-甲醯胺
61		11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡啶并[4,3-f]吡啶并[3,2-1][1,4,8,10]氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮
62		11-氟-14-(丙-2-基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡啶并[4,3-f]吡啶并[3,2-1][1,4,8,10]氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮
63		11-氟-13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡啶并[4,3-f]吡啶并[3,2-1][1,4,8,10]氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮
64		11-氟-13-(丙-2-基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡啶并[4,3-f]吡啶并[3,2-1][1,4,8,10]氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮
65		13-環丙基-11-氟-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡啶并[4,3-f]吡啶并[3,2-1][1,4,8,10]氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮

66		13-環丙基-11-氟-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三爇環-4(5H)-酮
67		11-氟-13-(丙-2-基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三爇環-4(5H)-酮
68		11-氟-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并氧雜硫雜二氮雜十三爇環-4(5H)-酮
69		11-氟-6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并氧雜硫雜二氮雜十三爇環-4(5H)-酮14,14-二氧化物
70		6,7-二氫-13H-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][10,1,4,8]苯并氧雜硫雜二氮雜十三爇環-4(5H)-酮
71		14-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并硫雜三氮雜十三爇環-4(5H)-酮
72		13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并硫雜三氮雜十三爇環-4(5H)-酮

73		11-氟-6,7-二氫-5H-1,15-乙炔橋基吡唑并[3,4-e][11,1,2,4,8]苯并氧雜硫雜三氮雜十三爚環-4(14H)-酮13,13-二氧化物
74		11-氟-14-甲基-6,7-二氫-5H-1,15-乙炔橋基吡唑并[3,4-e][11,1,2,4,8]苯并氧雜硫雜三氮雜十三爚環-4(14H)-酮13,13-二氧化物
75		12-氟-15-甲基-5,6,7,8,14,15-六氫-4H-1,16-乙炔橋基吡唑并[4,3-g][1,5,9,11]苯并氧雜三氮雜十四爚環-4-酮
76		12-氟-14-甲基-5,6,7,8,14,15-六氫-4H-1,16-乙炔橋基吡唑并[4,3-g][1,5,9,11]苯并氧雜三氮雜十四爚環-4-酮
76-1		(14R)-12-氟-14-甲基-5,6,7,8,14,15-六氫-4H-1,16-乙炔橋基吡唑并[4,3-g][1,5,9,11]苯并氧雜三氮雜十四爚環-4-酮
77		11-氟-7,14-二甲基-4,5,6,7,13,14-六氫-8H-1,15-乙炔橋基吡唑并[3,4-e][2,4,10]苯并三氮雜十三爚環-8-酮
78		11-氟-7,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡唑并[3,4-e][7,2,4,10]苯并氧雜三氮雜十三爚環-8(5H)-酮

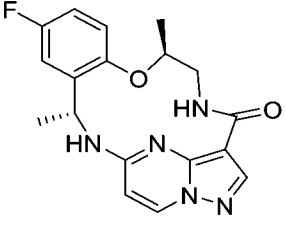
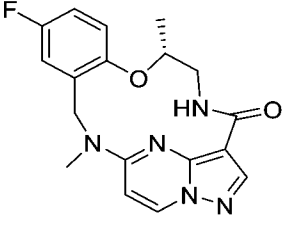
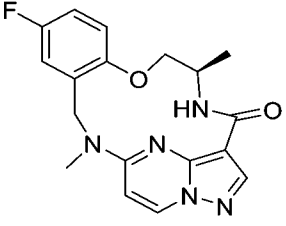
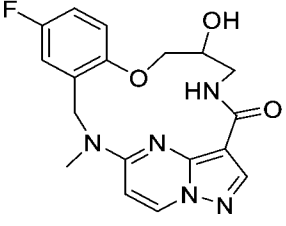
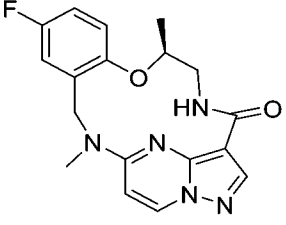
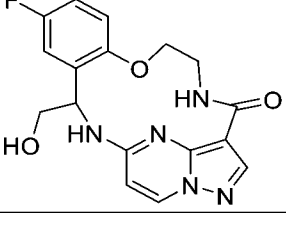
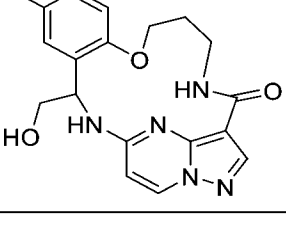
79		11-氟-7,14-二甲基-4,5,6,7,13,14-六氫-8H-1,15-乙烯橋基吡唑并[3,4-e][2,4,7,10]苯并四氮雜十三粍環-8-酮
80		11-氟-4,7,14-三甲基-4,5,6,7,13,14-六氫-8H-1,15-乙烯橋基吡唑并[3,4-e][2,4,7,10]苯并四氮雜十三粍環-8-酮
81		11-氟-7,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[3,4-e][7,2,4,10]苯并硫雜三氮雜十三粍環-8(5H)-酮
82		11-氟-7,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[3,4-e][7,2,4,10]苯并硫雜三氮雜十三粍環-8(5H)-酮4,4-二氧化物
83		12-氟-8,15-二甲基-5,6,7,8,14,15-六氫-9H-1,16-乙烯橋基吡唑并[3,4-e][7,2,4,8,11]苯并硫雜四氮雜十四粍環-9-酮4,4-二氧化物

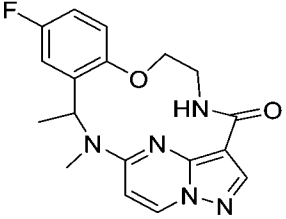
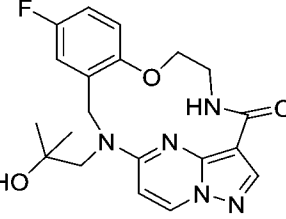
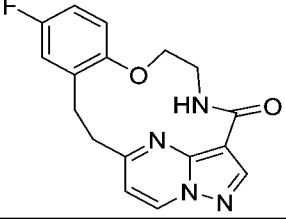
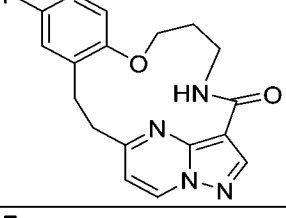
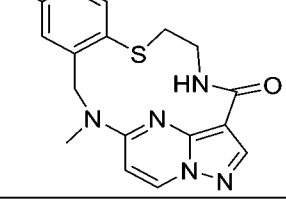
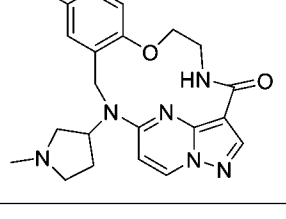
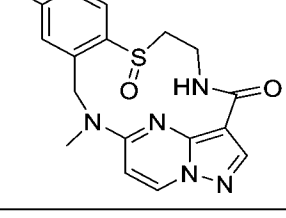
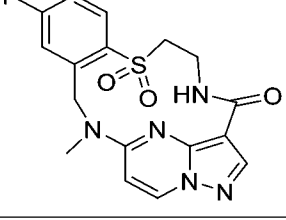
及其醫藥上可接受之鹽。

以下代表式(I)或(I-A)之化合物之說明性實施例：

實例	結構	化學名稱
84		11-氯-13-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粍環-4(5H)-酮

85		13-乙基-11-氟-6,7,13,14-四氢-1,15-乙炔桥基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5 <i>H</i>)-酮
86		13-环丁基-11-氟-6,7,13,14-四氢-1,15-乙炔桥基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5 <i>H</i>)-酮
87		11-氟-14-甲基(6,6,7,7- ² H ₄)-6,7,13,14-四氢-1,15-乙炔桥基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5 <i>H</i>)-酮
88		11-氟-13-苯基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙炔桥基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5 <i>H</i>)-酮
89		13-(环丙基甲基)-11-氟-6,7,13,14-四氢-1,15-乙炔桥基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5 <i>H</i>)-酮
90		(7 <i>R</i> ,14 <i>R</i>)-12-氟-7-羟基-14-甲基-5,6,7,8,14,15-六氢-4 <i>H</i> -1,16-乙炔桥基吡唑并[4,3- <i>g</i>][1,5,9,11]苯并氧杂三氮杂十四烷环-4-酮
91		(7 <i>S</i> ,14 <i>R</i>)-12-氟-7-羟基-14-甲基-5,6,7,8,14,15-六氢-4 <i>H</i> -1,16-乙炔桥基吡唑并[4,3- <i>g</i>][1,5,9,11]苯并氧杂三氮杂十四烷环-4-酮
92		(7 <i>R</i> ,13 <i>R</i>)-11-氟-7,13-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙炔桥基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5 <i>H</i>)-酮

93		(7 <i>S</i> ,13 <i>R</i>)-11-氟-7,13-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三爇環-4(5 <i>H</i>)-酮
94		(7 <i>R</i>)-11-氟-7,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三爇環-4(5 <i>H</i>)-酮
95		(6 <i>R</i>)-11-氟-6,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三爇環-4(5 <i>H</i>)-酮
96		12-氟-7-羟基-15-甲基-5,6,7,8,14,15-六氫-4 <i>H</i> -1,16-乙炔橋基吡唑并[4,3- <i>g</i>][1,5,9,11]苯并氧雜三氮雜十四爇環-4-酮
97		(7 <i>S</i>)-11-氟-7,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三爇環-4(5 <i>H</i>)-酮
98		11-氟-13-(羟基甲基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三爇環-4(5 <i>H</i>)-酮
99		12-氟-14-(羟基甲基)-5,6,7,8,14,15-六氫-4 <i>H</i> -1,16-乙炔橋基吡唑并[4,3- <i>g</i>][1,5,9,11]苯并氧雜三氮雜十四爇環-4-酮

100		11-氟-13,14-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三爇環-4(5 <i>H</i>)-酮
101		11-氟-14-(2-羥基-2-甲基丙基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三爇環-4(5 <i>H</i>)-酮
102		11-氟-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8]苯并氧雜二氮雜十三爇環-4(5 <i>H</i>)-酮
103		12-氟-5,6,7,8,14,15-六氫-4 <i>H</i> -1,16-乙烯橋基吡唑并[4,3- <i>g</i>][1,5,9]苯并氧雜二氮雜十四爇環-4-酮
104		11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并硫雜三氮雜十三爇環-4(5 <i>H</i>)-酮
105		11-氟-14-(1-甲基吡咯啉-3-基)-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三爇環-4(5 <i>H</i>)-酮
106		11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并硫雜三氮雜十三爇環-4(5 <i>H</i>)-酮8-氧化物
107		11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并硫雜三氮雜十三爇環-4(5 <i>H</i>)-酮8,8-二氧化物

108		(7 <i>S</i>)-11-氟-7-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8]苯并氧雜二氮雜十三粦環-4(5 <i>H</i>)-酮
109		(6 <i>S</i> ,13 <i>R</i>)-11-氟-6,13-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5 <i>H</i>)-酮
110		(6 <i>R</i> ,13 <i>R</i>)-11-氟-6,13-二甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5 <i>H</i>)-酮
111		(7 <i>S</i> ,13 <i>S</i>)-11-氟-13-(羥甲基)-7-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三粦環-4(5 <i>H</i>)-酮
112		11-氟-6,7-二氫-13 <i>H</i> -1,15-乙炔橋基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,10,4,8]苯并氧雜硫雜二氮雜十三粦環-4(5 <i>H</i>)-酮

及其醫藥上可接受之鹽。

彼等熟悉此項技術者將意識到，本文所列示或說明之種類並不詳盡，且亦可選擇在該等所定義術語範圍內之其他種類。

醫藥組合物

出於治療目的，包含本文所述化合物之醫藥組合物可進一步包含一或多種醫藥上可接受之賦形劑。醫藥上可接受之賦形劑係無毒性且其他方面生物上適用於投與個體之物質。該等賦形劑促進本文所述化合物之投與且與活性成份相容。醫藥上可接受之賦形劑之實例包括

穩定劑、潤滑劑、表面活性劑、稀釋劑、抗氧化劑、黏合劑、著色劑、增量劑、乳化劑或味道修飾劑。在較佳實施例中，本發明之醫藥組合物係無菌組合物。醫藥組合物可使用已知或熟悉此項技術者可用之混合技術製備。

本發明亦涵蓋無菌組合物，包括符合管控該等組合物之國家及地方法規之組合物。

本文所述之醫藥組合物及化合物可根據此項技術中已知製備各種劑型之習用方法調配成於適宜醫藥溶劑或載劑中之溶液、乳液、懸浮液或分散液，或作為丸劑、錠劑、菱形錠劑、栓劑、藥囊、糖衣丸、顆粒、粉末、重構粉末或膠囊連同固體載劑。本發明之醫藥組合物可藉由適宜遞送途徑(例如經口、非經腸、經直腸、經鼻、局部或經眼途徑或藉由吸入)投與。較佳地，組合物經調配用於經靜脈內或口服投與。

對於口服投與，本發明之化合物可以固體形式(例如錠劑或膠囊)、或作為溶液、乳液或懸浮液提供。為製備口服組合物，本發明化合物可經調配以獲得(例如)約0.1 mg至1 g每天、或約1 mg至50 mg每天、或約50 mg至250 mg每天、或約250 mg至1 g每天。口服錠劑可包括活性成份與相容醫藥上接受之賦形劑之混合物，例如稀釋劑、崩解劑、黏合劑、潤滑劑、甜味劑、矯味劑、著色劑及防腐劑。適宜惰性填充劑包括碳酸鈉及碳酸鈣、磷酸鈉及磷酸鈣、乳糖、澱粉、糖、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、甘露醇、山梨醇及諸如此類。實例性液體口服賦形劑包括乙醇、甘油、水及諸如此類。澱粉、聚乙烯基吡咯啶酮(PVP)、羥乙酸澱粉鈉、微晶纖維素及海藻酸係實例性崩解

劑。黏合劑可包括澱粉及明膠。潤滑劑(若存在)可為硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石粉。若期望，錠劑可經材料(例如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯)塗覆以延遲在胃腸道中之吸收，或可經腸溶包衣塗覆。

口服投與之膠囊包括硬質及軟質明膠膠囊。為製備硬質明膠膠囊，活性成份可與固體、半固體或液體稀釋劑混合。軟質明膠膠囊可藉由將活性成份與水、油(例如花生油或橄欖油)、液體石蠟、短鏈脂肪酸之單及二甘油酯之混合物、聚乙二醇400或丙二醇。

經口投與之液體可呈(例如)懸浮液、溶液、乳液或糖漿之形式，或可凍乾或呈現為在使用前與水或其他適宜媒劑重構之乾產物。該等液體組合物可視情況含有：醫藥上可接受之賦形劑，例如懸浮劑(例如，山梨醇、甲基纖維素、海藻酸鈉、明膠、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、硬脂酸鋁凝膠及諸如此類)；非水性媒劑，例如油(例如，杏仁油或分餾椰子油)、丙二醇、乙醇或水；防腐劑(例如，對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯或山梨酸)；潤濕劑，例如卵磷脂；及若期望，矯味劑或著色劑。

對於非經腸使用(包括經靜脈內、經肌內、經腹膜內、經鼻內或皮下途徑)，本發明試劑可以無菌水溶液或懸浮液形式提供，其經緩衝至適當pH且等滲或於非經腸可接受油中。適宜水性媒劑包括林格氏溶液(Ringer's solution)及等滲氯化鈉。該等形式可以單位劑量形式(例如安瓿或可棄式注射裝置)、多劑量形式(例如可自其去除適當劑量之小瓶)或以可用於製備可注射調配物之固體形式或預濃縮物呈現。說明性注射劑量在於數分鐘至數天範圍內之時期約1至1000 $\mu\text{g/kg/分鐘}$ 藥劑與醫藥載劑之混合物。

對於經鼻吸入或口服投與而言，本發明醫藥組合物可使用(例如)亦含有適宜載劑之噴霧調配物來投與。本發明組合物可經調配作為栓劑用於直腸投與。

對於局部投與而言，本發明化合物較佳調配成乳霜或軟膏或適用於局部投與之類似媒劑。對於局部投與而言，本發明化合物可與醫藥載劑以約0.1%至約10%藥物對媒劑之濃度混合。投與本發明藥劑之另一方式可利用貼片調配物來實施經皮遞送。

如本文所用，術語「治療(treat, treatment)」涵蓋「預防性」及「治癒性」治療二者。「預防性」治療意欲指延遲疾病、疾病症狀或醫學狀況之發展、抑制可出現之症狀或降低疾病或症狀發展或復發之風險。「治癒性」治療包括降低現有疾病、症狀或病況之嚴重性或抑制其惡化。因此，治療包括改善現有疾病症狀或阻止其惡化、阻止其他症狀出現、改善或預防症狀之潛在系統性病因、抑制病症或疾病(例如阻滯病症或疾病之發展、減輕病症或疾病、使病症或疾病消退、減輕由疾病或病症造成之狀況或終止疾病或病症之症狀)。

術語「個體」係指需要該治療之哺乳動物患者，例如人類。

實例性疾病包括癌症、疼痛、神經疾病、自體免疫疾病及發炎。癌症包括(例如)肺癌、結腸癌、乳癌、前列腺癌、肝細胞癌、腎細胞癌、胃及食管癌、神經膠質母細胞瘤、頭頸癌、發炎性肌纖維母細胞腫瘤及間變性大細胞淋巴瘤。疼痛包括(例如)任一源或病因之疼痛，包括癌症疼痛、化學治療之疼痛、神經疼痛、損傷疼痛或其他源。自體免疫疾病包括(例如)類風濕性關節炎、休格倫氏症候群(Sjogren syndrome)、I型糖尿病及狼瘡。實例性神經疾病包括阿爾茨

海默病(Alzheimer's Disease), 帕金森氏病(Parkinson's Disease), 肌萎縮性側束硬化症及亨廷頓氏病(Huntington's disease)。實例性發炎疾病包括動脈粥樣硬化、過敏及因感染或損傷而發炎。

在一個態樣中, 本發明之化合物及醫藥組合物特定靶向酪胺酸受體激酶、具體而言MET、ALK、AXL、TRK及JAK。因此, 該等化合物及醫藥組合物可用於阻止、逆轉、減緩或抑制該等激酶中之一或多者之活性。在較佳實施例中, 治療方法靶向癌症。在其他實施例中, 方法用於治療肺癌或非小細胞肺癌。

在本發明之抑制方法中, 「有效量」意指有效抑制靶標蛋白質之量。該等靶標調節量測可藉由常規分析方法(例如彼等下文所述者)實施。該調節可用於各種設置中, 包括活體外分析。在該等方法中, 細胞較佳係由於MET、ALK、AXL、TRK及/或JAK上調具有異常信號傳導之癌症細胞。

在本發明之治療方法中, 「有效量」意指足以在需要改治療之個體中產生期望治療益處之量或劑量。本發明化合物之有效量或計量可藉由常規方法(例如模型化、劑量遞增或臨床試驗)慮及常規因素(例如投與或藥物遞送之模式或途徑、藥劑之藥代動力學、感染之嚴重程度及過程、個體之健康狀況及體重、及治療醫師之判斷)來確定。實例性劑量係在約0.1 mg至1 g每天、或約1 mg至50 mg每天、或約50 mg至250 mg每天或約250 mg至1 g每天之範圍內。總劑量可以單一或分開劑量單位(例如, BID、TID、QID)。

在患者之疾病發生改善後, 可調整劑量以便預防性或維持性治療。例如, 可根據症狀將投與劑量或投與頻率或二者降低至維持期望

治療或預防效應之量。當然，若症狀已減輕至適當程度，則可停止治療。然而，任一症狀復發時，患者可能需要長期間歇治療。患者亦可能需要長期緩慢治療。

藥物組合

本文所述之本發明化合物可與一或多種其他活性成份組合用於醫藥組合物或方法中以治療本文所述之疾病及病症。其他額外活性成份包括其他治療劑或緩和治療劑針對預期疾病靶標之不利效應之藥劑。該等組合可用於增加功效，改善其他疾病症狀，降低一或多種負效應，或降低本發明化合物之所需劑量。額外活性成份可調配成與本發明化合物分開之醫藥組合物或可與本發明化合物包括在單一醫藥組合物中。額外活性成份可與本發明化合物之投與同時、在其之前或在其之後投與。

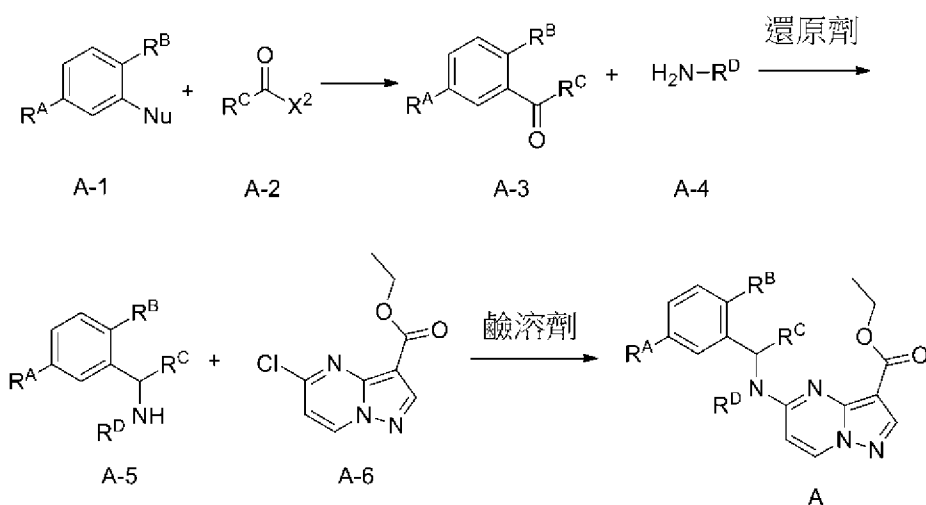
組合藥劑包括彼等已知或觀察到在治療本文所述疾病及病症中有效之額外活性成份，包括彼等有效針對於疾病相關之另一靶標者。舉例而言，本發明之組合物及調配物、以及治療方法可進一步包含其他藥劑或醫藥，例如其他可用於治療或緩解目標疾病或相關症狀或狀況之活性劑。對於癌症適應症而言，其他該等藥劑包括(但不限於)激酶抑制劑，例如EGFR抑制劑(例如，埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib))；Raf抑制劑(例如，維羅非尼(vemurafenib))、VEGFR抑制劑(例如，舒尼替尼(sunitinib))；標準化學治療劑，例如烷基化劑、抗代謝物、抗腫瘤抗生素、拓撲異構酶抑制劑、鉑藥物、有絲分裂抑制劑、抗體、激素療法或皮質類固醇。對於疼痛適應症而言，適宜組合藥劑包括消炎劑，例如NSAID。本發明之醫藥組合物可另外包含一或

多種該等活性劑，且治療方法可另外包含投與有效量之一或多種該等活性劑。

化學合成

現將參考下文用於其一般製備之說明性合成方案及下文特定實例來闡述可用於本發明方法中之實例性化學實體。熟悉此項技術者將認識到，為獲得本文之各種化合物，可適宜地選擇起始材料，以使最終期望取代基將經由在具或不具有適當保護之反應方案攜載以產生期望產物。另一選擇為，可能需要或期望採用可經由反應方案攜載且在適當時經期望取代基替代之適宜基團來替代最終期望取代基。而且，熟悉此項技術者將認識到，以下方案中所示之轉化可以與具體側基之官能性相容之任何順序實施。一般方案中所描繪反應中之每一者較佳在約0°C至所用有機溶劑之回流溫度之溫度下實施。除非另有說明，否則變量係如上文參考式(I)所定義。本文所述之同位素標記化合物係根據下文所述之方法使用適當標記之起始材料來製備。該等材料一般可自放射性標記之化學試劑之商業供應商獲得。

一般方法A：



將瞭解，式A或A-1化合物可根據一般方法A使用適當官能化起始材料及中間體來製得。

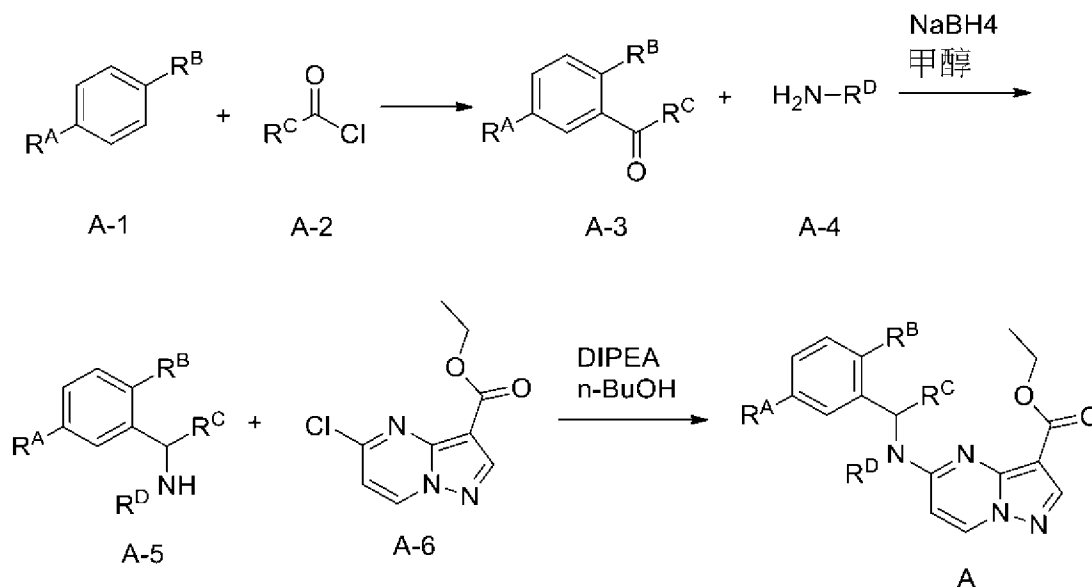
步驟1. 可在適當溫度(例如0°C)下向適當官能化之化合物**A-1** (約1.00 eq.)(其中R^A及R^B係與本文所述之反應條件相容之基團且Nu係親核基團，例如陰離子或能夠形成親核試劑之基團(例如鹵化物))存於能夠促進**A-1**與**A-2**之偶合的試劑(例如酸(例如TfOH (0.6 M))或烷基鹵化物(例如n-BuLi))中之溶液中添加**A-2** (其中R^C係與本文所述之反應條件相容之基團且X²係(例如)離去基團)(約1.00 eq.)。可將混合物在適當溫度(例如60°C)下攪拌，直至反應完成為止。然後可使反應返回至環境溫度，且可使反應混合物驟冷，中和，洗滌，萃取，乾燥及/或視需要在真空下濃縮，獲得**A-3**。

步驟2. 可將**A-3** (其中R^A、R^B及R^C係與本文所述之反應條件相容之基團)(在本文所述之一些實例性實施例中，A-3可為市售醛或酮，或**A-3**可自步驟1製得，約1.00 eq.)與市售胺**A-4** (其中R^C係與本文所述之反應條件相容之基團) (約1.50 eq.)於適當溶劑(例如甲醇(0.5 M))中之混合物在適當溫度(例如環境溫度)下攪拌適當時間量或直至藉由TLC或LC-MS亞胺形成完成為止。可向反應溶液中逐部分添加還原劑(例如NaBH₄ (約2.00 eq.))。可將混合物在適當溫度(例如環境溫度)下攪拌，直至TLC或LC-MS顯示反應完成為止。反應可經驟冷，洗滌，萃取，乾燥及或視需要在真空下濃縮，以提供**A-5**。

步驟3. 經製備或市售**A-5** (其中R^A、R^B及R^C係與本文所述之反應條件相容之基團) (約1 eq.)、市售5-氯吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(**A-6**，約1 eq.)及適當鹼(例如二異丙基乙胺(約5 eq.))於適當溶劑(例如

丁醇(0.4 M))中之混合物可在適當溫度(例如110°C)下攪拌設定時間長度或直至反應顯示完成為止。反應可返回至環境溫度並視需要用水稀釋。混合物可經萃取，洗滌，乾燥，在減壓下濃縮及/或視需要藉由層析方法純化，以提供**A**。

在一些實例性方法中，一般方法A可如下實施：



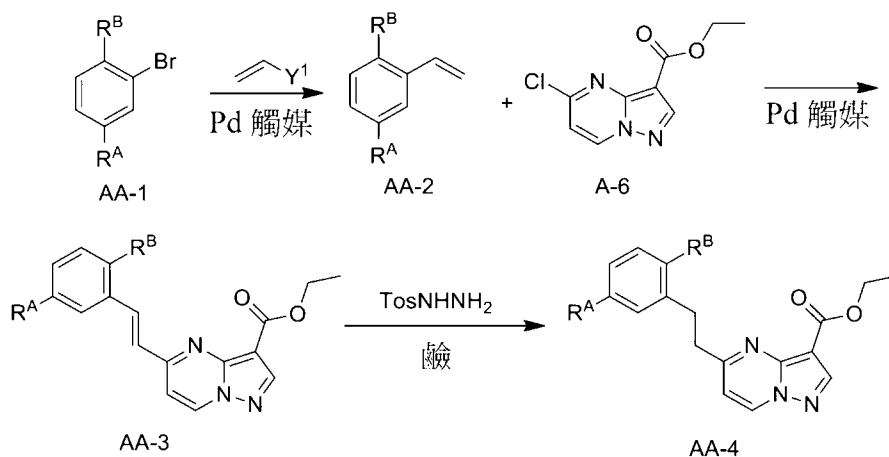
步驟1. 可於0°C下向**A-1** (1.00 eq.)於TfOH (0.6 M)中之溶液中添加**A-2** (1.00 eq.)。可將混合物於60°C下攪拌4小時或直至反應完成為止。冷卻至環境溫度之後，可將反應混合物傾倒於冰-水(w/w = 1/1)中，用 $NaHCO_3$ 中和至pH約9，並視需要用EtOAc萃取三次。合併之有機層可用鹽水洗滌，視需要經無水 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮以獲得**A-3**。

步驟2. 可將**A-3** (市售醛或酮、或自步驟1製備，1.00 eq.)及市售胺**A-4** (1.50 eq.)於甲醇(0.5 M)中之混合物於環境溫度下攪拌2小時或藉由TLC或LC-MS顯示亞胺形成完成為止。可向反應溶液中逐部分添加 $NaBH_4$ (2.00 eq.)。可將混合物於環境溫度下攪拌，直至TLC或LC-MS顯示反應完成為止。可將反應用水驟冷並視需要用二氯甲烷萃取

三次。可將合併之有機相用鹽水洗滌，利用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮以獲得**A-5**。

步驟3. 可將所製備或市售**A-5** (1 eq.)、5-氯吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(**A-6**, 1 eq.)及二異丙基乙胺(5 eq.)於丁醇(0.4 M)中於 110°C 下加熱30分鐘或直至反應顯示完成為止。反應可經冷卻並用水稀釋。混合物可用二氯甲烷萃取四次(視需要)且合併之萃取物可經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，混合物可在減壓下濃縮且殘餘物可經由急驟層析純化，以提供**A**。

替代一般方法A：



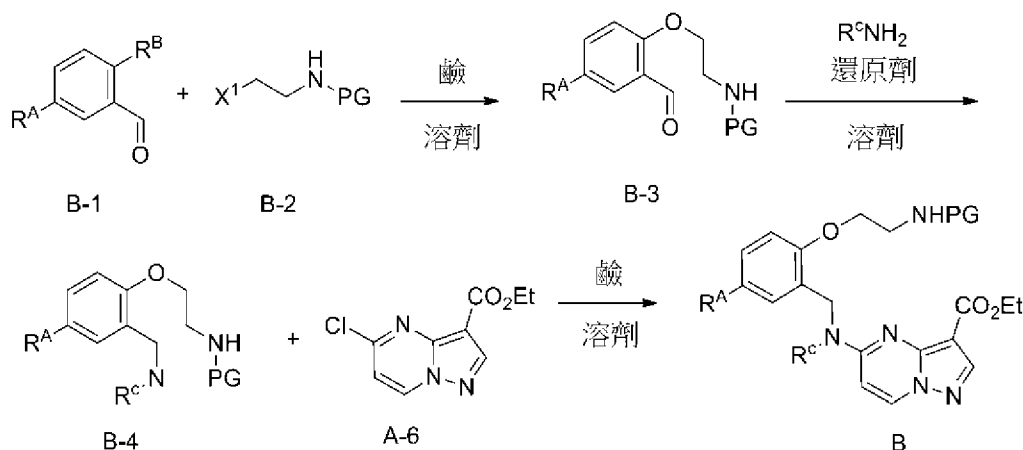
偶合步驟1. 可將適當官能化之**AA-1** (約1.00 eq.)、適當官能化之乙烯基偶合試劑(約1.00-1.50 eq.)及鈀觸媒(約0.05 eq.)之混合物在適當反應條件下在惰性氣氛下加熱至適當溫度(例如約 90°C)達適當時間量，直至TLC指示起始材料完全消耗為止。可視需要將反應混合物傾倒於 H_2O 中。可將混合物萃取且將有機相洗滌，乾燥，濃縮，並視需要經由矽膠管柱層析純化，以獲得**AA-2**。

偶合步驟2. 可將**AA-2**型化合物(約1.00 eq.)、5-氯吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(**A-6**, 約1.00 eq.)及鈀觸媒在適當反應條件下在惰性

氣氛下加熱至適當溫度(例如120°C)達適當時間長度，直至TLC指示起始材料完全消耗為止。可視需要將反應混合物傾倒於H₂O中。可將混合物萃取且有機相可經洗滌，乾燥，濃縮，並視需要經由矽膠管柱層析純化，以獲得**AA-3**。

步驟3. 在適當溫度下在惰性氣氛下向**AA-3** (約1.00 eq.)及4-甲基苯磺醯肼(呈莫耳過量)於適宜溶劑中之混合物中添加適當鹼(呈莫耳過量)。可將混合物加熱至適當溫度(例如65°C)並攪拌適當時間量，直至TLC指示反應完成為止。可將混合物冷卻並視需要在減壓下濃縮。可視需要將經濃縮反應混合物用水稀釋，並萃取。合併之有機相可經洗滌，乾燥，過濾，在真空中濃縮，並純化以獲得**AA-4**。

一般方法B：



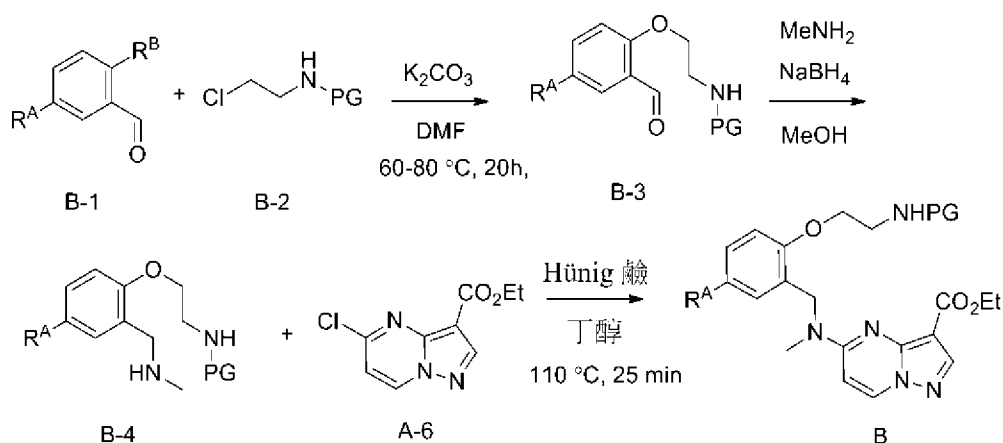
步驟1. 可將醛**B-1** (約1.0 eq)(其中 R^A 及 R^B 係與本文所述之反應條件相容之基團)、**B-2** (約1.0 eq) (其中 X^1 係離去基團且PG係保護基團)、適宜鹼(呈莫耳過量)及觸媒於適宜溶劑中之溶液加熱並攪拌適當時間量，直至反應完成為止。可添加額外的**B-2**且視需要進一步加熱。可將混合物冷卻至環境溫度並視需要用水稀釋。混合物可經萃取，且合併之萃取物可經洗滌，乾燥，並視需要在減壓下濃縮。可經

由急驟層析純化粗製反應產物，以提供 **B-3**。

步驟2. 可將存於適當溶劑中之醛 **B-3** (約1.0 eq)及適當官能化之胺(約2.0-4.0 eq)(其中 R^C 係與本文所述之反應條件相容之基團)加熱並攪拌適當時間量。可將混合物冷卻至環境溫度且可添加適宜還原劑(約1.0 eq)。可將混合物攪拌適當時間量，然後視需要藉由添加水驟冷。混合物可利用適當有機溶劑萃取，且合併之萃取物可經洗滌，乾燥並視需要在減壓下濃縮。可視需要經由急驟層析純化粗製反應產物，以提供 **B-4**。

步驟3. 可將存於適宜溶劑中之化合物 **B-4** (約1.0 eq)、5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(**A-6**, 約1.0 eq)及適宜鹼(呈莫耳過量)加熱適宜時間量。反應可經冷卻並視需要用水稀釋。混合物可利用適宜有機溶劑萃取，且合併之萃取物可經乾燥並視需要在減壓下濃縮。可經由急驟層析純化粗製反應產物，以提供 **B1**。

在一些實例性方法中，一般方法B可如下實施：



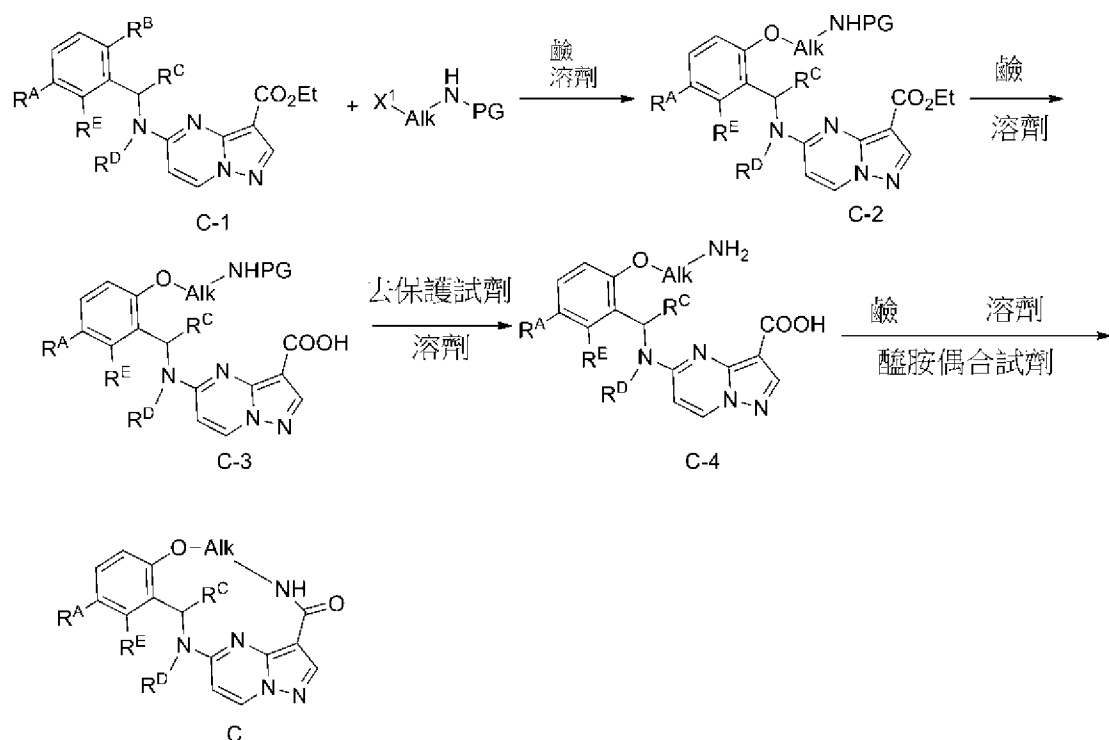
步驟1. 可將醛 **B-1** (約1.0 eq)(其中 R^A 及 R^B 係與本文所述之反應條件相容之基團)、**B-2** (約1.0 eq)(其中 X^1 係離去基團且PG係保護基團)、碳酸鉀(呈莫耳過量)及碘化鉀(催化量)於DMF中之溶液加熱至60

℃並攪拌約15小時。可添加額外氯化物**B-2**且可視需要進一步於80℃下加熱，直至反應顯示完成為止。可將混合物冷卻至環境溫度並視需要藉由添加水(250 mL)稀釋。混合物可利用乙酸乙酯(3 × 300 mL)萃取且合併之萃取物可用水(200 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，可利用硫酸鈉乾燥，並視需要在減壓下濃縮。可經由急驟層析純化粗製反應產物，以提供**B-3**。

步驟2. 可將存於甲醇中之醛**B-3** (約1.0 eq)及甲胺(約2.5 eq)加熱至60℃並攪拌約1小時。可將混合物冷卻至環境溫度且可添加硼氫化鈉(約1.0 eq)。可將混合物攪拌約30分鐘，然後視需要藉由添加水(200 mL)驟冷。混合物可用二氯甲烷萃取且合併之萃取物可利用鹽水(50 mL)洗滌，可經硫酸鈉乾燥並視需要在減壓下濃縮。可經由急驟層析純化粗製反應產物，以提供**B-4**。

步驟3. 可將存於丁醇中之胺**B-4** (約1.0 eq)、5-氯吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(**A-6**, 約1.0 eq)及hünig鹼(呈莫耳過量)於110℃下加熱約25分鐘。反應可經冷卻並用水(250 mL)稀釋。混合物可用二氯甲烷萃取且合併之萃取物可視需要用硫酸鈉乾燥。混合物可視需要在減壓下濃縮。可經由急驟層析純化粗製反應產物，以提供**B**。

一般方法C



步驟1. 可向**C-1** (約1.0 eq.) (其中 R^A 、 R^B 、 R^C 、 R^D 及 R^E 係與本文所述之反應條件相容之基團)、 $X^1\text{AlkNHPG}$ (約1.5-2.0 eq.) (其中 X^1 係離去基團， Alk 係適當官能化之烷基且 PG 係保護基團)於適宜溶劑中之溶液中添加適宜鹼(約3.0 eq.)。可將混合物在惰性氣氛下加熱至適當溫度達適當時間量，直至LC-MS顯示起始材料完全轉化為產物。可將混合物冷卻至環境溫度，用水稀釋並視需要用適宜有機溶劑萃取。合併之有機萃取物可用水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，並視需要濃縮。所得殘餘物可視需要經由矽膠管柱層析純化，以獲得**C-2**。

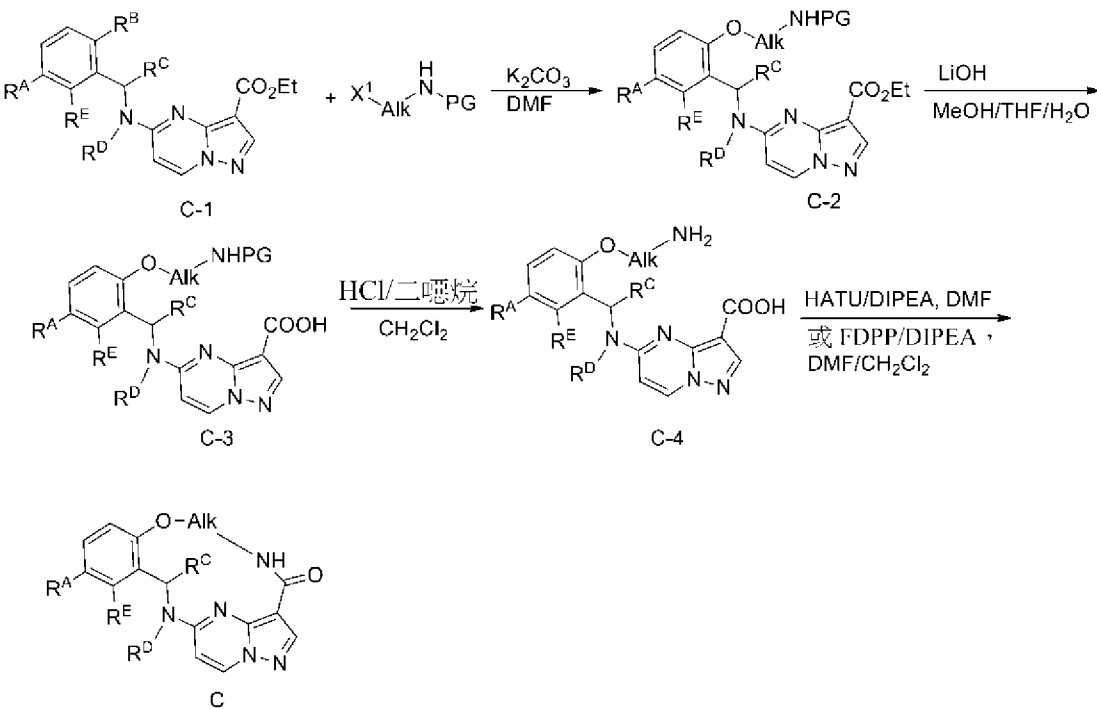
步驟2. 可向**C-2** (1 eq.) (其中 R^A 、 R^C 、 R^D 及 R^E 係與本文所述之反應條件相容之基團， Alk 係適當官能化之烷基且 PG 係保護基團)於適宜溶劑中之溶液添加適宜鹼(呈莫耳過量)。可將溶液加熱至適當溫度達適當時間量。反應可利用適宜酸中和至 $\text{pH} < 5$ ，且反應混合物可用適宜有機溶劑萃取。合併之有機物可經洗滌且可視需要經乾燥。粗製反

應產物混合物可經過濾，在減壓下濃縮，並視需要在高真空下乾燥以提供 **C-3**。

步驟3. 可在適當溫度(例如0°C)下向 **C-3** (約1.0 eq.)於適宜有機溶劑中之溶液添加適宜酸(約4 eq.)。可將反應混合物在適當溫度下攪拌適當時間量，直至藉由LC-MS顯示反應完成為止。粗製產物可經過濾，洗滌，且可在高真空下乾燥，以提供 **C-4**。

步驟4a. 可向 **C-4** (約1.0 eq.)於適宜溶劑中之溶劑中添加適宜鹼(呈莫耳過量)。可將溶液於冰水浴中冷卻且可添加適宜偶合劑(約1.5 eq.)以產生經活化酯。可將溶液緩慢升溫至環境溫度並攪拌，直至藉由LC-MS 顯示起始材料轉化為期望產物為止。混合物可用水稀釋並視需要用適宜有機溶劑萃取。合併之有機萃取物可經洗滌，乾燥，並視需要在減壓下濃縮。所得殘餘物可藉由矽膠管柱層析純化，以獲得 **C**。

在一些實例性方法中，一般方法C可如下實施：



步驟1. 可向**C-1** (約1.0 eq.)(其中 R^A 、 R^B 、 R^C 、 R^D 及 R^E 係與本文所述之反應條件相容之基團)、 $X^1AlkNHPG$ (約1.5-2.0 eq.) (其中 X^1 係離去基團, Alk 係適當官能化之烷基且 PG 係保護基團)於DMF (0.5 M)中之溶液中添加 K_2CO_3 (約3.0 eq.)。可將混合物於約80°C下加熱約2小時或直至藉由LC-MS可顯示起始材料完全轉化為產物為止。可將混合物冷卻至環境溫度, 視需要用水稀釋並視需要用水洗滌三次。然後, 合併之有機層可用水及鹽水洗滌, 可經 Na_2SO_4 乾燥, 並視需要濃縮。所得殘餘物可經由矽膠管柱層析用EtOAc/己烷(5-100%, 10CV)溶析來純化, 以獲得**C-2**。

步驟2. 可向**C-2** (約1 eq.)於甲醇/THF/H₂O (3:1:1, 0.2M)中之溶液中添加LiOH.H₂O (約5.0 eq.)。可將溶液於約70°C下加熱約2小時。可將反應於約0°C下利用HCl水溶液(2 M)中和至pH<5, 並視需要用水洗滌四次。合併之有機萃取物可用鹽水洗滌, 且視需要可經 Na_2SO_4 乾燥。粗製產物混合物可經過濾, 在減壓下濃縮, 並視需要可在高真空下乾燥, 以提供**C-3**。

步驟3. 可於約0°C下向**C-3** (約1.0 eq.)於CH₂Cl₂ (0.25 M)中之溶液添加於二噁烷中之HCl (4 M, 約4 eq.)。可將反應攪拌並允許自0°C升溫至室溫達約27小時或直至藉由LC-MS可顯示反應完成為止。所得反應混合物可經過濾, 用CH₂Cl₂洗滌, 並視需要可在高真空下乾燥, 以提供**C-4**。

步驟4a. 利用HATU環化。可向**C-4** (約1.0 eq.)於約10 mL DMF (約0.005 M)中之溶液中添加DIPEA (約5.0 eq.)。將溶液於冰水浴中冷卻且可添加HATU (約1.5 eq.)。可使溶液升溫至環境溫度並攪拌直至

藉由LC-MS可顯示起始材料完全轉化為期望產物之時。混合物可用水稀釋並視需要用EtOAc萃取三次。合併之有機相可用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，並視需要在減壓下濃縮。所得殘餘物可經由矽膠管柱層析(0-5% MeOH/DCM)純化，以獲得C。

步驟4b. 利用FDPP環化. 可向DIPEA (約5 eq.)於DMF/CH₂Cl₂ (3:1, 約0.005M)中之溶液中添加C-4 (約1.00 eq.)。C-4完全溶解之後，可添加二苯基次膦酸五氟苯基酯(FDPP, 約1.05 eq.)。可允許將偶合攪拌30分鐘或直至藉由LC-MS顯示反應完成之時。反應溶液可利用CH₂Cl₂稀釋，用水、Na₂CO₃水溶液(2 M)及鹽水洗滌三次，可視需要經Na₂SO₄乾燥。過濾及在減壓下濃縮之後，殘餘物可經由矽膠管柱層析利用MeOH/CH₂Cl₂ (0-5%)溶析來純化，以提供C。

實例

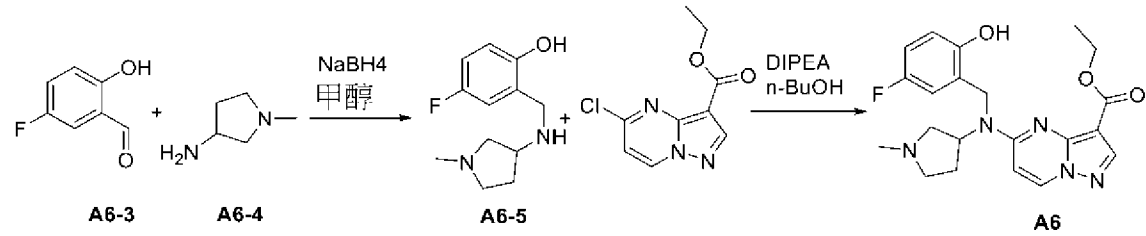
提供以下實例以說明而非限制本發明。熟悉此項技術者將認識到，以下合成反應及方案可藉由選擇適宜起始材料及試劑經修改以獲得其他式(I)或(I-A)化合物。用於合成方法中之具有適宜官能性之雙環雜芳香族市面有售。

縮寫 本文所述實例使用各種材料，包括(但不限於)彼等由以下熟悉此項技術者已知之縮寫所述者：

縮寫	名稱
TLC	薄層層析
PLC	製備型液體層析
HPLC	高效液體層析
LCMS、LC-MS	液體層析質譜
LRESIMS	低解析度電噴霧離子化質譜
ELISA	酶聯免疫分析

DCM	二氯甲烷
DMSO	二甲基亞砜
DIPEA, DIEA	二異丙基乙胺
CDI	1,1'-羰基二咪唑
THF	四氫呋喃
XantPhos	4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕嚕
TBSCl	第三丁基二甲基矽基氯化物
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
HATU	六氟磷酸1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎘3-氧化物鹽
ACN	乙腈
EtOAc	乙酸乙酯
DTAD	偶氮二羧酸二第三丁基酯
FDFP	二苯基次膦酸五氟苯基酯
FBS	胎牛血清
BSA	牛血清白蛋白
PBS	磷酸鹽緩衝鹽水
DMEM	杜貝克氏改良鷹氏培養基(Dulbecco's modified eagle medium)
EDTA	乙二胺四乙酸
RIPA	放射免疫沈澱分析
HEPES	(4-(2-羥乙基)-1-哌嗪乙磺酸)

實例A6

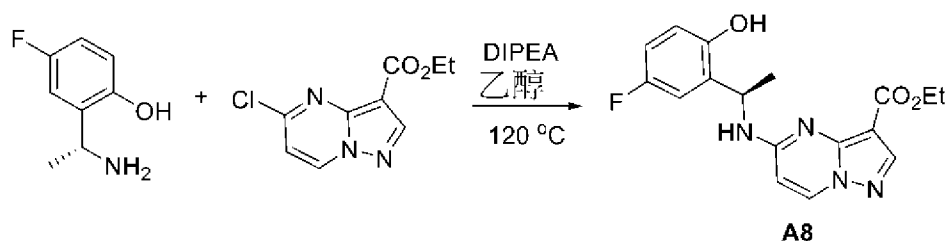


步驟 1. 於 16℃ 下在 N₂ 下向 5-氟-2-羥基苯甲醛 (500.00 mg, 3.57 mmol, 1.00 eq.) 於 MeOH (20.00 mL) 中之溶液一次性添加 1-甲基吡咯啉

-3-胺(357.43 mg, 3.57 mmol, 1.00 eq.)。將混合物於16°C下於N₂下攪拌10小時。然後，添加NaBH₄ (270.00 mg, 7.14 mmol, 2.00 eq.)並將混合物於16°C下在N₂下攪拌6小時。TLC (DCM:MeOH=15:1)顯示反應完成。將反應混合物在減壓下濃縮以移除MeOH。使用水(50 mL)稀釋殘餘物並使用DCM (20 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以獲得呈黃色固體之A6-5 (350.00 mg, 1.56 mmol, 43.71%產率)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.94 (dd, *J*=2.7, 9.3 Hz, 1H), 6.86 (dt, *J*=3.0, 8.6 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J*=4.7, 8.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.24 - 3.09 (m, 1H), 2.58 (dd, *J*=7.1, 8.8 Hz, 1H), 2.48 - 2.32 (m, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 4H), 2.05 - 1.82 (m, 1H), 1.60 - 1.43 (m, 1H)。

步驟2. 於16°C下在N₂下向A6-5 (300.00 mg, 1.34 mmol, 1.00 eq.)及5-氯吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(302.34 mg, 1.34 mmol, 1.00 eq.)於n-BuOH (40.00 mL)中之溶液添加DIPEA (1.04 g, 8.04 mmol, 6.00 eq.)。將混合物於120°C下攪拌2小時。TLC (PE: EtOAc =1:1)顯示反應已完成。將混合物傾倒於水(50 mL)中並藉由DCM (50 mL×3)萃取。將混合物藉由Pre-PLC純化，以獲得呈白色固體之A6甲酸鹽(290.00 mg, 701.43 μmol, 52.35%產率)。

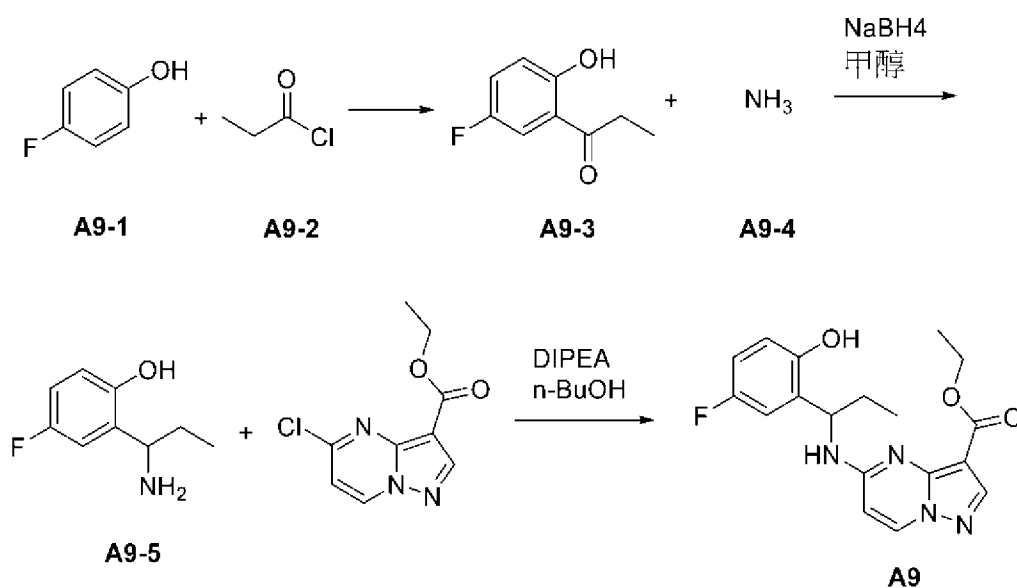
實例A8



向5-氯吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(1.25 g, 5.54 mmol)及(*R*)-2-

(1-胺基乙基)-4-氟苯酚HCl鹽(自NetChem公司購得)於EtOH (15.83 mL)中之溶液添加Hunig鹼(3.58 g, 27.70 mmol)並加熱至70°C 達1.5小時。將反應旋轉蒸發至乾燥，懸浮於水中，並用DCM (5 x 50 mL)萃取。將合併之萃取物經Na₂SO₄乾燥，且在減壓下濃縮。急驟層析(ISCO系統，二氧化矽(40 g)，0-5%甲醇於二氯甲烷中)提供A8 (1.89 g, 5.49 mmol, 99%產率)。

實例A9



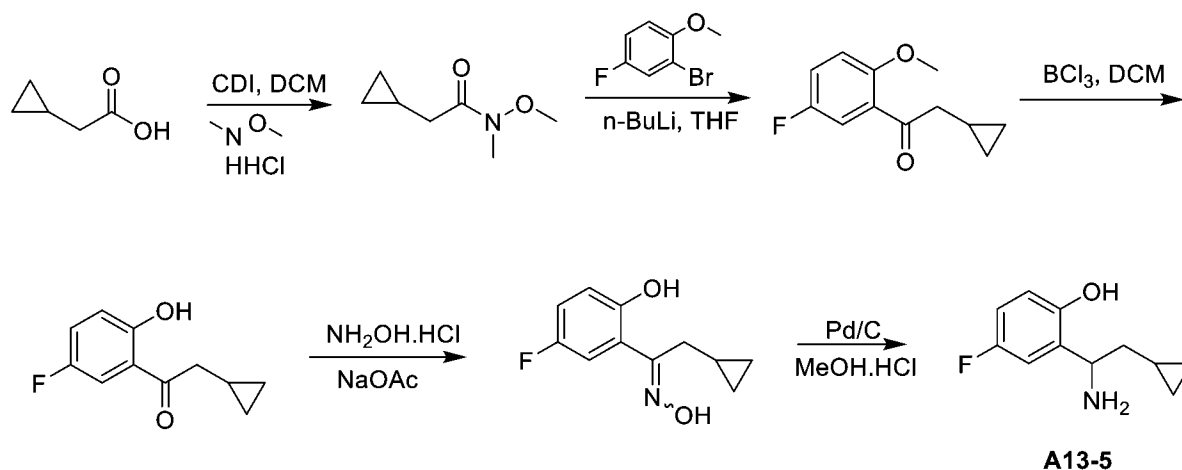
步驟1. 於0°C 下向4-氟苯酚(2.00 g, 17.84 mmol, 1.00 eq.)於TfOH (30.00 mL)中之溶液添加丙醯氯(1.65 g, 17.84 mmol, 1.00 eq.)。將混合物於60°C 下攪拌4小時。TLC顯示反應完成。將混合物冷卻至25°C，傾倒於冰-水(w/w = 1/1) (120 mL)中，用NaHCO₃中和以使得pH為約9，並用EtOAc (120 mL×3)萃取。將合併之有機層藉由鹽水(50 mL)洗滌，利用無水Na₂SO₄乾燥，並濃縮以獲得呈無色油狀物之A9-3 (1.80 g, 10.70 mmol, 59.98%產率)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.09 (s, 1H), 7.45 (dd, *J*=3.0, 9.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 6.97 (dd,

$J=4.5, 9.0$ Hz, 1H), 3.02 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

步驟2. 於 -78°C 下將氨氣鼓泡於MeOH (20 mL)中達10分鐘。將A9-3 (1.00 g, 5.95 mmol, 1.00 eq.)添加至溶液並於 25°C 下攪拌1小時。向反應混合物中添加 $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ (1.63 g, 7.14 mmol, 1.20 eq.)，並將混合物再攪拌1小時。然後，添加 NaBH_4 (449.93 mg, 11.89 mmol, 2.00 eq.)。將混合物於 25°C 下攪拌12小時。TLC顯示起始材料完全消耗。將殘餘物傾倒於水(50 mL)中並攪拌30分鐘。將混合物過濾且濾液用HCl (1 M)調整至pH約1並用EtOAc (50 mL $\times$ 2)萃取。將碳酸氫鈉添加至水相以調整pH為約9並用DCM (50 mL $\times$ 2)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(50 mL)洗滌，利用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮以獲得呈黃色固體之A9-5 (310.00 mg, 1.83 mmol, 30.79%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.86 (dt, $J=3.0, 8.4$ Hz, 1H), 6.79 - 6.74 (m, 1H), 6.67 (dd, $J=2.9, 8.9$ Hz, 1H), 3.98 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 0.95 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)。

步驟3. 如一般方法A中所述，使A9-5與5-氯吡唑并[1,5-a]嘓啶-3-甲酸乙酯在DIPEA之存在下於n-BuOH中偶合以提供A9。

實例A13-5：2-(1-胺基-2-環丙基乙基)-4-氟苯酚之製備



步驟1. 於25°C下在N₂下向2-環丙基乙酸(4.47 g, 44.60 mmol, 1.00 eq.)於DCM (150.00 mL)中之混合物中一次性添加CDI (7.96 g, 49.10 mmol, 1.10 eq.)。將混合物於25°C下攪拌1小時。然後添加N-甲氧基甲胺鹽酸鹽(4.79 g, 49.06 mmol, 1.10 eq.)。將混合物於25°C下再攪拌12小時。將反應用1N鹽酸水溶液(50 mL)驟冷，並分離為各層。水層用DCM (30 mLx2)萃取。合併之有機層用50%飽和碳酸鈉水溶液(50 mL)及飽和鹽水(30 mL)洗滌，利用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以獲得呈油狀物之2-環丙基-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(6.00 g, 41.91 mmol, 93.96%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.65 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.33 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.13 - 1.02 (m, 1H), 0.57 - 0.49 (m, 2H), 0.19 - 0.11 (m, 2H)。

步驟2. 於-78°C下在N₂下向2-環丙基-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(6.00 g, 29.27 mmol, 1.00 eq.)於THF (100.00 mL)中之混合物中逐滴添加n-BuLi (2.5 M, 12.88 mL, 1.10 eq.)。混合物於-78°C下攪拌10分鐘。然後以20分鐘時間，利用於THF (20 mL)中之2-溴-4-氟-1-甲氧基苯(4.19 g, 29.27 mmol, 1.00 eq.)處理混合物。於-78°C下攪拌1小時之後，使混合物升溫至25°C並再攪拌1小時。TLC顯示反應完成。將混合物傾倒於10% HCl水溶液(100 mL)中並攪拌10分鐘。水相用乙酸乙酯(300 mLx3)萃取。將合併之有機相用鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯=50/1, 10/1)純化，獲得呈無色油狀物之2-環丙基-1-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙-1-酮(2.4 g, 39.38%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (dd, *J*=3.3, 8.8 Hz, 1H), 7.15 (ddd, *J*=3.3, 7.5, 9.0 Hz, 1H), 6.91

(dd, $J=4.0, 9.0$ Hz, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 3H), 2.89 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.18 - 1.05 (m, 1H), 0.61 - 0.50 (m, 2H), 0.20 - 0.09 (m, 2H)。

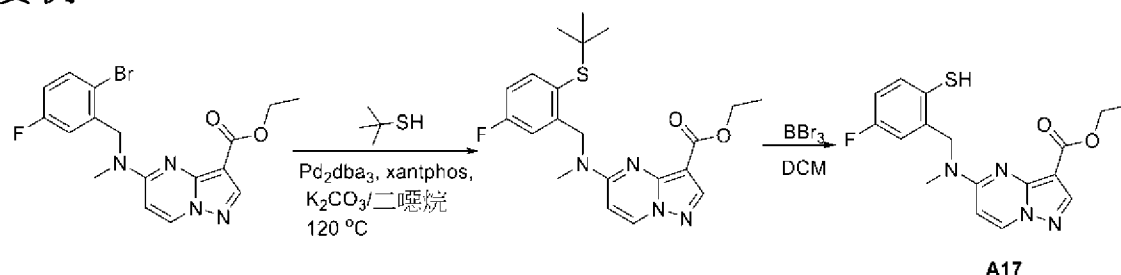
步驟3. 於 -78°C 下在 N_2 下向2-環丙基-1-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙-1-酮(500.00 mg, 2.40 mmol, 1.00 eq.)於DCM (10.00 mL)中之溶液中逐滴添加 BCl_3 (1 M, 3.00 mL, 1.25 eq.)。混合物於 -78°C 下攪拌2小時。TLC顯示反應完成。將混合物升溫至 25°C 並傾倒於冰-水($w/w = 1/1$) (10 mL)中並攪拌10分鐘。水相用乙酸乙酯(30 mL $\times$ 3)萃取。合併之有機相用飽和鹽水(30 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮以獲得呈油狀物之2-環丙基-1-(5-氟-2-羥基苯基)乙-1-酮(430.00 mg, 2.21 mmol, 92.3%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.12 (s, 1H), 7.40 (dd, $J=3.0, 8.8$ Hz, 1H), 7.24 (ddd, $J=3.0, 7.8, 9.0$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=4.5, 9.3$ Hz, 1H), 2.88 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.23 - 1.11 (m, 1H), 0.70 - 0.63 (m, 2H), 0.25 (q, $J=5.0$ Hz, 2H)。

步驟4. 於 25°C 下於 N_2 下向2-環丙基-1-(5-氟-2-羥基苯基)乙-1-酮(400.00 mg, 1.92 mmol, 1.00 eq.)於MeOH (20.00 mL)中之溶液中添加 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (160.18 mg, 2.31 mmol, 1.20 eq.)及AcONa (189.09 mg, 2.31 mmol, 1.20 eq.)達12小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1)顯示起始材料完全消耗。使用水驟冷反應，然後用DCM (30 mL $\times$ 3)萃取。合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，以獲得呈白色固體之純產物2-環丙基-1-(5-氟-2-羥基苯基)乙-1-酮肟(400.00 mg, 1.79 mmol, 93.32%產率)。固體未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟5. 在 N_2 下向2-環丙基-1-(5-氟-2-羥基苯基)乙-1-酮肟(260.00

步驟 2. 於 25 °C 下在 N₂ 下向 (5-氟-2-羥基苄基)(苄基)甲酮肟 (900.00 mg, 4.18 mmol, 1.00 eq.) 及 Zn 粉末 (1.09 g, 16.73 mmol, 4 eq.) 於 THF (10.00 mL) 中之混合物中一次性添加 NH₄Cl (2.24 g, 41.82 mmol, 10.00 eq.)。將混合物於 25 °C 下攪拌 30 分鐘，然後加熱至 60 °C 並攪拌 15 小時。將混合物濃縮並添加水 (100 mL)，隨後用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合併之有機層藉由鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並濃縮以獲得呈黃色固體之 A14-5 (630.00 mg, 2.90 mmol, 69.38% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.33 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 6.93 - 6.80 (m, 2H), 6.70 (dd, *J*=4.9, 8.7 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H)。

實例 A17

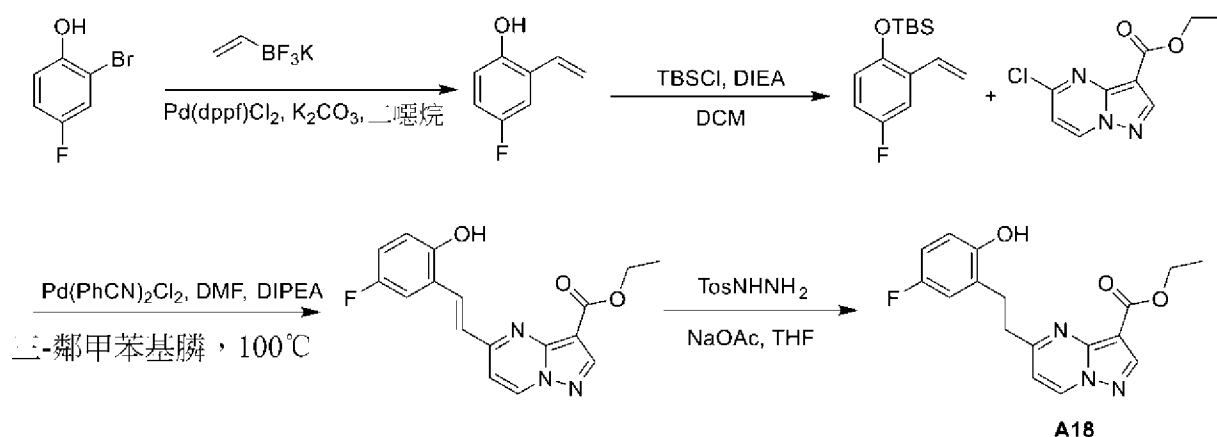


步驟 1. 向 5-((2-溴-5-氟苄基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(根據一般方法 A 製備) (300.00 mg, 0.736 mmol, 1.00 eq.)、2-甲基丙烷-2-硫醇 (166.10 mg, 1.84 mmol, 2.50 eq.)、Pd₂(dba)₃ (84.72 mg, 0.147 mmol, 0.20 eq.) 於二噁烷 (8.00 mL) 之溶液中添加 XantPhos (127.87 mg, 0.221 mmol, 0.30 eq.) 及 K₂CO₃ (101.81 mg, 0.736 mmol, 1.00 eq.)。將混合物脫氣並在 N₂ 下加熱至 120 °C 達 24 小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯=1:1) 顯示起始材料完全消耗。將反應混合物傾倒於 H₂O (20 mL) 中並用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。有機相用鹽水 (30 mL) 洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮，並藉由矽膠管柱層析 (石油醚/乙酸乙酯

=2:1至1:1)純化，獲得呈黃色固體之5-((2-(第三丁基硫基)-5-氟苄基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(200.00 mg, 0.48 mmol, 65.18%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 8.29 (br. s., 1H), 7.60 (dd, *J*=5.9, 8.4 Hz, 1H), 7.00 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.29 (br. s., 2H), 5.00 (br. s., 2H), 4.37 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.41 (br. s., 3H), 1.36-1.20 (m, 12H)。

步驟2. 於0°C下在N₂下向5-((2-(第三丁基硫基)-5-氟苄基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(300.00 mg, 0.720 mmol, 1.00 eq.)於DCM (8.00 mL)中之溶液中逐滴添加BBr₃ (902.21 mg, 3.60 mmol, 5.00 eq.)。將反應混合物於0°C下攪拌2.5小時。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=1:1)顯示反應完成。將混合物傾倒於水(20 mL)中。將水相用二氯甲烷(50 mL×3)萃取。將合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物藉由pre-HPLC (管柱: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um且條件: 0.05% HCl-ACN)純化並凍乾，以獲得呈白色固體之**A17** HCl鹽(38.00 mg, 0.098 mmol, 13.61%產率)。

實例A18



步驟1. 將2-溴-4-氟苯酚(10.00 g, 52.36 mmol, 1.00 eq.)、三氟(乙

烯基)-硼烷鉀鹽(9.84 g, 66.50 mmol, 1.27 eq.)、Cs₂CO₃ (51.18 g, 157.08 mmol, 3.00 eq.)及Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1.84 g, 2.62 mmol, 0.05 eq.)於THF (90.00 mL)及H₂O (10.00 mL)中之混合物脫氣且然後在N₂下加熱至90℃達12小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯=10/1)顯示起始材料完全消耗。將反應混合物傾倒於H₂O (100 mL)中。混合物用乙酸乙酯(300 mL × 3)萃取。將有機相用飽和鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，濃縮，並利用矽膠管柱層析(藉由EtOAc/石油醚=1/30溶析)純化，以獲得呈無色油狀物之4-氟-2-乙烯基苯酚(3.50 g, 25.34 mmol, 48.39%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (dd, *J*=3.0, 9.5 Hz, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 1H), 6.79 - 6.73 (m, 1H), 5.75 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.39 (d, *J*=11.3 Hz, 1H)。

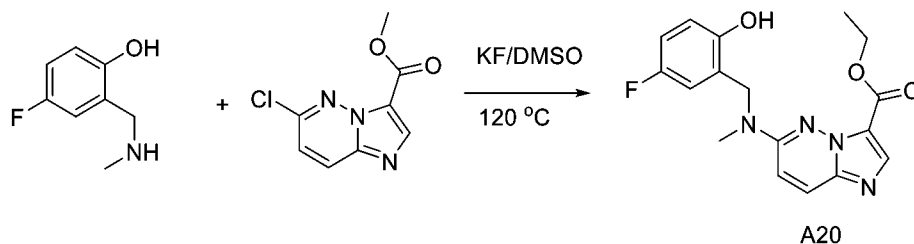
步驟2. 在N₂下將4-氟-2-乙烯基苯酚(1.95 g, 14.12 mmol, 1.00 eq.)、TBSCl (6.38 g, 42.35 mmol, 3.00 eq.)及1H-咪唑(5.77 g, 84.70 mmol, 6.00 eq.)於DCM (20.00 mL)中之混合物於20℃下攪拌5小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯=10:1)顯示起始材料完全消耗。將反應混合物傾倒於H₂O (30 mL)中。用二氯甲烷(50 mL×3)萃取混合物。有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，濃縮，並藉由矽膠管柱層析用石油醚溶析來純化，以獲得呈無色油狀物之三丁基(4-氟-2-乙烯基苄基)矽烷(2.30 g, 9.11 mmol, 64.54%產率)。

步驟3. 將三丁基(4-氟-2-乙烯基苄基)矽烷(2.30 g, 9.11 mmol, 1.00 eq.)、5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(2.06 g, 9.11 mmol, 1.00 eq.)、Pd(PhCN)₂Cl₂ (118.20 mg, 0.455.63 mmol, 0.05 eq.)及叁-鄰甲基磷烷(277.36 mg, 0.911 mmol, 0.10 eq.)、DIPEA (7.07 g, 54.68 mmol,

6.00 eq.)於DMF (25.00 mL)中之混合物脫氣且然後在N₂下加熱至120 °C 達24小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯=1:1)顯示起始材料完全消耗。將反應混合物傾倒於H₂O (30 mL)中。混合物用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。The 有機相用飽和鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，濃縮，並藉由矽膠管柱層析(EtOAc: 石油醚=1:3)純化，以獲得呈白色固體之(*E*)-5-(5-氟-2-羥基苯乙烯基)吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯(1.00 g, 2.26 mmol, 24.86%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (br. s., 1H), 8.50 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.28 (br. s., 1H), 7.84 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.04 (m, 3H), 6.69 (d, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.20 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.30 - 1.19 (m, 3H)。

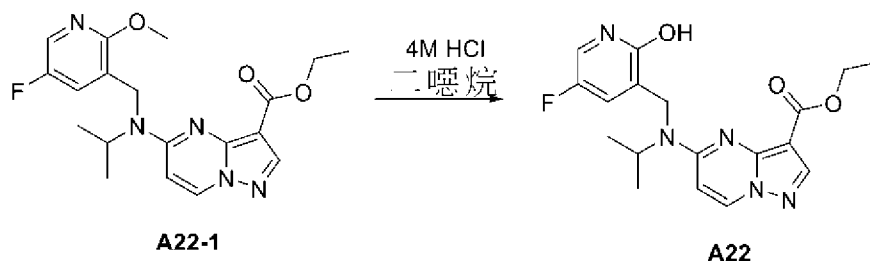
步驟4. 於20°C 在N₂下向(*E*)-5-(5-氟-2-羥基苯乙烯基)吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯(378.22 mg, 1.04 mmol, 1.00 eq.)及4-甲基苯磺醯肼(3.29 g, 17.68 mmol, 17.00 eq.)於THF (4.00 mL)中之混合物中一次性添加NaOAc (1.71 g, 20.80 mmol, 20.00 eq.)。然後將混合物加熱至65 °C 並攪拌12小時。TLC顯示反應完成。將混合物冷卻至20°C 並於45°C 下在減壓下濃縮。將水(100 mL)添加至殘餘物。水相用乙酸乙酯(300 mL×2)萃取。合併之有機相用飽和鹽水(50 mL)洗滌，利用無水Na₂SO₄乾燥，過濾，在真空中濃縮，並藉由pre-HPLC (管柱：Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 mm*10 um, 0.225%FA-ACN)純化，以獲得呈白色固體之A18 (120.00 mg, 0.347 mmol, 33.42%產率)。

實例 A20



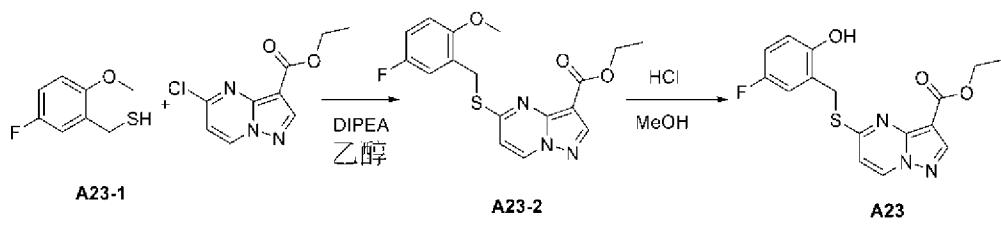
向4-氟-2-甲基胺基甲基-苯酚(305.2 mg, 1.97 mmol)及6-氯-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-甲酸乙酯(230 mg, 1.02 mmol)於DMSO (5 mL)中之混合物中添加KF (180 mg, 3.01 mmol)。將反應混合物於120°C下在氮氣下攪拌18小時。然後將溶液冷卻至環境溫度，用水(20 mL)稀釋並用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。合併之有機相進一步用水(3 x 50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並濃縮。然後將殘餘物藉由矽膠管柱用EtOAc/己烷(0-50%, 10 CV)溶析來純化，以獲得呈白色固體之期望產物 (240 mg, 69%)。

實例 A22



A22-1係根據一般方法A合成。向A22-1 (150 mg, 0.387 mmol)於乙醇(2 mL)中之溶液中添加4M於二噁烷中之HCl (2 mL)並將反應溶液於75°C下加熱2小時。將溶劑蒸發且殘餘物用Et₃N中和，並於矽膠筒上用甲醇/CH₂Cl₂ (0-12.5%)溶析來純化，以提供A22 (144 mg, 100%)。

實例A23

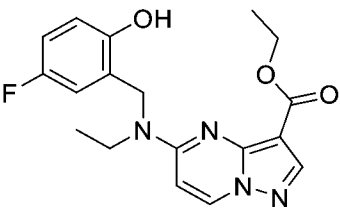
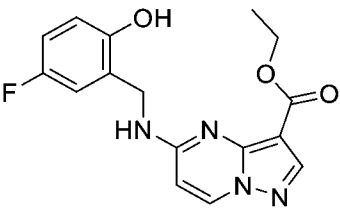


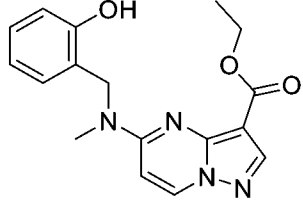
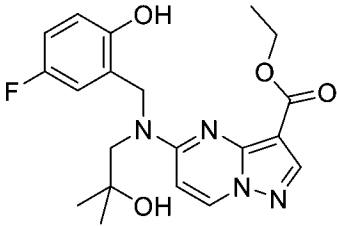
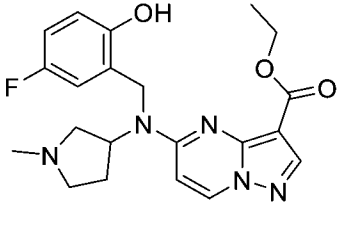
步驟1. 向(5-氟-2-甲氧基苯基)甲硫醇(496.1 mg, 2.88 mmol)及6-氯-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-甲酸乙酯(650.0 mg, 2.88 mmol)於乙醇(14.4 mL)中之混合物中添加DIPEA (1.12 g, 8.64 mmol)。將反應混合物於80℃下攪拌1小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，用水(50 mL)稀釋並用DCM(3 × 50 mL)萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄乾燥，並在減壓下濃縮。殘餘物用急驟層析(ISCO系統、二氧化矽(120 g)用EtOAc/己烷(0-50%)溶析來純化，以獲得A23-2 (560 mg, 54%產率)。在純化期間A23-2自管柱析出。

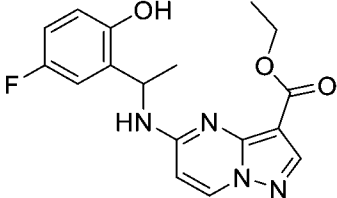
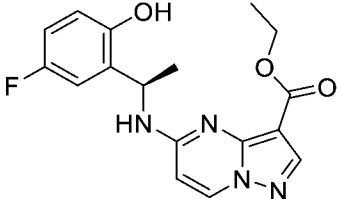
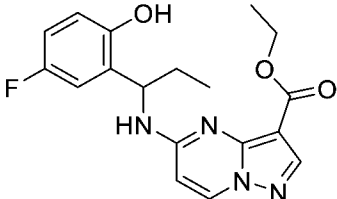
步驟2. 向A23-2 (498.7 mg, 1.38 mmol)於甲醇(100 mL)中之溶液中添加4M於二噁烷中之HCl (10 mL)並將反應溶液於75℃下加熱2小時。將溶劑蒸發且殘餘物用Et₃N中和，並於矽膠筒上利用甲醇/CH₂Cl₂ (0-12.5%)溶析來純化，以提供A23 (470 mg, 98%)。

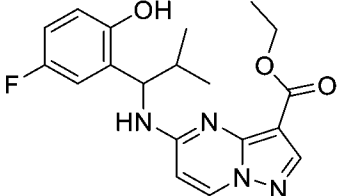
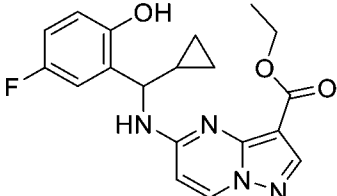
A1-A24係根據一般方法A及本文所述之方法製備。

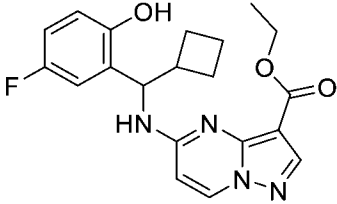
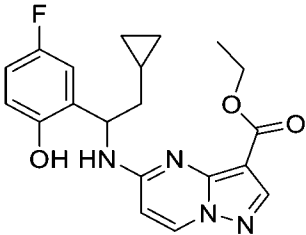
實例	結構	名稱	分析數據
A1		5-((5-氟-2-羟基苄基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 345.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 9.71 (bs, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.98 - 6.87 (m, 3H), 6.37 (d, <i>J</i>

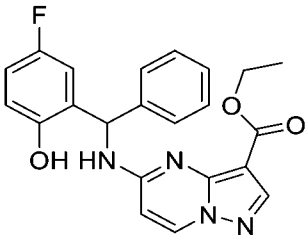
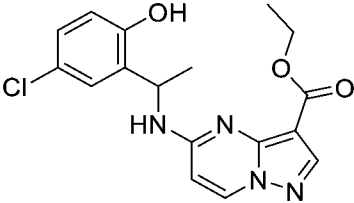
			= 7.9 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H) °.
A2		5-(乙基(5-氟-2-羟基苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 359.3 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 9.75 (bs, 1H), 8.30 - 8.27 (m, 2H), 6.95 - 6.86 (m, 3H), 6.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.56 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H) °.
A3		5-((5-氟-2-羟基苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 331.3 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 9.61 (bs, 1H), 8.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.28 (bt, J = 5.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 6.81 - 6.77 (m, 1H), 6.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.20 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H) °.

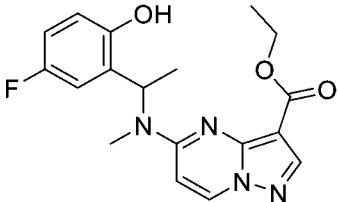
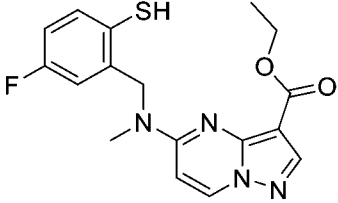
A4		5-((2- 羥 基 苳 基)(甲 基)胺 基)吡 唑 并 [1,5-a] 嘧 啶 -3-甲 酸 乙 酯	MS: 327.5 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 9.79 (s, 1H), 8.30 - 8.27 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.84 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.34 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.42 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.40 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H) 。
A5		5-((5-氟 -2-羥 基 苳 基)(2- 羥 基 - 2-甲 基 丙 基)胺 基)吡 唑 并 [1,5-a] 嘧 啶 -3-甲 酸 乙 酯	MS: 403.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.80 (m, 3H), 6.59 (br. s., 1H), 5.06 (br. s., 2H), 4.43 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 2H), 3.62 (br. s., 2H), 1.60 (s, 1H), 1.46 - 1.36 (m, 9H) 。
A6		5-((5-氟 -2-羥 基 苳 基)(1-甲 基 吡 咯 啶 -3- 基) 胺 基)吡 唑 并 [1,5-a] 嘧 啶 -3-甲 酸 乙 酯	MS: 414.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.67 (br. s., 2H), 8.35 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 6.83 (dt, <i>J</i> =2.8, 8.4 Hz, 1H), 6.73 (br. s., 1H), 6.60 (br. s., 1H), 5.13 (br. s.,

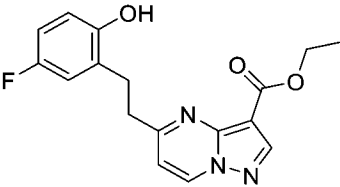
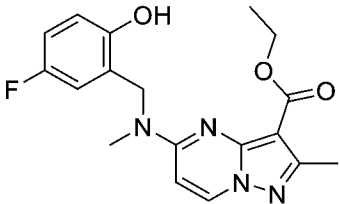
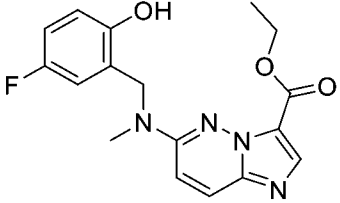
			1H), 4.75 - 4.62 (m, 2H), 4.34 (q, <i>J</i> =6.9 Hz, 2H), 3.88 (br. s., 3H), 3.41 (br. s., 1H), 3.04 (br. s., 3H), 2.54 (br. s., 2H), 1.40 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H)。
A7		5-((1-(5- 氟 -2- 羟基苯基)乙基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 345.3 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 9.61 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 2H), 6.88 - 6.81 (m, 1H), 6.09 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.72 - 5.63 (m, 1H), 5.45 (bd, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.43 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.64 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.41 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。
A8		(R)-5-((1-(5- 氟 -2-羟基苯基)乙基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 345.2 (M+H) ⁺ .
A9		5-((1-(5- 氟 -2- 羟基苯基)丙基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 359.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.99 (br. s., 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, <i>J</i> =5.0, 8.8 Hz, 1H),

			6.94 - 6.84 (m, 2H), 6.13 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.41 (br. s., 2H), 4.57 - 4.40 (m, 2H), 2.11 - 1.95 (m, 2H), 1.44 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.02 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)。
A10		5-((1-(5- 氟 -2- 羟基苯基)-2-甲基丙基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 373.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.25 (s, 1H), 8.19 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J=5.1, 8.7$ Hz, 1H), 6.91 - 6.81 (m, 2H), 6.14 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.11 (t, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.62 - 4.37 (m, 2H), 2.22 (qd, $J=6.5, 17.1$ Hz, 1H), 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。
A11		5-((环丙基(5-氟-2-羟基苯基)甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 371.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.25 (s, 1H), 8.21 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=3.0, 9.4$ Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 6.14 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.70 (t, $J=8.3$ Hz, 1H),

			4.49 - 4.38 (m, 2H), 1.42 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 4H), 0.83 - 0.74 (m, 1H), 0.72 - 0.63 (m, 1H), 0.57 (qd, <i>J</i> =4.8, 9.6 Hz, 1H), 0.48 - 0.40 (m, 1H) 。
A12		5-((環丁基(5- 氟-2-羥基苯基) 甲基)胺基)吡 唑并[1,5-a]嘧 啶-3-甲酸乙酯	MS: 385.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 9.09 (br. s., 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, <i>J</i> =5.0, 8.8 Hz, 1H), 6.91 - 6.78 (m, 2H), 6.12 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 5.45 (t, <i>J</i> =9.4 Hz, 1H), 5.27 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 4.51 - 4.45 (m, 2H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.29 (dd, <i>J</i> =3.8, 7.5 Hz, 1H), 2.07 - 1.90 (m, 4H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.45 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H) 。
A13		5-((2-環丙基-1- (5-氟-2-羥基苯 基)乙基)胺基) 吡唑并[1,5-a] 嘧啶-3-甲酸乙 酯	MS: 385.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 9.00 (br. s., 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 7.00 - 6.82 (m, 3H), 6.15 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 5.57 (br.

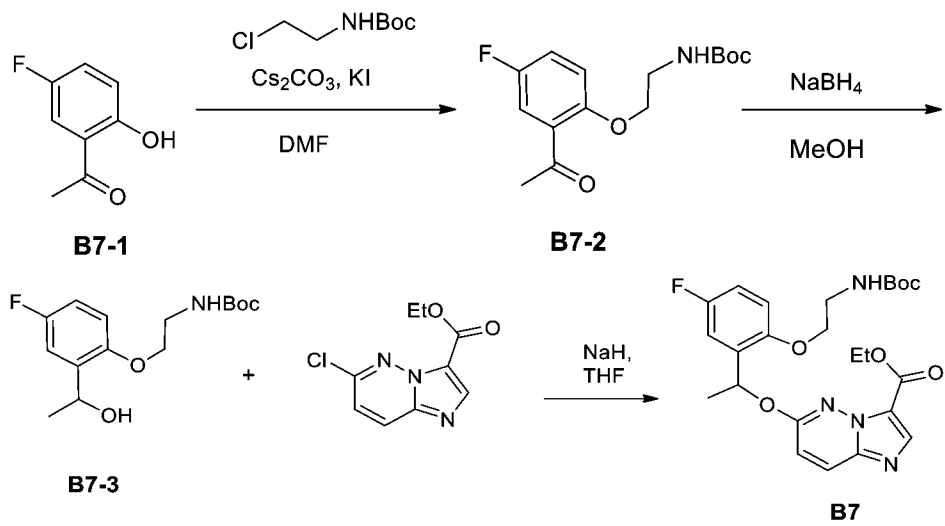
			s., 2H), 4.52 - 4.40 (m, 2H), 2.01 - 1.77 (m, 2H), 1.44 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.72 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 0.56 - 0.41 (m, 2H), 0.24 - 0.07 (m, 2H)。
A14		5-(((5- 氟 -2- 羟基苯基)(苯基)甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 407.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 9.66 (s, 1H), 8.64 - 8.55 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.33 (d, $J=4.4$ Hz, 4H), 7.25 (qd, $J=4.3, 8.5$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=3.1, 9.7$ Hz, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 6.88 - 6.78 (m, 2H), 6.58 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.18 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 4H)。
A15		5-(((1-(5- 氯 -2- 羟基苯基)乙基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 361.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 9.42 (br. s., 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=2.5, 8.8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.75 -

			5.64 (m, 1H), 5.46 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 2H), 1.68 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.61 (s, 2H), 1.44 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。
A16		5-((1-(5- 氟 -2- 羟基苯基)乙基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 359.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 9.61 (s, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 2H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.92 (dd, $J=1.3, 6.1$ Hz, 2H), 6.45 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.51 - 4.36 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.65 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.41 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。
A17		5-((5-氟-2-巯基苄基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 361.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 9.19 (br. s., 1H), 9.09 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 2H), 7.48 (dt, $J=2.8, 8.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.29 (br. s., 2H), 4.18 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.56 (br. s., 3H), 1.16 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

A18		5-(5-氟-2-羟基 苄基)吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -3- 甲酸乙酯	MS: 330.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 9.42 (s, 1H), 9.14 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> =3.0, 9.5 Hz, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 6.79 - 6.74 (m, 1H), 4.30 (q, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 3.06 - 2.99 (m, 2H), 1.33 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H) 。
A19		5-((5-氟-2-羟基 苄基)(甲基)胺 基)-2-甲基吡唑 并 [1,5-a] 嘧啶 - 3-甲酸乙酯	MS: 359.2 (M+H) ⁺ .
A20		6-((5-氟-2-羟基 苄基)(甲基)胺 基)咪唑并 [1,2- b] 噻嗪 -3- 甲 酸 乙 酯	MS: 345.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.61 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.86 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 4.47 (qd, <i>J</i> = 7.2, 0.5 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.41 (td, <i>J</i> = 7.1, 0.5 Hz, 3H) 。

A21		5-(((5- 氟 -2- 羟基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)吡唑并 [1,5-a] 嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 346.2 (M+H) ⁺ .
A22		5-(((5- 氟 -2- 羟基吡啶-3-基)甲基)(異丙基)胺基)吡唑并 [1,5-a] 嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 374.2 (M+H) ⁺ .
A23		5-((5-氟-2-羟基苄基)硫基)吡唑并 [1,5-a] 嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 348.2 (M+H) ⁺ .
A24		5-((1-(5- 氟 -2- 羟基苯基)-2-羟基乙基)胺基)吡唑并 [1,5-a] 嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 361.2 (M+H) ⁺ .

實例B7



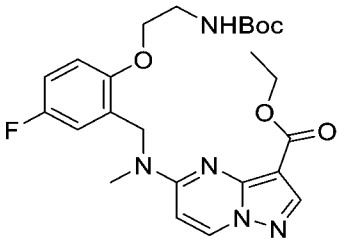
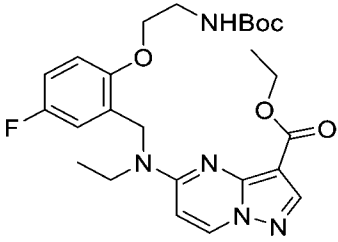
步驟1. 向1-(5-氟-2-羥基-苯基)-乙酮(773 mg, 5.0 mmol)及(2-氯-乙基)-胺基甲酸第三丁基酯(1.80 g, 10.0 mmol)於DMF (20 mL)中之混合物中添加KI (2.0 mg, 0.012 mmol)及Cs₂CO₃ (3.26 g, 10.0 mmol)。將混合物在80°C下攪拌過夜。然後將混合物冷卻至環境溫度，用EtOAc稀釋，並用1N NaOH (5 x 10 mL)洗滌，直至LCMS顯示無1-(5-氟-2-羥基-苯基)-乙酮峰為止。將有機層經Na₂SO₄乾燥並濃縮。然後將殘餘物藉由矽膠管柱用EtOAc/己烷(0-30%, 10 CV)溶析來純化，以獲得呈黃色固體之期望產物B7-2 (1.1 g, 73.8%)：LC-MS (ESI) *m/z* 320.3 (M+Na)⁺。

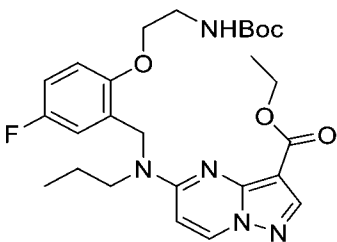
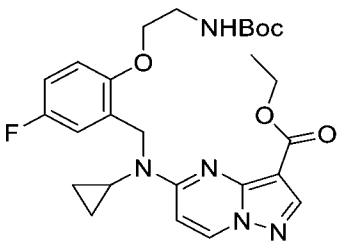
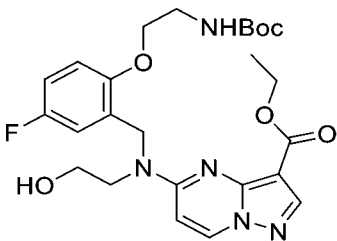
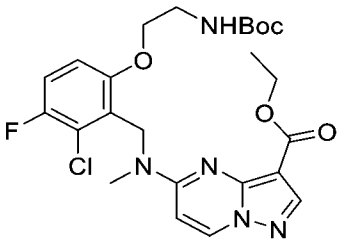
步驟2. 向B7-2 (1.0 g, 3.36 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中逐份添加NaBH₄ (640 mg, 16.8 mmol)。將混合物於環境溫度下攪拌2小時，直至藉由LCMS起始材料無剩餘為止。然後將溶液用水(50 mL)稀釋並用DCM (3 x 20 mL)萃取。合併之DCM層經Na₂SO₄乾燥並濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱用EtOAc/己烷(0-50%, 10 CV)溶析來純化，以獲得呈淺黃色固體之期望產物B7-3 (0.75g, 75%)。LC-MS (ESI) *m/z* 322.3 (M+Na)⁺；¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.11 (dd, *J* = 9.2, 3.4 Hz, 1H), 6.89 (ddd, *J* = 9.0, 7.9, 3.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 5.09 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.62 - 3.50 (m, 2H), 1.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H)。

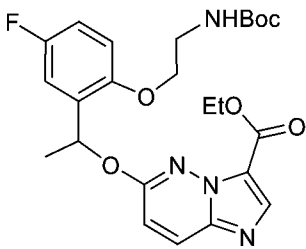
步驟3：於-78°C下向B7-3 (600 mg, 2.0 mmol)及{2-[4-氟-2-(1-羥基-乙基)-苯氧基]-乙基}-胺基甲酸第三丁基酯(450 mg, 2.0 mmol)於無水THF (40.0 mL)中之溶液中分部分添加NaH (60%, 80 mg, 2.0 mmol)。將懸浮液於-78°C下攪拌4小時並使其升溫至0°C並再攪拌4小

時。然後將混合物置於冰箱中於 -20℃ 下過夜。LC-MS顯示至期望產物之良好轉化。然後將混合物用冰及1N HCl之混合物驟冷並用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥，濃縮並純化兩次，以獲得呈黃色固體之期望產物B7 (240 mg, 25%)：

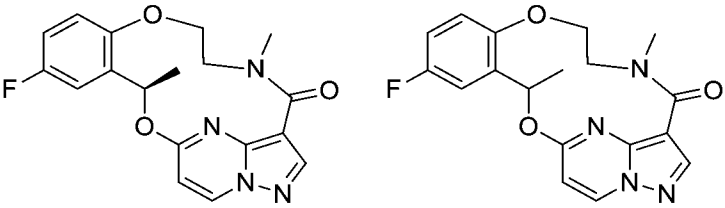
B1-B7係根據一般方法B及本文所述之方法製備。

實例	結構	名稱	分析數據
B1		5-((2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)-5-氟苄基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 488.3.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, 氯仿 -d) δ 8.30 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.92 (td, J = 8.6, 3.3 Hz, 1H), 6.83 - 6.76 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.41 - 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
B2		5-((2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)-5-氟苄基)(乙基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 502.2 (M+H) ⁺ .

B3		5-((2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)-5-氟苄基)(丙基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 516.3 (M+H) ⁺ .
B4		5-((2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)-5-氟苄基)(環丙基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 514.2 (M+H) ⁺ .
B5		5-((2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)-5-氟苄基)(2-羥乙基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 518.3 (M+H) ⁺ .
B6		5-((6-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)-2-氯-3-氟苄基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 522.5 (M+H) ⁺ .

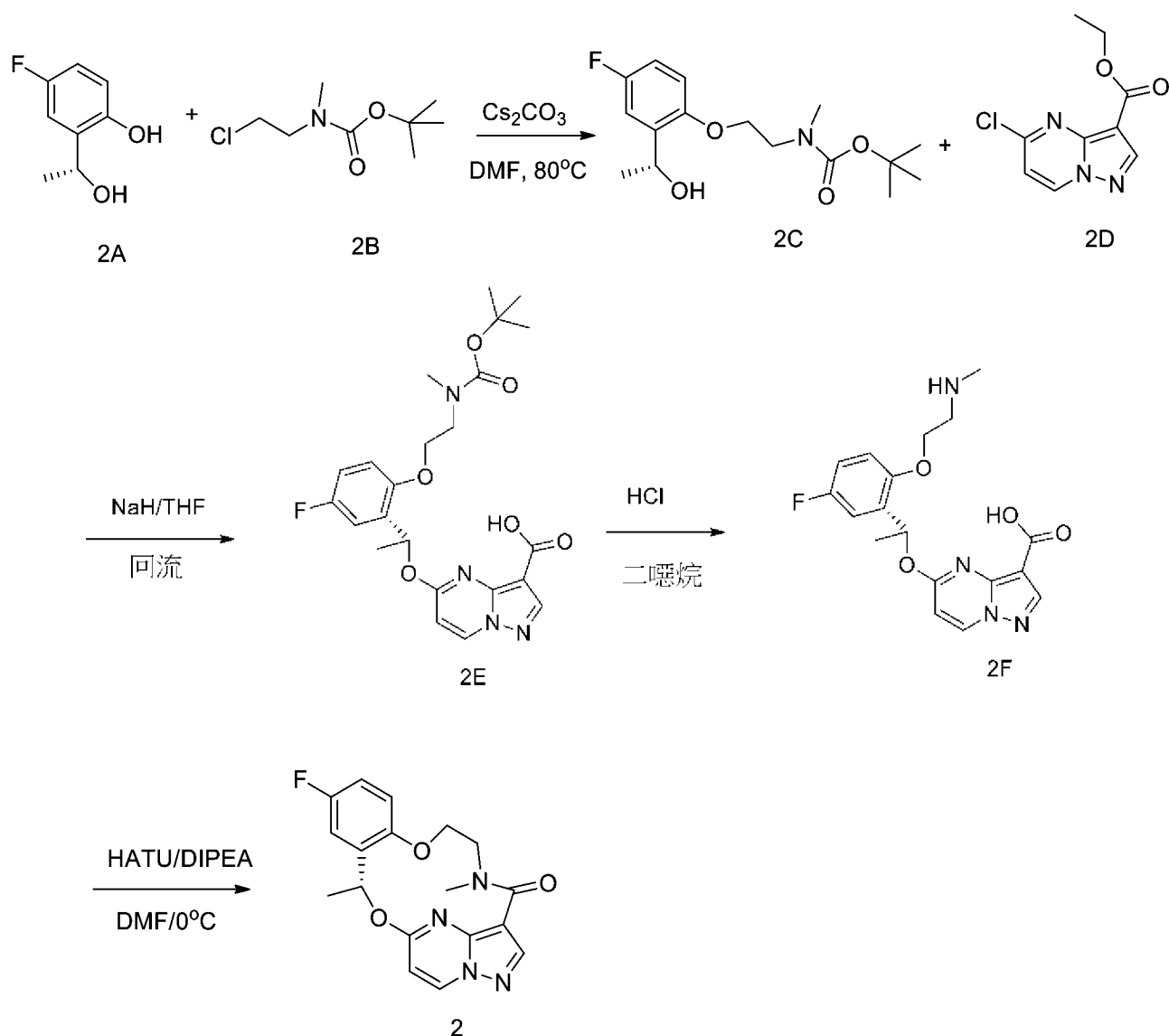
B7		LC-MS (ESI) m/z 511.6 ($M+Na$)⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, 氯仿-<i>d</i>) δ 8.16 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.0, 3.2 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.90 - 6.88 (m, 1H), 6.81 - 6.78 (m, 1H), 6.68 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 5.84 - 5.68 (m, 1H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.15 - 4.09 (m, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 1.65 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35 (s, 9H)。
----	---	--

實例2及2-1.



合成A：

實例2可如以下方案中所示以外消旋或鏡像異構體富集之起始材料開始來製備：



步驟1. 向化合物**2A** (1當量)及**2B** (1.2當量)於無水DMF (0.2 M)中之混合物中添加 Cs_2CO_3 (1.5當量)並將反應於油浴中於 80°C 下在氮氣下加熱過夜。將混合物冷卻，傾倒於水中，並用EtOAc萃取三次。將合併之有機層用水洗滌五次，用鹽水洗滌，並經 Na_2SO_4 乾燥。濃縮之後，將殘餘物於急驟管柱上用EtOAc/己烷溶析來純化，以提供化合物**2C**。

步驟2. 向化合物**2C** (1當量)於無水THF (0.2 M)中之溶液中添加 NaH (1.2當量)。將反應混合物於環境溫度下攪拌0.5小時。向混合物中添加化合物**2D**並將反應於回流下在氮氣下加熱過夜。將反應冷卻

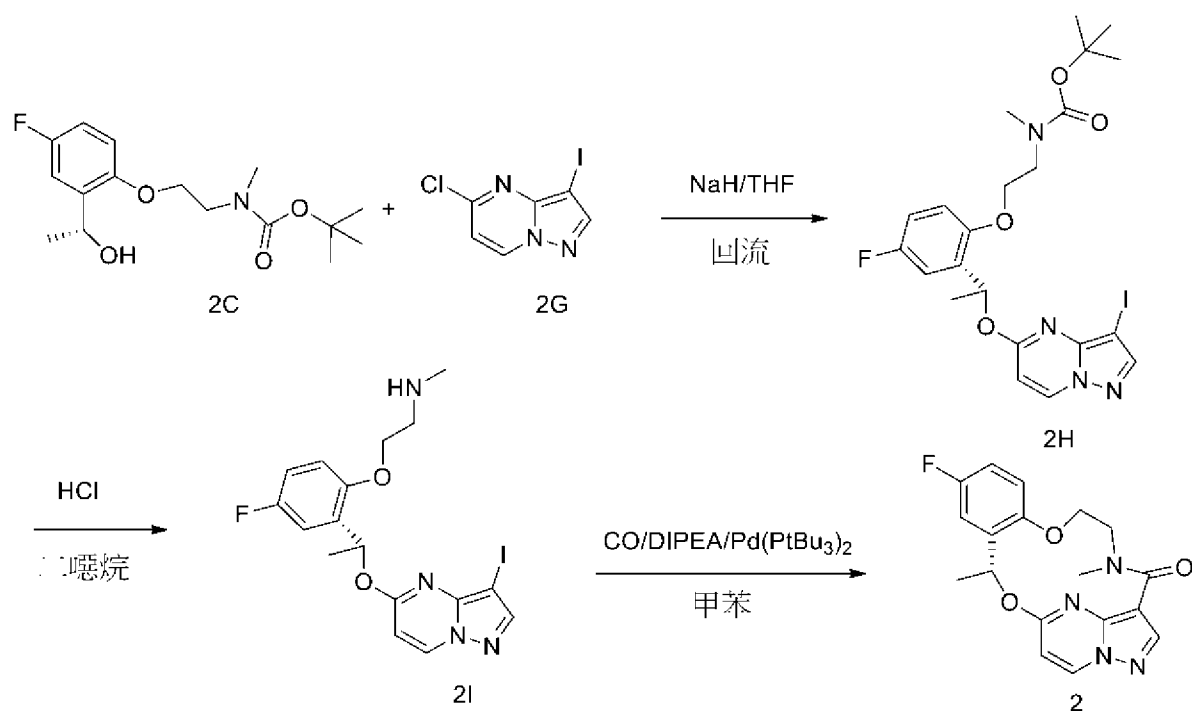
至環境溫度並用一部分水(1/3之THF體積)及NaOH (3當量)稀釋。將混合物攪拌並於70°C下加熱2小時或直至酯完全水解成相應酸為止。冷卻之後，將有機層分離且將水層中和至pH約5。將所得沈澱過濾，用水洗滌三次，並在真空下乾燥以提供化合物2E，其未經進一步純化即使用。

步驟3. 向化合物2E (1當量)於CH₂Cl₂ (0.2 M)中之溶液中添加4 M HCl/二噁烷(10當量)並將混合物攪拌，直至化合物2E完全轉化為化合物2F為止。將混合物濃縮，且殘餘物藉由反相製備型HPLC純化以提供化合物2F。

步驟4. 於0°C下將化合物2F (1當量)及DIPEA (10當量)於DMF (0.2 M)中之溶液逐滴添加至HATU (1.4當量)於DMF (0.1 M)中之溶液中。添加完成後，將混合物於0°C下再攪拌30分鐘。添加水並將混合物用EtOAc萃取三次。將合併之有機層用飽和NaHCO₃洗滌兩次，然後用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並濃縮。將殘餘物於矽膠管柱上用EtOAc/己烷溶析來純化，以提供實例2。

合成B：

實例2及2-1亦可根據以下方案使用外消旋或鏡像異構體富集之起始材料來製備：

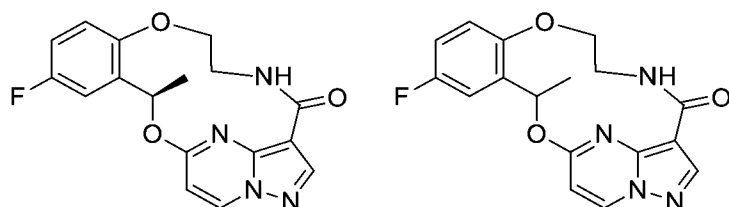


步驟1. 化合物2C與化合物2G在合成A、步驟2中所述之條件下反應，以提供化合物2H。

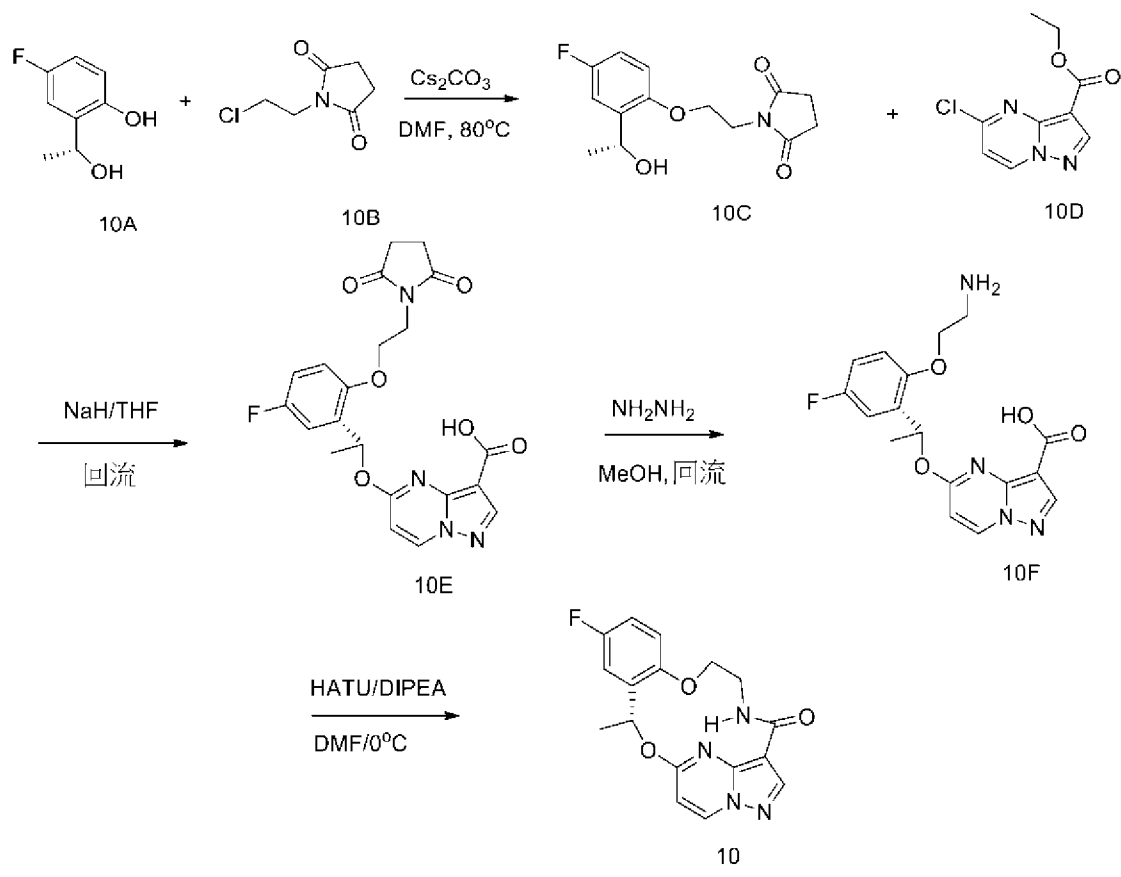
步驟2. 化合物2H在合成A、步驟3中所述之條件下轉化為化合物2I。

步驟3. 向化合物2I (1當量)及DIPEA (2當量)於甲苯(0.01 M)中之溶液中添加Pd(P-tBu₃)₂ (1當量)。將反應混合物於100°C下在4巴CO下加熱過夜，且然後濃縮。將殘餘物於矽膠管柱上用EtOAc/己烷溶析來純化，以提供實例2。

實例10及10-1.



實例10及10-1可如以下方案中所示使用外消旋或鏡像異構體富集之起始材料來製備：



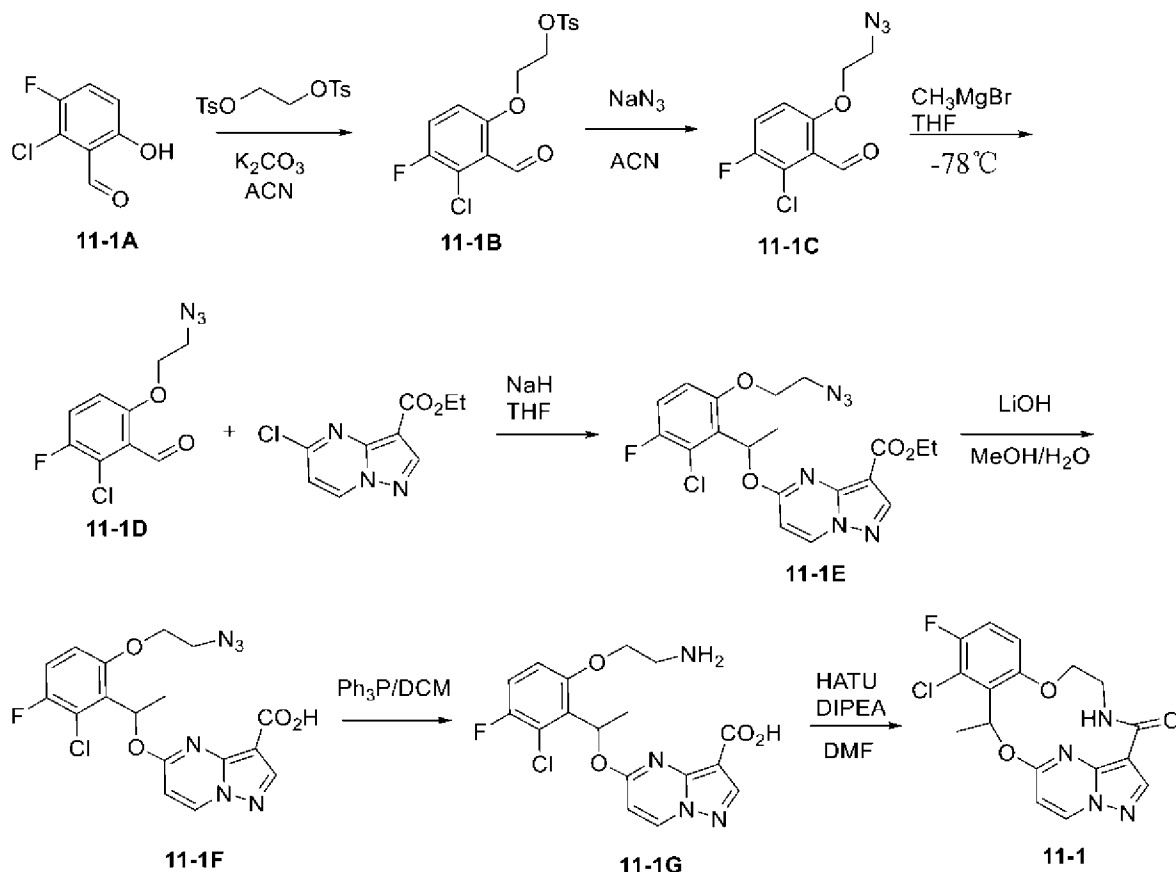
步驟1. 化合物10C係自化合物10A及10B使用實例2、合成A、步驟1中所述之方法製備。

步驟2. 化合物10E係自化合物10C及10D使用實例2、合成A、步驟2中所述之方法製備。

步驟3. 將化合物10E (1當量)及 $\text{NH}_2\text{-NH}_2$ (10當量)於甲醇(0.2 M)中之混合物於回流下加熱直至化合物10E完全轉化為化合物10F為止。將混合物濃縮且殘餘物於反相製備型HPLC中純化，以提供化合物10F。

步驟4. 化合物10F係根據針對實例2、合成A、步驟4所述之方法轉化為實例10。

實例 11-1



步驟1：向2-氯-3-氟-6-羥基-苯甲醛(175 mg, 1.0 mmol)、雙-tos乙二醇(740 mg, 2.0 mmol)於ACN (5 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (276 mg, 2.0 mmol)及KI (2 mg)。將混合物於 120°C 下攪拌24小時。將固體濾除並將濾液濃縮且藉由管柱層析純化，以獲得呈白色固體之期望產物11-1B。此材料直接用於下一步驟中。

步驟2：向11-1B (373 mg, 1 mmol)於ACN (5 mL)中之溶液中添加 NaN_3 (650 mg, 10 mmol)並將混合物於 120°C 下攪拌24小時。將固體濾除並將殘餘物濃縮且藉由管柱層析純化，以獲得呈白色固體之11-1C (200 mg, 82%)。 ^1H NMR (500 MHz, 氯仿- d) δ 10.49 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 9.2, 8.2$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 9.2, 3.7$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 5.4, 4.5$ Hz, 2H), 3.67 (dd, $J = 5.4, 4.5$ Hz, 2H)。

步驟3：於-78℃下向11-1C (100 mg, 0.41 mmol)於無水THF (5 mL)中之溶液中添加甲基溴化鎂(1N於Et₂O中, 0.82 mL, 0.82 mmol)。使混合物升溫至室溫並攪拌2小時，直至TLC顯示不存在起始材料為止。然後將溶液冷卻至0℃並用飽和NH₄OAc水溶液驟冷，且用EtOAc (20 mL x 3)萃取。合併之有機物經Na₂SO₄乾燥並濃縮。殘餘物11-1D直接用於下一步驟中。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 6.97 (dd, *J* = 9.2, 8.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 5.27 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.34 - 4.29 (m, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 2H), 1.51 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

步驟4：於-78℃下向5-氯-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯(100 mg, 0.44 mmol)及11-1D (110 mg, 0.41 mmol)於無水THF (5.0 mL)中之溶液中添加NaH (60%, 17 mg, 0.44 mmol)。使混合物升溫至室溫並攪拌8小時，直至形成大量期望產物為止。然後將混合物用水/冰稀釋並用DCM (3x20 mL)萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥，濃縮並藉由矽膠管柱層析純化，以獲得呈黃色液體之11-1E (20 mg, 0.045 mmol, 6%)，其直接用於下一步驟中。

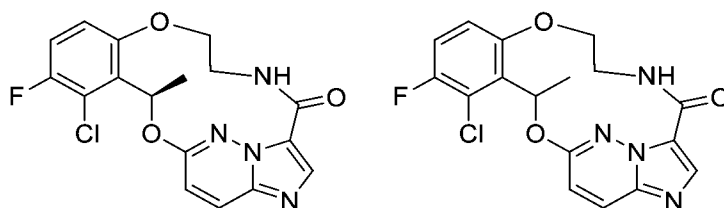
步驟5：向11-1E (20 mg, 0.045 mmol)於MeOH (1mL)中之溶液中添加LiOH (16 mg, 0.38 mmol)，隨後添加1 mL H₂O。將混合物於60℃下攪拌4小時，直至LCMS及TLC顯示反應完成為止。將溶液冷卻至室溫，部分濃縮並藉由1N HCl酸化，直至pH為2-3為止。將水性混合物用DCM (3x10 mL)萃取。將有機層經Na₂SO₄乾燥並濃縮。殘餘物11-1F直接用於下一步驟中。

步驟6：向11-1F (20 mg, 0.045 mmol)於DCM (5mL)中之溶液中添加

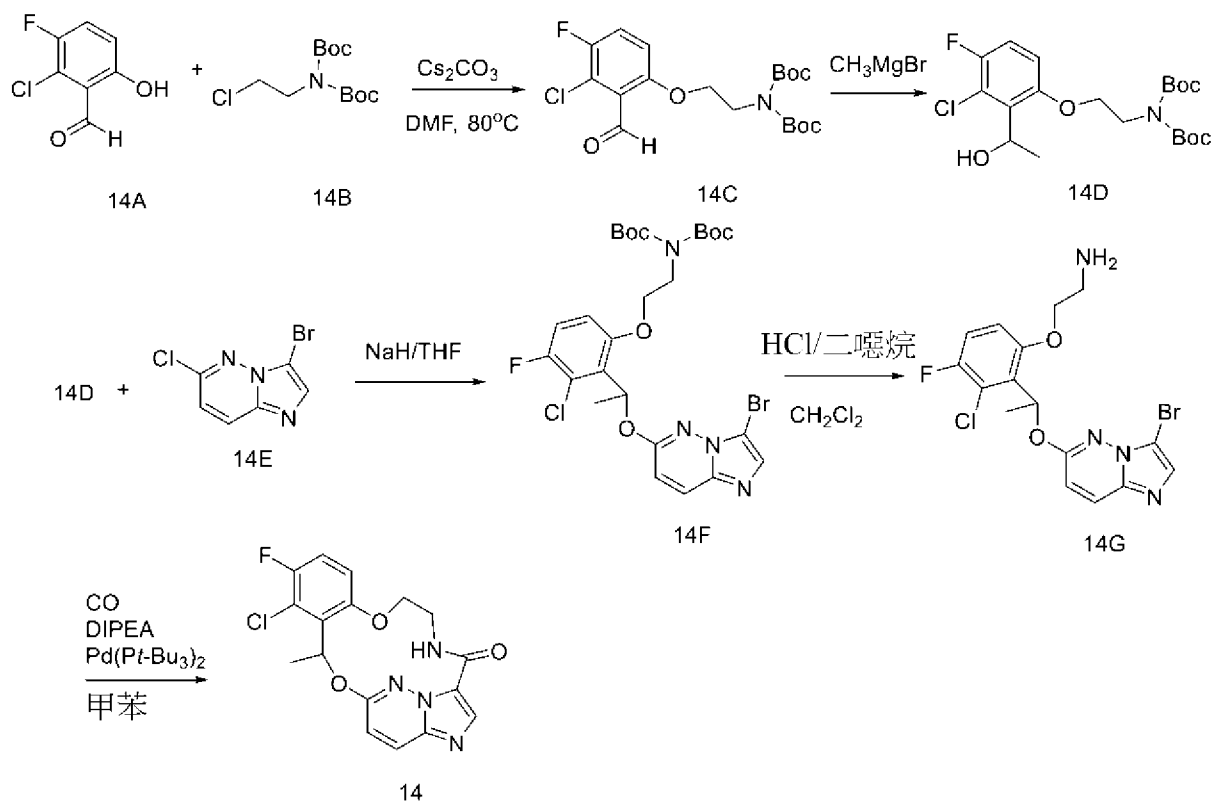
加PPh₃ (24 mg, 0.09 mmol)。將溶液攪拌1小時，直至TLC顯示起始材料完全轉化為期望產物為止。然後混合物未經進一步表徵直接用於下一步驟。11-1G MS ESI⁺ *m/z* 417.7 (M+Na)⁺。

步驟7：向自以上步驟中所獲得之11-1G於DMF (10 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.20 mL, 1.15 mmol)。將溶液用乾冰/丙酮浴冷凍並添加HATU (40.0 mg, 0.11 mmol)。使溶液緩慢升溫至室溫且LCMS顯示起始材料清潔轉化為期望產物。然後將混合物用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。將合併之有機層用水(3 × 50mL)及鹽水(50 mL)洗滌並經Na₂SO₄乾燥。將溶劑移除且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(0-5% MeOH/DCM)純化，獲得呈白色固體之期望產物(2.6 mg, 20% 產率)。

實例14及14-1.



實例14及14-1可根據以下方案使用外消旋或鏡像異構體富集之起始材料來製備：



步驟1. 向化合物14A (1當量)及14B (1.2當量)於無水DMF (0.2 M)中之混合物中添加 Cs_2CO_3 (1.5當量)並將反應於油浴中於 80°C 下在氮氣下加熱過夜。將混合物冷卻，傾倒於水中，並用EtOAc萃取三次。將合併之有機層用水洗滌五次，用鹽水洗滌，並經 Na_2SO_4 乾燥。濃縮之後，將殘餘物於急驟矽膠管柱上用EtOAc/己烷溶析來純化，以提供14C。

步驟2. 向14C (1當量)於無水THF (0.2 M)中之冷卻(-78°C)溶液中添加 MeMgBr (3當量，3 M於二乙基醚中)。將反應自 -78°C 至 0°C 攪拌2小時，並用飽和 NH_4Cl 水溶液驟冷，且然後用EtOAc (2x)萃取。有機物經 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。將此殘餘物藉由矽膠管柱層析用EtOAc/己烷溶析來純化，以獲得14D。

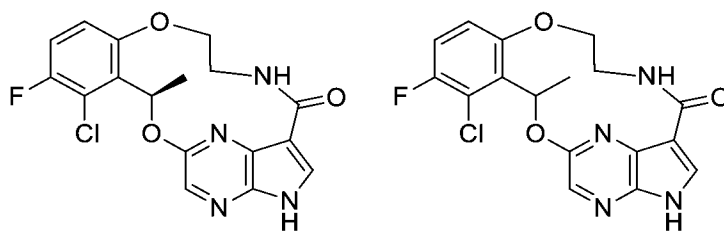
步驟3. 向化合物14D (1當量)於無水THF (0.2 M)中之溶液中添加 NaH (1.2當量)。將反應混合物於環境溫度下攪拌0.5小時。向混合物

中添加**14E**並將反應在氮氣下加熱至回流過夜。將反應冷卻至環境溫度，且然後傾倒於水中。將產物用**EtOAc**萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機物，經**Na₂SO₄**乾燥並濃縮。殘餘物用矽膠管柱用**EtOAc**/己烷溶析來純化，以提供產物**14F**。

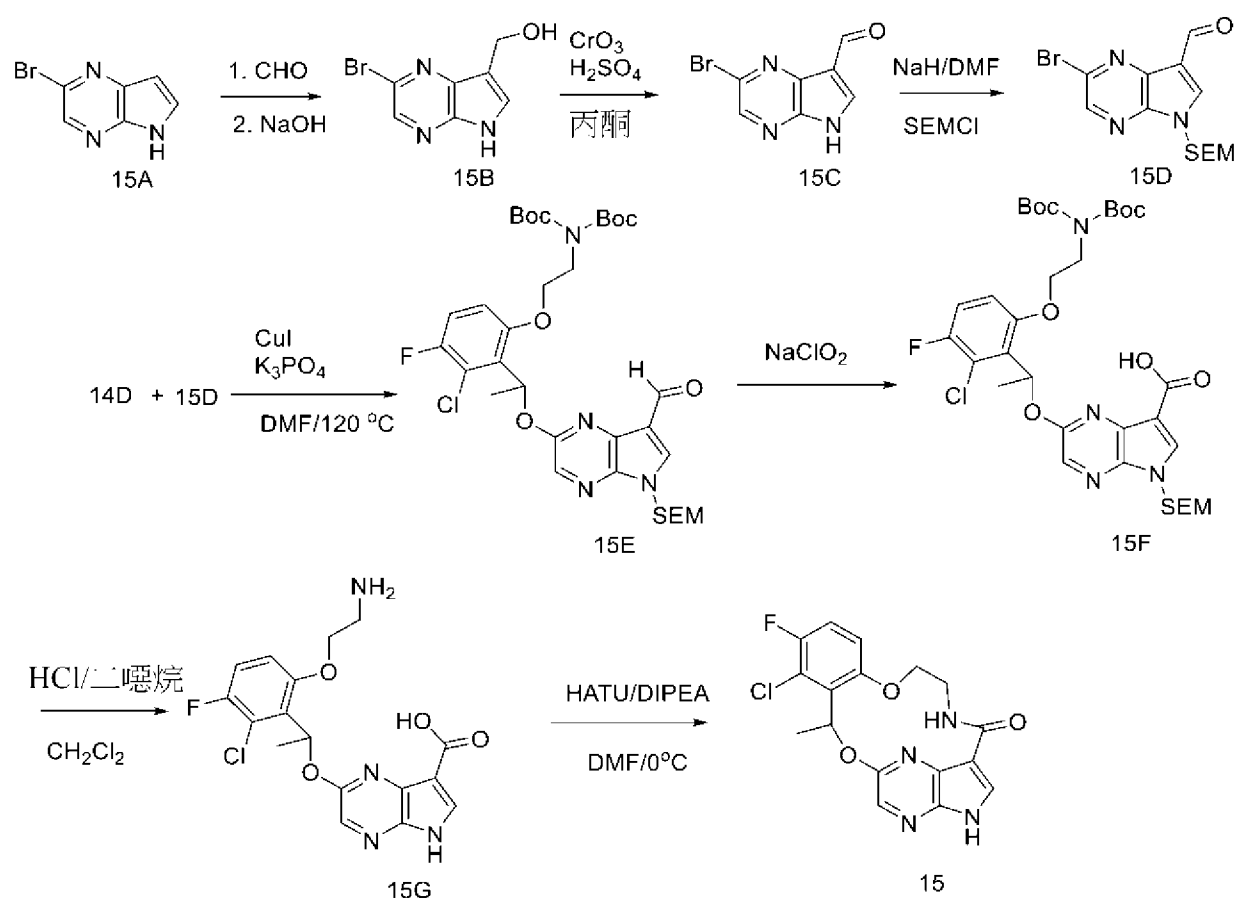
步驟4. 向化合物**14F** (1當量)於**CH₂Cl₂** (0.2 M)中之溶液中添加4 M **HCl**/二噁烷(10當量)並將混合物攪拌直至所有**14F**均轉化為**14G**為止。濃縮之後，殘餘物於反相製備型**HPLC**中純化，以提供**14G**。

步驟5. 向**14G** (1當量)及**DIPEA** (2當量)於甲苯(0.01 M)中之溶液添加**Pd(P-t-Bu₃)₂** (1當量)。將反應混合物於100℃下在4巴**CO**下加熱過夜，且然後濃縮。將殘餘物於矽膠管柱上用**EtOAc**/己烷溶析來純化，以提供**14**。

實例15及15-1.



實例15及15-1可根據以下方案使用外消旋或鏡像異構體富集之起始材料來製備：



步驟1. 向15A (1.0當量)於THF (0.15 M)中之懸浮液中添加2.0 M NaOH水溶液(3當量)。將均質反應混合物攪拌過夜，且然後在減壓下去除有機物。使用1.0 M HCl水溶液使水性殘餘物達到pH 4。藉由過濾收集所得沈澱物並用H₂O沖洗，以獲得15B之固體。濾液用EtOAc (2 ×)萃取，且在減壓下濃縮有機物以提供額外部分之15B。

步驟2. 藉由將濃H₂SO₄ (2.3 mL)小心添加至CrO₃ (2.67 g)中且然後使用10 mL H₂O稀釋來製備瓊斯試劑(Jones reagent)之儲備溶液(2.67 M)。向15B (1.0當量)於丙酮中之懸浮液(0.067 M)中緩慢添加瓊斯試劑(1.2當量)。將反應混合物攪拌15分鐘且然後用i-PrOH萃取並藉助矽藻土墊用丙酮沖洗來過濾。將濾液濃縮以提供15C，其未經進一步純化即使用。

步驟4. 於0 °C 下向15C (1.0當量)於DMF (0.40 M)中之溶液中添加

NaH (60%於礦物油中, 1.5當量)。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘, 且然後冷卻返回至0°C, 且緩慢添加2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯(4.3 mL, 1.2當量)。使反應混合物升溫至室溫, 攪拌1小時, 且然後使用H₂O驟冷並使用EtOAc (3 ×)萃取。使用H₂O (3 ×)及鹽水洗滌合併之有機物, 且然後經MgSO₄乾燥並濃縮。將殘餘物藉由急驟矽膠層析用20-30% EtOAc/己烷溶析來純化, 以獲得15D。

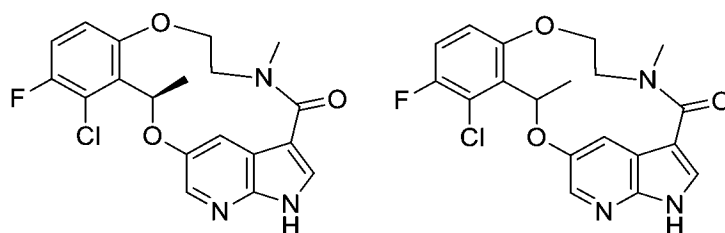
步驟5. 於氮氣氛下向14D (1.0當量)、碘化銅(I) (0.05當量)、8-羥基喹啉(0.1當量)及磷酸三鉀(2.0當量)於DMF (0.2 M)中之反應混合物中添加15D (1.2當量)並將反應混合物於120°C下加熱24小時。將反應混合物冷卻至室溫且然後用EtOAc稀釋。藉助矽藻土墊過濾混合物並在真空下蒸發濾液。將粗製殘餘物於矽膠管柱上用EtOAc/己烷溶析來純化, 以獲得15E。

步驟6. 將15E (1.0當量)於1,4-二噁烷(0.062 M)及水(THF之1/3)中之0°C懸浮液用磺胺酸(6.0當量)處理。經由滴液漏斗經20分鐘添加亞氯酸鈉(1.3當量)及磷酸二氫鉀(12當量)於水(1.2 M)中之溶液。添加完成後, 移除冰浴並將反應混合物於室溫下攪拌3小時。添加THF, 且然後將反應混合物於室溫下再攪拌3小時。將反應混合物用水稀釋並用EtOAc (2x)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌, 且然後經Na₂SO₄乾燥, 過濾, 並濃縮。將殘餘物用乙酸乙酯/己烷研磨, 以獲得15F。

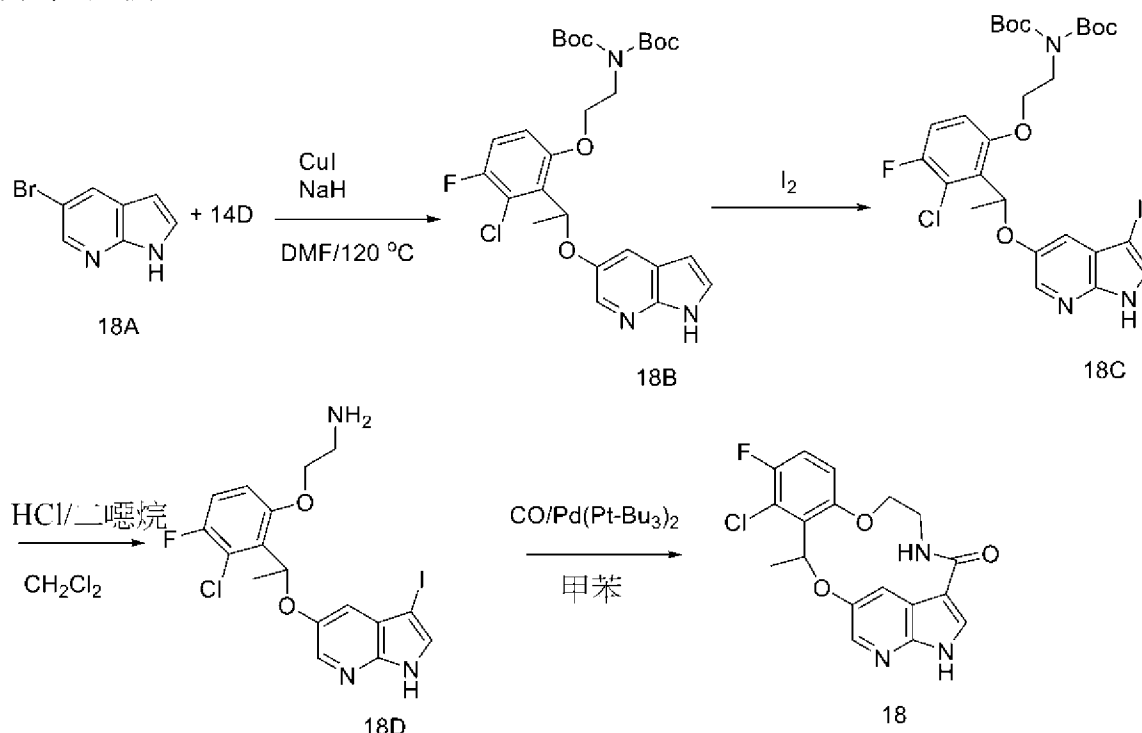
步驟7. 向化合物15F (1當量)於CH₂Cl₂ (0.2 M)中之溶液中添加4 M HCl/二噁烷(10當量)並將混合物攪拌, 直至所有15F均轉化為15G為止。濃縮之後, 將殘餘物於反相製備型HPLC中純化, 以提供15G。

步驟8. 於0℃下將化合物15G (1當量)及DIPEA (10當量)於DMF (0.2 M)中之溶液逐滴添加至HATU (1.4當量)於DMF (0.1 M)中之溶液。添加完成後，將混合物於0℃下再攪拌30分鐘。添加水並將混合物用EtOAc萃取三次。合併之有機物用飽和NaHCO₃洗滌兩次、用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，並蒸發。將殘餘物用矽膠管柱利用EtOAc/己烷溶析來純化，以提供15。

實例18及18-1.



實例18及18-1可根據以下方案使用外消旋或鏡像異構體富集之起始材料來製備：



步驟1. 在氮氣氛下向14D (1.0當量)、18A (1.2當量)及碘化銅(I) (0.05當量)於DMF (0.2 M)中之反應混合物中添加NaH (3.0當量)。將反

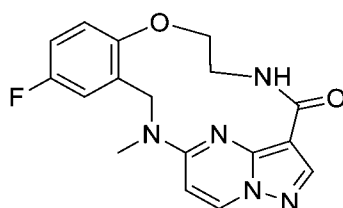
應混合物在 120 °C 下加熱 24 小時，且然後冷卻至室溫並用 EtOAc 稀釋。藉助矽藻土墊過濾混合物並在真空下蒸發濾液。將粗製殘餘物於矽膠管柱上用 EtOAc/己烷溶析來純化，以獲得 18B。

步驟 2. 向 18B (1.0 當量) 於 DMF (0.2 M) 中之反應混合物中添加 KOH (2 當量) 及 I₂ (1.1 當量)。將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時，且然後用 NaHSO₃ 驟冷並用 EtOAc 萃取。合併之有機物用飽和 NaHCO₃ 洗滌兩次、用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，並蒸發。將殘餘物利用矽膠管柱用 EtOAc/己烷溶析來純化，以提供 18C。

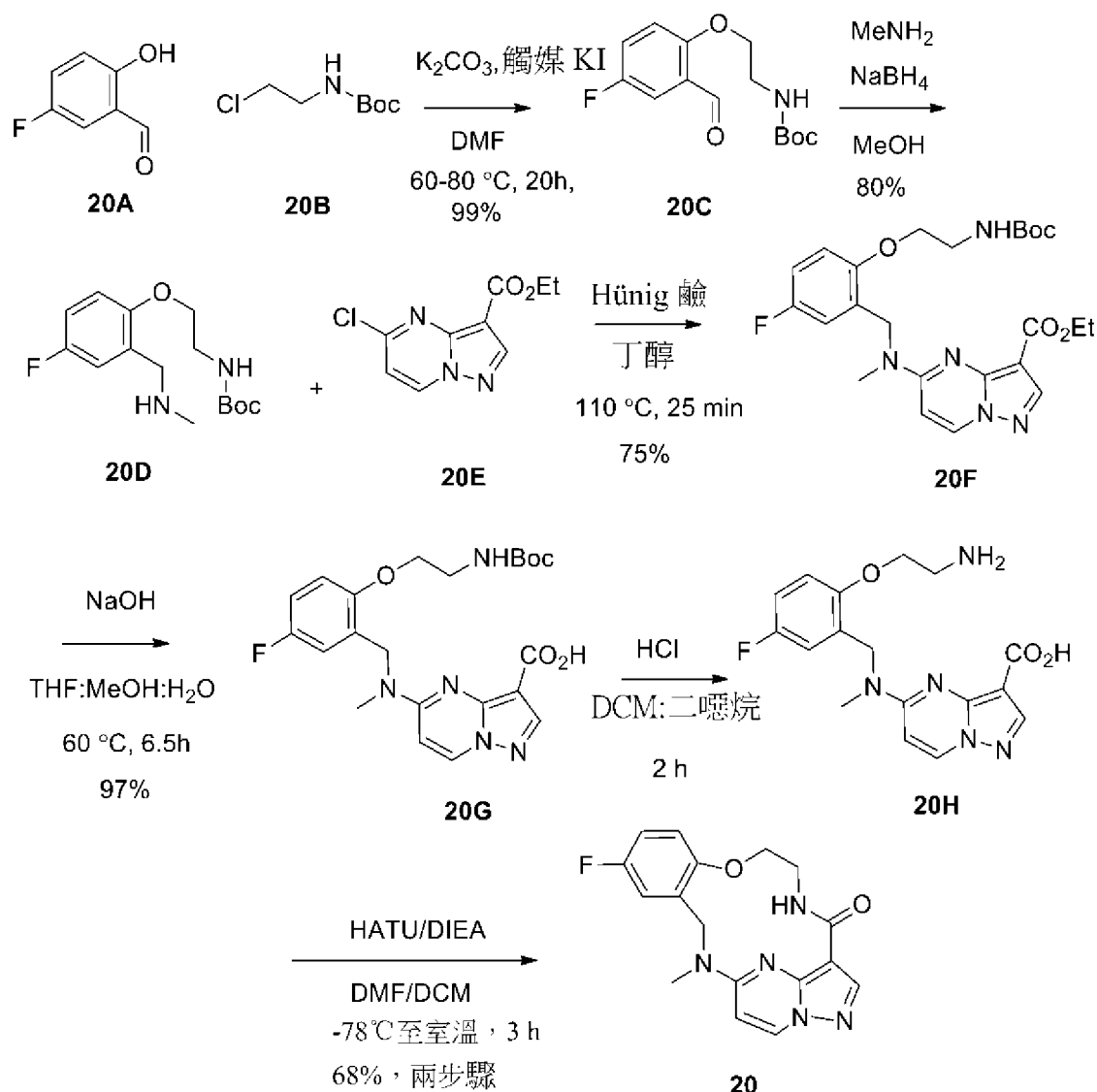
步驟 3. 向化合物 18C (1 當量) 於 CH₂Cl₂ (0.2 M) 中之溶液中添加 4 M HCl/二噁烷 (10 當量) 並將混合物攪拌直至所有 18C 均轉化為 18D 為止。濃縮之後，將殘餘物於反相製備型 HPLC 中純化，以提供 18D。

步驟 4. 向 18D (1 當量) 及 DIPEA (2 當量) 於甲苯 (0.01 M) 中之溶液中添加 Pd(P-t-Bu₃)₂ (1 當量)。將反應混合物於 100 °C 下在 4 巴 CO 下加熱過夜，且然後濃縮。將殘餘物於矽膠管柱上用 EtOAc/己烷溶析來純化，以提供 18。

實例 20



實例 20 係根據以下方案製備：



步驟 1. (2-(4-氟-2-甲醯基苯氧基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯 (20C)。將醛 20A (1.5 g, 11 mmol)、氯化物 20B (2.1 g, 12 mmol)、碳酸鉀 (7.4 g, 54 mmol) 及碘化鉀 (36 mg, 0.2 mmol) 於 DMF (11 mL) 中之溶液加熱至 60 °C 並攪拌 15 小時。額外氯化物 20B (1.0 g, 6 mmol) 並於 80 °C 下再加熱 5 小時完成反應。將混合物冷卻至室溫並藉由添加水 (250 mL) 稀釋。將混合物用乙酸乙酯 (3 × 300 mL) 萃取且合併之萃取物用水 (200 mL) 及鹽水 (100 mL) 洗滌，用硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。急驟層析 (ISCO 系統，二氧化矽，0-20% 乙酸乙酯於己烷中) 提供呈黏稠油狀物之 20C (3.0 g, 99%)。LRESIMS m/z 306.1 $[M+Na]^+$ ，

$C_{14}H_{18}F_1N_1Na_1O_4$ 之計算值，306.1。

步驟2. (2-(4-氟-2-((甲基胺基)甲基)苯氧基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(20D)。將於甲醇(88 mL)中之醛20C (2.5 g, 8.8 mmol)及甲胺(0.69 g, 22 mmol)加熱至60°C並攪拌1小時。將混合物冷卻至室溫並添加硼氫化鈉(0.33 g, 8.8 mmol)。將混合物攪拌30分鐘，然後藉由添加水(200 mL)驟冷。將混合物用二氯甲烷(4 × 100 mL)萃取且合併之萃取物用鹽水(50 mL)、硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。急驟層析(ISCO系統，二氧化矽，0-100%之(10%甲醇於乙酸乙酯中)於己烷中)提供呈凝膠之目標化合物(2.1 g, 80%)。LRESIMS m/z 299.2 $[M+H]^+$ ， $C_{15}H_{24}F_1N_2O_3$ 之計算值，299.2。

步驟3. 5-((2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)-5-氟苄基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(20F)。將於丁醇(17 mL)中之胺20D (2.1 g, 7.0 mmol)、酯20E (1.59 g, 7.0 mmol)及Hünig鹼(7.0 mL, 5.2 g, 40 mmol)於110°C下加熱25分鐘。將反應冷卻並用水(250 mL)稀釋。將混合物用二氯甲烷(4 × 100 mL)萃取且合併之萃取物用硫酸鈉乾燥。將混合物在減壓下濃縮。急驟層析(ISCO系統，二氧化矽，20-100%乙酸乙酯於己烷中)提供呈固體之目標化合物(2.1 g, 75%)。LRESIMS m/z 488.3 $[M+H]^+$ ， $C_{24}H_{31}F_1N_5O_5$ 之計算值，488.2。

步驟4. 5-((2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)-5-氟苄基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(20G)。於室溫下將氫氧化鈉(40 mL, 2 M於水中)添加至酯20F (2.1 g, 4.3 mmol)於四氫呋喃:甲醇(3:2, 100 mL)中之攪拌溶液中。將反應加熱至60°C並攪拌6.5小時。將混合物冷卻至0°C並用鹽酸(45 mL, 2 M於水中)酸化，然後用水(100 mL)稀釋。

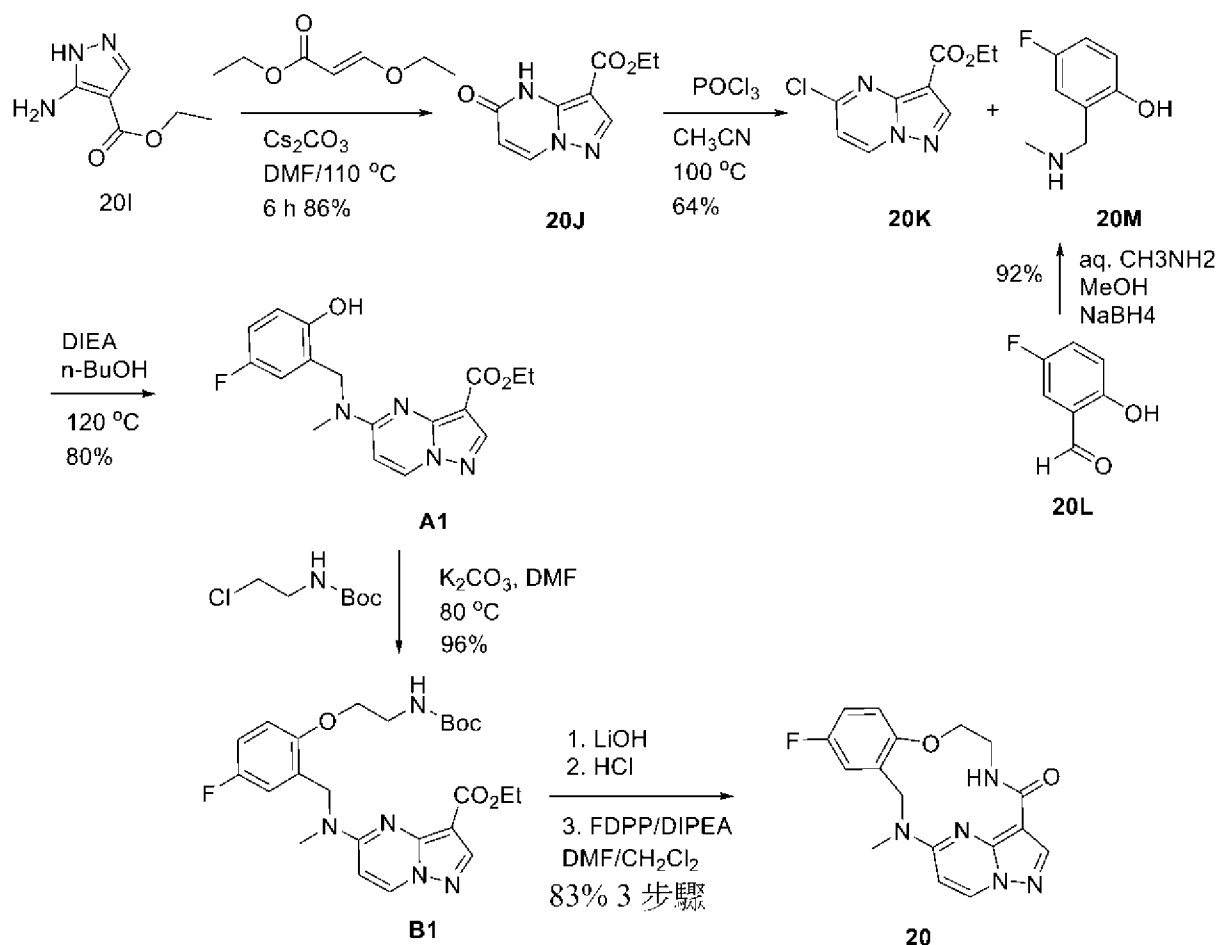
將混合物用乙酸乙酯(4 × 150 mL)萃取且合併之萃取物用鹽水(50 mL)及硫酸鈉乾燥。將混合物在減壓下濃縮以提供呈固體之目標化合物(1.92 g, 97%)。LRESIMS m/z 460.2 $[M+H]^+$, $C_{22}H_{27}F_1N_5O_5$ 之計算值, 460.2。

步驟5. 5-((2-(2-胺基乙氧基)-5-氟苄基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(20H)。於室溫下將鹽酸(5 mL, 4M於二噁烷中)添加至羧酸20G (1.92 g, 4.2 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之攪拌溶液中。將反應攪拌2小時, 然後在減壓下濃縮, 以提供呈固體之目標化合物。LRESIMS m/z 360.2 $[M+H]^+$, $C_{17}H_{10}F_1N_5O_3$ 之計算值, 360.2。

步驟6. 在氬氣氛下, 於-78°C下將HATU (1.67 g, 4.4 mmol)添加至羧酸20H (1.50 g, 4.2 mmol)及Hünig鹼(7.28 mL, 5.40 g, 41.8 mmol)於DMF:二氯甲烷(5:1, 60 mL)中之攪拌溶液中。使反應緩慢升溫至室溫並攪拌3小時, 然後用水(300 mL)驟冷。將混合物用乙酸乙酯(3 × 100 mL)、然後二氯甲烷(2 × 100 mL)萃取, 且合併之萃取物用鹽水(50 mL)及硫酸鈉乾燥。將混合物在減壓下濃縮。急驟層析(ISCO系統, 二氧化矽, 1-4%甲醇於二氯甲烷中)、隨後自乙酸乙酯/甲醇重結晶提供呈固體之實例20 (0.98 g, 68%, 2步)。LRESIMS m/z 342.2 $[M+H]^+$, $C_{17}H_{17}F_1N_5O_2$ 之計算值, 342.1; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.43 (dd, $J = 6.9, 2.7$ Hz, 1 H), 8.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.19 - 7.25 (m, 1 H), 7.03 - 7.07 (m, 2 H), 6.72 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 5.64 (dd, $J = 14.9, 1.5$ Hz, 1 H), 4.48 (dt, $J = 10.2, 4.3$ Hz, 1 H), 4.04 - 4.10 (m, 2 H), 3.81 - 3.87 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.38 - 3.46 (m, 1 H)。

實例20之替代合成：

實例20亦藉由以下替代途徑製備：



步驟1. 5-側氧基-4*H*-吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯(20J)。於20℃下在 N_2 下向20I (150.00 g, 1.08 mmol)及(*E*)-3-乙氧基丙-2-烯酸乙酯(292.16 g, 2.03 mol)於DMF (3.2 L)中之溶液中一次性添加 Cs_2CO_3 (656.77 g, 2.02 mol)。將混合物於 110°C 下攪拌6小時。將混合物冷卻至 20°C 並藉助矽藻土墊過濾。濾餅用乙酸乙酯($3 \times 30 \text{ mL}$)洗滌。將濾液添加至 H_2O (2 L)並用 HOAc 酸化至 $\text{pH}=4$ 。將所得沈澱物過濾，以獲得呈白色固體之20J (173.00 g, 834.98 mmol, 86.36%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.54 (d, $J=7.91 \text{ Hz}$, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.13 (d, $J=7.91 \text{ Hz}$, 1H), 4.27 (q, $J=7.11 \text{ Hz}$, 2H), 1.28 (t, $J=7.09 \text{ Hz}$, 3H)。

步驟2. 5-氯吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(20K)。於20℃下在N₂下向20J (158.00 g, 762.59 mmol)於MeCN (1.6 L)中之混合物中添加POCl₃ (584.64 g, 3.81 mol)。將混合物於100℃下攪拌2小時。將混合物冷卻至20℃並於0℃下分批傾倒於冰-水(5000 mL)中並攪拌20分鐘。將沈澱物過濾並乾燥，以獲得呈白色固體之20K (110.00 g, 487.52 mmol, 63.93%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (d, *J*=7.28 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.41 (d, *J*=7.15 Hz, 1H), 4.31 (q, *J*=7.15 Hz, 2H), 1.32 (t, *J*=7.09 Hz, 3H)。

步驟3. 4-氟-2-甲基胺基甲基-苯酚(20M)。於25℃下在N₂下向20 L (5.00 g, 35.69 mmol, 1.00 eq.)於MeOH (50.00 mL)中之溶液中一次性添加水性甲胺(8.8 mL, 71.38 mmol, 25%, 2.00 eq)。將混合物於25℃下攪拌3小時，然後逐部分添加NaBH₄ (2.70 g, 71.38 mmol, 2.00 eq)。並將混合物於25℃下再攪拌9小時。TLC顯示反應完成。將混合物於45℃下於減壓下濃縮。將殘餘物傾倒於水(50 mL)中。水相用二氯甲烷(3 x 200 mL)萃取且合併之有機相用鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以獲得呈無色固體之20M (5.10 g, 32.87 mmol, 92.09%產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.86 (dt, *J*=3.0, 8.7 Hz, 1H), 6.78 - 6.69 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.48 (s, 3H)。

步驟4. 5-[(5-氟-2-羥基-苄基)-甲基-胺基]-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(A1)。向20M (33.70 g, 217.17 mmol, 1.00 eq.)及20K (49.00 g, 217.17 mmol, 1.00 eq.)於n-BuOH (740.00 mL)中之懸浮液中添加DIPEA (159.98 g, 1.24 mol, 5.70 eq.)。在氮氣下將混合物於120℃下攪拌2小時。TLC顯示反應完成。將溶液冷卻至25℃，且然後移除溶

劑。將殘餘物用水(500 mL)稀釋且用二氯甲烷(3×500 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(300 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並於真空下濃縮。殘餘物藉由EtOAc(100 mL)研磨以獲得呈白色固體之A1 (60.00 g, 174.25 mmol, 80.24%產率)。 ^1H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.71 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.98 - 6.87 (m, 3H), 6.37 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

步驟5. 5-{[2-(2-第三丁氧基羰基胺基-乙氧基)-5-氟-苄基]-甲基-胺基}-吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯(B1)。向A1 (102.85g, 298.6 mmol, 1 eq.)、(2-氯-乙基)-胺基甲酸第三丁基酯(56.33 g, 313.5 mmol, 1.05 eq.)於DMF (854 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (206.41 g, 1493 mmol, 5.0 eq.)。將混合物於80℃下加熱20小時，其中藉由LC-MS，起始材料至產物之轉化率為約85%。向反應燒瓶中添加額外部分之(2-氯-乙基)-胺基甲酸第三丁基酯(5.633 g, 31.35 mmol, 0.1 eq.)及 K_2CO_3 (41.282 g, 298.6 mmol, 1 eq.)。將反應在80℃下再繼續攪拌21小時。然後將混合物冷卻至室溫，用水(1000 mL)驟冷並用EtOAc (3×900 mL)萃取。然後將合併之有機萃取物用水(3×700 mL)及鹽水(500 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠管柱用EtOAc/己烷(0-70%)溶析來純化，以獲得呈白色固體之B1 (128.74 g, 96.7%產率)。LC-MS (ESI) m/z 510.1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ ； ^1H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.30 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.92 (td, $J = 8.6, 3.3$ Hz, 1H), 6.83 - 6.76 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.36 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.03 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 3.51 (s,

2H), 3.30 (s, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.41 - 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

步驟6. 11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙炔橋基吡啶并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三員環-4(5H)-酮(20)。向B1 (128.74 g, 264.07 mmol, 1 eq.)於甲醇(750 mL)及THF (250 mL)中之溶液中添加於H₂O (250 mL)中之LiOH·H₂O (55.40 g, 1320 mmol, 5.0 eq.)。將澄清溶液於70℃下加熱2小時。將反應於0℃下下利用HCl水溶液(2M, 250 mL)中和至pH<5，且然後用CH₂Cl₂ (1x1000 mL, 3x500 mL)萃取。合併之有機物用鹽水(300 mL)洗滌，且經Na₂SO₄乾燥。過濾後，蒸發，高真空乾燥，獲得白色固體(126.47 g, 275.25 mmol, 104%產率)。於0℃下向酸(121.30 g, 264 mmol)於CH₂Cl₂ (996 mL)中之溶液中添加於二噁烷中之HCl (4 M, 204 mL)。自0℃至室溫持續攪拌27小時，直至藉由LC-MS完成去Boc。將白色固體過濾，用DCM (400 mL)洗滌，並高真空乾燥以提供胺3HCl鹽之白色固體(123.55 gram)，其未經進一步純化直接使用。向DIPEA (169.4 g, 228 mL, 1310毫莫耳)於DMF (3.7 L)及CH₂Cl₂ (1.0 L)中之溶液中添加酸胺HCl鹽(22.92 g, 49.0 mmol, 1.00 eq.)。固體完全溶解之後，添加於CH₂Cl₂中之二苯基次膦酸五氟苯基酯(FDPP) (1.1 M, 19.76 g, 51.44 mmol, 1.05 eq.)。藉由LC-MS，偶合在30分鐘內完成，且然後根據與第一部分相同之程序添加第二部分鹽及FDPP。鹽、隨後FDPP之添加每30分鐘重複且藉由LC-MS監測每一添加循環。將所有鹽(123.55 g, 264 mmol, 1.00 eq)及FDPP (106.44 g, 277 mmol, 1.05 eq.)分批添加至反應燒瓶中。將反應溶液濃縮至約500 mL之體積且形成大量沈澱物。將固體產物20過濾並用DMF (50 mL×3)洗滌。將濾液傾倒於水(2L)中且沈澱出額外產物。將固體產物過濾並

用水(100 mL×3)洗滌。將合併之固體產物乾燥，且重新溶解於10%於二氯甲烷中之甲醇(1.5 L)且然後添加乙酸乙酯(1 L)。將溶液濃縮至約500 mL且形成大量白色固體。過濾並高真空乾燥之後，獲得白色固體化合物20 (74.58 g, 83%產率)。

實例20之粉末X-射線繞射(PXRD).

將實例20之試樣結晶多晶形1轉移至零背景板中用於PXRD分析。PXRD數據係使用Bruker D8 X-射線繞射儀根據製造商建議程序獲得。用於掃描之參數：2-θ範圍：4.5至39.1度；步階大小：0.02度；步階時間：1秒；分析時間：180秒。

繞射峰通常經量測具有±0.1度 (2θ)之誤差。

結果顯示於圖1總。數據匯總於表1中。

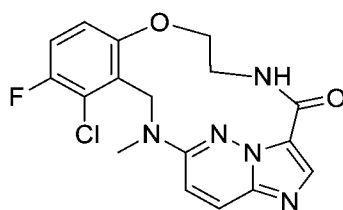
表1

2-θ (度數)	d-值	峰強度(計數)	峰強度(%)
10.68	9.611	31.15	5.2
11.96	8.586	19.11	2.9
15.26	6.737	20.92	4.4
19.64	5.244	27.57	6.4
21.94	4.701	452.41	100
23.96	4.309	91.85	18.2
26.82	3.857	10.92	2.2

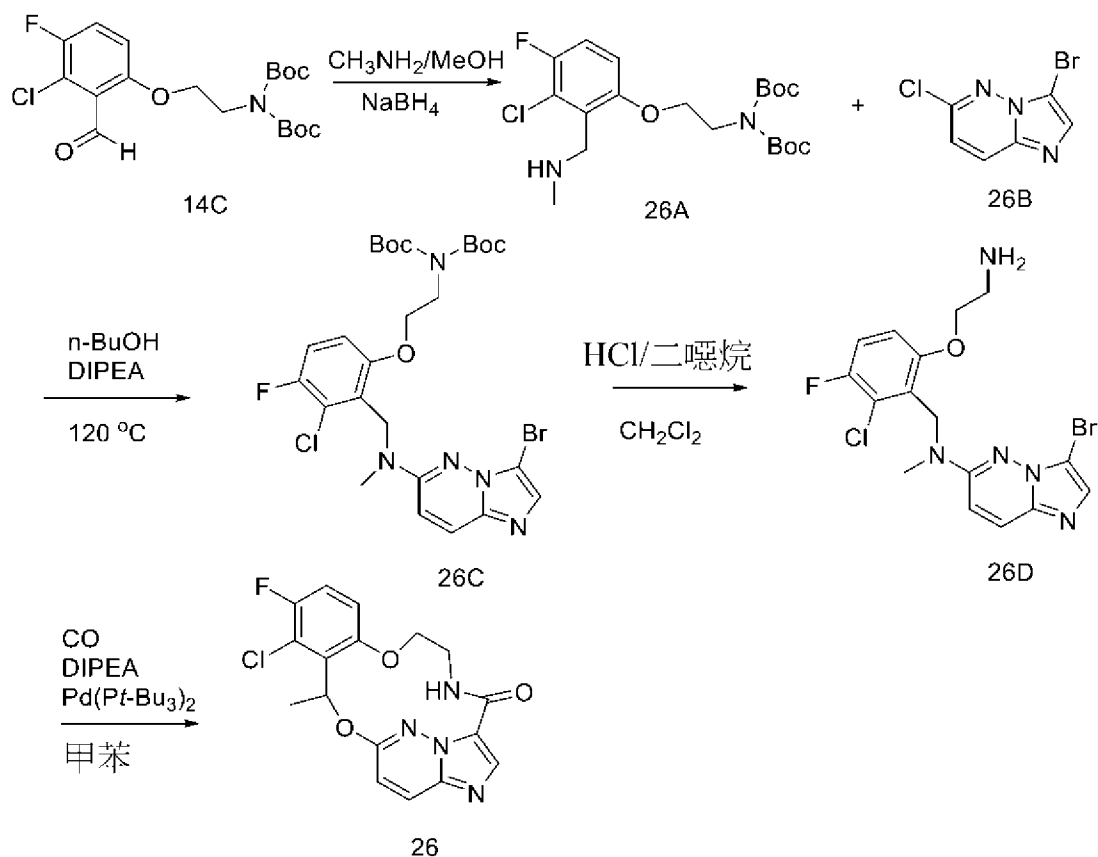
實例20之差示掃描量熱法(DSC).

圖2中所示之DSC量測係使用Seiko Model SSC/5200差示掃描量熱計實施。使7.92 mg實例20之試樣結晶多晶形1於36℃下平衡，且然後以10℃/min之速率斜坡升溫至380℃。實例20之試樣結晶多晶形1顯示熔點為298.9℃。

實例26.



實例26可根據以下方案來製備：



步驟1. 將異丙醇鈦(IV) (1.3當量)添加至甲胺於甲醇中之市售溶液(2 M, 3當量)中，隨後添加起始醛14C (1.0當量)。將反應混合物於環境溫度下攪拌5小時，此後添加硼氫化鈉(1.0當量)並將所得混合物進一步再攪拌2小時之時期。然後藉由添加水使反應驟冷，將所得無機沈澱物過濾並用EtOAc洗滌。將有機層分離且水性部分進一步用EtOAc (x2)萃取。將合併之萃取物乾燥(K_2CO_3)並在真空中濃縮，以獲得26A。

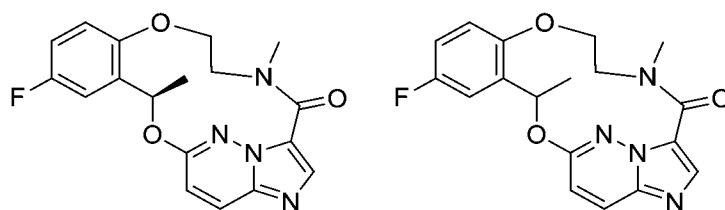
步驟2. 將化合物26A (1當量)及DIPEA (2當量)於n-BuOH (0.2 M)

中之混合物於120℃下加熱過夜，冷卻至環境溫度，且然後濃縮。將殘餘物用矽膠管柱用EtOAc/己烷溶析來純化，以提供產物26B。

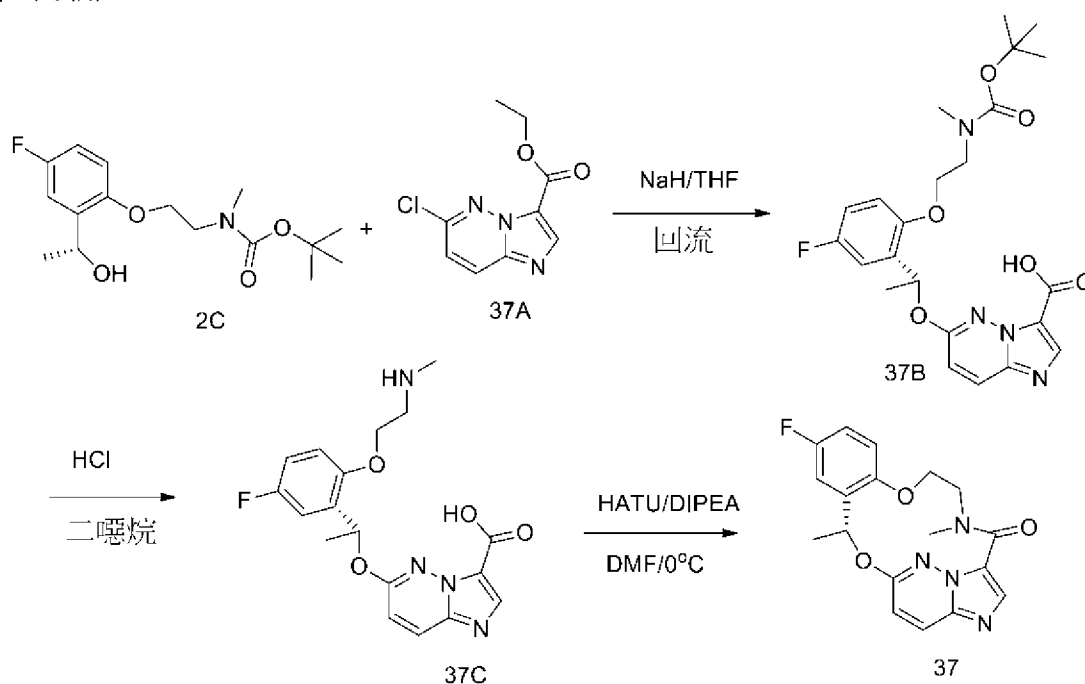
步驟3. 向化合物26B (1當量)於CH₂Cl₂ (0.2 M)中之溶液中添加4 M HCl/二噁烷(10當量)並將混合物攪拌，直至所有26B轉化為26C為止。濃縮之後，將殘餘物於反相製備型HPLC中純化，以提供26C。

步驟4. 向26C (1當量)及DIPEA (2當量)於甲苯(0.01 M)中之溶液中添加Pd(P-t-Bu₃)₂ (1當量)。將反應混合物於100℃下在4巴CO下加熱過夜，且然後濃縮。將殘餘物於矽膠管柱上用EtOAc/己烷溶析量純化，以提供26。

實例37及37-1.



實例37及37-1可根據以下方案自外消旋或鏡像異構體富集之起始材料來製備：

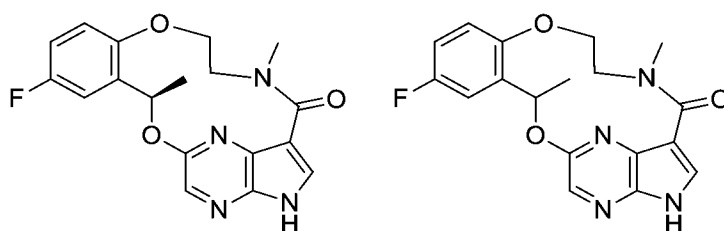


步驟1. 化合物37B係自化合物2C及化合物37A使用針對實例2、合成A、步驟2所述之方法來製備。

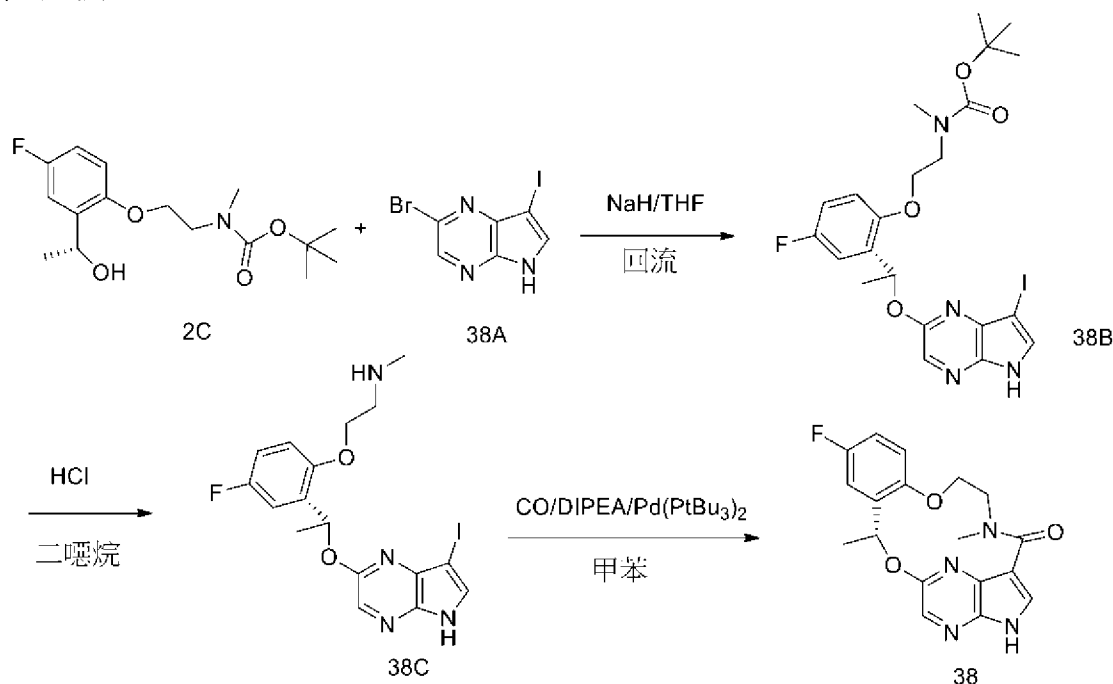
步驟2. 化合物37C係自化合物37B使用實例2、合成A、步驟3中所述之方法來製備。

步驟3. 實例37係自化合物37C使用實例2、合成A、步驟4中所述之方法來製備。

實例38及38-1.



實例38及38-1可根據以下方案自外消旋或鏡像異構體富集之起始材料來製備：



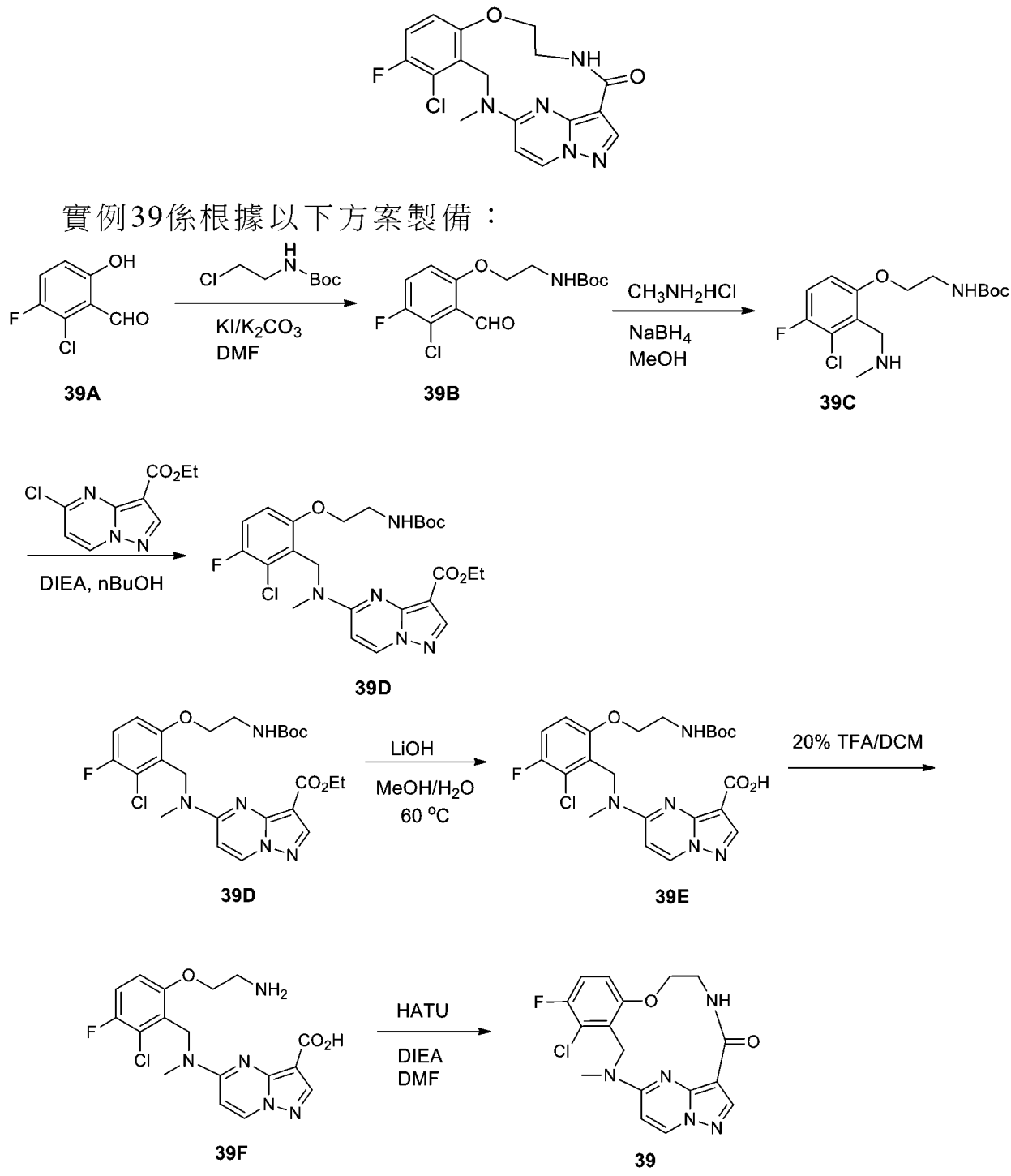
步驟1. 化合物38B係自化合物2C及38A 如實例2、合成A、步驟2中所述製備。

步驟2. 化合物38C係自化合物38B使用實例2、合成A、步驟3中

所述之方法製備。

步驟3. 實例38係自化合物38C使用實例2、合成B、步驟4中所述之方法製備。

實例39



步驟1. 2-(3-氯-4-氟-2-甲醯基-苯氧基)-乙基]-胺基甲酸第三丁基

酯(39B)。向2-氯-3-氟-6-羥基-苯甲醛(39A, 53 mg, 0.3 mmol)及(2-氯-乙基)-胺基甲酸第三丁基酯(135 mg, 0.75 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加KI (2.0 mg, 0.012 mmol)及K₂CO₃ (105 mg, 0.75 mmol)。將混合物於100°C下微波處理2小時。然後將混合物用水(20 mL)稀釋並用EtOAc (3x20 mL)萃取。將合併之有機層用水(3x20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並濃縮，以獲得39B。粗殘餘物直接用於下一步驟中。LC-MS: (ESI) m/z 340.3 (M+Na)⁺。

步驟2. {[2-(3-氯-4-氟-2-甲基胺基甲基-苯氧基)-乙基]-胺基甲酸第三丁基酯(39C)。向39B (95.4 mg, 0.3 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加甲胺鹽酸鹽(50.7 mg, 0.75 mmol)。將混合物於60°C下攪拌30分鐘。然後將溶液冷卻至環境溫度並添加NaBH₄ (11.1 mg, 0.3 mmol)。將混合物於環境溫度下攪拌2小時。然後將溶液用水(50 mL)稀釋並用DCM(3 × 20 mL)萃取。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥並濃縮，以獲得39C。粗製殘餘物直接用於下一步驟中。LC-MS: (ESI) m/z 333.3 (M+H)⁺。

步驟3. 5-{[6-(2-第三丁氧基羰基胺基-乙氧基)-2-氯-3-氟-苄基]-甲基-胺基}-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(39D)。向20K (67.5 mg, 0.3 mmol)及39C (99.9 mg, 0.3 mmol)於*n*-BuOH (2.0 mL)中之溶液中添加DIEA (1.0 mL)。將混合物於微波下於150°C下加熱2小時。然後將混合物用水稀釋並用DCM (3x20 mL)萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥，濃縮並藉由純化矽膠管柱層析，以獲得呈黃色液體之17。LC-MS: (ESI) m/z 522.5 (M+H)⁺。

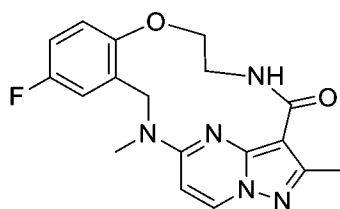
步驟4. 5-{[6-(2-第三丁氧基羰基胺基-乙氧基)-2-氯-3-氟-苄基]-

甲基-胺基}-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(39E)。向39D (40 mg, 0.0776 mmol)於MeOH (1mL)中之溶液中添加LiOH (16 mg, 0.38 mmol)及H₂O (1 mL)。將混合物於60℃下攪拌4小時。將溶液冷卻至環境溫度，部分濃縮並藉由HCl水溶液(1 N)酸化，直至pH 2-3。將水性混合物用DCM (3x10 mL)萃取。將有機層經Na₂SO₄乾燥並濃縮，以獲得39E。粗製殘餘物直接用於下一步驟中。LC-MS: (ESI) m/z 494.3 (M+H)⁺。

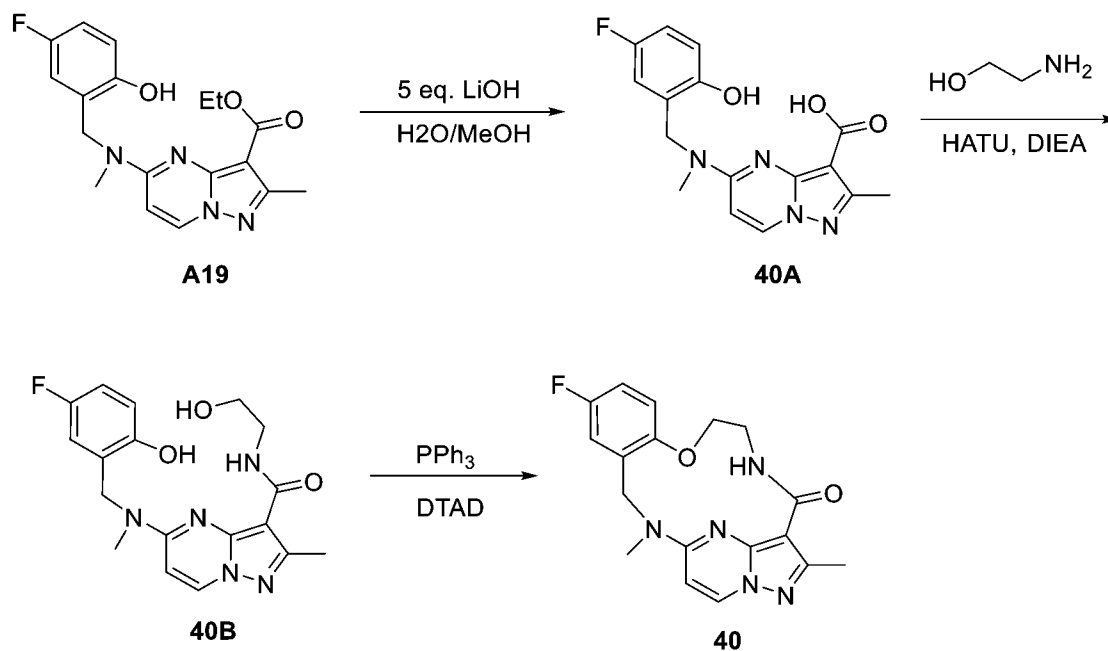
步驟5. 5-{{[6-(2-胺基-乙氧基)-2-氯-3-氟-苄基]-甲基-胺基}-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(39F)。向39E (40 mg, 0.0776 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (0.4 mL)。將溶液攪拌1小時。在旋轉蒸發下移除溶劑。將殘餘物利用DCM重新溶解並重新濃縮(3X)，以獲得呈泡沫狀固體之39F。LC-MS: (ESI) m/z 393.5 (M+H)⁺。

步驟6. 向39F (36 mg, 0.078mmol)於10 mL DCM中之溶液中添加DIEA (0.20 mL, 1.15 mmol)。將溶液用乾冰/丙酮浴冷凍並添加HATU (40.0 mg, 0.11 mmol)。使溶液緩慢升溫至環境溫度。將混合物用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用水(3 x 50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠管柱(0-5% MeOH/DCM)純化，獲得呈白色固體之實例39 (6.2 mg, 23.4%)。LC-MS (ESI) m/z 376.5 (M+H)⁺。 ¹H NMR (500 MHz, 氘仿-d) δ 9.51 (s, 1H), 8.40 - 8.33 (m, 2H), 7.03 (ddd, J = 8.9, 8.0, 0.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 9.3, 4.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.97 (dd, J = 15.0, 2.1 Hz, 1H), 4.49 - 4.43(m, 1H), 4.31 (ddd, J = 10.9, 6.4, 4.5 Hz, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 3.91 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.56 (s, 3H)。

實例40



實例40係如以下方案中所示製備：



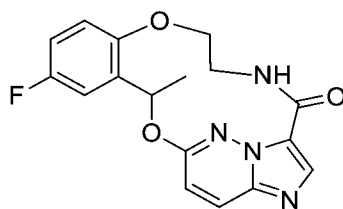
步驟1. 5-[(5-氟-2-羥基-苄基)-甲基-胺基]-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(40B)。向19A (75 mg, 0.14 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液中添加LiOH (60 mg, 1.4 mmol)及H₂O (2 mL)。將混合物於60℃下攪拌4小時。將溶液冷卻至環境溫度，部分濃縮並藉由HCl水溶液(1 N)酸化直至pH 2-3。將所得懸浮液用EtOAc (3 x 20mL)萃取。將有機層經Na₂SO₄乾燥並濃縮，以獲得40A。LC-MS (ESI) *m/z* 331.6 (M+H)⁺。

步驟2. 5-[(5-氟-2-羥基-苄基)-甲基-胺基]-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2-羥基-乙基)-醯胺(40B)。於0℃下向40A (140 mg, 0.42 mmol)及2-胺基-乙醇(244 mg, 4 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加DIEA (0.20 mL, 1.15 mmol)及HATU (380.0 mg, 1.0 mmol)。將溶液緩

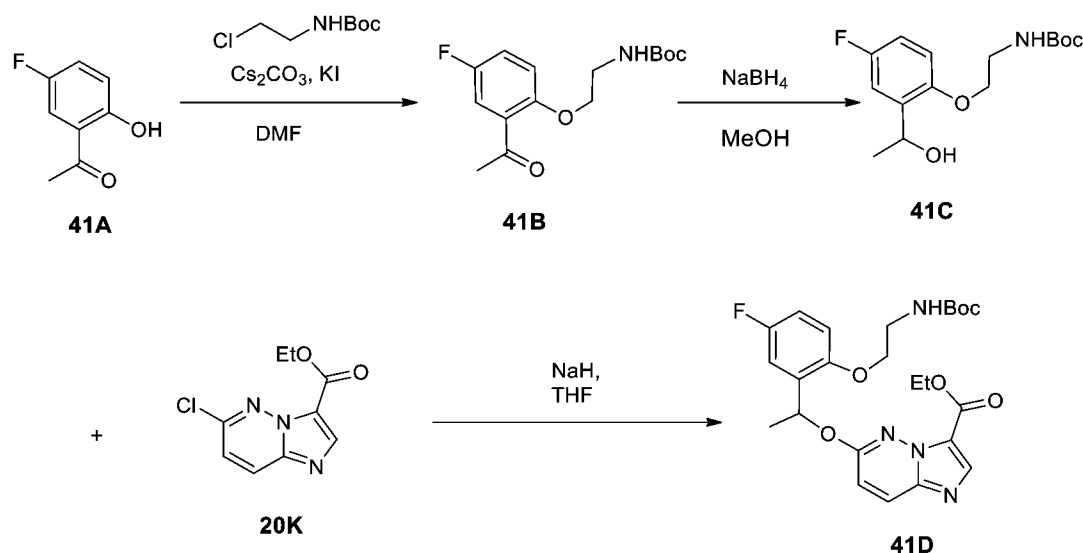
慢升溫至環境溫度。然後將混合物用水(25 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 25 mL)萃取。將合併之有機層用HCl (1N, 3 × 20mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠管柱用0-5% MeOH/DCM (10 CV)溶析純化，獲得呈白色固體之40B (74 mg, 47%)。LC-MS (ESI) m/z 374.3 (M+H)⁺。

步驟3. 於0°C下向40B (74 mg, 0.2 mmol)於THF (3 mL) 及DCM (3 mL)中之溶液中添加PPh₃ (131 mg, 0.5 mmol)及偶氮二羧酸二第三丁基酯(DTAD) (115 mg, 0.5 mmol)。使混合物升溫至環境溫度並再攪拌4小時。將溶劑移除且殘餘物藉由矽膠管柱用0-10% MeOH/DCM (10 CV)溶析、隨後製備型TLC純化，以獲得呈白色固體之實例40 (15 mg)。LC-MS (ESI) m/z 356.5 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (ddd, J = 9.0, 3.1, 0.9 Hz, 1H), 6.78 (ddd, J = 9.0, 7.3, 3.0 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 15.2, 1.7 Hz, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.91 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 15.1, 0.9 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 2.45 (s, 3H)。

實例41



實例41係使用以下方案中所示之方法製備：



步驟 1：[2-(2-乙醯基-4-氟-苯氧基)-乙基]-胺基甲酸第三丁基酯 (41B)。向 1-(5-氟-2-羥基-苯基)-乙酮(41A, 773 mg, 5.0 mmol)及(2-氯-乙基)-胺基甲酸第三丁基酯(1.80 g, 10.0 mmol)於 DMF (20 mL)中之混合物中添加 KI (2.0 mg, 0.012 mmol)及 Cs₂CO₃ (3.26 g, 10.0 mmol)。將混合物在 80℃ 下攪拌過夜。然後將混合物冷卻至環境溫度，用 EtOAc 稀釋，並用 1 N NaOH (5 x 10 mL)洗滌，直至 LCMS 顯示無 1-(5-氟-2-羥基-苯基)-乙酮峰為止。將有機層經 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮。然後將殘餘物藉由矽膠管柱用 EtOAc/己烷(0-30%, 10 CV)溶析來純化，以獲得呈黃色固體之期望產物 41B (1.1 g, 73.8%)。MS (ESI) m/z：320.3 (M+Na)⁺。

步驟 2. (2-(4-氟-2-(1-羥乙基)苯氧基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯 (41C)。向 41B (1.0 g, 3.36 mmol)於 MeOH (10 mL)中之溶液中分批添加 NaBH₄ (640 mg, 16.8 mmol)。將混合物在環境溫度下攪拌 2 小時。然後將溶液用水 (50 mL)稀釋並用 DCM (3 x 20 mL)萃取。合併之 DCM 層經 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱用 EtOAc/己烷(0-50%, 10 CV)溶析來純化，以獲得呈淺黃色固體之期望產物 (0.75g, 75%)。

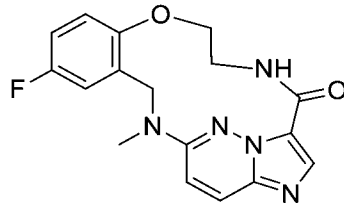
LC-MS (ESI) m/z 322.3 ($M+Na$)⁺; ¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.11 (dd, J = 9.2, 3.4 Hz, 1H), 6.89 (ddd, J = 9.0, 7.9, 3.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 5.09 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.62 - 3.50 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H)。

步驟3. 6-{1-[2-(2-第三丁氧基羰基胺基-乙氧基)-5-氟-苯基]-乙氧基}-咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲酸乙酯(41D)。於-78℃下向41C (600 mg, 2.0 mmol)及{2-[4-氟-2-(1-羥基-乙基)-苯氧基]-乙基}-胺基甲酸第三丁基酯(450 mg, 2.0 mmol)於無水THF (40.0 mL)中之溶液中分批添加NaH (60%, 80 mg, 2.0 mmol)。將懸浮液於-78℃下攪拌4小時並使其升溫至0℃，並再攪拌4小時。然後將混合物置於冰箱中於-20℃下過夜。然後將混合物用冰與1 N HCl之混合物驟冷並用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥，濃縮並純化兩次，以獲得呈黃色固體之期望產物(240 mg, 25%)。LC-MS (ESI) m/z 511.6 ($M+Na$)⁺; ¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.16 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.0, 3.2 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.90 - 6.88 (m, 1H), 6.81 - 6.78 (m, 1H), 6.68 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 5.84 - 5.68 (m, 1H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.15 - 4.09 (m, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 1.65 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35 (s, 9H)。

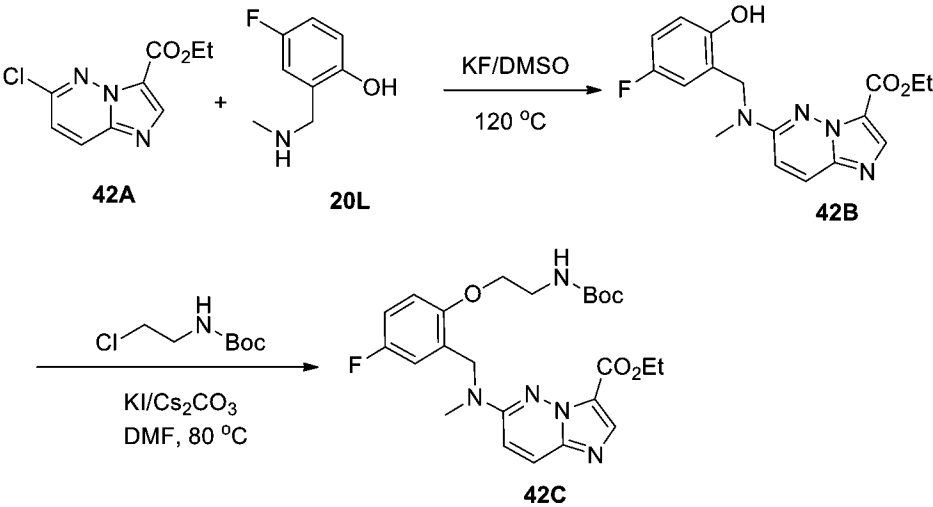
步驟4. 化合物41D係使用類似於彼等本文所述之方法轉化為實例41。MS: 343.2 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.82 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.9, 3.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 6.60 - 6.53

(m, 1H), 4.63 - 4.52 (m, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 1H), 3.70 - 3.56 (m, 1H), 1.70 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)

實例42



實例42係使用以下方案中所示之方法製備：



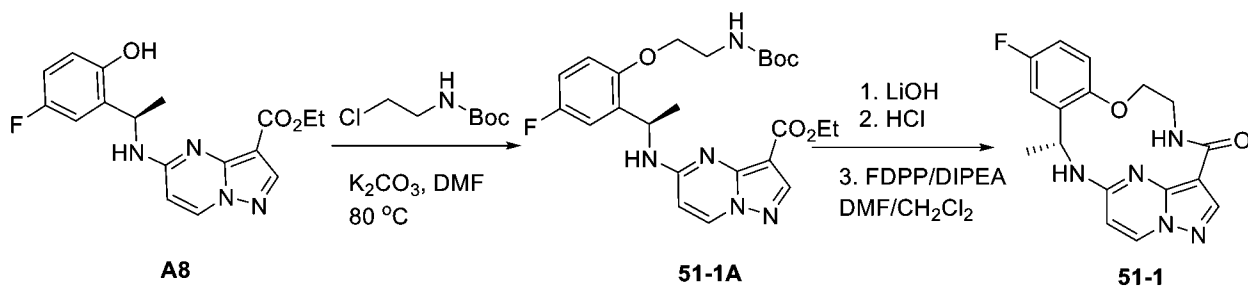
步驟1. 6-[(5-氟-2-羥基-苄基)-甲基-胺基]-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-甲酸乙酯(42B)。向4-氟-2-甲基胺基甲基-苯酚(20L, 305.2 mg, 1.97 mmol)及6-氯-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-甲酸乙酯(42A, 230 mg, 1.02 mmol)於DMSO (5 mL)中之混合物中添加KF (180 mg, 3.01 mmol)。將反應混合物於120°C下在氮氣下攪拌18小時。然後將溶液冷卻至環境溫度，用水(20 mL)稀釋並用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層進一步用水(3 x 50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並濃縮。然後將殘餘物藉由矽膠管柱用EtOAc/己烷(0-50%, 10 CV)溶析來純化，以獲得呈白色固體之期望產物 (240 mg, 69%)。LC-MS (ESI) m/z 345.2 (M+H)⁺；¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.61 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91

(d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.00 - 6.86 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 4.47 (qd, $J = 7.2$, 0.5 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.41 (td, $J = 7.1$, 0.5 Hz, 3H)。

步驟2. 6-{[2-(2-第三丁氧基羰基胺基-乙氧基)-5-氟-苄基]-甲基-胺基}-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-甲酸乙酯(42C)。向6-[(5-氟-2-羥基-苄基)-甲基-胺基]-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-甲酸乙酯(2B, 200 mg, 0.58 mmol)及(2-氯-乙基)-胺基甲酸第三丁基酯(209 mg, 1.16 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液總添加 K_2CO_3 (200 mg, 1.45 mmol)及KI (2.0 mg, 0.012 mmol)。將混合物在氮氣下於90°C下加熱4小時。然後混合物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。然後將合併之有機層用水(3 × 5mL)及鹽水(2 × 5mL)洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠管柱用EtOAc/己烷(0-100%, 10 CV)溶析純化，以獲得呈白色固體之42C (203 mg, 76%)。LC-MS (ESI) m/z 510.1 ($M+Na$)⁺; ¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ (ppm) 8.16 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.9$, 3.2 Hz, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.80 (dd, $J = 8.9$, 4.3 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.41 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.04 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

步驟3. 化合物42C係使用類似於彼等本文所述之方法轉化為實例42。MS: 342.5 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.07 - 7.04 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.96 - 6.92 (m, 1H), 6.84 (dd, $J = 9.1$, 4.5 Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 15.8$, 1.6 Hz, 1H), 4.55 (dt, $J = 9.9$, 3.7 Hz, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 3.98 (dd, $J = 15.9$, 1.0 Hz, 1H), 3.66 - 3.62 (m, 1H), 3.61

(s,3H)。

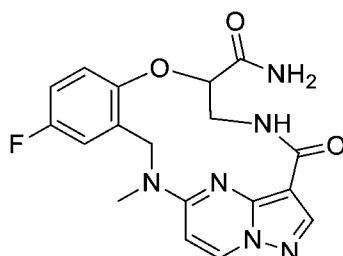
實例51-1

步驟1 向**A8** (399.4 mg, 1.16 mmol)及(2-氯乙基)胺基甲酸第三丁基酯(260.5 mg, 1.45 mmol)於DMF (5.8 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (801.6 mg, 5.80 mmol)並在攪拌的同時於80°C下加熱6小時。使反應冷卻至環境溫度並用DCM (3 mL)稀釋，藉助注射器式過濾器過濾，並在減壓下濃縮。急驟層析(ISCO系統，二氧化矽(12 g), 0-70%乙酸乙酯於己烷中)提供**51-1A** (407.4 mg, 0.836 mmol, 72%產率)。

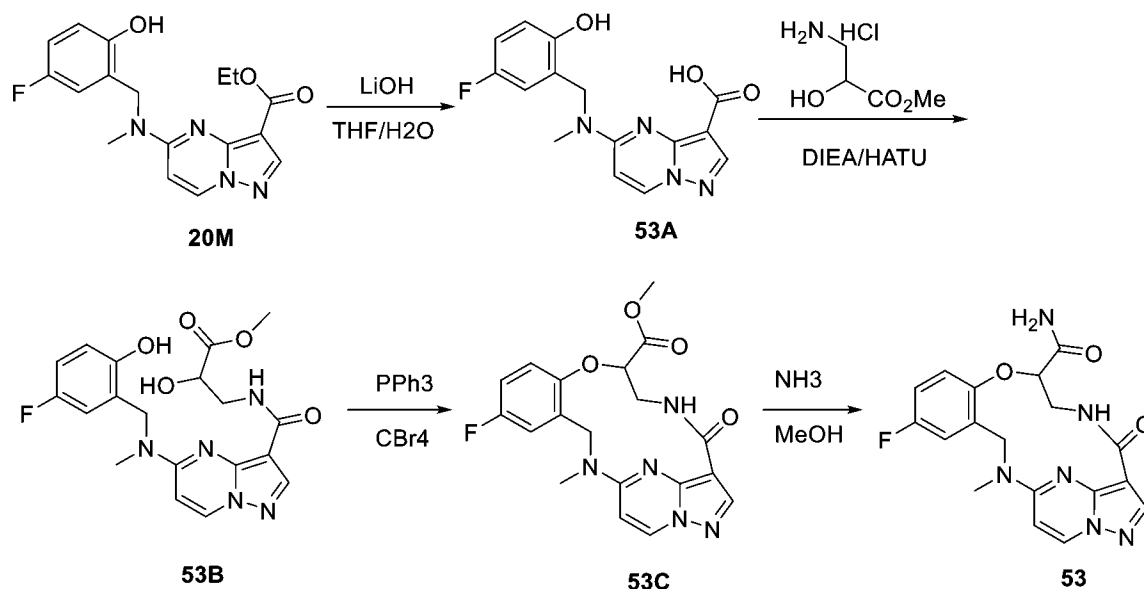
步驟2. 於環境溫度下向**51-1A** (407.4 mg, 0.836 mmol)於MeOH (6 mL)及THF (4 mL)中之溶液中添加LiOH水溶液(2M, 4.0 mL)。將反應溶液於70°C下加熱2小時。將反應燒瓶冷卻至環境溫度，用水及甲醇稀釋，且然後用HCl水溶液(2 M, 4 mL)驟冷至pH <5。將混合物用DCM (3 x 5 mL)萃取，經 Na_2SO_4 乾燥，在減壓下濃縮，並在高真空下乾燥過夜。向酸產物於DCM (6 mL)中之溶液中添加4 M於1,4-二噁烷中之HCl (2.97 mL)。將混合物於室溫下攪拌3小時，且然後在減壓下濃縮並在高真空下乾燥。於室溫下向de-Boc產物及FDPP (352.9 mg, 0.918 mmol)於DMF (21 mL)中之溶液中添加Hunig鹼(539.5 mg, 0.327 mmol)。將混合物攪拌2.5小時，且然後用2 M Na_2CO_3 溶液(21 mL)使反應驟冷。將混合物攪拌15分鐘且然後用DCM (4 x 10 mL)萃取。合

併之萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮。殘餘物用急驟層析 (ISCO系統，二氧化矽 (12 g), 0-11.25% 甲醇於二氯甲烷中) 純化，以提供 51-1 (164.0 mg, 0.480 mmol, 57.55 % 產率，三步)。

實例 53



實例 53 係使用以下方案中所示之方法製備：



步驟 1. 5-[1-(5-氟-2-羥基-苯基)-乙基胺基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸 (53A)。向 5-[1-(5-氟-2-羥基-苄基)-甲基-胺基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (20M, 300 mg, 0.87 mmol) 於 MeOH (5 mL) 中之溶液中添加 LiOH (420 mg, 10 mmol)，隨後添加 5 mL H_2O 。將混合物於 60°C 下攪拌 4 小時。將溶液冷卻至環境溫度，部分濃縮並用 1 N HCl 酸化直至 pH 2-3。將所得懸浮液用 EtOAc (3 x 20 mL) 萃取。經 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層並濃縮。殘餘物直接用於下一步驟中。LCMS (ESI^+) m/z 317.4

(M+H)⁺。

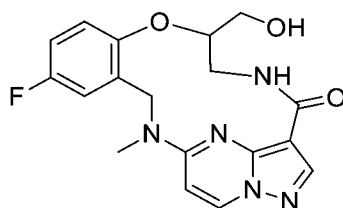
步驟2. 3-({5-[(5-氟-2-羥基-苄基)-甲基-胺基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基}-胺基)-2-羥基-丙酸甲酯(53B)。於0°C下向53A (80 mg, 0.25 mmol)及3-胺基-2-羥基-丙酸甲酯鹽酸鹽(70 mg, 0.5 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加DIPEA (1.0 mL, 5.7 mmol)，隨後添加HATU (140.0 mg, 0.5 mmol)。將溶液緩慢升溫至環境溫度。將混合物用水(25 mL)稀釋且用EtOAc (3 x 25 mL)萃取。將合併之有機層用1 N HCl (3 x 20 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，並經Na₂SO₄乾燥。將溶劑移除且所得白色固體直接用於下一步驟。LC-MS (ESI⁺) *m/z* 418.4 (M+H)⁺。

步驟3. 11-氟-14-甲基-4-側氧基-4,5,6,7,13,14-六氫-1,15-乙烯橋基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜十三元環-7-甲酸甲酯(53C)。向53B (83 mg, 0.2 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加PPh₃ (263 mg, 1.0 mmol)，隨後添加CBr₄ (332 mg, 1.0 mmol)。將混合物在環境溫度下攪拌過夜。將溶劑移除且並將殘餘物重新溶解於DMF (5 mL)中，隨後添加K₂CO₃ (116.8 mg, 0.84 mmol)。然後將混合物於80°C下攪拌，直至完全形成期望產物為止。將混合物用EtOAc稀釋且用水洗滌。將有機層經Na₂SO₄乾燥並濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(0-10%, MeOH/DCM)純化，以獲得呈白色固體之53C (40 mg)。LC-MS (ESI⁺) *m/z* 400.2 (M+H)⁺。

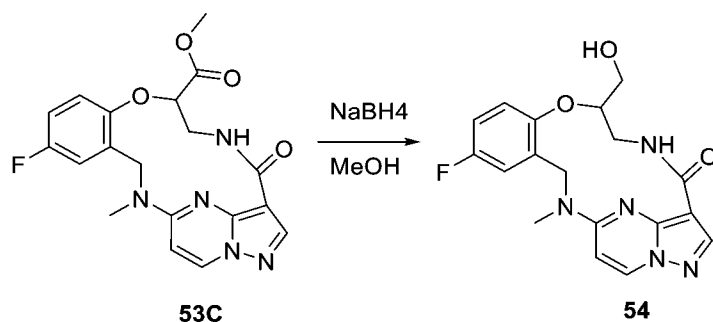
步驟4. 向53C (20 mg, 0.05 mmol)中添加NH₃之MeOH溶液(7 N, 2 mL)。將混合物在60°C下攪拌過夜。將溶劑移除且殘餘物藉由矽膠管柱(0-10%, MeOH/DCM)純化，以獲得呈灰白色固體之實例53 (8 mg)。LC-MS (ESI⁺) *m/z* 385.5 (M+H)⁺；¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.41

(s, 1H), 8.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 2H), 6.77 (dd, $J = 6.2, 3.5$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.63 - 5.44 (m, 2H), 5.09 (dd, $J = 11.0, 8.4$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 14.7, 11.0$ Hz, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 2H), 3.22 (s, 3H)。

實例54

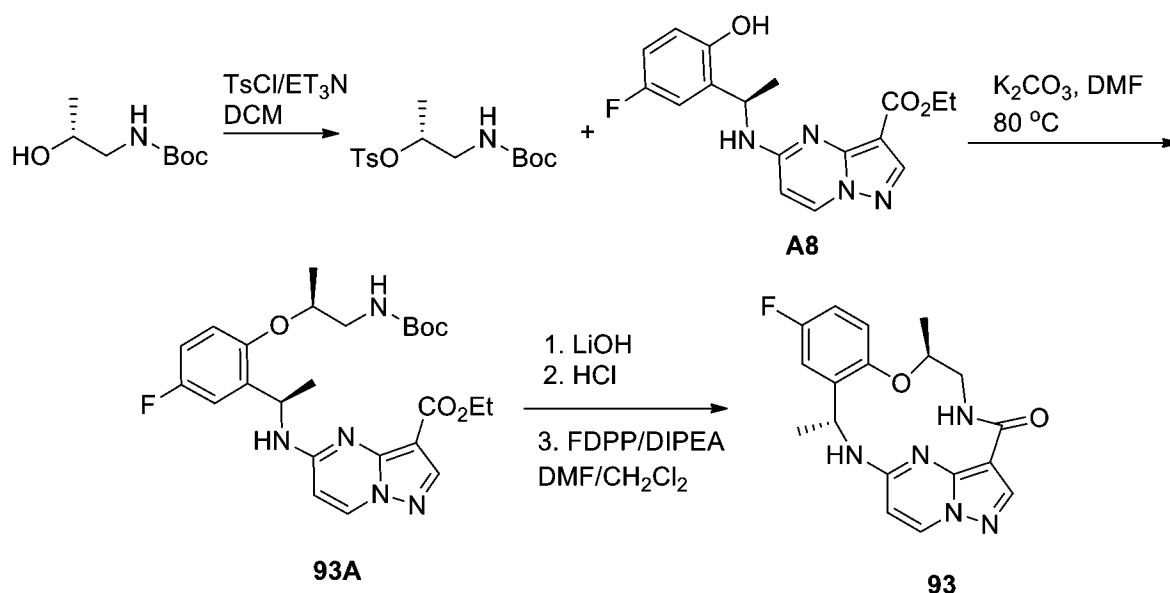


實例54係使用以下方案中所示之方法製備：



向化合物53C (20 mg, 0.05 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中逐份添加NaBH₄ (19 mg, 0.5 mmol)。將混合物攪拌4 小時。將溶劑移除且殘餘物藉由矽膠管柱(0-10%, MeOH/DCM)純化，以獲得呈白色固體之期望產物 (8 mg)。LC-MS (ESI⁺) m/z 372.5 (M+H)⁺；¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.39 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.01 - 6.85 (m, 3H), 6.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.55 - 5.43 (m, 1H), 4.92 - 4.82 (m, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 3H), 3.23 (s, 3H)。

實例93



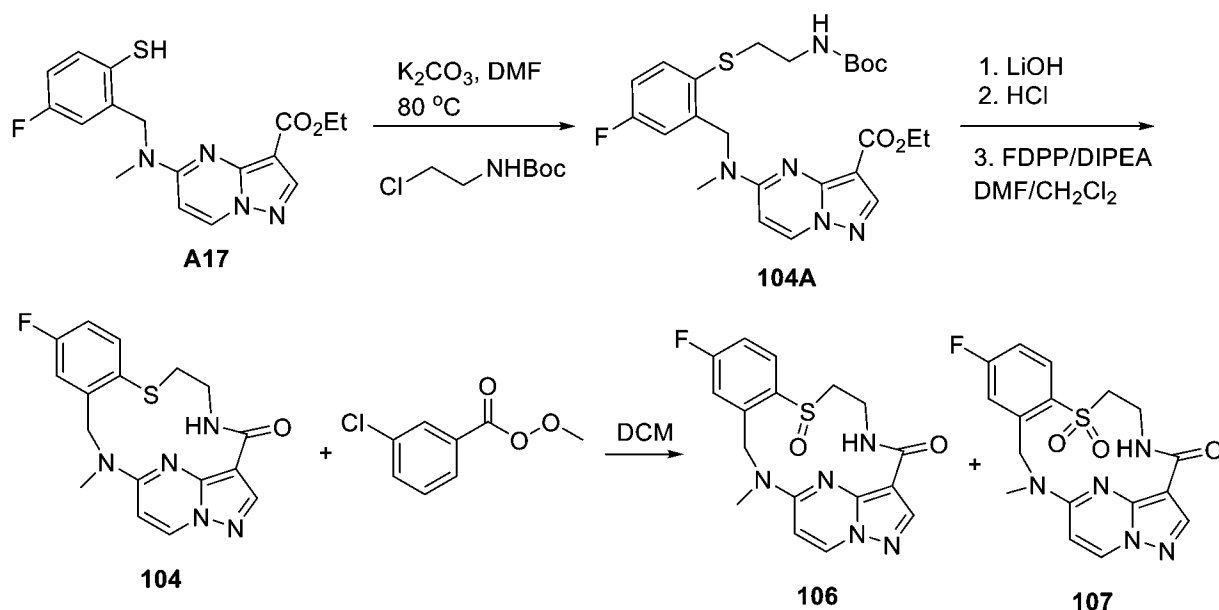
步驟 1. 向 (*R*)-(2-羥基丙基)胺基甲酸第三丁基酯 (1.00 g, 5.71 mmol) 及對甲苯磺醯氯 (1.14 g, 6.00 mmol) 於 DCM (29 mL) 中之溶液中添加三乙胺 (1.44 g, 14.28 mmol) 並將混合物於室溫下攪拌 48 小時。將反應溶液在減壓下濃縮且殘餘物用急驟層析 (ISCO 系統，二氧化矽 (40 g), 0-20% 乙酸乙酯於己烷中) 純化，以提供 (*R*)-4-甲基苯磺酸 1-((第三丁氧基羰基)胺基)丙-2-基酯 (1.12 g, 3.40 mmol, 59.54% 產率)。

步驟 2. 向 A8 (100.00 mg, 0.290 mmol) 及 (*R*)-4-甲基苯磺酸 1-((第三丁氧基羰基)胺基)丙-2-基酯 (143.50 mg, 0.436 mmol) 於 DMF (1.45 mL) 中之溶液中添加 K_2CO_3 (200.7 mg, 1.45 mmol) 並在攪拌的同時在 80°C 下加熱 16 小時。使反應冷卻至環境溫度並用 DCM (3 mL) 稀釋，藉助注射器式過濾器過濾，並在減壓下濃縮。急驟層析 (ISCO 系統，二氧化矽 (12 g), 0-60% 乙酸乙酯於己烷中) 提供 93A (32.90 mg, 0.0656 mmol, 22.59% 產率)。

步驟 3. 於環境溫度下向 93A (32.90 mg, 0.0656 mmol) 於 MeOH (3 mL) 及 THF (2 mL) 中之溶液中添加 LiOH 水溶液 (2M, 2 mL)。將反應溶液於 70°C 下加熱 2 小時。將反應燒瓶冷卻至環境溫度，用水及甲醇稀

釋，且然後用HCl水溶液(2 M, 2 mL)驟冷至pH <5。將混合物用DCM (3 x 5 mL)萃取，經Na₂SO₄乾燥，在減壓下濃縮，並在高真空下乾燥過夜。向酸產物於DCM (4 mL)中之溶液中添加4 M於1,4-二噁烷中之HCl (2.0 mL)。將混合物於室溫下攪拌3小時，且然後在減壓下濃縮並在高真空下乾燥。於室溫下向de-Boc產物及FDPP (27.62 mg, 0.0719 mmol)於DMF (1.6 mL)中之溶液中添加Hunig 鹼(42.23 mg, 0.327 mmol)。將混合物攪拌2.5小時，且然後用2 M Na₂CO₃溶液(2 mL)使反應驟冷。將混合物攪拌15分鐘，然後用DCM (4 x 10 mL)萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄乾燥，且在減壓下濃縮。殘餘物用急驟層析(ISCO系統，二氧化矽(12 g), 0-10%甲醇於二氯甲烷中)純化，以提供93 (10.1 mg, 0.0284 mmol, 43.49%產率，三步)。

實例104、106及107



步驟1. 向A17·HCl (38 mg, 0.096 mmol)及(2-氯乙基)胺基甲酸第三丁基酯(12.9 mg, 0.072 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (33.1 mg, 0.24 mmol)並在攪拌的同時在80℃下攪拌1.5小時。

使反應冷卻至環境溫度並用DCM (3 mL)稀釋，藉助注射器式過濾器過濾，並在減壓下濃縮。急驟層析(ISCO系統，二氧化矽(12 g), 0-60% 乙酸乙酯於己烷中)提供104A (20.8 mg, 0.0413 mmol, 86.3%產率)。

步驟2. 104係根據一般方法C自呈白色固體之104A製備。

步驟3. 向104 (4.6 mg, 0.0129 mmol)於DCM (0.3 mL)中之溶液中添加3-氯過氧苯甲酸甲酯(2.2 mg, 0.0129 mmol)並將反應攪拌20分鐘，隨後添加飽和NaHCO₃水溶液(3 mL)並用DCM (4 x 4mL)萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄乾燥，且在減壓下濃縮。急驟層析(ISCO系統，二氧化矽(12 g), 0-12.5%甲醇於二氯甲烷中)提供106 (0.5 mg, 10.4%產率)及107 (1.7 mg, 33.9%產率)。

以下實例係使用類似於彼等本文特定闡述之一般方法A、B及C之方法來製備，如本文所述。

實例	分析數據
11-1	MS: 377.7 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.49 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 9.2, 7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 9.4, 3.9 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 4.45 (dd, <i>J</i> = 10.8, 5.4 Hz, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 4.00 (dd, <i>J</i> = 16.2, 8.7 Hz, 1H), 1.70 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)。
20	MS: 342.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9.43 (dd, <i>J</i> = 6.9, 2.7 Hz, 1 H), 8.76 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.19 - 7.25 (m, 1 H), 7.03 - 7.07 (m, 2 H), 6.72 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 5.64 (dd, <i>J</i> = 14.9, 1.5 Hz, 1 H), 4.48 (dt, <i>J</i> = 10.2, 4.3 Hz, 1 H), 4.04 - 4.10 (m, 2 H), 3.81 - 3.87 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.38 - 3.46 (m, 1 H)。
39	LC-MS (ESI) <i>m/z</i> 376.5 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 9.51 (s, 1H), 8.40 - 8.33 (m, 2H), 7.03 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 8.0, 0.7 Hz,

	1H), 6.78 (dd, $J = 9.3, 4.2$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.97 (dd, $J = 15.0, 2.1$ Hz, 1H), 4.49 - 4.43(m, 1H), 4.31 (ddd, $J = 10.9, 6.4, 4.5$ Hz, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 3.91 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.56 (s, 3H)。
40	MS: 356.5 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.93 (ddd, $J = 9.0, 3.1, 0.9$ Hz, 1H), 6.78 (ddd, $J = 9.0, 7.3, 3.0$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 9.1, 4.5$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.77 (dd, $J = 15.2, 1.7$ Hz, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.91 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 15.1, 0.9$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 2.45 (s, 3H)。
41	MS: 343.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 9.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.9, 3.2$ Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 6.83 (dd, $J = 9.0, 4.3$ Hz, 1H), 6.60 - 6.53 (m, 1H), 4.63 - 4.52 (m, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 1H), 3.70 - 3.56 (m, 1H), 1.70 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。
42	MS: 342.5 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 10.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.07 - 7.04 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.96 - 6.92 (m, 1H), 6.84 (dd, $J = 9.1, 4.5$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 15.8, 1.6$ Hz, 1H), 4.55 (dt, $J = 9.9, 3.7$ Hz, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 3.98 (dd, $J = 15.9, 1.0$ Hz, 1H), 3.66 - 3.62 (m, 1H), 3.61 (s, 3H)。
43	MS: 356.6 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.27 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.96 (ddd, $J = 9.0, 3.1, 0.9$ Hz, 1H), 6.88-6.81 (m, 1H), 6.77 (dd, $J = 9.0, 4.7$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.71-5.63 (m, 1H), 4.43 (dt, $J = 10.0, 4.4$ Hz, 1H), 4.09 (ddd, $J = 10.3, 8.4, 4.0$ Hz, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.87 (dd, $J = 15.0, 0.8$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 15.0, 7.2$ Hz, 1H), 3.55-3.51 (m, 2H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。
44	MS: 370.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9.28 (dd, $J =$

	5.8, 4.0 Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.16 (dd, $J = 9.5, 3.0$ Hz, 1 H), 6.98 - 7.09 (m, 2 H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 5.48 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H), 4.42 - 4.51 (m, 1 H), 4.16 - 4.23 (m, 1 H), 4.04 - 4.14 (m, 2 H), 3.74 - 3.82 (m, 2 H), 3.39 - 3.46 (m, 1 H), 1.58 - 1.81 (m, 2 H), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H) °
45	MS: 370.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8.87 - 8.98 (m, 1 H), 8.69 - 8.79 (m, 1 H), 8.04 - 8.12 (m, 1 H), 7.10 - 7.18 (m, 1 H), 6.92 - 7.04 (m, 3 H), 5.09 - 5.18 (m, 1 H), 4.61 - 4.69 (m, 1 H), 4.50 - 4.56 (m, 1 H), 4.41 - 4.49 (m, 1 H), 4.16 (d, $J = 15.30$ Hz, 1 H), 3.57 - 3.68 (m, 2 H), 1.23 - 1.27 (m, 6 H) °
46	MS: 368.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9.35 (dd, $J = 7.0, 2.7$ Hz, 1 H), 8.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.07 - 8.15 (m, 1 H), 7.19 (dd, $J=9.2, 2.3$ Hz, 1 H), 7.01 - 7.08 (m, 2 H), 6.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 5.53 (dd, $J = 15.1, 1.5$ Hz, 1 H), 4.47 (dt, $J = 10.22, 4.25$ Hz, 1 H), 4.34 (t, $J = 5.08$ Hz, 1 H), 4.14 (d, $J = 15.30$ Hz, 1 H), 4.02 - 4.10 (m, 2 H), 3.79 - 3.92 (m, 1 H), 1.12 - 1.16 (m, 1 H), 1.03 - 1.08 (m, 2 H), 0.81 - 0.86 (m, 1 H) °
47	MS: 372.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9.25 (t, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 8.71 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.22 (dd, $J = 9.5, 3.0$ Hz, 1 H), 7.05 - 7.11 (m, 1 H), 6.96 - 7.04 (m, 1 H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 5.51 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H), 4.96 (t, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 4.42 - 4.51 (m, 1 H), 4.24 (ddd, $J = 10.9, 6.8, 4.2$ Hz, 1 H), 4.09 - 4.20 (m, 2 H), 3.91 (dt, $J = 15.2, 5.5$ Hz, 1 H), 3.67 - 3.82 (m, 3 H), 3.39 - 3.51 (m, 1 H) °
48	MS: 356.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 8.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.25 (dd, $J = 9.5, 3.0$ Hz, 1 H), 7.01 - 7.11 (m, 1 H), 6.94 - 7.00 (m, 1 H), 6.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 5.64 - 5.73 (m, 1 H), 4.34 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 4.28 (t, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 4.10 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H), 3.94 (dd, $J = 9.6, 3.6$ Hz, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H) °

49	MS: 324.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9.52 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1 H), 8.74 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.18 - 7.25 (m, 1 H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 6.93 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1 H), 6.71 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 5.69 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 1 H), 4.47 (dt, <i>J</i> = 10.1, 4.1 Hz, 1 H), 4.01 - 4.13 (m, 2 H), 3.83 - 3.90 (m, 1 H), 3.54 - 3.61 (m, 3 H), 3.38 - 3.46 (m, 1 H) °
50	MS: 328.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9.80 (d, <i>J</i> = 7.82 Hz, 1 H), 8.89 (t, <i>J</i> = 6.00 Hz, 1 H), 8.58 (d, <i>J</i> = 7.62 Hz, 1 H), 8.03 - 8.08 (m, 1 H), 7.12 - 7.18 (m, 1 H), 6.99 - 7.05 (m, 2 H), 6.39 (d, <i>J</i> = 7.62 Hz, 1 H), 5.13 - 5.21 (m, 1 H), 4.46 - 4.53 (m, 1 H), 3.87 - 4.00 (m, 4 H) °
51	MS: 342.3 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, 含有CD ₃ OD之氯仿- <i>d</i>) δ 8.14 (s, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 7.6, 3.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 6.20 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 5.75 (td, <i>J</i> = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 4.09 (tdd, <i>J</i> = 9.6, 6.4, 3.9 Hz, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 1.52 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H) °
51-1	MS: 342.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.71 (br d, <i>J</i> =5.21 Hz, 1 H), 8.77 (br d, <i>J</i> =6.86 Hz, 1 H), 8.57 (d, <i>J</i> =7.41 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.11 - 7.22 (m, 1 H), 6.96 - 7.04 (m, 2 H), 6.36 (d, <i>J</i> =7.68 Hz, 1 H), 5.63 (br dd, <i>J</i> =6.86, 5.49 Hz, 1 H), 4.50 (dt, <i>J</i> =10.15, 3.98 Hz, 1 H), 4.01 (td, <i>J</i> =9.61, 3.84 Hz, 1H), 3.87 (dt, <i>J</i> =10.09, 3.74 Hz, 1 H), 3.35 - 3.46 (m, 1 H), 1.45 (d, <i>J</i> =7.14 Hz, 3 H) °
52	MS: 376.5 (M+H) ⁺ ; ¹ HNMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 9.92 (s, 1H), 8.29 - 8.18 (m, 2H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 9.2, 8.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 6.37 - 6.26 (m, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.14 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 1.74 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H) °
55	MS: 385.6 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) 8.35 (d, <i>J</i> =

	7.6 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.24 - 6.96 (m, 1 H), 6.82 (m, 2 H), 6.41 (dd, $J = 7.7, 4.8$ Hz, 1 H), 5.59 (m, 1 H), 5.31—5.05 (m, 1 H), 4.39 - 4.21 (m, 1 H), 3.17 - 3.02 (m, 1 H), 1.58 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。
56	MS: 372.3 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.05 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H), 6.82 (dd, $J = 6.5, 1.8$ Hz, 1 H), 6.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 5.60 (m, 1 H), 4.92 (m, 2H), 4.08 (dd, $J = 13.1, 9.9$ Hz, 1 H), 3.91 - 3.81 (m, 2 H), 3.73 (dd, $J = 12.6, 5.1$ Hz, 1 H), 1.58 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。
57	MS: 371.4 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.00 (dd, $J = 9.1, 2.9$ Hz, 1H), 6.88 - 6.78 (m, 2H), 6.58 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.49 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H)。
58	MS: 358.5 (M+H) ⁺ .) ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.37 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 6.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.11 - 4.85 (m, 3H), 4.20 (dd, $J = 15.1, 5.7$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 14.0, 9.9$ Hz, 1H), 3.83 - 3.68 (m, 3H), 3.44 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H)。
59	MS: 386.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9.97 (s, 1 H), 8.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 8.40 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 6.85 (dd, $J = 8.9, 4.8$ Hz, 1 H), 6.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.23 (dd, $J = 9.3, 3.2$ Hz, 1 H), 7.00 (td, $J = 8.6, 3.2$ Hz, 1 H), 5.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 4.27 - 4.34 (m, 2 H), 3.90 (t, $J = 9.33$ Hz, 2 H), 3.66 (s, 3 H)。
60	MS: 371.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9.98 (bs, 1H), 8.54 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J = 6.24$ Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.44 (bs, 1 H), 7.28 (bs, 1 H), 7.18 (dd, $J = 9.6, 3.2$ Hz, 1 H), 6.94 (td, $J = 8.5, 3.2$ Hz, 1 H), 6.83 (dd, $J = 8.9, 4.9$ Hz, 1 H), 6.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 5.86 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 4.22 -

	4.36 (m, 2 H), 3.84 - 3.97 (m, 2 H) ◦
61	MS: 343.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.22 (dd, <i>J</i> =6.87, 2.86 Hz, 1 H), 8.78 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.06 (d, <i>J</i> =3.44 Hz, 1 H), 7.80 (dd, <i>J</i> =8.59, 2.86 Hz, 1 H), 6.74 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 5.44 (dd, <i>J</i> =14.89, 1.72 Hz, 1 H), 4.69 (ddd, <i>J</i> =10.88, 8.59, 4.58 Hz, 1 H), 4.32 - 4.39 (m, 1 H), 4.21 (d, <i>J</i> =15.47 Hz, 1 H), 3.80 - 3.88 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.41 - 3.49 (m, 1 H) ◦
62	MS: 371.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.72 - 8.80 (m, 2 H), 8.08 (s, 1 H), 8.01 (d, <i>J</i> =2.74 Hz, 1 H), 7.49 (dd, <i>J</i> =8.78, 2.74 Hz, 1 H), 7.00 (d, <i>J</i> =8.23 Hz, 1 H), 4.94 - 5.06 (m, 2 H), 4.57 - 4.68 (m, 1 H), 4.26 - 4.39 (m, 2 H), 3.66 - 3.77 (m, 1 H), 3.49 - 3.55 (m, 1 H), 1.56 (d, <i>J</i> =6.59 Hz, 3 H), 1.22 (d, <i>J</i> =6.60 Hz, 3 H) ◦
66	MS: 368.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.56 (dd, <i>J</i> =6.87, 2.86 Hz, 1 H), 9.02 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H), 8.58 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.18 (dd, <i>J</i> =9.74, 2.86 Hz, 1 H), 6.97 - 7.08 (m, 2 H), 6.41 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 4.68 - 4.80 (m, 1 H), 4.48 (dt, <i>J</i> =10.60, 4.15 Hz, 1 H), 4.05 (ddd, <i>J</i> =10.45, 8.45, 4.01 Hz, 1 H), 3.75 - 3.84 (m, 1 H), 3.36 - 3.43 (m, 1 H), 1.26 - 1.38 (m, 1 H) ◦ 0.63 (tt, <i>J</i> =8.74, 4.44 Hz, 1 H), 0.37 - 0.49 (m, 2 H), 0.28 (dq, <i>J</i> =9.31, 4.53 Hz, 1 H) ◦
67	MS: 370.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.75 (br d, <i>J</i> =6.30 Hz, 1 H), 8.78 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.57 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.06 (dt, <i>J</i> =9.16, 1.43 Hz, 1 H), 6.98 - 7.02 (m, 2 H), 6.39 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 5.13 (ddd, <i>J</i> =10.02, 7.73, 1.72 Hz, 1 H), 4.51 (dt, <i>J</i> =9.88, 3.65 Hz, 1 H), 3.94 (td, <i>J</i> =9.88, 3.72 Hz, 1 H), 3.82 - 3.90 (m, 1 H), 3.39 - 3.43 (m, 1 H), 1.96 - 2.09 (m, 1 H), 1.12 (d, <i>J</i> =6.30 Hz, 3 H), 0.68 (d, <i>J</i> =6.30 Hz, 3 H) ◦

75	MS: 356.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.73 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 8.25 (t, <i>J</i> =4.30 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.14 - 7.21 (m, 1 H), 7.00 - 7.04 (m, 2 H), 6.68 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 5.75 (br d, <i>J</i> =14.32 Hz, 1 H), 4.33 - 4.43 (m, 1 H), 4.22 (br d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H), 4.05 (br d, <i>J</i> =14.89 Hz, 1 H), 3.59 - 3.68 (m, 1 H), 3.59 - 3.68 (m, 1 H), 3.37 - 3.45 (m, 1 H), 1.98 - 2.17 (m, 2 H) °.
76-1	MS: 356.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.68 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.53 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.11 - 7.18 (m, 1 H), 6.96 - 7.00 (m, 2 H), 6.32 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 5.65 - 5.74 (m, 1 H), 4.29 - 4.36 (m, 1 H), 4.20 - 4.26 (m, 1 H), 3.54 - 3.62 (m, 1 H), 3.39 - 3.47 (m, 1 H), 1.98 - 2.17 (m, 2 H), 1.41 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 3 H) °.
84	MS: 358.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.78 (d, <i>J</i> =6.79 Hz, 1 H), 8.58 (d, <i>J</i> =7.62 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.36 (d, <i>J</i> =2.61 Hz, 1 H), 7.21 (dd, <i>J</i> =8.85, 2.68 Hz, 1 H), 7.03 (d, <i>J</i> =8.85 Hz, 1 H), 6.36 (d, <i>J</i> =7.68 Hz, 1 H), 5.62 (quin, <i>J</i> =6.90 Hz, 1 H), 4.52 (dt, <i>J</i> =10.15, 3.98 Hz, 1 H), 3.98 - 4.11 (m, 1 H), 3.80 - 3.92 (m, 1 H), 3.35 - 3.47 (m, 1 H), 1.45 (d, <i>J</i> =7.07 Hz, 3 H) °.
85	MS: 356.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.73 (br d, <i>J</i> =5.49 Hz, 1 H), 8.74 (d, <i>J</i> =7.14 Hz, 1 H), 8.57 (d, <i>J</i> =7.68 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.06 - 7.14 (m, 1 H), 6.97 - 7.03 (m, 2 H), 6.37 (d, <i>J</i> =7.68 Hz, 1 H), 5.33 - 5.45 (m, 1 H), 4.51 (dt, <i>J</i> =10.15, 3.43 Hz, 1 H), 3.98 (td, <i>J</i> =9.88, 3.84 Hz, 1 H), 3.82 - 3.93 (m, 1 H), 3.39 (td, <i>J</i> =9.61, 2.74 Hz, 1 H), 1.85 - 1.99 (m, 1 H), 1.62 - 1.76 (m, 1 H), 0.87 (t, <i>J</i> =7.14 Hz, 3 H) °.
86	MS: 382.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.74 (dd, <i>J</i> =7.16, 2.00 Hz, 1 H), 8.64 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H), 8.57 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H), 6.95 - 7.06 (m, 3 H), 6.38 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 5.47 (ddd, <i>J</i> =10.60, 7.16, 1.15 Hz, 1 H), 4.54

	(dt, $J=10.17, 3.79$ Hz, 1 H), 4.01 (td, $J=9.59, 3.72$ Hz, 1 H), 3.80 - 3.90 (m, 1 H), 3.39 - 3.48 (m, 1 H), 2.66 - 2.77 (m, 1 H), 2.12 - 2.23 (m, 1 H), 1.83 (br d, $J=2.29$ Hz, 3 H), 1.55 - 1.73 (m, 2 H) °
87	MS: 346.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.40 (s, 1 H), 8.77 (d, $J=8.23$ Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.19 - 7.26 (m, 1 H), 7.01 - 7.08 (m, 2 H), 6.72 (d, $J=8.23$ Hz, 1 H), 5.64 (dd, $J=15.09, 1.37$ Hz, 1 H), 4.08 (d, $J=14.82$ Hz, 1 H), 3.58 (s, 3 H) °
88	MS: 404.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.70 (dd, $J=6.87, 2.86$ Hz, 1 H), 9.26 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H), 8.66 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.35 - 7.45 (m, 4 H), 7.28 - 7.34 (m, 1 H), 7.15 (dd, $J=9.16, 3.44$ Hz, 1 H), 7.09 - 7.13 (m, 1 H), 7.04 - 7.09 (m, 1 H), 6.92 (d, $J=6.87$ Hz, 1 H), 6.52 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H), 4.56 (dt, $J=10.31, 4.01$ Hz, 1 H), 4.08 - 4.14 (m, 1 H), 3.87 (ddt, $J=13.75, 7.59, 3.94, 3.94$ Hz, 1 H), 3.44 - 3.49 (m, 1 H) °
89	MS: 382.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.76 (dd, $J=7.45, 2.29$ Hz, 1 H), 8.77 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H), 8.58 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.09 (dt, $J=9.74, 1.72$ Hz, 1 H), 7.00 (dd, $J=6.30, 1.72$ Hz, 2 H), 6.38 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H), 5.56 - 5.63 (m, 1 H), 4.51 (dt, $J=10.17, 3.79$ Hz, 1 H), 3.99 (td, $J=9.59, 3.72$ Hz, 1 H), 3.86 (ddt, $J=13.75, 7.45, 3.72, 3.72$ Hz, 1 H), 3.38 - 3.43 (m, 1 H), 1.94 (ddd, $J=13.89, 7.88, 6.30$ Hz, 1 H) 1.44 (dt, $J=14.03, 7.30$ Hz, 1 H), 0.63 - 0.73 (m, 1 H), 0.37 - 0.45 (m, 1 H), 0.27 - 0.34 (m, 1 H), 0.18 (dq, $J=9.24, 4.75$ Hz, 1 H), -0.12 - -0.04 (m, 1 H) °
90	MS: 372.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.68 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 8.52 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H), 8.36 (t, $J=4.01$ Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.16 (dd, $J=9.45, 3.15$ Hz, 1 H), 7.06 (dd,

	$J=9.17, 4.58$ Hz, 1 H), 6.95 - 7.02 (m, 1 H), 6.30 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 5.66 - 5.75 (m, 1 H), 5.45 (d, $J=4.58$ Hz, 1 H), 4.12 - 4.25 (m, 2 H), 4.05 (d, $J=9.16$ Hz, 1 H), 3.60 - 3.67 (m, 1 H), 3.28 - 3.31 (m, 1 H), 1.42 (d, $J=6.87$ Hz, 3 H) °.
91	MS: 372.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.70 (d, $J=6.87$ Hz, 1 H), 8.53 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H), 8.47 (dd, $J=8.31, 2.00$ Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.07 - 7.13 (m, 1 H), 6.97 - 7.03 (m, 2 H), 6.34 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H), 5.60 (quind, $J=7.02, 7.02, 7.02, 1.72$ Hz, 1 H), 5.36 (d, $J=4.01$ Hz, 1 H), 4.42 (br d, $J=10.88$ Hz, 1 H), 4.01 - 4.14 (m, 2 H), 3.88 - 3.97 (m, 1 H), 3.10 - 3.17 (m, 1 H), 1.41 (d, $J=7.45$ Hz, 3 H) °.
92	MS: 356.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.41 (dd, $J=6.01, 3.72$ Hz, 1 H), 8.71 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H), 8.58 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.14 (dd, $J=9.74, 3.44$ Hz, 1 H), 7.07 (dd, $J=9.17, 4.58$ Hz, 1 H), 6.96 (ddd, $J=9.17, 8.02, 3.44$ Hz, 1 H), 6.35 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H), 5.63 - 5.74 (m, 1 H), 4.77 - 4.89 (m, 1 H), 3.73 - 3.85 (m, 1 H), 3.52 - 3.58 (m, 1 H), 1.43 (d, $J=6.87$ Hz, 3 H), 1.19 (br d, $J=6.30$ Hz, 3 H) °.
93	MS: 356.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.82 (dd, $J=8.02, 2.29$ Hz, 1 H), 8.81 (d, $J=6.87$ Hz, 1 H), 8.58 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.12 (dd, $J=9.45, 3.15$ Hz, 1 H), 6.99 - 7.05 (m, 1 H), 6.94 - 6.99 (m, 1 H), 6.36 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H), 5.53 (quind, $J=6.87, 6.87, 6.87, 6.87, 1.15$ Hz, 1 H), 4.45 - 4.52 (m, 1 H), 3.90 (ddd, $J=13.46, 8.31, 4.01$ Hz, 1 H), 3.10 - 3.17 (m, 1 H), 1.46 (d, $J=6.30$ Hz, 3 H), 1.44 (d, $J=7.45$ Hz, 3 H) °.
94	MS: 356.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.49 (dd, $J=7.45, 2.86$ Hz, 1 H), 8.77 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.15 (dd, $J=9.45, 3.15$ Hz, 1 H), 7.04 - 7.09 (m, 1 H), 6.97 - 7.03 (m, 1 H), 6.73 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 5.54 (dd, $J=14.89, 1.72$

	Hz, 1 H), 4.55 (ddd, $J=7.59, 5.87, 4.30$ Hz, 1 H), 4.08 (d, $J=14.89$ Hz, 1 H), 3.85 - 3.92 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.16 (ddd, $J=13.60, 7.88, 3.15$ Hz, 1 H), 1.45 (d, $J=6.30$ Hz, 3 H) °
95	MS: 356.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.71 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.76 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 7.25 (dd, $J=9.45, 3.15$ Hz, 1 H) 7.02 - 7.09 (m, 1 H) 6.95 - 7.00 (m, 1 H) 6.71 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H) 5.68 (dd, $J=14.89, 1.15$ Hz, 1 H) 4.34 (dd, $J=9.45, 1.43$ Hz, 1 H) 4.24 - 4.30 (m, 1 H) 4.10 (d, $J=14.89$ Hz, 1 H) 3.94 (dd, $J=9.74, 4.01$ Hz, 1 H) 3.58 (s, 3 H) 1.36 (d, $J=6.87$ Hz, 3 H) °
96	MS: 372.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.64 (d, $J=8.23$ Hz, 1 H) 8.27 (br s, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 7.15 (br d, $J=6.59$ Hz, 1 H) 7.04 - 7.10 (m, 1 H) 6.96 - 7.02 (m, 1 H) 6.66 (d, $J=8.23$ Hz, 1 H) 5.11 (br s, 1 H) 4.28 (br s, 2 H) 4.15 (br s, 1 H) 4.06 (br s, 1 H) 3.90 (br s, 2 H) 3.57 (s, 3 H) 3.29 (br s, 1 H) °
97	MS: 356.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.49 (dd, $J=7.45, 2.86$ Hz, 1 H), 8.77 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.15 (dd, $J=9.74, 2.86$ Hz, 1 H), 7.04 - 7.10 (m, 1 H), 6.97 - 7.03 (m, 1 H), 6.73 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 5.54 (dd, $J=14.89, 1.72$ Hz, 1 H), 4.50 - 4.60 (m, 1 H), 4.08 (d, $J=15.47$ Hz, 1 H), 3.84 - 3.92 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.16 (ddd, $J=13.46, 7.73, 2.86$ Hz, 1 H), 1.45 (d, $J=6.30$ Hz, 3 H) °
98	MS: 358.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.76 (dd, $J=7.45, 2.29$ Hz, 1 H), 8.82 (d, $J=6.87$ Hz, 1 H), 8.58 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.06 - 7.15 (m, 1 H), 6.99 - 7.04 (m, 2 H), 6.45 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H), 5.57 - 5.66 (m, 1 H), 5.16 - 5.25 (m, 1 H), 4.52 (dt, $J=10.17, 3.79$ Hz, 1 H), 3.99 (td, $J=9.74, 4.01$ Hz, 1 H), 3.87 (ddt, $J=13.82, 7.52, 3.94, 3.94$ Hz, 1 H), 3.71 (ddd, $J=11.17, 8.31, 6.30$ Hz, 1 H), 3.59 (dt, $J=11.17, 5.01$ Hz, 1

	H), 3.36 - 3.45 (m, 1 H) ◦
99	MS: 372.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.72 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 8.53 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.40 (t, <i>J</i> =4.01 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.09 (dd, <i>J</i> =9.16, 2.86 Hz, 1 H), 6.95 - 7.05 (m, 2 H), 6.42 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 5.63 - 5.72 (m, 1 H), 5.16 (t, <i>J</i> =5.44 Hz, 1 H), 4.29 - 4.37 (m, 1 H), 4.19 - 4.27 (m, 1 H), 3.65 (ddd, <i>J</i> =11.17, 8.31, 6.30 Hz, 1 H), 3.53 - 3.61 (m, 2 H), 3.41 - 3.48 (m, 1 H), 2.00 - 2.18 (m, 2 H) ◦
100	MS: 356.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.46 (dd, <i>J</i> =7.16, 2.58 Hz, 1 H), 8.77 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.22 (dd, <i>J</i> =9.74, 2.29 Hz, 1 H), 7.01 - 7.06 (m, 2 H), 6.74 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 6.20 - 6.30 (m, 1 H), 4.50 (dt, <i>J</i> =10.31, 4.01 Hz, 1 H), 4.05 (ddd, <i>J</i> =10.31, 9.16, 4.01 Hz, 1 H), 3.85 (ddt, <i>J</i> =13.68, 7.52, 3.72, 3.72 Hz, 1 H), 3.38 - 3.49 (m, 4 H), 1.53 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 3 H) ◦
101	MS: 400.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.58 (dd, <i>J</i> =7.45, 2.86 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.36 (dd, <i>J</i> =9.16, 2.86 Hz, 1 H), 7.00 - 7.14 (m, 2 H), 5.61 (dd, <i>J</i> =14.61, 1.43 Hz, 1 H), 4.44 - 4.52 (m, 1 H), 4.14 (d, <i>J</i> =12.60 Hz, 1 H), 4.00 - 4.09 (m, 2 H), 3.81 - 3.92 (m, 2 H), 3.39 - 3.47 (m, 1 H), 1.40 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H) ◦
102	MS: 327.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.58 - 9.70 (m, 1 H), 9.09 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.22 (dd, <i>J</i> =9.74, 2.86 Hz, 1 H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 6.84 - 6.97 (m, 2 H), 4.37 - 4.50 (m, 1 H), 3.90 - 4.06 (m, 3 H), 3.42 - 3.64 (m, 3 H), 2.54 - 2.62 (m, 1 H) ◦
103	MS: 341.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.04 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H), 8.56 (t, <i>J</i> =4.01 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.19 (dd, <i>J</i> =9.74, 2.86 Hz, 1 H), 7.06 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H), 6.81 - 6.96 (m, 2 H), 4.19 - 4.29 (m, 2 H), 3.53 - 3.63 (m, 4 H), 3.24 - 3.31

	(m, 2 H), 2.09 - 2.21 (m, 2 H) °
104	MS: 358.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.79 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 8.70 (dd, <i>J</i> =7.45, 2.86 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.59 (dd, <i>J</i> =8.59, 5.73 Hz, 1 H), 7.10 (td, <i>J</i> =8.59, 2.86 Hz, 1 H), 7.04 (dd, <i>J</i> =10.02, 2.58 Hz, 1 H), 6.78 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 5.79 (dd, <i>J</i> =15.75, 1.43 Hz, 1 H), 4.17 (d, <i>J</i> =16.04 Hz, 1 H), 3.73 - 3.82 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.52 - 3.58 (m, 1 H), 3.26 - 3.30 (m, 1 H), 3.18 - 3.23 (m, 1 H) °
105	MS: 411.2 (M+H) ⁺ .
106	MS: 374.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.84 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 8.09 - 8.19 (m, 2 H), 8.07 (s, 1 H), 7.35 (td, <i>J</i> =8.45, 2.58 Hz, 1 H), 7.22 (dd, <i>J</i> =10.31, 2.29 Hz, 1 H), 6.86 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 5.75 (d, <i>J</i> =16.61 Hz, 1 H), 4.57 (d, <i>J</i> =16.61 Hz, 1 H), 4.11 - 4.15 (m, 1 H), 3.79 - 3.87 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.48 - 3.57 (m, 1 H) °
107	MS: 390.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.83 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 8.12 (dd, <i>J</i> =9.16, 5.73 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.82 (br t, <i>J</i> =5.16 Hz, 1 H), 7.39 (td, <i>J</i> =8.59, 2.86 Hz, 1 H), 7.14 - 7.21 (m, 1 H), 6.84 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 5.37 - 5.54 (m, 1 H), 4.61 - 4.76 (m, 1 H), 3.83 - 3.93 (m, 1 H), 3.57 - 3.63 (m, 5H), 3.46 - 3.54 (m, 1 H) °
108	MS: 371.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.73 (br d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H) 9.09 (d, <i>J</i> =8.00 Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 7.20 (dd, <i>J</i> =9.74, 2.86 Hz, 1 H) 7.11 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H) 6.94 (dd, <i>J</i> =9.16, 4.58 Hz, 1 H) 6.78 - 6.88 (m, 1 H) 4.44 (ddd, <i>J</i> =8.88, 5.44, 4.01 Hz, 1 H) 3.99 - 4.06 (m, 1 H) 3.88 - 3.97 (m, 1H) 3.67 - 3.73 (m, 1 H) 3.47 - 3.53 (m, 1 H) 3.12 - 3.21 (m, 1 H) 2.54 - 2.62 (m, 1 H) 1.43 (d, <i>J</i> =6.30 Hz, 3 H) °
109	MS: 371.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.43 (d, <i>J</i> =2.29 Hz, 1 H) 8.73 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H) 8.57 (d, <i>J</i> =7.50 Hz,

	1 H) 8.01 (s, 1 H) 7.16 (dd, $J=9.17, 2.86$ Hz, 1 H) 7.00 - 7.11 (m, 2 H) 6.34 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H) 5.61 - 5.73 (m, 1 H) 4.37 (dd, $J=10.31, 4.01$ Hz, 1 H) 4.00 (ddt, $J=8.45, 4.30, 2.22, 2.22$ Hz, 1 H) 3.88 - 3.96 (m, 1 H) 1.48 (d, $J=6.87$ Hz, 3 H) 1.42 (d, $J=7.45$ Hz, 3 H)。
110	MS: 371.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.95 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.79 (d, $J=6.87$ Hz, 1 H) 8.58 (d, $J=7.45$ Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 7.16 (dd, $J=9.45, 3.15$ Hz, 1 H) 6.98 - 7.05 (m, 1 H) 6.92 - 6.97 (m, 1 H) 6.34 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H) 5.67 (quind, $J=7.02, 7.02, 7.02, 7.02, 1.72$ Hz, 1 H) 4.35 (dd, $J=9.45, 1.43$ Hz, 1 H) 4.20 - 4.30 (m, 1 H) 3.93 (dd, $J=9.74, 4.01$ Hz, 1 H) 1.47 (d, $J=7.45$ Hz, 3 H) 1.37 (d, $J=6.87$ Hz, 3 H)
111	MS: 371.2 (M+H) ⁺ .
112	MS: 345.2 (M+H) ⁺ .

額外實例係使用類似於上文所述之方法製備。

生物實例1：生物化學激酶分析。

MET/ALK/AXL/TRK激酶抑制可藉由Omnia (Invitrogen有限公司)連續螢光分析來量測。反應係於30℃下於96孔板中以50 μ L體積實施。混合物含有1 nM人類重組靶標激酶結構域、2 μ M磷酸基受體肽、測試化合物(11劑量，3倍連續稀釋液，2% DMSO最終)或僅DMSO、0.2 mM DTT及於20 mM Hepes中之10 mM MgCl₂，pH 7.5，且藉由添加ATP (100 μ M最終濃度)、隨後20 min預培育來起始反應。在20 min內使用Tecan Safire微板讀取器量測磷肽形成之初始速率，其中激發波長設定為360 nm且發射為485 nm。K_i值係使用非線性回歸方法(GraphPad Prism, GraphPad Software, San Diego, CA)藉由將數據擬合至競爭抑制之方程式來計算。

生物實例2：細胞激酶磷酸化ELISA分析

實驗係基於出版物中所述之程序實施(Christensen, J.等人，「Cytoreductive antitumor activity of PF-2341066, a novel inhibitor of anaplastic lymphoma kinase and c-Met, in experimental models of anaplastic large-cell lymphoma」, Mol. Cancer Ther. 2007, 6 (12) : 3314-3322。)所有實驗均係在標準條件(37°C及5% CO₂)下實施。IC₅₀值係使用基於Microsoft Excel之四參數方法藉由濃度/反應曲線擬合來計算。將細胞接種於96孔板中補充有10%胎牛血清(FBS)之培養基中並在24小時後轉移至無血清培養[具有0.04%牛血清白蛋白(BSA)]中，在研究配體依賴性RTK磷酸化之實驗，添加相應生長因子長達20分鐘。將細胞與抑制劑一起培育1 h及/或與適當配體一起培育指定時間後，將細胞用補充有1 mmol/L Na₃VO₄之HBSS洗滌一次，並自細胞生成蛋白質溶解產物。隨後，使用特定捕獲抗體塗覆96孔板及特異性針對磷酸化酪胺酸殘基之檢測抗體藉由夾心ELISA方法評價所選蛋白質激酶之磷酸化。將抗體塗覆之板(a)在蛋白質溶解產物之存在下在4°C下過夜，(b) 在1%於PBS中之Tween 20中洗滌七次，(c) 在山葵過氧化酶偶聯抗總磷酸酪胺酸(PY-20)抗體(1:500)中培育30 min，(d) 再洗滌七次，(e) 在3,3',5,5'-四甲基聯苯胺過氧化物酶受質(Bio-Rad)中培養以起始顯色反應，該反應藉由添加0.09 N H₂SO₄終止，及(f) 使用分光光度計量測在450 nm下之吸光度。用於個別激酶之細胞系包括用於MET之A549、用於ALK之Karpas 299、用於AXL之293-AXL、用於TRKA之PAET RKA及用於TRKB之PAE-TRKB。

生物實例3：激酶結合分析。

激酶結合分析係在DiscoverX處使用一般KINOMEScan K_d 方案實施(Fabian, M. A.等人,「A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors」, Nat. Biotechnol. 2005, 23(3): 329-36)。對於大多數分析而言,在源自BL21菌株之大腸桿菌(*E. coli*)宿主中製備激酶標記之T7噬菌體菌株。使大腸桿菌生長至對數期且用T7噬菌體感染並在32°C下振盪培育直至溶解。將溶解產物離心且過濾以去除細胞碎片。在HEK-293細胞中產生剩餘激酶且隨後用DNA標記以供qPCR檢測。在室溫下用生物素化小分子配體將抗生蛋白鏈菌素塗覆之磁性珠粒處理30分鐘以產生親和樹脂以供激酶分析。用過量生物素封阻配體化珠粒且用封阻緩衝液(SeaBlock (Pierce), 1% BSA、0.05% Tween 20、1 mM DTT)洗滌以去除未結合配體且減少非特異性結合。藉由在1×結合緩衝液(20% SeaBlock、0.17x PBS、0.05% Tween 20、6 mM DTT)中組合激酶、配體化親和珠粒及測試化合物來彙集結合反應。所有反應皆係在聚苯乙烯96孔板中以0.135 mL之最終體積實施。在室溫下將分析板振盪培育1小時且用洗滌緩衝液(1x PBS、0.05% Tween 20)洗滌親和珠粒。然後將珠粒再懸浮於溶析緩衝液(1x PBS、0.05% Tween 20、0.5 μ M未生物素化親和配體)中且在室溫下振盪培育30分鐘。藉由qPCR量測溶析液中之激酶之濃度。在此分析中所測試化合物之結果呈現於表2中。利用此方法,實例20亦與PLK4激酶具有結合親和性(K_d 2.9 nM)。

表2.

實 例	TRKA K_d (nM)	TRK B K_d (nM)	TRKC K_d (nM)	JAK1 K_d (nM)	JAK2 K_d (nM)	JAK3 K_d (nM)	ALK K_d (nM)	ROS1 K_d (nM)
11-1	1900						>30000	1900
20	0.031	0.18	0.30	>1000	4.8	120	80	21
39	0.23				27		180	4.7
40							600	410
41	6.00			280	2.6	33	200	
42	0.088							
43	0.086				3.7			
45	0.082				7.8			
49	0.14				24			
50	0.20				0.57			
51	0.065			65	0.15	4.3		
51-1	0.051			37	0.048	1.8	6.8	0.73
52	6.5						270	62
75	0.015				6.5			
92					0.12		8.2	
93					0.082		5.7	
98					0.74		14	
103					1.9		28	

生物實例4：Ba/F3細胞增殖分析.

TRKA Ba/F3 細胞增殖分析係藉由 ACD (Advanced Cellular Dynamics)實施。將Ba/F3細胞系維持於含有10%胎牛血清及抗生素之 RPMI-1640培養基中。收穫對數期生長之細胞並將5,000個細胞分佈於384孔板中之每一孔中於50 μ L生長培養基中。將50毫微升經稀釋化合物一式兩份添加於適當孔中，並將細胞於37℃下在加濕5% CO₂培養箱中培養48小時。藉由添加15 μ L CellTiter-Glo並量測發光來測定生

存力，其報告為以每秒技術量測之相對光單位(RLU)。將每一化合物之數據(RLU)正規化為在僅媒劑(DMSO)存在下獲得之平均最大反應。該等數據用於推導抑制% (100 – 最大反應%)且兩個數據點/濃度之平均值用於使用GraphPad Prism軟體(GraphPad有限公司, San Diego, CA)經由非線性回歸分析計算IC₅₀值(造成細胞存活之一半最大抑制之濃度)。利用此方法，實例20以3.0 nM之IC₅₀抑制TRKA Ba/F3細胞之細胞增殖。此分析中所測試化合物之數據呈現於表3中。

生物實例5：EML4-ALK Ba/F3穩定細胞系產生及細胞增殖分析。

EML4-ALK野生型基因(變體1)係在GenScript處合成並選殖於pCDH-CMV-MCS-EF1-Puro質粒(System Biosciences有限公司)中。Ba/F3-EML4-ALK野生型細胞系係藉由用含有EML4-ALK野生型之慢病毒轉染Ba/F3細胞產生。穩定細胞系係藉由嘌呤黴素處理、隨後IL-3撤退來選擇。將5000個細胞接種於384孔白色板中過夜，然後用化合物處理。細胞增殖係根據製造商方案在各種濃度之化合物培育48小時之後使用CellTiter-Glo基於螢光素酶之ATP檢測分析(Promega)量測。IC₅₀測定係使用GraphPad Prism軟體(GraphPad有限公司, San Diego, CA.)實施。此分析中所測試化合物之數據呈現於表3中。

生物實例6：細胞增殖分析。

將結腸直腸細胞系KM 12 (具有內源性TPM3-TRKA融合基因)細胞在補充有10%胎牛血清及100 U/mL青黴素/鏈黴素之DMEM培養基中培養。將5000個細胞接種於384孔白色板中達24小時，然後用化合物處理。細胞增殖係根據製造商方案在培育72小時之後使用CellTiter-Glo基於螢光素酶之ATP檢測分析(Promega)量測。IC₅₀測定係使用

GraphPad Prism軟體(GraphPad有限公司, San Diego, CA.)實施。

另一選擇為：將結腸直腸細胞系KM 12 (具有內源性TPM3-TRKA融合基因)細胞在補充有10%胎牛血清及100 U/mL青黴素/鏈黴素之DMEM培養基中培養。將原發性血小板過多症細胞系SET-2細胞(具有內源性JAK2 V618F點突變)或T細胞淋巴瘤Karpas-299細胞系(具有內源性NPM-ALK融合基因)在補充有10%胎牛血清及100 U/mL青黴素/鏈黴素之RPMI培養基中培養。將5000個細胞接種於384孔白色板中達24小時，然後用化合物處理。細胞增殖係根據製造商方案在培育72小時之後使用CellTiter-Glo基於螢光素酶之ATP檢測分析(Promega)量測。IC₅₀測定係使用GraphPad Prism軟體(GraphPad有限公司, San Diego, CA.)實施。

該等分析中所測試之化合物數據呈現於表3中。

表3

實例	KM 12細胞 增殖IC ₅₀ (nM)	SET2細胞 增殖IC ₅₀ (nM)	Karpas 299細胞 增殖IC ₅₀ (nM)	EML4-ALK Ba/F3細胞增 殖IC ₅₀ (nM)
11-1	>10000	>10000	>10000	
20	0.86	2000	1000	
39	3.8	8800	3800	
40	204	>10000	>10000	
41	118	1500	3900	
42	4.0	2000	3400	
43	2.6	1700	2800	
44	9.9	2030	4100	
45	0.35	8000	>10000	
46	1.5	7000	7100	
47	31	>10000	>10000	
48	62	6000	6000	

49	6.7	7000	3900	
50	74	6000	4100	
51	3.2	425	832	
51-1	1.3	234	289	248
52	52	3600	7800	
59	>1000			
60	>1000			
61	0.6	3747	3900	
62	0.9		4000	
66	17.5	1543	1900	
67	2.8	1231	1200	
75	0.6	4436	3900	
76-1	5.8	1003	3800	
84	0.8	3146	4200	
85	0.9	928	1080	
86		1998	1000	
87	0.3	2734	1591	
88	50.4	1900	3129	
89	0.2	859	1398	
90	1.8	5911	1653	
91	1.8	1536	961	
92	0.3	142	88.7	78.6
93	0.5	242	23.7	21.1
94	0.2	>10000	>10000	
95	0.4	2673	4107	
96	0.6	6000	5000	
97	0.3	6500	1419	
98	7.4	808	281	
99	6.3	6848	506	
100	0.6	5834	5364	
101	>1000	6000	>10000	
102	1.2	2450	2304	

103	15	>10000	1956	
104	0.3	2353	5747	
105	500	>10000	>5000	
106	176	>10000	>10000	
107	75.6	3000	>10000	
108	3.6	870	619	
109	0.86	398	225	
110	0.7	219	163	
111	76	1996	329	

生物實例7：細胞作用機制研究-TRKA及下游信號靶標磷酸化分析。

將結腸直腸細胞系KM 12 (具有內源性TPM3-TRKA融合基因)細胞在補充有10%胎牛血清及100 U/mL青黴素/鏈黴素之DMEM培養基中培養。將一百萬個細胞接種於6孔板中達24小時，然後用化合物處理。將細胞用1xPBS洗滌並在5小時處理後收集，且在補充有10 mM EDTA、Halt蛋白酶及磷酸酶抑制劑(Thermo Scientific)之RIPA緩衝液(50 mM Tris, pH 7.4, 150 mM NaCl、1% NP-40、0.5%去氧膽酸鹽、0.1% SDS)中溶胞。蛋白質溶解產物(20 µg)在4-12% Bolt Bis-Tris預製凝膠上，使用MES操作緩衝液(Life Technologies)解析，使用Trans-Blot Turbo轉移系統(Bio-Rad)轉移至硝基纖維素膜並利用靶向磷酸化TRK A (Cell Signaling Technology, Y496, Y680, Y681, 純系C50F3；稀釋1:1000)、總TRK A (Santa Cruz Biotechnology, sc-11；純系C-14, 稀釋1:2000)、磷酸化AKT (Cell signaling, S473, D9E, #9271；稀釋1:5000)、總AKT (Cell Signaling Technology, 40D4；稀釋1:2000)、磷酸化ERK (Cell Signaling Technology, Thr 202/204, D13.14.4E, #4370；稀釋1:2000)、總ERK (Cell Signaling Technology；稀釋1:1000)及微管蛋白(Sigma, T4026, 稀釋1:5000)之抗體檢測。抗體通常在4°C下輕柔

振盪培育過夜，隨後洗滌並與適當HRP偶聯二級抗體一起培育。將膜於室溫下暴露於化學發光受質達5 min (SuperSignal West Femto, Thermo Scientific)。利用 C-Digit成像系統(LI-COR Biosciences)獲得影像。直接經由LICOR之Image Studio Digits獲得該條帶之相對密度。藉助GraphPad Prism軟體(GraphPad有限公司, San Diego, CA)使用非線性回歸分析法計算半抑制濃度(IC₅₀)值。利用此方法，實例20抑制KM12細胞中之TPM3-TRKA之自體磷酸化，其IC₅₀為1.07 nM，且抑制其下游信號靶標AKT及ERK之磷酸化，其IC₅₀分別為2.80 nM及2.00 nM。

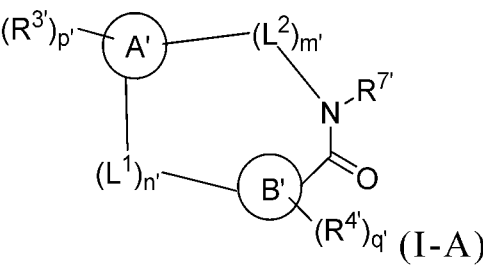
生物實例8：半胱天冬酶活性分析。

將KM12細胞維持於含有10%胎牛血清及抗生素之DMEM培養基中。將500,000個細胞接種於12孔板中並引入各種濃度之化合物達72小時。對於星形孢菌素處理法而言，在60小時時添加500 nM STS並培育12小時作為陽性對照。收集所有細胞並用1xPBS洗滌兩次，且然後在補充有Halt蛋白酶及磷酸酶抑制劑(Thermo Scientific)之溶胞緩衝液(20mM HEPES、150 mM NaCl、10 mM KCl、5 mM EDTA、1% NP40)中溶胞。對於半胱天冬酶分析而言，將約20 μ L (20 μ g)細胞溶解產物與20 μ L半胱天冬酶3 glo試劑(Promega)一起培育，於37°C下培育20 min之後藉由發光釋放量測酶活性。對於西方印跡(western blotting)而言，將細胞溶解產物煮沸並藉由SDS-PAGE/免疫印跡使用PARP或肌動蛋白抗體來分析。利用此方法，實例20誘導KM 12細胞之細胞凋亡。

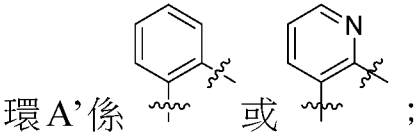
【發明申請專利範圍】

【請求項1】

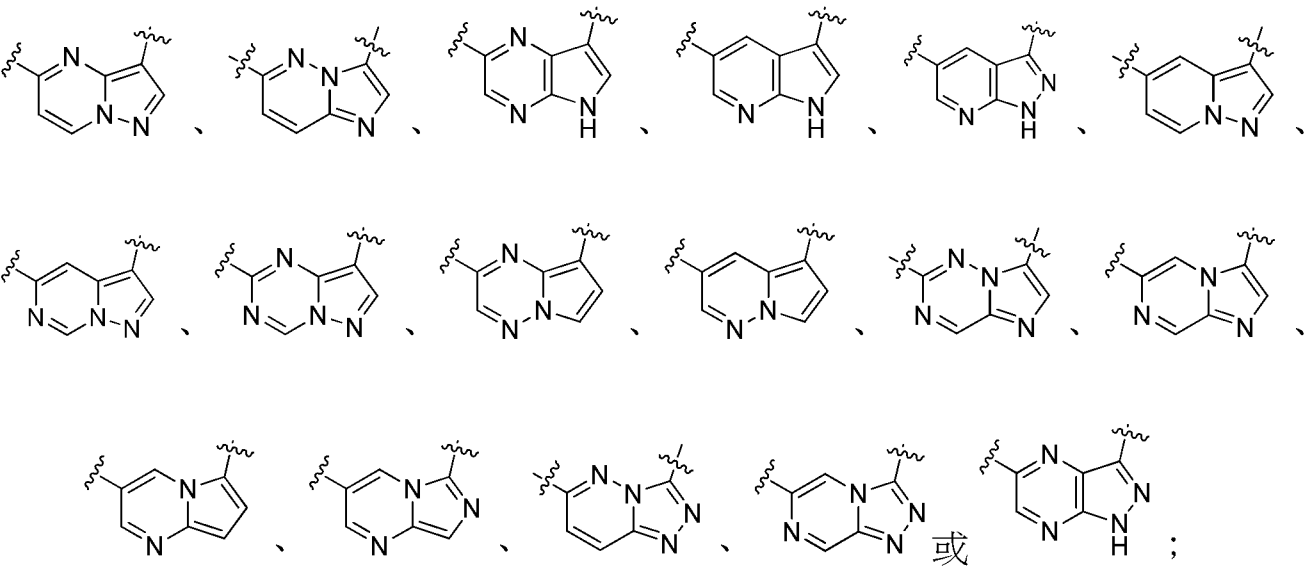
一種下式(I-A)化合物，



其中



環B'係：



每一L¹及L²獨立地係-C(R^{1'})(R^{2'})-、-O-、-N(R^{k'})-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-；

每一R^{1'}及R^{2'}獨立地係H、氫、鹵素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、3至7員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基或單或雙環雜芳基、-OR^{a'}、-OC(O)R^{a'}、-OC(O)NR^{a'}R^{b'}、-OS(O)R^{a'}、-

$\text{OS(O)}_2\text{R}^{\text{a}'}$ 、 $-\text{SR}^{\text{a}'}$ 、 $-\text{S(O)}\text{R}^{\text{a}'}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}'}$ 、 $-\text{S(O)}\text{NR}^{\text{a}'}\text{R}^{\text{b}'}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}'}\text{R}^{\text{b}'}$ 、 $-\text{OS(O)}\text{NR}^{\text{a}'}\text{R}^{\text{b}'}$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{\text{a}'}\text{R}^{\text{b}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}'}\text{R}^{\text{b}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}'}\text{C(O)}\text{R}^{\text{b}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}'}\text{C(O)}\text{OR}^{\text{b}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}'}\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a}'}\text{R}^{\text{b}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}'}\text{S(O)}\text{R}^{\text{b}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}'}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}'}\text{S(O)}\text{NR}^{\text{a}'}\text{R}^{\text{b}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}'}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}'}\text{R}^{\text{b}'}$ 、 $-\text{C(O)}\text{R}^{\text{a}'}$ 、 $-\text{C(O)}\text{OR}^{\text{a}'}$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a}'}\text{R}^{\text{b}'}$ 、 $-\text{PR}^{\text{a}'}\text{R}^{\text{b}'}$ 、 $-\text{P(O)}\text{R}^{\text{a}'}\text{R}^{\text{b}'}$ 、 $-\text{P(O)}_2\text{R}^{\text{a}'}\text{R}^{\text{b}'}$ 、 $-\text{P(O)}\text{NR}^{\text{a}'}\text{R}^{\text{b}'}$ 、 $-\text{P(O)}_2\text{NR}^{\text{a}'}\text{R}^{\text{b}'}$ 、 $-\text{P(O)}\text{OR}^{\text{a}'}$ 、 $-\text{P(O)}_2\text{OR}^{\text{a}'}$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{NO}_2$ ，或 $\text{R}^{\text{I}'}$ 及 $\text{R}^{\text{2}'}$ 連同其所附接之一或多個碳一起形成 C_{3-6} 環烷基或4至6員雜環烷基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、3至7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、單或雙環雜芳基、4至6員雜環烷基中之每一氫原子視情況獨立地經以下取代：氘、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-\text{OR}^{\text{e}'}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{R}^{\text{e}'}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{OS(O)}\text{R}^{\text{e}'}$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{\text{e}'}$ 、 $-\text{OS(O)}\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{SR}^{\text{e}'}$ 、 $-\text{S(O)}\text{R}^{\text{e}'}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{e}'}$ 、 $-\text{S(O)}\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}'}\text{C(O)}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}'}\text{C(O)}\text{OR}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}'}\text{C(O)}\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}'}\text{S(O)}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}'}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}'}\text{S(O)}\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}'}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{C(O)}\text{R}^{\text{e}'}$ 、 $-\text{C(O)}\text{OR}^{\text{e}'}$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{PR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{P(O)}\text{R}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{P(O)}_2\text{R}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{P(O)}\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{P(O)}_2\text{NR}^{\text{e}'}\text{R}^{\text{f}'}$ 、 $-\text{P(O)}\text{OR}^{\text{e}'}$ 、 $-\text{P(O)}_2\text{OR}^{\text{e}'}$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{NO}_2$ ；

每一 $\text{R}^{\text{k}'}$ 獨立地係H、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、3至7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基或單或雙環雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、3至7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基或單或雙環雜芳基中之每一氫原子視情況獨

立地經以下取代：氬、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-OR^{e'}$ 、 $-OC(O)R^{e'}$ 、 $-OC(O)NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-OS(O)R^{e'}$ 、 $-OS(O)_2R^{e'}$ 、 $-OS(O)NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-SR^{e'}$ 、 $-S(O)R^{e'}$ 、 $-S(O)_2R^{e'}$ 、 $-S(O)NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-S(O)_2NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-NR^{e'}C(O)R^{f'}$ 、 $-NR^{e'}C(O)OR^{f'}$ 、 $-NR^{e'}C(O)NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-NR^{e'}S(O)R^{f'}$ 、 $-NR^{e'}S(O)_2R^{f'}$ 、 $-NR^{e'}S(O)NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-NR^{e'}S(O)_2NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-C(O)R^{e'}$ 、 $-C(O)OR^{e'}$ 、 $-C(O)NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-PR^{e'}R^{f'}$ 、 $-P(O)R^{e'}R^{f'}$ 、 $-P(O)_2R^{e'}R^{f'}$ 、 $-P(O)NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-P(O)_2NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-P(O)OR^{e'}$ 、 $-P(O)_2OR^{e'}$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ ；

每一 $R^{3'}$ 及 $R^{4'}$ 獨立地係氬、鹵素、 $-OR^{c'}$ 、 $-OC(O)R^{c'}$ 、 $-OC(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $-OC(=N)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $-OS(O)R^{c'}$ 、 $-OS(O)_2R^{c'}$ 、 $-OS(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{c'}R^{d'}$ 、 $-SR^{c'}$ 、 $-S(O)R^{c'}$ 、 $-S(O)_2R^{c'}$ 、 $-S(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $-S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$ 、 $-NR^{c'}R^{d'}$ 、 $-NR^{c'}C(O)R^{d'}$ 、 $-NR^{c'}C(O)OR^{d'}$ 、 $-NR^{c'}C(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $-NR^{c'}C(=N)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $-NR^{c'}S(O)R^{d'}$ 、 $-NR^{c'}S(O)_2R^{d'}$ 、 $-NR^{c'}S(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $-NR^{c'}S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$ 、 $-C(O)R^{c'}$ 、 $-C(O)OR^{c'}$ 、 $-C(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $-C(=N)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $-PR^{c'}R^{d'}$ 、 $-P(O)R^{c'}R^{d'}$ 、 $-P(O)_2R^{c'}R^{d'}$ 、 $-P(O)NR^{c'}R^{d'}$ 、 $-P(O)_2NR^{c'}R^{d'}$ 、 $-P(O)OR^{c'}$ 、 $-P(O)_2OR^{c'}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、3至7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基或單或雙環雜芳基，或任兩個 $R^{3'}$ 基團或任兩個 $R^{4'}$ 基團連同其所附接之環一起形成 C_{5-8} 環烷基或5至8員雜環烷基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、3至7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基、單或雙環雜芳基 C_{5-8} 環烷基或5至8

員雜環烷基中之每一氫原子視情況獨立地經以下取代：氬、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-OR^{e'}$ 、 $-OC(O)R^{e'}$ 、 $-OC(O)NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-OS(O)R^{e'}$ 、 $-OS(O)_2R^{e'}$ 、 $-OS(O)NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-SR^{e'}$ 、 $-S(O)R^{e'}$ 、 $-S(O)_2R^{e'}$ 、 $-S(O)NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-S(O)_2NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-NR^{e'}C(O)R^{f'}$ 、 $-NR^{e'}C(O)OR^{f'}$ 、 $-NR^{e'}C(O)NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-NR^{e'}S(O)R^{f'}$ 、 $-NR^{e'}S(O)_2R^{f'}$ 、 $-NR^{e'}S(O)NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-NR^{e'}S(O)_2NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-C(O)R^{e'}$ 、 $-C(O)OR^{e'}$ 、 $-C(O)NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-PR^{e'}R^{f'}$ 、 $-P(O)R^{e'}R^{f'}$ 、 $-P(O)_2R^{e'}R^{f'}$ 、 $-P(O)NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-P(O)_2NR^{e'}R^{f'}$ 、 $-P(O)OR^{e'}$ 、 $-P(O)_2OR^{e'}$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ ；

$R^{7'}$ 係H、氬、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、3至7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基或單或雙環雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、3至7員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基或單或雙環雜芳基中之每一氫原子視情況獨立地經以下取代：氬、鹵素、 $-OR^{i'}$ 、 $-OC(O)R^{i'}$ 、 $-OC(O)NR^{i'}R^{j'}$ 、 $-OS(O)R^{i'}$ 、 $-OS(O)_2R^{i'}$ 、 $-OS(O)NR^{i'}R^{j'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{i'}R^{j'}$ 、 $-SR^{i'}$ 、 $-S(O)R^{i'}$ 、 $-S(O)_2R^{i'}$ 、 $-S(O)NR^{i'}R^{j'}$ 、 $-S(O)_2NR^{i'}R^{j'}$ 、 $-NR^{i'}R^{j'}$ 、 $-NR^{i'}C(O)R^{j'}$ 、 $-NR^{i'}C(O)OR^{j'}$ 、 $-NR^{i'}C(O)NR^{i'}R^{j'}$ 、 $-NR^{i'}S(O)R^{j'}$ 、 $-NR^{i'}S(O)_2R^{j'}$ 、 $-NR^{i'}S(O)NR^{i'}R^{j'}$ 、 $-NR^{i'}S(O)_2NR^{i'}R^{j'}$ 、 $-C(O)R^{i'}$ 、 $-C(O)OR^{i'}$ 、 $-C(O)NR^{i'}R^{j'}$ 、 $-PR^{i'}R^{j'}$ 、 $-P(O)R^{i'}R^{j'}$ 、 $-P(O)_2R^{i'}R^{j'}$ 、 $-P(O)NR^{i'}R^{j'}$ 、 $-P(O)_2NR^{i'}R^{j'}$ 、 $-P(O)OR^{i'}$ 、 $-P(O)_2OR^{i'}$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ ；

每一 $R^{a'}$ 、 $R^{b'}$ 、 $R^{c'}$ 、 $R^{d'}$ 、 $R^{e'}$ 、 $R^{f'}$ 、 $R^{i'}$ 及 $R^{j'}$ 獨立地選自由以

下組成之群：H、氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、3至7員雜環烷基、C₆₋₁₀芳基及雜芳基；

m'係2、3、4或5；

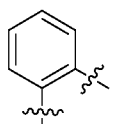
n'係2、3或4；

p'係0、1、2、3或4；且

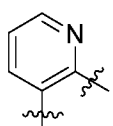
q'係1或2；

或其醫藥上可接受之鹽。

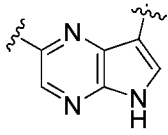
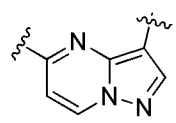
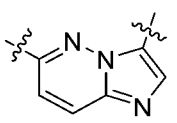
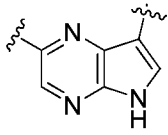
【請求項2】

如請求項1之化合物，其中環A'係 ，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項3】

如請求項1之化合物，其中環A'係 ，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項4】

如請求項1之化合物，其中環B'係 、、 或 ，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中每一R^{3'}獨立地係氫、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、-CN、-CF₃、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CO₂C₁₋₄烷

基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基或硫嗎啉基，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項6】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中每一 $\text{R}^{3'}$ 獨立地係氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{CF}_3$ ，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項7】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中每一 $\text{R}^{3'}$ 係氟或氯，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項8】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $\text{R}^{7'}$ 係H、氘、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、環丁基、環戊基、吡咯啉基、呋喃基、硫代呋喃基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、苯基或單環雜芳基，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項9】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $\text{R}^{7'}$ 係H，或係甲基、乙基、丙基、異丙基或環丙基，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項10】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $\text{R}^{7'}$ 係H或係甲基或乙基，其各自未經取代或經以下取代：鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CONH}_2$ 、環

烷基或單環雜環烷基，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項11】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $R^{7'}$ 係H、甲基、羥乙基、
-CH₂CONH₂或3-吡咯啉基甲基，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項12】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $R^{7'}$ 係H或甲基，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項13】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $R^{1'}$ 及 $R^{2'}$ 各自獨立地係H、氘、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、環丁基、環戊基、吡咯啉基、呋喃基、硫代呋喃基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、苯基或單環雜芳基，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項14】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $R^{1'}$ 係H，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項15】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $R^{2'}$ 係氘、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、環丁基、環戊基、吡咯啉基、呋喃基、硫代呋喃基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、苯基或單環雜芳基，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項16】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $R^{2'}$ 係H或係甲基或乙基，其各自未經取代或經以下取代：鹵素、-OH、-OC₁₋₄烷基、-NH₂、-

$\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、環烷基或單環雜環烷基，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項17】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $\text{R}^{2'}$ 係H、甲基、氟甲基、經甲基或環丙基，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項18】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中每一 R^k 獨立地係H、甲基、乙基、丙基、異丙基或環丙基，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項19】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中每一 L^1 及 L^2 獨立地係 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{甲基})-$ 、 $-\text{CH}(\text{經取代甲基})-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_{3-6}\text{環烷基})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{3-6}\text{環烷基})$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 或 $-\text{SO}_2-$ ，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項20】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $-(\text{L}^1)_n-$ 係 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_{3-6}\text{環烷基})-\text{O}-$ ；或 $-\text{CH}(\text{H或視情況經取代之}\text{C}_{1-4}\text{烷基})-\text{N}(\text{H或視情況經取代之}\text{C}_{1-4}\text{烷基})-$ 、 $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{C}_{1-4}\text{烷基或}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H或}\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2)-\text{N}(\text{H或視情況經取代之}\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項21】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $-(\text{L}^2)_m$ 係 $-\text{O}-$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^{1'}) (\text{R}^{2'}))_{2-3}-$ 、 $-\text{O}- (\text{CH}_2)_{2-3}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{k'})- (\text{C}(\text{R}^{1'}) (\text{R}^{2'}))_{2-3}-$ 、 $-\text{N}(\text{H或}\text{C}_{1-4}\text{烷基})- (\text{CH}_2)_{2-3}-$ 、 $-\text{S}- (\text{C}(\text{R}^{1'}) (\text{R}^{2'}))_{2-3}-$ 、 $-\text{SO}_2- (\text{C}(\text{R}^{1'}) (\text{R}^{2'}))_{2-3}-$ 、 $-\text{SO}_2-$

$N(R^{k'})-(C(R^{1'})(R^{2'}))_2$ -或 $-(C(R^{1'})(R^{2'}))_3$ -，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項22】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中 m' 係3、4或5，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項23】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中 n' 係2、3或4，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項24】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中 p' 係0、1或2，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項25】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中 q' 係1，或其醫藥上可接受之鹽。

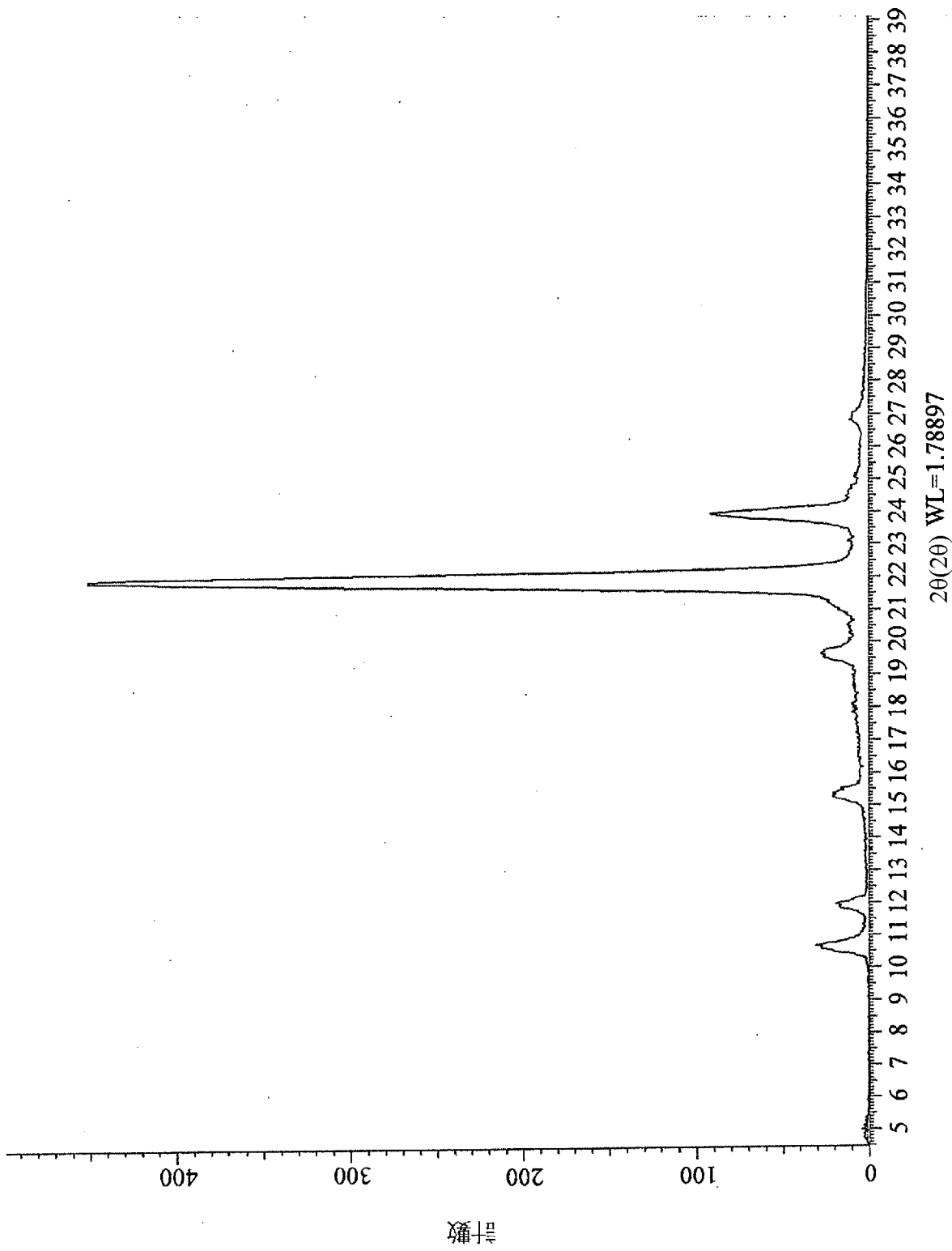
【請求項26】

一種醫藥組合物，其包含(a)至少一種如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，及(b)醫藥上可接受之賦形劑。

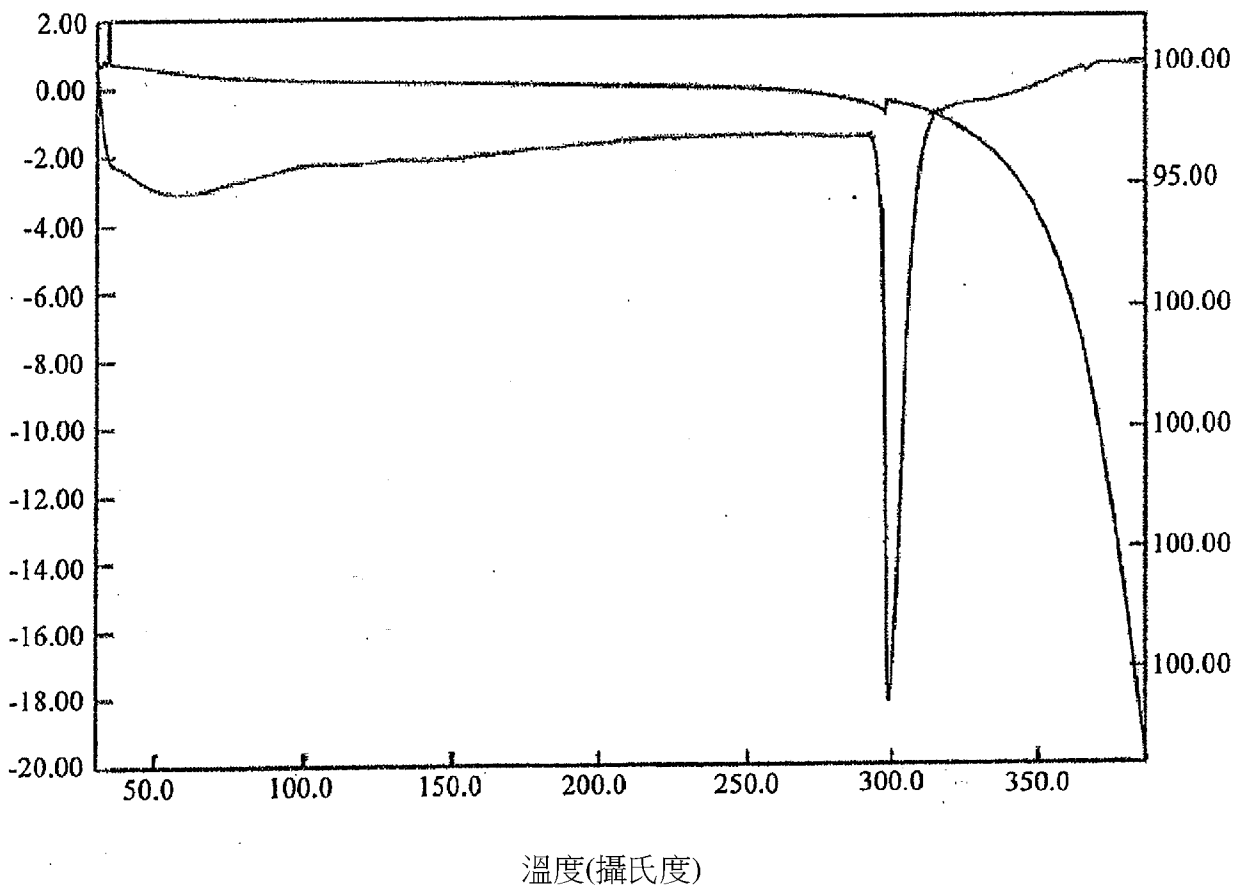
【請求項27】

一種如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製備用於治療癌症、疼痛、神經疾病、自體免疫疾病及發炎之藥劑。

【發明圖式】



【圖 1】



【圖 2】