



(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 I870767 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 01 月 21 日

(21)申請案號：112102610

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 24 日

(51)Int. Cl.：

*C07D487/04 (2006.01)**C07D471/04 (2006.01)**C07H19/14 (2006.01)**C07H19/23 (2006.01)**A61K31/706 (2006.01)**A61K31/519 (2006.01)**A61K31/4709 (2006.01)**A61P25/00 (2006.01)**A61P29/00 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**A61P37/02 (2006.01)*

(30)優先權：2015/08/26

美國

62/209,941

2015/09/07

歐洲專利局

15184011.3

2016/03/10

美國

62/306,233

(71)申請人：比利時商健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)

比利時

(72)發明人：吳 同飛 WU, TONGFEI (BE)；布萊梅爾 德瑞克 BREHMER, DIRK (DE)；貝克

李傑斯 BEKE, LIJS (BE)；布克斯 安 BOECKX, AN (BE)；狄爾斯 加斯頓

DIELS, GASTON STANISLAS MARCELLA (BE)；吉利森 羅納多斯 GILISSEN,

RONALDUS ARNODUS HENDRIKA JOSEPH (NL)；羅森 愛德華 LAWSON,

EDWARD CHARLES (US)；潘德 凡內特 PANDE, VINEET (NL)；派若德 馬庫

斯 PARADE, MARCUS CORNELIS BERNARDUS CATHARINA (NL)；斯格本斯

溫 SCHEPENS, WIM BERT GRIET (BE)；圖靈 喬納斯 THURING, JOHANNES

WILHELMUS JOHN F. (NL)；維勒伊 馬塞爾 VIELLEVOYE, MARCEL (NL)；

孫 維梅 SUN, WEIMEI (US)；米爾保羅 利芬 MEERPOEL, LIEVEN (BE)

(74)代理人：何愛文；王仁君

(56)參考文獻：

TW 200304380

審查人員：謝敏哲

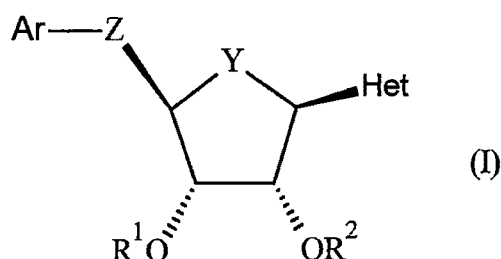
申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 394 頁

(54)名稱

使用作為 PRMT5 抑制劑之新穎經 6-6 雙環芳香環取代之核苷類似物

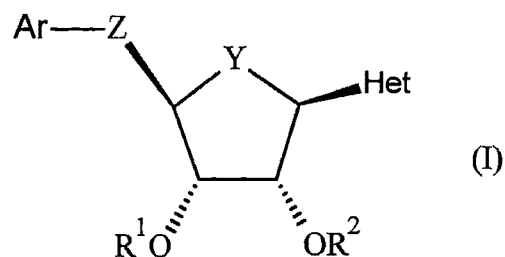
(57)摘要

本發明涉及具有式(I)之、新穎 6-6 二環芳環取代之核苷類似物



其中變數具有在申請專利範圍中所定義的含義。根據本發明的化合物作為 PRMT5 抑制劑係有用的。本發明進一步涉及包括所述化合物作為活性成分的醫藥組成物，連同所述化合物作為藥劑之用途。

The present invention relates novel 6-6 bicyclic aromatic ring substituted nucleoside analogues of Formula (I)



wherein the variables have the meaning defined in the claims. The compounds according to the present invention are useful as PRMT5 inhibitors. The invention further relates to pharmaceutical compositions comprising said compounds as an active ingredient as well as the use of said compounds as a medicament.

發明摘要

※ 申請案號：112102610(由110127686分割)

※ 申請日：105年8月24日

※IPC 分類：

C07D 487/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07H 19/14 (2006.01)
C07H 19/23 (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

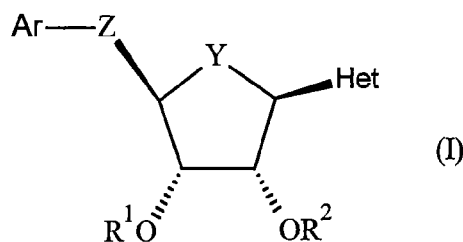
【發明名稱】(中文/英文)

使用作為PRMT5抑制劑之新穎經6-6雙環芳香環取代之核苷類似物

NOVEL 6-6 BICYCLIC AROMATIC RING SUBSTITUTED NUCLEOSIDE
ANALOGUES FOR USE AS PRMT5 INHIBITORS

【中文】

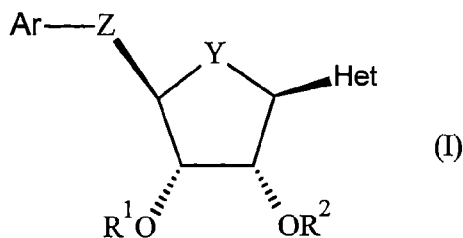
本發明涉及具有式 (I) 之、新穎6-6二環芳環取代之核苷類似物



其中變數具有在申請專利範圍中所定義的含義。根據本發明的化合物作為PRMT5抑制劑係有用的。本發明進一步涉及包括所述化合物作為活性成分的醫藥組成物，連同所述化合物作為藥劑之用途。

【英文】

The present invention relates novel 6-6 bicyclic aromatic ring substituted nucleoside analogues of Formula (I)



wherein the variables have the meaning defined in the claims. The compounds according to the present invention are useful as PRMT5 inhibitors. The invention further relates to pharmaceutical compositions comprising said compounds as an active ingredient as well as the use of said compounds as a medicament.

【代表圖】

【本案指定代表圖】： 無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有式時，請揭示最能顯示發明特徵的式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

使用作為PRMT5抑制劑之新穎經6-6雙環芳香環取代之核苷類似物

NOVEL 6-6 BICYCLIC AROMATIC RING SUBSTITUTED NUCLEOSIDE
ANALOGUES FOR USE AS PRMT5 INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明涉及作為PRMT5抑制劑有用的、新穎6-6二環芳環取代之核苷類似物。本發明進一步涉及包括所述化合物作為活性成分的醫藥組成物，連同所述化合物作為藥劑之用途。

【先前技術】

【0002】 PRMT5，也被描述為Hsl7、Jbp1、Skb1、Capsuleen或Dart5，係負責精胺酸的單二甲基化作用和對稱二甲基化作用的主要甲基轉移酶之一。組蛋白和非組蛋白上的翻譯後精胺酸甲基化對於各種各樣的生物進程似乎是至關重要的，比如基因組組織、轉錄、分化、剪接體功能、信號傳導和細胞週期進程的調控、幹細胞和T細胞命運 [斯托帕N. (Stopa, N.) 等人，細胞和分子生物科學 (Cell Mol Life Sci)，2015. **72**(11): p. 2041-59] [蓋根，V. (Geoghegan, V.) 等人：自然通訊 (Nat Commun)，2015. **6**: 第6758頁]。多細胞動物的PMRT5與甲基小體 (methylosome) 蛋白50 (MEP50，也稱為Wdr77)、雄性激素受體輔活化子p44和Valois形成功能複合體。升高的PRMT5-MEP50蛋白質水平和細胞質累積二者均與癌症腫瘤發生有關，並在最近才與糟糕的臨床結果相關聯 [希洛 K. (Shilo, K.) 等人，診斷病理學 (Diagn Pathol)，2013. **8**: p. 201]。除綜合性酶學研究之外，解決

PRMT5-MEP50複合體的催化作用和支架作用二者的細胞拯救實驗證實了蛋白質水平、分佈和酶的功能之間的致癌聯繫 [古Z. (Gu, Z.) 等人, 生物化學雜誌(*Biochem J*), 2012. **446**(2): p. 235-41] [迪洛倫佐 A.(Di Lorenzo, A.) 等人, FEBS 通訊 (FEBS Lett) , 2011. **585**(13): p. 2024-31] [陳-佩內布裡, E. (Chan-Penebre, E.) 等人, 自然化學生物學 (Nat Chem Biol) , 2015. **11**(6): p. 432-7]。該關聯讓PRMT5成為了針對癌症和其他疾病的一種主要的小分子藥物靶標 [斯托帕N. (Stopa, N.) 等人, 細胞和分子生物科學 (Cell Mol Life Sci) , 2015. **72**(11): p. 2041-59]。

【0003】 PRMT5係II型PRMT亞家族的成員,該亞家族使用S-腺苷甲硫胺酸 (SAM) 在組蛋白和非組蛋白底物上產生對稱二甲基化的精胺酸、和S-腺苷高半胱胺酸 (SAH)。人類異-八聚合體複合體(PRMT5)₄(MEP50)₄與SAH和一種組蛋白H4肽底物共結晶化的晶體結構展示了甲基化和底物識別的機制 [安托賽S. (Antonyamy, S.) 等人, 美國國家科學院院刊 (Proc Natl Acad Sci U S A) , 2012. **109**(44): p. 17960-5]。PRMT5活性的調節藉由大量不同的結合配偶體、翻譯後修飾交互作用、miRNA和亞細胞分佈而發生。

【0004】 組蛋白H2A和H4的Arg3上的甲基化與組蛋白H3的Arg8上的甲基化針對基因轉錄物的特異性遏制調節染色質組織,基因轉錄物的特異性遏制與分化、轉化、細胞週期進程和腫瘤抑制相關 [卡漢斯V. (Karkhanis, V.) 等人, 生物化學趨勢 (Trends Biochem Sci) , 2011. **36**(12): p. 633-41]。此外, PRMT5-介導的組蛋白H4的在Arg3上的甲基化可能會募集DNA-甲基轉移酶DNMT3A來與組蛋白偶聯和DNA甲基化,以期基因的長期沈默 [趙Q. (Zhao, Q.) 等人, 自然結構與分子生物學 (Nat Struct Mol Biol) , 2009. **16**(3): p. 304-11]。

【0005】 非組蛋白的甲基化能夠發生在細胞質中或細胞核中,這取

決於PRMT5的細胞定位。Sm蛋白質D1和D3的甲基化係細胞核剪接體的組裝要求的，發生在細胞質中，作為含有“甲基小體”的PRMT5的一部分 [弗裡森W.J.(Friesen, W.J.)等人，分子細胞生物學(Mol Cell Biol)，2001. **21**(24): p. 8289-300]。PRMT5與剪接相關的進一步證據已經由小鼠神經幹細胞中的條件性PRMT5敲除(knockout)提供。缺乏PRMT5的細胞顯示出內含子的選擇性滯留和外顯子的跳躍(具有弱5'供體位點)[本茲M. (Bezzi, M.)等人，基因與發育(Genes Dev)，2013. **27**(17): p. 1903-16]。

【0006】除了在剪接中起到的作用以外，PRMT5還藉由主要信號結節的直接甲基化影響著與細胞命運和穩態相關的主要途徑，該等信號結節係，如p53 [揚森M. (Jansson, M.)等人，自然細胞生物學(Nat Cell Biol)，2008. **10**(12): p. 1431-9]、EGFR [徐J.M. (Hsu, J.M.)等人，自然細胞生物學(Nat Cell Biol)，2011. **13**(2): p. 174-81]、CRAF [安德魯皮特 P. (Andreu-Perez, P.)等人，科學信號(Sci Signal)，2011. **4**(190): p. ra58]、PI3K/AKT [魏T.Y. (Wei, T.Y.)等人，細胞信號(Cell Signal)，2014. **26**(12): p. 2940-50]、NFκB [魏H. (Wei, H.)等人，美國國家科學院院刊(Proc Natl Acad Sci U S A)，2013. **110**(33): p. 13516-21]。

【0007】因為PRMT5係主要的sym-Arg甲基轉移酶之一，並與眾多的細胞進程相關，增加的蛋白質表現似乎是其致腫瘤性的重要因素。有趣的是，PRMT5在套細胞淋巴瘤(MCL)中的翻譯似乎受到miRNA的調節。儘管MCL細胞比正常的B淋巴球展示出更少的mRNA和更緩慢的PRMT5轉錄率，但是H3R8和H4R3的PRMT5水平和甲基化明顯增加了 [帕爾 S. (Pal, S.)等人，EMBO J，2007. **26**(15): p. 3558-69]。與PRMT5的3'UTR區結合的miRNA的再表現降低了PRMT5的蛋白水平 [王L. (Wang, L.)等人，分子細胞生物學(Mol Cell Biol)，2008. **28**(20): p. 6262-77]。出人意料的是，prmt5反義RNA在人體prmt5基因中被發現，這一發現支持特異性翻譯調節

的假設，而不是高mRNA表現水平 [斯托帕N. (Stopa, N.) 等人，細胞和分子生物科學 (Cell Mol Life Sci) ，2015. **72**(11): p. 2041-59]。

【0008】 儘管PRMT5被看做為臨床相關的靶標，但是到目前為止只有非常少的選擇性PRMT5抑制劑已經被公開。就在不久前，新穎的、在多個MCL異種移植模型中有抗腫瘤活性的亞-納莫耳級強效PRMT5抑制劑 (EPZ015666) 被描述為適用於進一步驗證PRMT5在癌症中的生活史和作用的首個化學探針 [陳-佩內布裡，E. (Chan-Penebre, E.) 等人，自然化學生物學 (Nat Chem Biol) ，2015. **11**(6)：第432-7頁]。

【0009】 關於PRMT5特異性小分子抑制劑的進一步研究或許會為癌症帶來新的化學療法。

【0010】 WO 2014100695A1揭露了用於抑制PRMT5活性的化合物，還描述了使用該等化合物來治療PRMT5-介導的病症之方法。

【0011】 WO 2014100730A1揭露了含有二氫或四氫異喹啉的PRMT5抑制劑及其用途。

【0012】 德文科塔，K. (Devkota, K.) 等人，ACS醫學與化學通訊 (ACS Med Chem Lett) ，2014. **5**：第293-297頁，描述了天然產物西奈芬淨的一系列類似物的合成和該等類似物抑制EHMT1和EHMT2的能力。

【0013】 WO 2003070739揭露了A1腺苷受體的部分性和完全性激動劑、該等激動劑的製備以及治療用途。

【0014】 WO 2012082436揭露了作為組蛋白甲基轉移酶的調節劑之化合物和組成物，以及用於治療受組蛋白甲基轉移酶活性的調節影響的疾病之化合物和組成物。

【0015】 WO 2014100719揭露了PRMT5抑制劑及其用途。

【0016】 WO 03074083揭露了選擇性殺死甲硫腺苷磷酸化酶缺乏的細胞的聯合療法。MTA的類似物在此作為抗毒性的藥劑來描述。

【0017】 龔，P.-P. (Kung, P.-P.) 等人，生物有機化學與醫藥化學通訊 (Bioorg Med Chem Lett)，2005. **15**：第2829-2833頁，描述了新穎的人5'-去氧-5'-甲硫腺苷磷酸化酶 (MTAP) 底物的設計、合成和生物學評價。

【0018】 WO 2012075500揭露了組蛋白甲基轉移酶之7-去氮嘌呤調節劑。

【0019】 WO 2014035140揭露了用於調節組蛋白甲基轉移酶活性的化合物和組成物。

【0020】 WO 2015200680描述了PRMT5抑制劑及其用途。

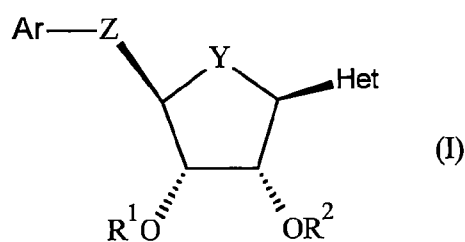
【0021】 因此，對新穎的PRMT5抑制劑存在強烈需求，由此開闢用於癌症，例如像套細胞淋巴瘤的治療或預防的新途徑。因此本發明的目的是提供此類化合物。

【0022】 與先前技術中揭露的化合物相比，本發明的化合物結構不同，並且可以具有改進的特性，例如像改進的效力，或改進藥物動力學(PK)和口服生物可用度。

【發明內容】

【0023】 已經發現本發明的化合物作為PRMT5抑制劑係有用的。根據本發明的化合物及其組成物可以用於治療或預防、尤其用於治療如下疾病，例如血液紊亂、代謝失調、自體免疫疾病、癌症、炎症疾病、心血管疾病、神經退行性疾病、胰腺炎、多器官衰竭、腎病、血小板凝集、精子運動、移植排斥、移植物排斥、肺損傷等。

【0024】 本發明涉及新穎的、具有式 (I) 之化合物：



其中

R^1 代表氫或-C(=O)-C₁₋₄烷基；

R^2 代表氫或-C(=O)-C₁₋₄烷基；

Y代表-O-、-CH₂-或-CF₂-；

Z代表-CH₂-、-X-CR^{5a}R^{5b}-、-CR^{5c}=CR^{5d}-、-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-、或-C≡C-；

並且當Y代表-CH₂-或-CF₂-時，則Z還可以代表-O-或-CR^{5a}R^{5b}-X-；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 和 R^{5h} 各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

X代表-O-、-S-或-NR¹¹-；

R^{11} 代表氫、C₁₋₄烷基、或被一個取代基取代的C₁₋₄烷基，該取代基選自下組，該組由-OH、-O-C₁₋₄烷基、 R^{12} 、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、和-N(C₁₋₄烷基)₂組成；

R^{12} 代表4、5、6或7員雜環，該雜環含有一個氮原子和視情況一個氧原子；所述4、5、6或7員雜環藉由環氮原子附接至該分子的剩餘部分；

Ar代表10員二環芳環系統，該系統由兩個稠合的6員環組成，其中視情況1或2個環碳原子被氮原子取代；其條件係當氮原子取代這兩個稠合的碳原子中的一個時，羰基存在於所述二環芳環系統中；

Ar視情況被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NHR^{10d}、-NR^{10c}R^{10d}、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(=O)-O-C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、-O-C₃₋₆環烷基、-NH-C₃₋₆環烷基、-N(C₃₋₆環烷基)₂、C₂₋₆烯基、被一個C₁₋₄烷氧基取代的C₁₋₄烷基、和視情況被一個-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基；

R^{10a} 和 R^{10b} 各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

R^{10c} 和 R^{10d} 各自獨立地代表C₃₋₆環烷基； R^{13} ； R^{14} ；被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代的C₃₋₆環烷基，該組由鹵素、-OH和

-O-C₁₋₄烷基組成；被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由鹵素、-OH和-O-C₁₋₄烷基組成；或者被選自下組的一個取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由C₃₋₆環烷基、R¹³和R¹⁴組成；

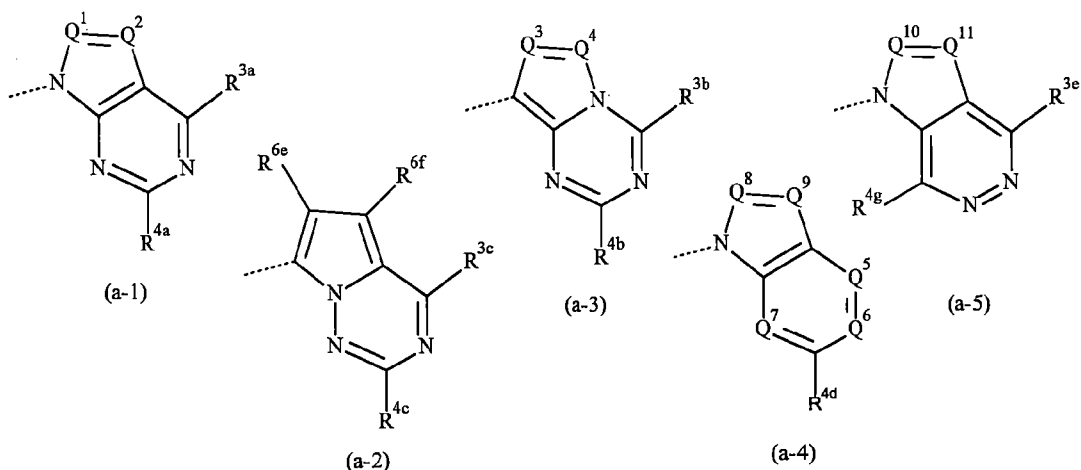
R¹³代表4至7員單環芳環，該單環芳環含有一個、兩個或三個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自O、S、S(=O)_p和N；或者代表6至11員二環稠合的芳環，該芳環含有一個、兩個或三個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自O、S、S(=O)_p和N；

所述4至7員單環芳環或6至11員二環稠合的芳環視情況被一個或兩個取代基取代，該等取代基選自下組，該組由C₁₋₄烷基組成；

p代表1或2；

R¹⁴代表視情況被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代的苯基，該組由鹵素組成；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-4) 和 (a-5) 組成：



R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}和R^{3e}各自獨立地代表氫、鹵素、-NR^{7a}R^{7b}、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₃₋₆環烷基、-OH、或-O-C₁₋₄烷基；

R^{7a}代表氫；

R^{7b}代表氫、C₃₋₆環烷基、或C₁₋₄烷基；

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 和 R^{4g} 各地獨立地代表氫、鹵素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、或 C_{1-4} 烷基；

R^{8a} 和 R^{8b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

Q^1 代表N或 CR^{6a} ；

Q^2 代表N或 CR^{6b} ；

Q^3 代表N或 CR^{6c} ；

Q^4 代表N或 CR^{6d} ；

其條件係 Q^3 和 Q^4 中的最多一個代表N；

Q^8 代表N或 CR^{6g} ；

Q^9 代表N或 CR^{6h} ；

Q^{10} 代表N或 CR^{6i} ；

Q^{11} 代表N或 CR^{6j} ；

Q^5 代表 CR^{3d} ； Q^6 代表N；並且 Q^7 代表 CR^{4f} ；或者

Q^5 代表 CR^{3d} ； Q^6 代表 CR^{4e} ；並且 Q^7 代表N；或者

Q^5 代表N； Q^6 代表 CR^{4e} ；並且 Q^7 代表 CR^{4f} ；或者

Q^5 代表N； Q^6 代表 CR^{4e} ；並且 Q^7 代表N；或者

Q^5 代表N； Q^6 代表N；並且 Q^7 代表 CR^{4f} ；或者

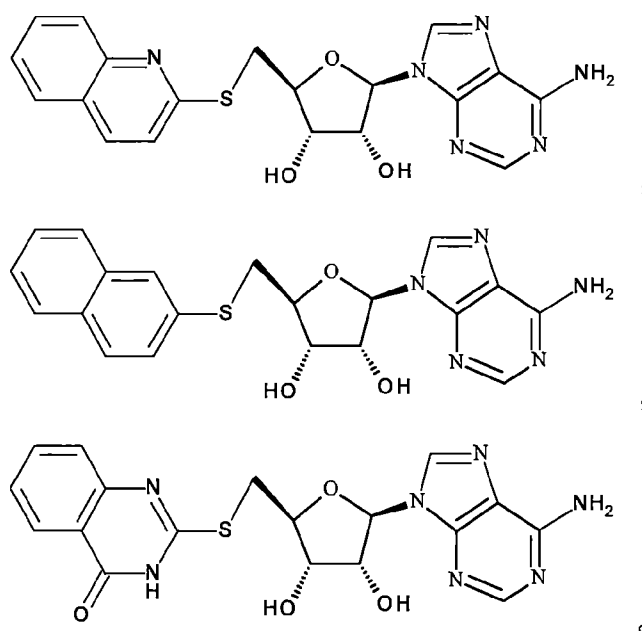
Q^5 代表N； Q^6 代表N；並且 Q^7 代表N；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} 、 R^{6i} 和 R^{6j} 各自獨立地代表氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、或者被一個、兩個或三個鹵素原子取代的 C_{1-4} 烷基；

R^{9a} 和 R^{9b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物；

其條件係以下化合物，及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物被排除在外：



【0025】 本發明還涉及用於製備本發明的化合物和包括它們的醫藥組成物之方法。

【0026】 發現本發明的化合物自身可以抑制PRMT5，或者可以經受代謝成為一種在體內（更）有活性的形式（前藥），並且因此可以用於治療或預防、尤其用於治療如下疾病，例如血液紊亂、代謝失調、自體免疫疾病、癌症、炎症疾病、心血管疾病、神經退行性疾病、胰腺炎、多器官衰竭、腎病、血小板凝集、精子運動、移植排斥、移植物排斥、肺損傷等。

【0027】 鑒於上述的具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物的藥理學，由此斷定該等化合物可以適合用作藥劑。

【0028】 具體地說，具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物可以適合用於治療或預防、尤其用於治療上下文中所提及的任何一種疾病或病狀，特別是癌症。

【0029】 本發明還涉及具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物用於生產抑制 PRMT5的藥劑之用途，該藥劑用於治療或預防、尤其用於治療上下文所述的任何一種疾病或病狀，特別是癌症。

【0030】 現在將進一步描述本發明。在下面的段落中，更加詳細地

定義本發明的不同方面。除非明確地表示相反，否則如此定義的每個方面可以與任一或多個其他方面結合。具體而言，表示為較佳的或有利的任何特徵可以與表示為較佳的或有利的任一或多個其他特徵相結合。

【實施方式】

【0031】 當描述本發明的化合物時，除非上下文以另外的方式規定，使用的術語旨在依據以下定義而被理解。

【0032】 當任一變數在任一組分或在任一式（比如，式 (I)）中出現一次以上時，其在每次出現時的定義與其在其他每次出現時的定義無關。

【0033】 每當術語“取代”用於本發明時，除非另外指明或上下文中係明確的，它意為指明在使用“取代”的表述中指示的原子或基團上的一個或多個氫（特別是從1至3個氫、較佳的是1或2個氫、更較佳的是1個氫）被來自所指示組的選擇項替代，其條件係正常的化合價未被超過，並且該取代導致了化學穩定的化合物（即足夠穩健以承受從反應混合物分離至一個有用程度的純度並且足夠穩健以承受治療劑配製的化合物）。

【0034】 當一個部分上存在兩個或更多個取代基時，除非另外指明或上下文中係明確的，該等取代基可以取代相同原子上的氫，或者該等取代基可以取代在該部分不同原子上的氫原子。

【0035】 如在此所用的首碼“C_{x-y}”（其中x和y係整數）係指一個給定基團中碳原子的數目。因此，C₁₋₄烷基含有從1到4個碳原子，C₁₋₃烷基含有從1到3個碳原子，等等。

【0036】 除非另外指明或上下文中係明確的，作為基團或基團的一部分的術語“鹵素”對於氟、氯、溴、碘係通用的。

【0037】 作為基團或基團的一部分的術語“C₁₋₄烷基”係指具有式C_nH_{2n+1}的烴基，其中n係在1到4範圍內的數字。C₁₋₄烷基包括從1至4個碳原子，較佳的是從1至3個碳原子，更較佳的是1至2個碳原子。C₁₋₄烷基基團可

以係線性的或支鏈的，並且可以如在此指示的被取代。當在此在碳原子後面使用下標時，下標係指命名的基團可以包含的碳原子的數目。 C_{1-4} 烷基包括具有1與4個之間的碳原子的所有的線性的或支鏈的烷基，並且因此包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、2-甲基-乙基、丁基及其異構物（例如正丁基、異丁基以及三級丁基）以及類似物。

【0038】 技術人員將認識到作為基團或基團的一部分的術語 ' C_{1-4} 烷氧基' 或 ' C_{1-4} 烷基氧基' 指具有式-OR^c的基團，其中R^c係 C_{1-4} 烷基。適合的 C_{1-4} 烷基氧基的非限制性實例包括甲基氧基（也稱為甲氧基）、乙基氧基（也稱為乙氧基）、丙基氧基、異丙基氧基、丁基氧基、異丁基氧基、二級丁基氧基以及三級丁基氧基。

【0039】 如在此作為基團或基團的一部分使用的術語 " C_{2-4} 烯基" 代表含有從2到4個碳原子並且含有碳-碳雙鍵的直鏈或支鏈烴基，諸如但不限於：乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-丙烯-2-基、等。

【0040】 如在此作為基團或基團的一部分使用的術語 " C_{2-6} 烯基" 代表含有從2到6個碳原子並且含有碳-碳雙鍵的直鏈或支鏈烴基，諸如但不限於：乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、1-丙烯-2-基、己烯基、等。

【0041】 如在此用作基團或基團的一部分的術語 ' C_{3-6} 環烷基' 代表具有從3到6個碳原子的環狀飽和烴基，如環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【0042】 在Z為-X-CR^{5a}R^{5b}-的情況下，這意味著X被附接至Ar上。

【0043】 在Z為-CR^{5c}=CR^{5d}-的情況下，這意味著具有R^{5c}取代基的碳原子被附接至Ar上。

【0044】 在Z為-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-的情況下，這意味著具有R^{5e}和R^{5g}取代基的碳原子被附接至Ar上。

【0045】 在Z為-CR^{5a}R^{5b}-X-的情況下，這意味著具有R^{5a}和R^{5b}取代基

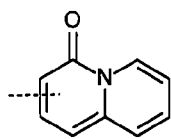
的碳原子被附接至Ar上。

【0046】 技術人員將認識到藉由環氮原子附接至該分子的剩餘部分的4、5、6或7員雜環（見R¹²的定義），具體地是飽和環。R¹²的非限制性實例係1-哌啶基、1-吡咯啶基、1-咪啉基、1-氮雜環丁烷基以及類似物。

【0047】 技術人員將清楚的是，除非另外指明或上下文中係明確的，含有一個、兩個或三個雜原子的4至7員單環芳環（見R¹³的定義）（非限制性實例係吡咯基、吡啶基、呋喃基等）上的取代基可以取代環碳原子上的任一氫，或在可能的情況下取代環氮原子上的任一氫（在此情況下，環氮原子上的氫可以被取代基取代）。技術人員將清楚的是，這同樣適用於含有一個、兩個或三個雜原子的6至11員二環稠合的芳環（見R¹³的定義）（非限制性實例係吡啶基、喹啉基等）。

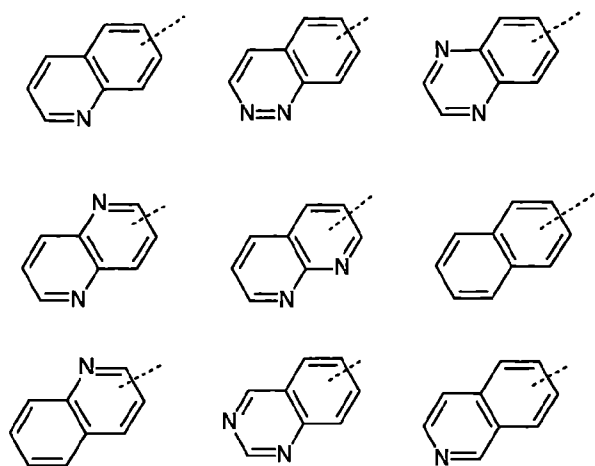
【0048】 含有一個、兩個或三個雜原子的4至7員單環芳環（見R¹³的定義）適當時可以藉由任何可用的環碳或氮原子附接至具有式 (I) 之分子的剩餘部分，除非另有描述。技術人員將清楚的是，這同樣適用於含有一個、兩個或三個雜原子的6至11員二環稠合的芳環（見R¹³的定義）。

【0049】 在氮原子取代了Ar基團中的兩個稠合的碳原子中的一個的情況下，羰基存在於所述二環芳環系統中，如以下結構圖解說明的：



其根據任一實施方式視情況被取代。很明顯，本實例是非限制性的。

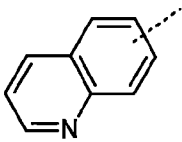
【0050】 下面展示的是Ar基團的其他非限制性實例，該Ar基團係由兩個稠合的6員環組成的10員二環芳環系統，其中視情況1或2個環碳原子被氮原子取代：

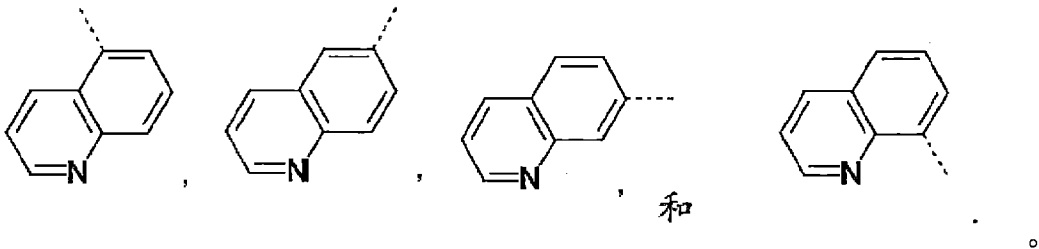


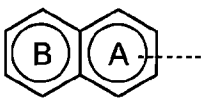
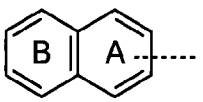
其各自根據任一實施方式視情況被取代。

【0051】 熟習該項技術者將理解，該10員Ar基團（該10員二環芳環系統由兩個稠合的6員環組成，其中視情況1或2個環碳原子被氮原子取代）的10員係10個碳原子、9個碳原子和1個氮原子、或8個碳原子和2個氮原子。Ar根據任一實施方式視情況被取代。

【0052】 每當取代基由化學結構表示時，“---”代表連接到式 (I) 分子的剩餘部分的鍵。從取代基畫向環系統的線指示該鍵可以附接至任何適合的環原子。

【0053】 例如， 涵蓋下列環系統中的任一個：



【0054】  係  的一個可替代性代表。

【0055】 如在此所用，術語“受試者”係指係或已經係治療、觀察或實驗的物件的動物，較佳的是哺乳動物（例如貓、狗、靈長類動物或人

類)，更較佳的是人類。

【0056】 如在此所用，術語“治療有效量”意指活性化合物或藥物試劑的引發組織系統（動物或人類）的生物或醫藥應答的量，該生物或醫藥應答正為研究者、獸醫、醫藥醫生或其他臨床醫生所尋求，包括所治療的疾病或障礙的症狀的減輕或逆轉。

【0057】 術語“組成物”旨在涵蓋包含規定量的規定成分的產品，以及任何直接或間接由規定量的規定成分的組合產生的產品。

【0058】 如在此所用，術語“治療”旨在係指可能減緩、中斷、遏制或阻止疾病的進展的所有過程，但未必指示所有症狀都全部消除。

【0059】 如在此所用，術語“本發明的化合物”意在包括具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0060】 一些具有式 (I) 之化合物也可以按其互變異構形式存在。術語“互變異構物”或“互變異構形式”指的是具有不同能量的結構異構物，該等異構物可經由低能量勢壘相互轉換。例如，質子互變異構物（也稱作質子移變互變異構物）包括經由質子移變產生的相互轉換，諸如酮-烯醇和亞胺-烯胺異構化。價鍵互變異構物包括由一些成鍵電子的重組產生的相互轉換。儘管在以上式 (I) 中未明確指示，但是此類形式在它們可以存在的情況下旨在包括在本發明的範圍內。

【0061】 如在此所用，任何具有僅僅顯示為實線並且不顯示為實楔形鍵或虛楔形鍵的鍵的化學式，或者另外表示為圍繞一個或多個原子具有特殊組態（例如 *R*, *S*）的式，考慮每種可能的立體異構物，或者兩種或更多種立體異構物的混合物。在此示出的該等結構中，在任何具體的手性原子的立體化學都未指明的情況下，那麼所有的立體異構物都被認為係本發明的化合物並且包括在本發明的化合物中，或者作為一種純立體異構物或者作為兩種或更多種立體異構物的混合物。

【0062】 在上下文中，術語“具有式 (I) 之化合物”意為包括其立體異構物和其互變異構形式。然而，如前面的段落所述，在立體化學藉由顯示為實楔形鍵或虛楔形鍵的鍵，或者另外表示為具有特殊組態（例如R，S）的鍵被指明的情況下，那麼該立體異構物係所指明和定義的。很明顯，這也適用於具有式 (I) 之子組。

【0063】 由此得出，可能的情況下，單一化合物可以按立體異構和互變異構形式存在。

【0064】 在上文或下文中，術語“立體異構物”、“立體異構形式”或“立體化學異構形式”可互換使用。

【0065】 鏡像異構物係彼此不可重疊鏡像的立體異構物。鏡像異構物對的1:1混合物係外消旋體或外消旋混合物。

【0066】 阻轉異構物(atropisomer) (或阻轉異構物(atropoisomer)) 係具有特定空間組態的立體異構物，該特定空間組態由大位阻所致的圍繞單鍵受限制的旋轉所產生。式 (I) 化合物的所有阻轉異構形式意欲包括在本發明的範圍內。

【0067】 非鏡像物（或非鏡像異構物）為非鏡像物的立體異構物，即它們不以鏡像形式相關。如果化合物含有雙鍵，那麼取代基可以呈E或Z組態。在二價環（部分）飽和基團上的取代基可以具有順式-（cis-）或反式-（trans-）組態，例如，如果化合物包含雙取代的環烷基，則取代基可以處於順式或反式組態。因此，本發明包括鏡像異構物、阻轉異構物、非鏡像異構物、外消旋體、E異構物、Z異構物、順式異構物、反式異構物以及其混合物，只要化學上可能即可。

【0068】 所有那些術語（即鏡像異構物、阻轉異構物、非鏡像異構物、外消旋體、E異構物、Z異構物、順式異構物、反式異構物以及其混合物）的含義為熟練的人員所已知。

【0069】 絕對組態係根據卡恩 - 英戈爾德 - 普雷洛格 (Cahn-Ingold-Prelog) 系統指定的。不對稱原子處的組態由R或S規定。絕對組態未知的已拆分的立體異構物可以根據它們旋轉平面偏振光的方向而由 (+) 或 (-) 指定。例如，絕對組態未知的已拆分的鏡像異構物可以根據它們旋轉平面偏振光的方向而由 (+) 或 (-) 指定。

【0070】 當鑒別特定立體異構物時，這意指所述立體異構物基本上不含其他立體異構物，即與少於50%、較佳的是少於20%、更較佳的是少於10%、甚至更較佳的是少於5%、特別是少於2%並且最較佳的是少於1%的其他立體異構物相關。因此，當具有式 (I) 之化合物例如被規定為 (R) 時，這意指該化合物基本上不含 (S) 異構物；當具有式 (I) 之化合物例如被規定為E時，這意指該化合物基本上不含Z異構物；當具有式 (I) 之化合物例如被規定為順式時，這意指該化合物基本上不含反式異構物。

【0071】 為了治療用途，具有式 (I) 之化合物的鹽及其溶劑合物係其中的平衡離子係藥學上可接受的那些。然而，藥學上不可接受的酸和鹼的鹽也可以發現例如在藥學上可接受的化合物的製備或純化中的用途。所有的鹽，不論係藥學上可接受的還係不可接受的，均被包括在本發明的範圍內。

【0072】 藥學上可接受的鹽包括酸加成鹽和鹼加成鹽。可以藉由常規手段，例如藉由使游離酸或游離鹼形式與一個或多個當量的適當的酸或鹼、視情況在溶劑中或在其中該鹽不可溶的介質中進行反應，接著使用標準技術（例如，在真空中，藉由冷凍乾燥或藉由過濾）去除所述溶劑或所述介質來形成此類鹽。還可以藉由將處於鹽形式的本發明的化合物的相對離子與另相對離子進行交換，例如使用適合的離子交換樹脂，來製備多種鹽。

【0073】 如在上文或下文提及的藥學上可接受的加成鹽意在包括具

有式 (I) 之化合物及其溶劑合物能夠形成的有治療活性的無毒的酸加成鹽和鹼加成鹽形式。

【0074】 適當的酸包括例如，無機酸，如氫鹵酸（例如鹽酸或氫溴酸）、硫酸、硝酸、磷酸以及類似酸；或有機酸，例如像乙酸、丙酸、羥基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸（即乙二酸）、丙二酸、琥珀酸（即丁二酸）、馬來酸、富馬酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、環己胺基磺酸、水楊酸、對胺基水楊酸、雙羥萘酸以及類似酸。相反地，可以藉由用適當的鹼處理將所述鹽形式轉化為游離鹼形式。

【0075】 還可以藉由用適當的有機和無機鹼處理將包含酸性質子的具有式 (I) 之化合物及其溶劑合物轉化為它們的無毒金屬或胺加成鹽形式。

【0076】 適當的鹼鹽形式包括，例如銨鹽、鹼金屬及鹼土金屬鹽，例如鋰、鈉、鉀、鎂、鈣鹽及類似物，以下有機鹼的鹽類：例如一級、二級及三級脂肪族與芳香族胺類例如甲胺、乙胺、丙胺、異丙胺、四種丁胺異構物、二甲胺、二乙胺、二乙醇胺、二丙胺、二異丙胺、二正丁胺、吡咯啉、哌啶、咪啉、三甲胺、三乙胺、三丙胺、奎寧環、吡啶、喹啉及異喹啉；苺星青黴素（benzathine）、*N*-甲基-*D*-葡萄糖胺、海巴胺鹽（hydrabamine salt）、及以下胺基酸的鹽類：例如像精胺酸、賴胺酸等。相反地，該鹽形式可以藉由用酸處理而轉化成游離酸形式。

【0077】 出於本發明的目的，前藥也包括在本發明的範圍內。

【0078】 本發明的相關化合物的術語“前藥”包括任何化合物，其在口服或腸胃外給藥（尤其是口服）後，在體內被代謝以形成實驗上-可檢測的量的化合物，並且係在預定的時間（例如在6和24小時之間的給藥間隔（即每天一次至四次））之內。為了避免疑問，術語“腸胃外”給藥包括

除了口服給藥外所有的給藥形式，具體為靜脈內（IV）、肌內（IM）、和皮下（SC）注射。

【0079】 前藥可以按以下的方式藉由修飾存在於該化合物上的官能團來製備，該方式使得當向哺乳動物受試者給予此類前藥時，該等修飾在體內被切割。典型地，藉由合成具有前藥取代基的母體化合物來完成該等修飾。通常，前藥包括本發明的化合物，其中在本發明的化合物中的羥基、胺基、巰基、羧基或羰基基團被結合到在體內可以被切割的任何基團上以分別再生出游離的羥基、胺基、巰基、羧基或羰基基團；具體而言，其中本發明的化合物的羥基基團被結合到在體內可以被切割的任何基團（例如， $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷基）上以再生出游離的羥基。就本發明而言，具體的前藥係具有式 (I) 之化合物或其子組，其中 R^1 和/或 R^2 代表 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷基。

【0080】 前藥的實例包括但不局限於，羥基官能團的酯和胺基甲酸酯、羧基官能團的酯基、N-醯基衍生物和N-曼尼希鹼。有關前藥的一般資訊可以例如在班德加德（Bundegaard, H.）“前藥的設計”第1-92頁，愛思唯爾（Elsevier），紐約-牛津（New York-Oxford）（1985）中找到。

【0081】 術語溶劑合物包括具有式 (I) 之化合物連同其藥學上可接受的加成鹽能夠形成的水合物以及溶劑加成形式。此類形式的實例係例如水合物、醇化物以及類似物。

【0082】 如在以下描述的方法中製備的本發明的化合物可以合成為鏡像異構物的混合物形式，特別是鏡像異構物的外消旋混合物，該等鏡像異構物可以根據本領域中已知的拆分程序相互分離。分離具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物的鏡像異構形式的方式涉及使用手性固定相的液相層析。所述純立體化學異構形式還可以衍生自適當起始材料的相對應的純立體化學異構形式，其條件係反應立體特異性地進行。較佳的是，如果特定立體異構物係所希望的，所述化合物將藉由製備

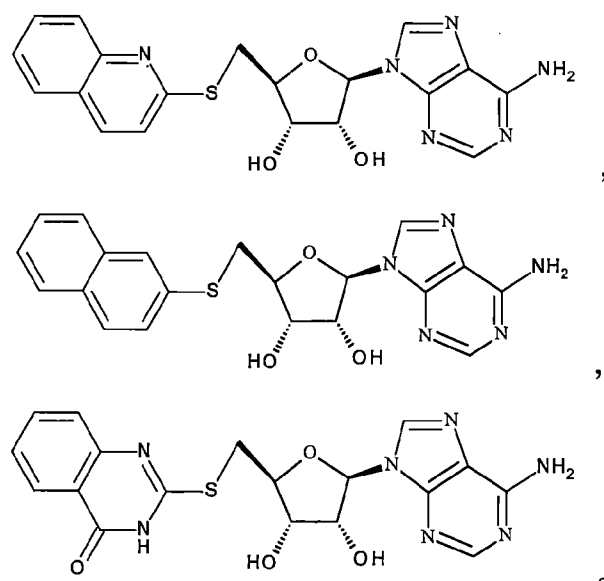
的立體定向方法合成。該等方法將有利地使用鏡像異構物純的起始材料。

【0083】 本發明還包括本發明的同位素標記的化合物，該等同位素標記的化合物與在此列舉的那些相同，但是事實上一個或多個原子由具有原子質量或質量數不同於自然中通常發現（或自然中發現的最多的那一個）的原子質量或質量數的原子所代替。

【0084】 在此所指定的任何具體的原子或元素的所有同位素和同位素混合物都被認為係在本發明的範圍之內，不論係天然存在的或係合成地產生的，具有天然豐度或呈同位素富集的形式。可以包含在本發明化合物中的示例性同位素包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素，諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 和 ^{82}Br 。較佳的是，放射性同位素選自下組： ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 和 ^{18}F 。更較佳的是，放射性同位素係 ^2H 。具體地說，氘化的化合物旨在包括在本發明的範圍內。

【0085】 本發明的某些同位素標記的化合物（例如，用 ^3H 和 ^{14}C 標記的那些）在化合物中係有用的並且用於底物組織分佈測定。氘化（ ^3H ）和碳-14（ ^{14}C ）同位素係有用的，因為它們使得製備和可檢測性變得容易。此外，用更重同位素（諸如氘）（即， ^2H ）取代可以提供由於更大的代謝穩定性而產生的某些治療優點（例如，增加的體內半衰期或降低的劑量需求）並且因此在一些環境下可以係較佳的。正電子發射同位素（諸如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 和 ^{18}F ）對於正電子發射斷層術（PET）研究係有用的以檢查底物受體的佔用率。

【0086】 在以下所有實施方式中，以下化合物以及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物被排除在外：



【0087】 在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R^1 代表氫或-C(=O)- C_{1-4} 烷基；

R^2 代表氫或-C(=O)- C_{1-4} 烷基；

Y代表-O-、-CH₂-或-CF₂-；

Z代表-CH₂-、-X-CR^{5a}R^{5b}-、-CR^{5c}=CR^{5d}-、-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-、或-C≡C-；

並且當Y代表-CH₂-或-CF₂-時，則Z還可以代表-O-或-CR^{5a}R^{5b}-X-；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 和 R^{5h} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

X代表-O-、-S-或-NR¹¹-；

R^{11} 代表氫或 C_{1-4} 烷基；

Ar代表由兩個稠合的六員環組成的10員二環芳環系統，其中視情況1或2個環碳原子被氮原子取代；其條件係當氮原子替代兩個稠合的碳原子中的一個時，羰基基團存在於所述的二環芳環系統中；

Ar視情況被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、-OH、-NH₂、-NH- C_{1-4} 烷基、-N(C_{1-4} 烷基)₂、-NHR^{10d}、-NR^{10c}R^{10d}、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH- C_{1-4} 烷基、-C(=O)- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、-C(=O)-O- C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、-O- C_{3-6} 環烷

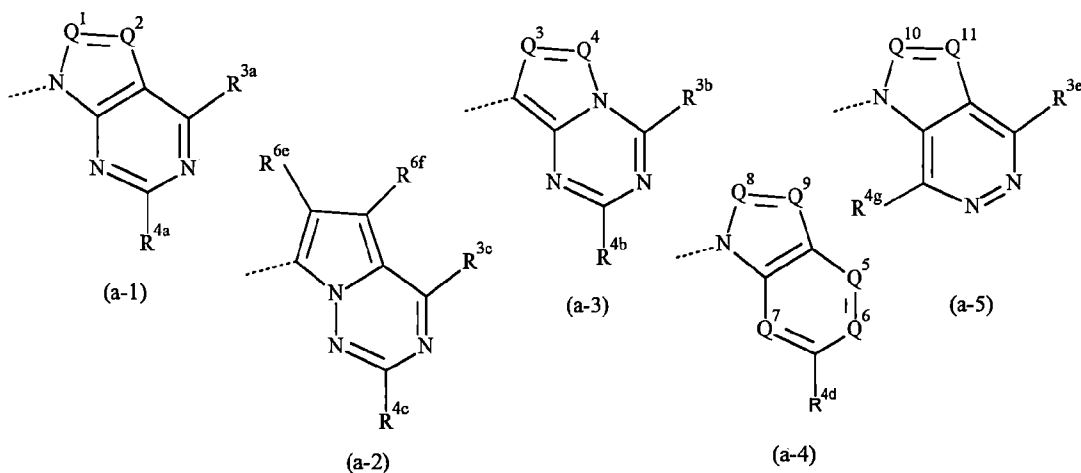
基、-NH-C₃₋₆環烷基、-N(C₃₋₆環烷基)₂、C₂₋₆烯基、被一個C₁₋₄烷氧基取代的C₁₋₄烷基、和視情況被一個-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基；

R^{10a}和R^{10b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

R^{10c}和R^{10d}各自獨立地代表C₃₋₆環烷基；R¹⁴；被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代的C₃₋₆環烷基，該組由鹵素、-OH和-O-C₁₋₄烷基組成；被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由鹵素、-OH和-O-C₁₋₄烷基組成；或者被選自下組的一個取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由C₃₋₆環烷基和R¹⁴組成；

R¹⁴代表視情況被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代的苯基，該組由鹵素組成；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-4) 和 (a-5) 組成：



R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}和R^{3e}各自獨立地代表氫、鹵素、-NR^{7a}R^{7b}、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₃₋₆環烷基、-OH、或-O-C₁₋₄烷基；

R^{7a}代表氫；

R^{7b}代表氫、C₃₋₆環烷基、或C₁₋₄烷基；

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R^{4e}、R^{4f}和R^{4g}各自獨立地代表氫、鹵素、-NR^{8a}R^{8b}、或C₁₋₄烷基；

R^{8a} 和 R^{8b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

Q^1 代表N或 CR^{6a} ；

Q^2 代表N或 CR^{6b} ；

Q^3 代表N或 CR^{6c} ；

Q^4 代表N或 CR^{6d} ；

其條件係 Q^3 和 Q^4 中的最多一個代表N；

Q^8 代表N或 CR^{6g} ；

Q^9 代表N或 CR^{6h} ；

Q^{10} 代表N或 CR^{6i} ；

Q^{11} 代表N或 CR^{6j} ；

Q^5 代表 CR^{3d} ； Q^6 代表N；並且 Q^7 代表 CR^{4f} ；或者

Q^5 代表 CR^{3d} ； Q^6 代表 CR^{4e} ；並且 Q^7 代表N；或者

Q^5 代表N； Q^6 代表 CR^{4e} ；並且 Q^7 代表 CR^{4f} ；或者

Q^5 代表N； Q^6 代表 CR^{4e} ；並且 Q^7 代表N；或者

Q^5 代表N； Q^6 代表N；並且 Q^7 代表 CR^{4f} ；或者

Q^5 代表N； Q^6 代表N；並且 Q^7 代表N；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} 、 R^{6i} 和 R^{6j} 各自獨立地代表氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、或者被一個、兩個或三個鹵素原子取代的 C_{1-4} 烷基；

R^{9a} 和 R^{9b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0088】 在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R^1 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

R^2 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

Y代表-O-、-CH₂-或-CF₂-；

Z代表-CH₂-、-X-CR^{5a}R^{5b}-、-CR^{5c}=CR^{5d}-、-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-、或-C≡C-；

並且當Y代表-CH₂-或-CF₂-時，則Z還可以代表-O-或-CR^{5a}R^{5b}-X-；

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、R^{5e}、R^{5f}、R^{5g}和R^{5h}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

X代表-O-、-S-或-NR¹¹-；

R¹¹代表氫、C₁₋₄烷基、或被一個取代基取代的C₁₋₄烷基，該取代基選自下組，該組由-OH、-O-C₁₋₄烷基、R¹²、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、和-N(C₁₋₄烷基)₂組成；

R¹²代表4、5、6或7員雜環，該雜環含有一個氮原子和視情況一個氧原子；所述4、5、6或7員雜環藉由環氮原子附接至該分子的剩餘部分；

Ar代表10員二環芳環系統，該系統由兩個稠合的6員環組成，其中視情況1或2個環碳原子被氮原子取代；其條件係當氮原子取代這兩個稠合的碳原子中的一個時，羰基存在於所述二環芳環系統中；

Ar視情況被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NHR^{10d}、-NR^{10c}R^{10d}、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(=O)-O-C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、-O-C₃₋₆環烷基、-NH-C₃₋₆環烷基、-N(C₃₋₆環烷基)₂、C₂₋₆烯基、被一個C₁₋₄烷氧基取代的C₁₋₄烷基、和視情況被一個-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基；

R^{10a}和R^{10b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

R^{10c}和R^{10d}各自獨立地代表C₃₋₆環烷基；R¹³；R¹⁴；被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代的C₃₋₆環烷基，該組由鹵素、-OH和-O-C₁₋₄烷基組成；被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由鹵素、-OH和-O-C₁₋₄烷基組成；或者被選自下組的一個取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由C₃₋₆環烷基、R¹³和R¹⁴組成；

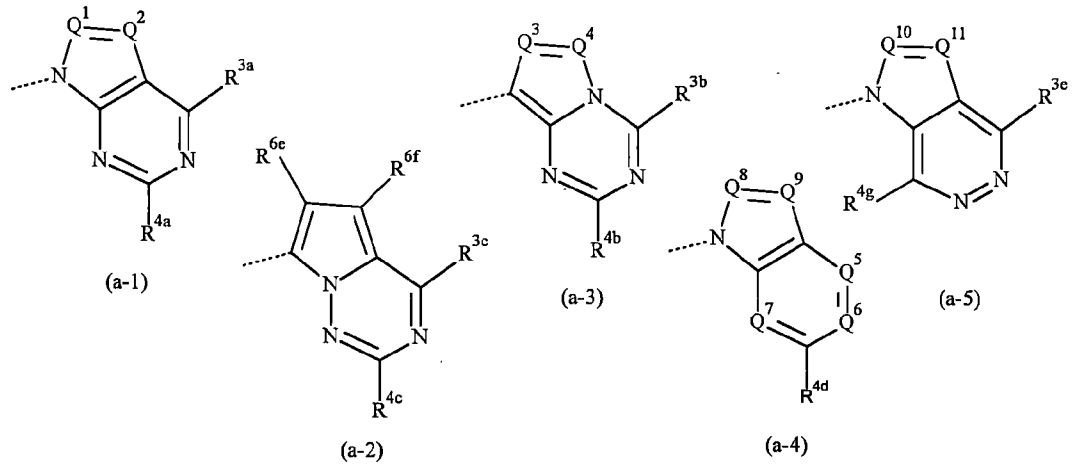
R^{13} 代表4至7員單環芳環，該單環芳環含有一個、兩個或三個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自O、S、 $S(=O)_p$ 和N；或者代表6至11員二環稠合的芳環，該芳環含有一個、兩個或三個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自O、S、 $S(=O)_p$ 和N；

所述4至7員單環芳環或6至11員二環稠合的芳環視情況被一個或兩個取代基取代，該等取代基選自下組，該組由 C_{1-4} 烷基組成；

p代表1或2；

R^{14} 代表視情況被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代的苯基，該組由鹵素組成；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-4) 和 (a-5) 組成：



R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 和 R^{3e} 各自獨立地代表氫、鹵素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{3-6} 環烷基、-OH、或-O- C_{1-4} 烷基；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫、 C_{3-6} 環烷基、或 C_{1-4} 烷基；

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 和 R^{4g} 各地獨立地代表氫、鹵素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、或 C_{1-4} 烷基；

R^{8a} 和 R^{8b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

Q^1 代表 CR^{6a} ；

Q^2 代表 CR^{6b} ；

Q^3 代表N或 CR^{6c} ；

Q^4 代表N或 CR^{6d} ；

其條件係 Q^3 和 Q^4 中的最多一個代表N；

Q^8 代表N或 CR^{6g} ；

Q^9 代表N或 CR^{6h} ；

Q^{10} 代表N或 CR^{6i} ；

Q^{11} 代表N或 CR^{6j} ；

Q^5 代表 CR^{3d} ； Q^6 代表N；並且 Q^7 代表 CR^{4f} ；或者

Q^5 代表 CR^{3d} ； Q^6 代表 CR^{4e} ；並且 Q^7 代表N；或者

Q^5 代表N； Q^6 代表 CR^{4e} ；並且 Q^7 代表 CR^{4f} ；或者

Q^5 代表N； Q^6 代表 CR^{4e} ；並且 Q^7 代表N；或者

Q^5 代表N； Q^6 代表N；並且 Q^7 代表 CR^{4f} ；或者

Q^5 代表N； Q^6 代表N；並且 Q^7 代表N；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} 、 R^{6i} 和 R^{6j} 各自獨立地代表氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、或者被一個、兩個或三個鹵素原子取代的 C_{1-4} 烷基；

R^{9a} 和 R^{9b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0089】 在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R^1 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

R^2 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

Y代表-O-、 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$ ；

Z代表 $-CH_2-$ 、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 、或 $-C\equiv C-$ ；

並且當Y代表-CH₂-或-CF₂-時，則Z還可以代表-O-或-CR^{5a}R^{5b}-X-；

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、R^{5e}、R^{5f}、R^{5g}和R^{5h}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

X代表-O-、-S-或-NR¹¹-；

R¹¹代表氫、C₁₋₄烷基、或被一個取代基取代的C₁₋₄烷基，該取代基選自下組，該組由-OH、-O-C₁₋₄烷基、R¹²、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、和-N(C₁₋₄烷基)₂組成；

R¹²代表4、5、6或7員雜環，該雜環含有一個氮原子和視情況一個氧原子；所述4、5、6或7員雜環藉由環氮原子附接至該分子的剩餘部分；

Ar代表10員二環芳環系統，該系統由兩個稠合的6員環組成，其中視情況1或2個環碳原子被氮原子取代；其條件係當氮原子取代這兩個稠合的碳原子中的一個時，羰基存在於所述二環芳環系統中；

Ar視情況被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NHR^{10d}、-NR^{10c}R^{10d}、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(=O)-O-C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、C₂₋₆烯基、被一個C₁₋₄烷氧基取代的C₁₋₄烷基、和視情況被一個-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基；

R^{10a}和R^{10b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

R^{10c}和R^{10d}各自獨立地代表C₃₋₆環烷基；被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代的C₃₋₆環烷基，該組由鹵素、-OH和-O-C₁₋₄烷基組成；被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由鹵素、-OH和-O-C₁₋₄烷基組成；或者被選自下組的一個取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由C₃₋₆環烷基、R¹³和R¹⁴組成；

R¹³代表4至7員單環芳環，該單環芳環含有一個、兩個或三個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自O、S、S(=O)_p和N；或者代表6至11員二環稠合

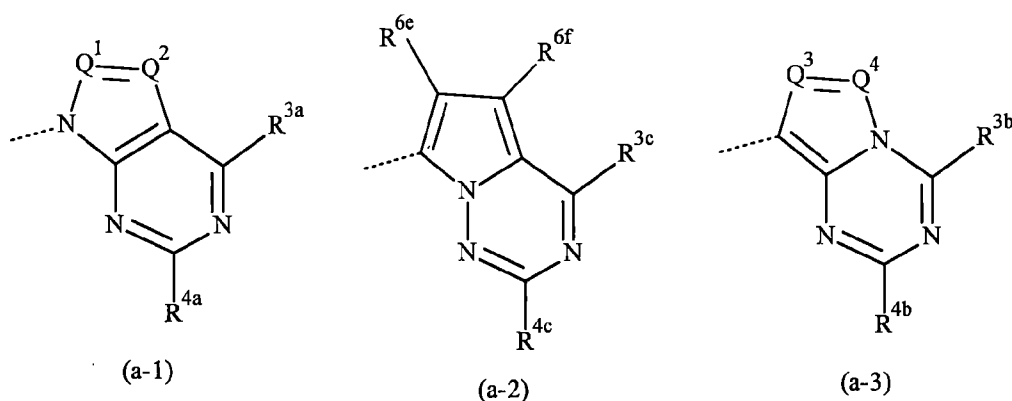
的芳環，該芳環含有一個、兩個或三個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自O、S、S(=O)_p和N；

所述4至7員單環芳環或6至11員二環稠合的芳環視情況被一個或兩個取代基取代，該等取代基選自下組，該組由C₁₋₄烷基組成；

p代表1或2；

R¹⁴代表視情況被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代的苯基，該組由鹵素組成；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1)、(a-2) 和 (a-3) 組成：



R^{3a}、R^{3b}和R^{3c}各自獨立地代表氫、鹵素、-NR^{7a}R^{7b}、C₁₋₄烷基、或-O-C₁₋₄烷基；

R^{7a}代表氫；

R^{7b}代表氫或C₁₋₄烷基；

R^{4a}、R^{4b}和R^{4c}各自獨立地代表氫、鹵素、-NR^{8a}R^{8b}、或C₁₋₄烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

Q¹代表N或CR^{6a}；

Q²代表N或CR^{6b}；

Q³代表N或CR^{6c}；

Q⁴代表N或CR^{6d}；

其條件係 Q^3 和 Q^4 中的最多一個代表N；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 和 R^{6f} 各自獨立地代表氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、或被一個、兩個或三個鹵素原子取代的 C_{1-4} 烷基；

R^{9a} 和 R^{9b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0090】 在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R^1 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

R^2 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

Y代表 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$ ；

Z代表 $-CH_2-$ 、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 、或 $-C\equiv C-$ ；

並且當Y代表 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$ 時，則Z還可以代表 $-O-$ 或 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ ；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 和 R^{5h} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

X代表 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{11}-$ ；

R^{11} 代表氫、 C_{1-4} 烷基、或被一個取代基取代的 C_{1-4} 烷基，該取代基選自下組，該組由 $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 R^{12} 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、和 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 組成；

R^{12} 代表4、5、6或7員雜環，該雜環含有一個氮原子和視情況一個氧原子；所述4、5、6或7員雜環藉由環氮原子附接至該分子的剩餘部分；

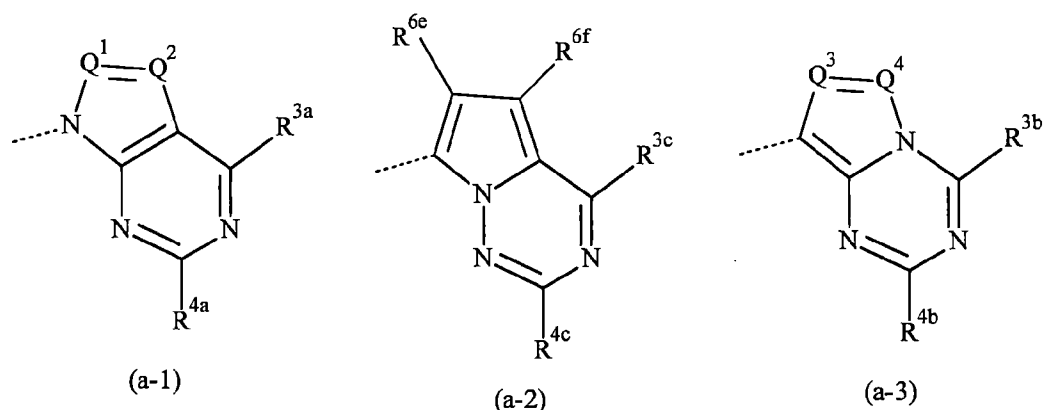
Ar代表10員二環芳環系統，該系統由兩個稠合的6員環組成，其中視情況1或2個環碳原子被氮原子取代；其條件係當氮原子取代這兩個稠合的碳原子中的一個時，羰基存在於所述二環芳環系統中；

Ar視情況被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和視情

況被一個- $\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ 取代的 C_{1-4} 烷基；

R^{10a} 和 R^{10b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1)、(a-2) 和 (a-3) 組成：



R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 各自獨立地代表氫、鹵素、 $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ 、或 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫或 C_{1-4} 烷基；

R^{4a} 、 R^{4b} 和 R^{4c} 各自獨立地代表氫、鹵素、 $-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ 、或 C_{1-4} 烷基；

R^{8a} 和 R^{8b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

Q^1 代表N或 CR^{6a} ；

Q^2 代表N或 CR^{6b} ；

Q^3 代表N或 CR^{6c} ；

Q^4 代表N或 CR^{6d} ；

其條件係 Q^3 和 Q^4 中的最多一個代表N；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 和 R^{6f} 各自獨立地代表氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ 、或被一個、兩個或三個鹵素原子取代的 C_{1-4} 烷基；

R^{9a} 和 R^{9b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0091】 在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合

物，其中

R^1 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

R^2 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

Y代表 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$ ；

Z代表 $-CH_2-$ 、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 、或 $-C\equiv C-$ ；

並且當Y代表 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$ 時，則Z還可以代表 $-O-$ 或 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ ；

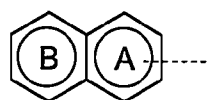
R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 和 R^{5h} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

X代表 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{11}-$ ；

R^{11} 代表氫、 C_{1-4} 烷基、或被一個取代基取代的 C_{1-4} 烷基，該取代基選自下組，該組由 $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 R^{12} 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、和 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 組成；

R^{12} 代表4、5、6或7員雜環，該雜環含有一個氮原子和視情況一個氧原子；所述4、5、6或7員雜環藉由環氮原子附接至該分子的剩餘部分；

Ar代表10員二環芳環系統，該系統由兩個稠合的6員環組成，



其中環B的至少一個環碳原子被氮原子取代；

其中視情況環A或環B的一個另外的環碳原子被氮原子取代；其條件係當氮原子取代這兩個稠合的碳原子中的一個時，羰基存在於所述二環芳環系統中；

Ar視情況被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-NHR^{10d}$ 、 $-NR^{10c}R^{10d}$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(=O)-O-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 $-O-C_{3-6}$ 環烷基、 $-NH-C_{3-6}$ 環烷基、 $-N(C_{3-6}環烷基)_2$ 、 C_{2-6} 烯基、被一個 C_{1-4} 烷氧基取代的

C₁₋₄烷基、和視情況被一個-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基；

R^{10a}和R^{10b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

R^{10c}和R^{10d}各自獨立地代表C₃₋₆環烷基；R¹³；R¹⁴；被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代的C₃₋₆環烷基，該組由鹵素、-OH和-O-C₁₋₄烷基組成；被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由鹵素、-OH和-O-C₁₋₄烷基組成；或者被選自下組的一個取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由C₃₋₆環烷基、R¹³和R¹⁴組成；

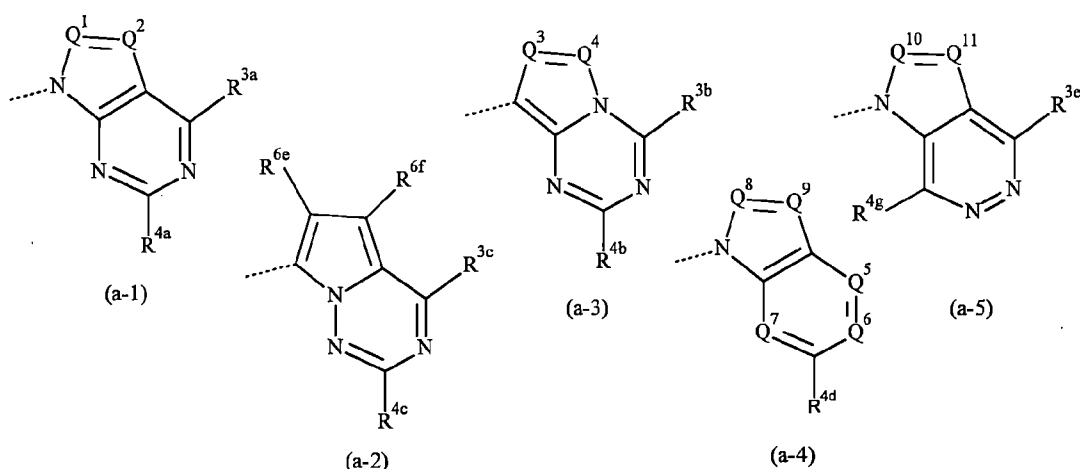
R¹³代表4至7員單環芳環，該單環芳環含有一個、兩個或三個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自O、S、S(=O)_p和N；或者代表6至11員二環稠合的芳環，該芳環含有一個、兩個或三個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自O、S、S(=O)_p和N；

所述4至7員單環芳環或6至11員二環稠合的芳環視情況被一個或兩個取代基取代，該等取代基選自下組，該組由C₁₋₄烷基組成；

p代表1或2；

R¹⁴代表視情況被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代的苯基，該組由鹵素組成；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-4) 和 (a-5) 組成：



R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 和 R^{3e} 各自獨立地代表氫、鹵素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{3-6} 環烷基、 $-OH$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫、 C_{3-6} 環烷基、或 C_{1-4} 烷基；

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 和 R^{4g} 各自獨立地代表氫、鹵素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、或 C_{1-4} 烷基；

R^{8a} 和 R^{8b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

Q^1 代表N或 CR^{6a} ；

Q^2 代表N或 CR^{6b} ；

Q^3 代表N或 CR^{6c} ；

Q^4 代表N或 CR^{6d} ；

其條件係 Q^3 和 Q^4 中的最多一個代表N；

Q^8 代表N或 CR^{6g} ；

Q^9 代表N或 CR^{6h} ；

Q^{10} 代表N或 CR^{6i} ；

Q^{11} 代表N或 CR^{6j} ；

Q^5 代表 CR^{3d} ； Q^6 代表N；並且 Q^7 代表 CR^{4f} ；或者

Q^5 代表 CR^{3d} ； Q^6 代表 CR^{4e} ；並且 Q^7 代表N；或者

Q^5 代表N； Q^6 代表 CR^{4e} ；並且 Q^7 代表 CR^{4f} ；或者

Q^5 代表N； Q^6 代表 CR^{4e} ；並且 Q^7 代表N；或者

Q^5 代表N； Q^6 代表N；並且 Q^7 代表 CR^{4f} ；或者

Q^5 代表N； Q^6 代表N；並且 Q^7 代表N；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} 、 R^{6i} 和 R^{6j} 各自獨立地代表氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、或者被一個、兩個或三個鹵素原子取代的 C_{1-4} 烷基；

R^{9a} 和 R^{9b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0092】 在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R^1 表示氫；

R^2 表示氫；

Y代表-O-、-CH₂-或-CF₂-；

Z代表-CH₂-、-X-CR^{5a}R^{5b}-、-CR^{5c}=CR^{5d}-、-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-、或-C≡C-；

並且當Y代表-CH₂-或-CF₂-時，則Z還可以代表-O-或-CR^{5a}R^{5b}-X-；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 和 R^{5h} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

X代表-O-、-S-或-NR¹¹-；

R^{11} 代表氫、 C_{1-4} 烷基、或被一個取代基取代的 C_{1-4} 烷基，該取代基選自下組，該組由-OH、-O- C_{1-4} 烷基、 R^{12} 、-NH₂、-NH- C_{1-4} 烷基、和-N(C_{1-4} 烷基)₂組成；

R^{12} 代表4、5、6或7員雜環，該雜環含有一個氮原子和視情況一個氧原子；所述4、5、6或7員雜環藉由環氮原子附接至該分子的剩餘部分；

Ar代表10員二環芳環系統，該系統由兩個稠合的6員環組成，其中視情況1或2個環碳原子被氮原子取代；其條件係當氮原子取代這兩個稠合的碳原子中的一個時，羰基存在於所述二環芳環系統中；

Ar視情況被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、-OH、-NH₂、-NH- C_{1-4} 烷基、-N(C_{1-4} 烷基)₂、-NHR^{10d}、-NR^{10c}R^{10d}、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH- C_{1-4} 烷基、-C(=O)- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、-C(=O)-O- C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、-O- C_{3-6} 環烷基、-NH- C_{3-6} 環烷基、-N(C_{3-6} 環烷基)₂、 C_{2-6} 烯基、被一個 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷基、和視情況被一個-NR^{10a}R^{10b}取代的 C_{1-4} 烷基；

R^{10a} 和 R^{10b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

R^{10c} 和 R^{10d} 各自獨立地代表 C_{3-6} 環烷基； R^{13} ； R^{14} ；被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代的 C_{3-6} 環烷基，該組由鹵素、-OH和-O- C_{1-4} 烷基組成；被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，該組由鹵素、-OH和-O- C_{1-4} 烷基組成；或者被選自下組的一個取代基取代的 C_{1-4} 烷基，該組由 C_{3-6} 環烷基、 R^{13} 和 R^{14} 組成；

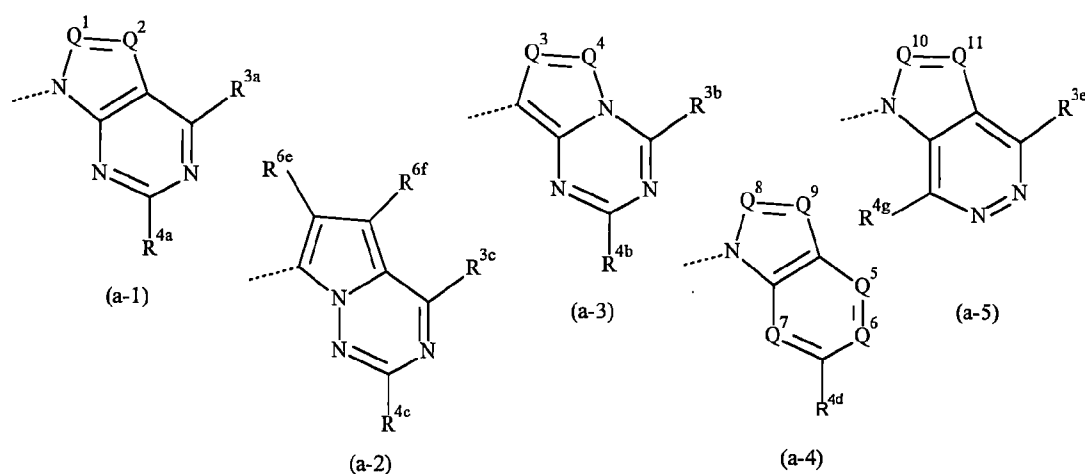
R^{13} 代表4至7員單環芳環，該單環芳環含有一個、兩個或三個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自O、S、 $S(=O)_p$ 和N；或者代表6至11員二環稠合的芳環，該芳環含有一個、兩個或三個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自O、S、 $S(=O)_p$ 和N；

所述4至7員單環芳環或6至11員二環稠合的芳環視情況被一個或兩個取代基取代，該等取代基選自下組，該組由 C_{1-4} 烷基組成；

p代表1或2；

R^{14} 代表視情況被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代的苯基，該組由鹵素組成；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-4) 和 (a-5) 組成：



R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 和 R^{3e} 各自獨立地代表氫、鹵素、-NR^{7a}R^{7b}、 C_{1-4} 烷基、

C₂₋₄烯基、C₃₋₆環烷基、-OH、或-O-C₁₋₄烷基；

R^{7a}代表氫；

R^{7b}代表氫、C₃₋₆環烷基、或C₁₋₄烷基；

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R^{4e}、R^{4f}和R^{4g}各地獨立地代表氫、鹵素、-NR^{8a}R^{8b}、或C₁₋₄烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

Q¹代表N或CR^{6a}；

Q²代表N或CR^{6b}；

Q³代表N或CR^{6c}；

Q⁴代表N或CR^{6d}；

其條件係Q³和Q⁴中的最多一個代表N；

Q⁸代表N或CR^{6g}；

Q⁹代表N或CR^{6h}；

Q¹⁰代表N或CR⁶ⁱ；

Q¹¹代表N或CR^{6j}；

Q⁵代表CR^{3d}；Q⁶代表N；並且Q⁷代表CR^{4f}；或者

Q⁵代表CR^{3d}；Q⁶代表CR^{4e}；並且Q⁷代表N；或者

Q⁵代表N；Q⁶代表CR^{4e}；並且Q⁷代表CR^{4f}；或者

Q⁵代表N；Q⁶代表CR^{4e}；並且Q⁷代表N；或者

Q⁵代表N；Q⁶代表N；並且Q⁷代表CR^{4f}；或者

Q⁵代表N；Q⁶代表N；並且Q⁷代表N；

R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}、R^{6e}、R^{6f}、R^{6g}、R^{6h}、R⁶ⁱ和R^{6j}各自獨立地代表氫、鹵素、C₁₋₄烷基、-NR^{9a}R^{9b}、或者被一個、兩個或三個鹵素原子取代的C₁₋₄烷基；

R^{9a}和R^{9b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0093】 在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R^1 表示氫；

R^2 表示氫；

Y 代表-O-、-CH₂-或-CF₂-；

Z 代表-CH₂-、-X-CR^{5a}R^{5b}-、-CR^{5c}=CR^{5d}-、-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-、或-C≡C-；

並且當Y代表-CH₂-或-CF₂-時，則Z還可以代表-O-或-CR^{5a}R^{5b}-X-；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 和 R^{5h} 各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

X代表-O-、-S-或-NR¹¹-；

R^{11} 代表氫、C₁₋₄烷基、或被一個取代基取代的C₁₋₄烷基，該取代基選自下組，該組由-OH、-O-C₁₋₄烷基、 R^{12} 、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、和-N(C₁₋₄烷基)₂組成；

R^{12} 代表4、5、6或7員雜環，該雜環含有一個氮原子和視情況一個氧原子；所述4、5、6或7員雜環藉由環氮原子附接至該分子的剩餘部分；

Ar代表10員二環芳環系統，該系統由兩個稠合的6員環組成，其中視情況1或2個環碳原子被氮原子取代；其條件係當氮原子取代這兩個稠合的碳原子中的一個時，羰基存在於所述二環芳環系統中；

Ar視情況被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和視情況被一個-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基；

R^{10a} 和 R^{10b} 各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1)、(a-2) 和 (a-3) 組成；

R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 各自獨立地代表氫、鹵素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫或 C_{1-4} 烷基；

R^{4a} 、 R^{4b} 和 R^{4c} 各自獨立地代表氫、鹵素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、或 C_{1-4} 烷基；

R^{8a} 和 R^{8b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

Q^1 代表N或 CR^{6a} ；

Q^2 代表N或 CR^{6b} ；

Q^3 代表N或 CR^{6c} ；

Q^4 代表N或 CR^{6d} ；

其條件係 Q^3 和 Q^4 中的最多一個代表N；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 和 R^{6f} 各自獨立地代表氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、或被一個、兩個或三個鹵素原子取代的 C_{1-4} 烷基；

R^{9a} 和 R^{9b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R^1 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

R^2 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

Y代表 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$ ；

Z代表 $-CH_2-$ 、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 、或 $-C\equiv C-$ ；

並且當Y代表 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$ 時，則Z還可以代表 $-O-$ 或 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ ；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 和 R^{5h} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

X代表 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{11}-$ ；

R^{11} 代表氫、 C_{1-4} 烷基、或被一個取代基取代的 C_{1-4} 烷基，該取代基選自下組，該組由 $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 R^{12} 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、和 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 組成；

R^{12} 代表4、5、6或7員雜環，該雜環含有一個氮原子和視情況一個氧原子；所述4、5、6或7員雜環藉由環氮原子附接至該分子的剩餘部分；

Ar代表10員二環芳環系統，該系統由兩個稠合的6員環組成，其中視情況1或2個環碳原子被氮原子取代；其條件係當氮原子取代這兩個稠合的碳原子中的一個時，羰基存在於所述二環芳環系統中；

Ar視情況被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NHR^{10d}、-NR^{10c}R^{10d}、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(=O)-O-C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、-O-C₃₋₆環烷基、-NH-C₃₋₆環烷基、-N(C₃₋₆環烷基)₂、C₂₋₆烯基、被一個C₁₋₄烷氧基取代的C₁₋₄烷基、和視情況被一個-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基；

R^{10a}和R^{10b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

R^{10c}和R^{10d}各自獨立地代表C₃₋₆環烷基；R¹³；R¹⁴；被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代的C₃₋₆環烷基，該組由鹵素、-OH和-O-C₁₋₄烷基組成；被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由鹵素、-OH和-O-C₁₋₄烷基組成；或者被選自下組的一個取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由C₃₋₆環烷基、R¹³和R¹⁴組成；

R¹³代表4至7員單環芳環，該單環芳環含有一個、兩個或三個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自O、S、S(=O)_p和N；或者代表6至11員二環稠合的芳環，該芳環含有一個、兩個或三個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自O、S、S(=O)_p和N；

所述4至7員單環芳環或6至11員二環稠合的芳環視情況被一個或兩個取代基取代，該等取代基選自下組，該組由C₁₋₄烷基組成；

p代表1或2；

R¹⁴代表視情況被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代

的苯基，該組由鹵素組成；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1) 組成；

R^{3a} 代表氫、鹵素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{3-6} 環烷基、 $-OH$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫、 C_{3-6} 環烷基、或 C_{1-4} 烷基；

R^{4a} 代表氫、鹵素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、或 C_{1-4} 烷基；

R^{8a} 和 R^{8b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

Q^1 代表N或 CR^{6a} ；

Q^2 代表N或 CR^{6b} ；

特別地 Q^1 和 Q^2 代表CH；

R^{6a} 和 R^{6b} ，各自獨立地代表氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{9a}R^{9b}$ ，或 C_{1-4} 烷基被一個、兩個或三個鹵素原子取代；

R^{9a} 和 R^{9b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R^1 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

R^2 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

Y代表 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$ ；

Z代表 $-CH_2-$ 、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 、或 $-C\equiv C-$ ；

並且當Y代表 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$ 時，則Z還可以代表 $-O-$ 或 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ ；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 和 R^{5h} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

X代表 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{11}-$ ；

R^{11} 代表氫、 C_{1-4} 烷基、或被一個取代基取代的 C_{1-4} 烷基，該取代基選自下組，該組由 $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 R^{12} 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、和 $-N(C_{1-4}烷基)_2$

組成；

R^{12} 代表4、5、6或7員雜環，該雜環含有一個氮原子和視情況一個氧原子；所述4、5、6或7員雜環藉由環氮原子附接至該分子的剩餘部分；

Ar代表10員二環芳環系統，該系統由兩個稠合的6員環組成，其中視情況1或2個環碳原子被氮原子取代；其條件係當氮原子取代這兩個稠合的碳原子中的一個時，羰基存在於所述二環芳環系統中；

Ar視情況被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和視情況被一個-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基；

R^{10a}和R^{10b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1) 組成；

R^{3a}代表氫、鹵素、-NR^{7a}R^{7b}、或-O-C₁₋₄烷基；

R^{7a}代表氫；

R^{7b}代表氫或C₁₋₄烷基；

R^{4a}代表氫、鹵素、-NR^{8a}R^{8b}、或C₁₋₄烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

Q¹代表N或CR^{6a}；

Q²代表N或CR^{6b}；

特別地Q¹和Q²代表CH；

R^{6a}和R^{6b}各自獨立地代表氫、鹵素、C₁₋₄烷基、-NR^{9a}R^{9b}、或被一個、兩個或三個鹵素原子取代的C₁₋₄烷基；

R^{9a}和R^{9b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R^1 代表氫或-C(=O)-C₁₋₄烷基；

R^2 代表氫或-C(=O)-C₁₋₄烷基；

Y代表-O-或-CH₂-；

Z代表-CH₂-、-X-CR^{5a}R^{5b}-、-CR^{5c}=CR^{5d}-、-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-、或-C≡C-；

並且當Y代表-CH₂-時，則Z也可以代表-CR^{5a}R^{5b}-X-；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 和 R^{5h} 各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

X代表-O-、-S-或-NR¹¹-；

R^{11} 代表氫或C₁₋₄烷基；

Ar代表10員二環芳環系統，該系統由兩個稠合的6員環組成，其中視情況1或2個環碳原子被氮原子取代；其條件係當氮原子取代這兩個稠合的碳原子中的一個時，羰基存在於所述二環芳環系統中；

Ar視情況被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NHR^{10d}、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(=O)-O-C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、C₂₋₆烯基、被一個C₁₋₄烷氧基取代的C₁₋₄烷基、和視情況被一個-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基；

R^{10a} 和 R^{10b} 代表C₁₋₄烷基；

R^{10d} 代表C₃₋₆環烷基； R^{14} ；被一個、兩個或三個鹵素取代基取代的C₁₋₄烷基，或被選自下組的一個取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由以下各項組成：C₃₋₆環烷基和 R^{14} ；

R^{14} 代表視情況被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代的苯基，該組由鹵素組成；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1)、(a-2) 和 (a-4) 組成；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 各自獨立地代表氫、鹵素、-NR^{7a}R^{7b}、C₂₋₄烯基、C₃₋₆

環烷基、-OH、或-O-C₁₋₄烷基；

R^{7a}代表氫；

R^{7b}代表氫、C₃₋₆環烷基，或C₁₋₄烷基；

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R^{4e}和R^{4f}各自獨立地代表氫、鹵素、-NR^{8a}R^{8b}、或C₁₋₄烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地代表氫；

Q¹代表CR^{6a}；

Q²代表CR^{6b}；

Q⁸代表CR^{6g}；

Q⁹代表CR^{6h}；

Q⁵代表CR^{3d}；Q⁶代表N；並且Q⁷代表CR^{4f}；或者

Q⁵代表CR^{3d}；Q⁶代表CR^{4e}；並且Q⁷代表N；或者

Q⁵代表N；Q⁶代表CR^{4e}；並且Q⁷代表CR^{4f}；或者

Q⁵代表N；Q⁶代表CR^{4e}；並且Q⁷代表N；

R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}、R^{6e}、R^{6f}、R^{6g}和R^{6h}各自獨立地代表氫，鹵素、或C₁₋₄烷基；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0094】 在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R¹代表氫或-C(=O)-C₁₋₄烷基；

R²代表氫或-C(=O)-C₁₋₄烷基；

Y代表-O-、或-CH₂-；

Z代表-CH₂-、-X-CR^{5a}R^{5b}-、-CR^{5c}=CR^{5d}-、-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-、或-C≡C-；

並且當Y代表-CH₂-時，則Z也可以代表-O-或-CR^{5a}R^{5b}-X-；

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、R^{5e}、R^{5f}、R^{5g}、和R^{5h}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷

基；

X代表-O-、-S-或-NR¹¹-；

R¹¹代表氫或C₁₋₄烷基；

Ar代表10員二環芳環系統，該系統由兩個稠合的6員環組成，其中視情況1或2個環碳原子被氮原子取代；其條件係當氮原子取代這兩個稠合的碳原子中的一個時，羰基存在於所述二環芳環系統中；

Ar視情況被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和視情況被一個-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基；

R^{10a}和R^{10b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由(a-1)、(a-2)和(a-3)組成；

R^{3a}、R^{3b}和R^{3c}各自獨立地代表氫、鹵素、-NR^{7a}R^{7b}、或-O-C₁₋₄烷基；

R^{7a}代表氫；

R^{7b}代表氫或C₁₋₄烷基；

R^{4a}、R^{4b}和R^{4c}各自獨立地代表氫、鹵素、-NR^{8a}R^{8b}、或C₁₋₄烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

Q¹代表CR^{6a}；

Q²代表CR^{6b}；

Q³代表CR^{6c}；

Q⁴代表CR^{6d}；

R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}、R^{6e}和R^{6f}各自獨立地代表氫、鹵素、C₁₋₄烷基、-NR^{9a}R^{9b}、或被一個、兩個或三個鹵素原子取代的C₁₋₄烷基；

R^{9a}和R^{9b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R^1 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

R^2 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

Y 代表 $-O-$ 、或 $-CH_2-$ ；

Z 代表 $-CH_2-$ 、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 、或 $-C\equiv C-$ ；

並且當 Y 代表 $-CH_2-$ 時，則 Z 也可以代表 $-O-$ 或 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ ；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、和 R^{5h} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

X 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{11}-$ ；

R^{11} 代表氫或 C_{1-4} 烷基；

Ar 代表 10 員二環芳環系統，該系統由兩個稠合的 6 員環組成，其中視情況 1 或 2 個環碳原子被氮原子取代；其條件係當氮原子取代這兩個稠合的碳原子中的一個時，羰基存在於所述二環芳環系統中；

Ar 視情況被一個選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和 C_{1-4} 烷基視情況被一個取代 $-NR^{10a}R^{10b}$ ；

R^{10a} 和 R^{10b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

Het 代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1)、(a-2) 和 (a-3) 組成；

R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$ ；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫；

R^{4a} 、 R^{4b} 和 R^{4c} 各自獨立地代表氫、鹵素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、或 C_{1-4} 烷基；

R^{8a} 和 R^{8b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

Q^1 代表 CR^{6a} ；

Q^2 代表 CR^{6b} ；

Q^3 代表 CR^{6c} ；

Q^4 代表 CR^{6d} ；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 和 R^{6f} 各自獨立地代表氫、鹵素， C_{1-4} 烷基、
- $NR^{9a}R^{9b}$ 、或 C_{1-4} 烷基被一個、兩個或三個鹵素原子取代；

R^{9a} 和 R^{9b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R^1 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

R^2 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；特別地 R^1 和 R^2 代表氫；

Y代表-O-或 $-CH_2-$ ；

Z代表 $-CH_2-$ 、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 、或 $-C\equiv C-$ ；

並且當Y代表 $-CH_2-$ 時，則Z也可以代表 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ ；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、和 R^{5h} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

X代表-O-、-S-或 $-NR^{11}-$ ；

R^{11} 代表氫或 C_{1-4} 烷基；

Ar代表10員二環芳環系統，該系統由兩個稠合的6員環組成，其中視情況1或2個環碳原子被氮原子取代；其條件係當氮原子取代這兩個稠合的碳原子中的一個時，羰基存在於所述二環芳環系統中；

Ar視情況被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、-OH、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和 C_{1-4} 烷基；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由(a-1)和 (a-2)

組成；

R^{3a} 和 R^{3c} 各自獨立地代表鹵素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫；

R^{4a} 、和 R^{4c} 各自獨立地代表氫、鹵素、或 C_{1-4} 烷基；

Q^1 代表 CR^{6a} ；

Q^2 代表 CR^{6b} ；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 和 R^{6f} 各自獨立地代表氫、鹵素、或 C_{1-4} 烷基；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R^1 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

R^2 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；特別地 R^1 和 R^2 代表氫；

Y代表 $-O-$ 或 $-CH_2-$ ；

Z代表 $-CH_2-$ 、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 、或 $-C\equiv C-$ ；

並且當Y代表 $-CH_2-$ 時，則Z也可以代表 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ ；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、和 R^{5h} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

X代表 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{11}-$ ；

R^{11} 代表氫或 C_{1-4} 烷基；

Ar代表10員二環芳環系統，該系統由兩個稠合的6員環組成，其中視情況1或2個環碳原子被氮原子取代；其條件係當氮原子取代這兩個稠合的碳原子中的一個時，羰基存在於所述二環芳環系統中；

Ar視情況被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-NHR^{10d}$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和 C_{1-4} 烷基；

R^{10d} 代表被一個、兩個或三個鹵素取代基取代的 C_{1-4} 烷基；或被一個取代 C_{3-6} 環烷基的 C_{1-4} 烷基；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由(a-1)和(a-2)組成；

R^{3a} 和 R^{3c} 各自獨立地代表氫、鹵素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫或 C_{1-4} 烷基；

R^{4a} 、和 R^{4c} 各自獨立地代表氫、鹵素、或 C_{1-4} 烷基；

Q^1 代表 CR^{6a} ；

Q^2 代表 CR^{6b} ；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 和 R^{6f} 各自獨立地代表氫、鹵素、或 C_{1-4} 烷基；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0095】 本發明的另一個實施方式涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式(I)之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中以下限制中的一者或多者適用：

(i) R^1 和 R^2 代表氫；

(ii) Y代表 $-O-$ 或 $-CH_2-$ ；特別地，Y代表 $-O-$ ；

(iii) Z代表 $-CH_2-$ 、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 、或 $-C\equiv C-$ ；

並且當Y代表 $-CH_2-$ 時，則Z也可以代表 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ ；

(iv) R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、和 R^{5h} 代表氫；

(v) X代表 $-O-$ ；

(vi) R^{11} 代表氫或 C_{1-4} 烷基；

(vii) Ar視情況被一個、兩個或三個，特別是一個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、

-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和C₁₋₄烷基；

(viii) Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1) 和 (a-2) 組成；

(ix) R^{3a}和R^{3c}各自獨立地代表鹵素、-NR^{7a}R^{7b}、或-O-C₁₋₄烷基；

(x) R^{7a}和R^{7b}代表氫；

(xi) R^{4a}、和R^{4c}各自獨立地代表氫、鹵素、或C₁₋₄烷基；

(xii) Q¹代表CR^{6a}；

(xiii) Q²代表CR^{6b}；

(xiv) R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}和R^{6f}各自獨立地代表氫、鹵素、或C₁₋₄烷基。

【0096】 在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R¹表示氫；

R²表示氫；

Y代表-O-或-CH₂-；

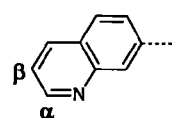
Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-或-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-；

並且當Y代表-CH₂-時，則Z也可以代表-CR^{5a}R^{5b}-X-；

R^{5a}、R^{5b}、R^{5e}、R^{5f}、R^{5g}、和R^{5h}代表氫；

X代表-O-；

Ar代表



其中Ar在由α表示的位置上視情況被選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、和-NHR^{10d}；並且

其中Ar在由β表示的位置上視情況被選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素和CF₃；

然而其條件係Ar在由 α 或 β 表示的至少一個位置上被取代；

R^{10d} 代表 C_{3-6} 環烷基；被一個、兩個或三個鹵素取代基取代的 C_{1-4} 烷基；或被一個 C_{3-6} 環烷基取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1) 和 (a-4) 組成；

R^{3a} 和 R^{3d} 各自獨立地代表氫、鹵素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、 C_{1-4} 烷基、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫或 C_{1-4} 烷基；

R^{4a} 、 R^{4d} 和 R^{4f} 各自獨立地代表氫或鹵素；

Q^1 代表 CR^{6a} ；

Q^2 代表 CR^{6b} ；

Q^8 代表 CR^{6g} ；

Q^9 代表 CR^{6h} ；

Q^5 代表 CR^{3d} ； Q^6 代表N；並且 Q^7 代表 CR^{4f} ；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6g} 、和 R^{6h} 代表氫；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0097】 本發明的另一個實施方式涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中以下限制中的一者或多者適用：

(i) R^1 和 R^2 代表氫；

(ii) Y代表 $-O-$ 或 $-CH_2-$ ；

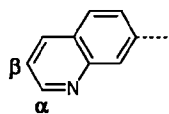
(iii) Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ；

並且當Y代表 $-CH_2-$ 時，則Z也可以代表 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ ；

(iv) R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、和 R^{5h} 代表氫；

(v) X代表 $-O-$ ；

(vi) Ar代表



其中Ar在由 α 表示的位置上視情況被選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成： $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、和 $-\text{NHR}^{10d}$ ；並且

其中Ar在由 β 表示的位置上視情況被選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素和 CF_3 ；

然而其條件係Ar在由 α 或 β 表示的至少一個位置上被取代；

(vii) R^{10d} 代表 C_{3-6} 環烷基；被一個、兩個或三個鹵素取代基取代的 C_{1-4} 烷基；或被一個 C_{3-6} 環烷基取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

(viii) Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1) 和 (a-4) 組成；

(ix) R^{3a} 和 R^{3d} 各自獨立地代表氫、鹵素、 $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ 、 C_{1-4} 烷基、或 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基；

(x) R^{7a} 代表氫；

(xi) R^{7b} 代表氫或 C_{1-4} 烷基；

(xii) R^{4a} 、 R^{4d} 和 R^{4f} 各自獨立地代表氫或鹵素；

(xiii) Q^1 代表 CR^{6a} ；

(xiv) Q^2 代表 CR^{6b} ；

(xv) Q^8 代表 CR^{6g} ；

(xvi) Q^9 代表 CR^{6h} ；

(xvii) Q^5 代表 CR^{3d} ； Q^6 代表N；並且 Q^7 代表 CR^{4f} ；

(xviii) R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6g} 、和 R^{6h} 代表氫。

【0098】 在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R^1 表示氫；

R^2 表示氫；

Y代表-O-或-CH₂-；

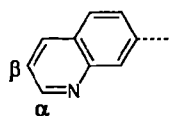
Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-或-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-；

並且當Y代表-CH₂-時，則Z也可以代表-CR^{5a}R^{5b}-X-；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、和 R^{5h} 代表氫；

X代表-O-；

Ar代表



其中Ar在由 α 表示的位置上視情況被選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、和-NHR^{10d}；並且

其中Ar在由 β 表示的位置上視情況被選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素和CF₃；

然而其條件係Ar在由 α 或 β 表示的至少一個位置上被取代；

R^{10d} 代表C₃₋₆環烷基；C₁₋₄烷基被一個、兩個或三個鹵素取代基取代；或被一個C₃₋₆環烷基取代基取代的C₁₋₄烷基；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1) 組成；

R^{3a} 代表氫、鹵素、-NR^{7a}R^{7b}、C₁₋₄烷基、或-O-C₁₋₄烷基；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫或C₁₋₄烷基；

R^{4a} 代表氫或鹵素；

Q¹代表CR^{6a}；

Q²代表CR^{6b}；

R^{6a} 和 R^{6b} 代表氫；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0099】 在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R^1 表示氫；

R^2 表示氫；

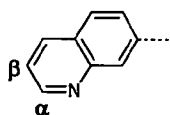
Y 代表 -O- 或 -CH₂-；

Z 代表 -X-CR^{5a}R^{5b}- 或 -CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、和 R^{5h} 代表氫；

X 代表 -O-；

Ar 代表



其中 Ar 在由 α 表示的位置上視情況被選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：-NH₂、-NH-C₁₋₄ 烷基、和 -NHR^{10d}；並且

其中 Ar 在由 β 表示的位置上視情況被選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素和 CF₃；

然而其條件係 Ar 在由 α 或 β 表示的至少一個位置上被取代；

R^{10d} 代表 C₃₋₆ 環烷基；C₁₋₄ 烷基被一個、兩個或三個鹵素取代基取代；或被一個 C₃₋₆ 環烷基取代基取代的 C₁₋₄ 烷基；

Het 代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1) 組成；

R^{3a} 代表氫、鹵素、-NR^{7a}R^{7b}、C₁₋₄ 烷基、或 -O-C₁₋₄ 烷基；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫或 C₁₋₄ 烷基；

R^{4a} 代表氫或鹵素；

Q^1 代表 CR^{6a}；

Q^2 代表 CR^{6b} ；

R^{6a} 和 R^{6b} 代表氫；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0100】 在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R^1 表示氫；

R^2 表示氫；

Y代表-O-或-CH₂-；

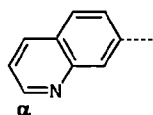
Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-或-CR^{5c}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-；

並且當Y代表-CH₂-時，則Z也可以代表-CR^{5a}R^{5b}-X-；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、和 R^{5h} 代表氫；

X代表-O-；

Ar代表



其中Ar在由 α 表示的位置上被選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、和-NHR^{10d}；

R^{10d} 代表C₃₋₆環烷基；或者被選自下組的一個取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由C₃₋₆環烷基和 R^{14} 組成；

R^{14} 代表視情況被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代的苯基，該組由鹵素組成；

Het代表二環芳香族雜環系統 (a-1)；

R^{3a} 代表氫、鹵素、-NR^{7a}R^{7b}、或C₁₋₄烷基；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫或C₁₋₄烷基；

R^{4a} 代表氫；

Q^1 代表 CR^{6a} ；

Q^2 代表 CR^{6b} ；

R^{6a} 和 R^{6b} 代表氫；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0101】 在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R^1 表示氫；

R^2 表示氫；

Y代表-O-或-CH₂-；

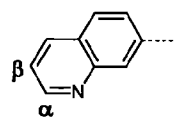
Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-或-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-；

並且當Y代表-CH₂-時，則Z也可以代表-CR^{5a}R^{5b}-X-；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、和 R^{5h} 代表氫；

X代表-O-；

Ar代表



其中Ar在由 α 表示的位置上視情況被-NH₂取代；並且

其中Ar在由 β 表示的位置上被選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素和CF₃；

Het代表二環芳香族雜環系統 (a-1)；

R^{3a} 代表氫、鹵素、-NR^{7a}R^{7b}、或C₁₋₄烷基；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫或C₁₋₄烷基；

R^{4a} 代表氫；

Q^1 代表 CR^{6a} ；

Q^2 代表 CR^{6b} ；

R^{6a} 和 R^{6b} 代表氫；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0102】 在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R^1 表示氫；

R^2 表示氫；

Y代表-O-或-CH₂-；

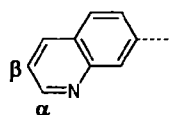
Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-或-CR^{5c}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-；

並且當Y代表-CH₂-時，則Z也可以代表-CR^{5a}R^{5b}-X-；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、和 R^{5h} 代表氫；

X代表-O-；

Ar代表



其中Ar在由 α 表示的位置上被-NH₂取代；並且

其中Ar在由 β 表示的位置上被選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素和CF₃；

Het代表二環芳香族雜環系統 (a-1)；

R^{3a} 代表氫、鹵素、-NR^{7a}R^{7b}、或C₁₋₄烷基；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫或C₁₋₄烷基；

R^{4a} 代表氫；

Q^1 代表 CR^{6a} ；

Q^2 代表 CR^{6b} ；

R^{6a} 和 R^{6b} 代表氫；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0103】 在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R^1 表示氫；

R^2 表示氫；

Y代表-O-或- CH_2 -；

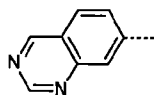
Z代表-X- $CR^{5a}R^{5b}$ -或- $CR^{5c}R^{5g}$ - $CR^{5f}R^{5h}$ -；

並且當Y代表- CH_2 -時，則Z也可以代表- $CR^{5a}R^{5b}$ -X-；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、和 R^{5h} 代表氫；

X代表-O-；

Ar代表



Het代表二環芳香族雜環系統 (a-1)；

R^{3a} 代表氫、鹵素、- $NR^{7a}R^{7b}$ 、或 C_{1-4} 烷基；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫或 C_{1-4} 烷基；

R^{4a} 代表氫；

Q^1 代表 CR^{6a} ；

Q^2 代表 CR^{6b} ；

R^{6a} 和 R^{6b} 代表氫；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0104】 在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合

物，其中

R^1 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

R^2 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

特別地 R^1 和 R^2 代表氫；

Y 代表 $-CH_2-$ 或 $-O-$ ；

Z 代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-CH_2CH_2-$ ；

R^{5a} 和 R^{5b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

X 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{11}-$ ；

R^{11} 表示氫；

Ar 代表由兩個稠合的六員環組成的10員二環芳環系統，其中1或2個環碳原子被氮原子取代；其條件係當氮原子替代兩個稠合的碳原子中的一個時，羰基基團存在於所述的二環芳環系統中；

Ar 視情況被一個或兩個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和視情況被一個 $-NR^{10a}R^{10b}$ 取代的 C_{1-4} 烷基組成；

R^{10a} 和 R^{10b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

Het 代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1) 組成；

R^{3a} 代表氫、鹵素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫；

R^{4a} 代表氫、鹵素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、或 C_{1-4} 烷基；

R^{8a} 和 R^{8b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

Q^1 代表 CR^{6a} ；

Q^2 代表 CR^{6b} ；

R^{6a} 和 R^{6b} 各自獨立地代表氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、或被一個、兩個或三個鹵素原子取代的 C_{1-4} 烷基；

R^{9a} 和 R^{9b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0105】 在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R^1 表示氫；

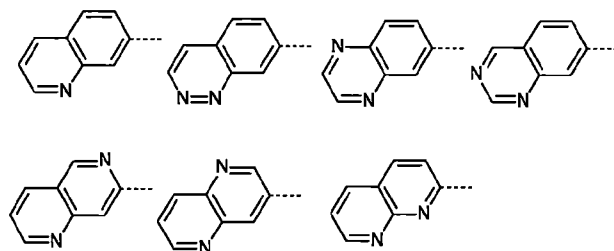
R^2 表示氫；

Y代表 $-CH_2-$ ；

Z代表 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ；

R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、和 R^{5h} 代表氫；

Ar代表以下10員二環芳環系統中的任何一個：



Ar視情況被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-NHR^{10d}$ 、 $-NR^{10c}R^{10d}$ ；

R^{10c} 和 R^{10d} 各自獨立地代表 C_{3-6} 環烷基； C_{3-6} 環烷基被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、 $-OH$ 和 $-O-C_{1-4}$ 烷基； C_{1-4} 烷基被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、 $-OH$ 和 $-O-C_{1-4}$ 烷基；或被一個 C_{3-6} 環烷基取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1) 組成；

R^{3a} 代表氫、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫或 C_{1-4} 烷基；

R^{4a} 代表氫；

Q^1 代表 CR^{6a} ；

Q^2 代表 CR^{6b} ；

R^{6a} 和 R^{6b} 代表氫；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0106】 在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R^1 表示氫；

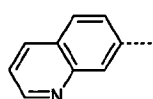
R^2 表示氫；

Y 代表 $-CH_2-$ ；

Z 代表 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ；

R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、和 R^{5h} 代表氫；

Ar 代表



Ar 視情況被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-NHR^{10d}$ ；

R^{10d} 代表被一個、兩個或三個鹵素取代基取代的 C_{1-4} 烷基；或被一個 C_{3-6} 環烷基取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1) 組成；

R^{3a} 代表氫、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫或 C_{1-4} 烷基；

R^{4a} 代表氫；

Q^1 代表 CR^{6a} ；

Q^2 代表 CR^{6b} ；

R^{6a} 和 R^{6b} 代表氫；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0107】 本發明的另一個實施方式涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中以下限制中的一者或多者適用：

(i) R^1 代表氫；

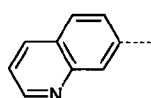
R^2 表示氫；

(ii) Y代表 $-CH_2-$ ；

(iii) Z代表 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ；

(iv) R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、和 R^{5h} 代表氫；

(v) Ar代表



Ar視情況被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-NHR^{10d}$ ；

(vi) R^{10d} 代表被一個、兩個或三個鹵素取代基取代的 C_{1-4} 烷基；或被一個 C_{3-6} 環烷基取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

(vii) Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1) 組成；

(viii) R^{3a} 代表氫、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；

(ix) R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫或 C_{1-4} 烷基；

(x) R^{4a} 代表氫；

(xi) Q^1 代表 CR^{6a} ；

Q^2 代表 CR^{6b} ；

(xii) R^{6a} 和 R^{6b} 代表氫。

【0108】 本發明的另一個實施方式涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中以下限制中的一者或多者適用：

(i) R^1 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

R^2 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

特別地 R^1 和 R^2 代表氫；

(ii) Y代表 $-CH_2-$ 或 $-O-$ ；

(iii) Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-CH_2CH_2-$ ；

(iv) R^{5a} 和 R^{5b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

(v) X代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、或 $-NR^{11}-$ ；

(vi) R^{11} 代表氫；

(vii) Ar視情況被一個或兩個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和視情況被一個 $-NR^{10a}R^{10b}$ 取代的 C_{1-4} 烷基組成；

(viii) R^{10a} 和 R^{10b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

(ix) Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1) 組成；

(x) R^{3a} 代表氫、鹵素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；

(xi) R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫；

(xii) R^{4a} 代表氫、鹵素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、或 C_{1-4} 烷基；

(xiii) R^{8a} 和 R^{8b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

(xiv) Q^1 代表 CR^{6a} ；

(xv) Q^2 代表 CR^{6b} ；

(xvi) R^{6a} 和 R^{6b} 各自獨立地代表氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、或 C_{1-4} 烷基被一個、兩個或三個鹵素原子取代；

(xvii) R^{9a} 和 R^{9b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基。

【0109】 在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R^1 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

R^2 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

特別地 R^1 和 R^2 代表氫；

Y代表 $-O-$ ；

Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ ；

R^{5a} 和 R^{5b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

X代表 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{11}-$ ；

R^{11} 表示氫；

Ar代表由兩個稠合的六員環組成的10員二環芳環系統，其中1或2個環碳原子被氮原子取代；其條件係當氮原子替代兩個稠合的碳原子中的一個時，羰基基團存在於所述的二環芳環系統中；

Ar視情況被一個或兩個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$

烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和視情況被一個-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基組成；

R^{10a}和R^{10b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1) 組成；

R^{3a}代表氫、鹵素、-NR^{7a}R^{7b}、或-O-C₁₋₄烷基；

R^{7a}代表氫；

R^{7b}代表氫；

R^{4a}代表氫、鹵素、-NR^{8a}R^{8b}、或C₁₋₄烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

Q¹代表CR^{6a}；

Q²代表CR^{6b}；

R^{6a}和R^{6b}各自獨立地代表氫、鹵素、C₁₋₄烷基、-NR^{9a}R^{9b}、或被一個、兩個或三個鹵素原子取代的C₁₋₄烷基；

R^{9a}和R^{9b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0110】 本發明的另一個實施方式涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中以下限制中的一者或多者適用：

(i) R¹代表氫或-C(=O)-C₁₋₄烷基；

R²代表氫或-C(=O)-C₁₋₄烷基；

特別地R¹和R²代表氫；

(ii) Y代表-O-；

(iii) Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-；

(iv) R^{5a}和R^{5b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

(v) X代表-O-、-S-、或-NR¹¹-；

(vi) R^{11} 代表氫；

(vii) Ar視情況被一個或兩個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由鹵素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和視情況被一個-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基組成；

(viii) R^{10a}和R^{10b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

(ix) Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由(a-1)組成；

(x) R^{3a}代表氫、鹵素、-NR^{7a}R^{7b}、或-O-C₁₋₄烷基；

(xi) R^{7a}代表氫；

R^{7b}代表氫；

(xii) R^{4a}代表氫、鹵素、-NR^{8a}R^{8b}、或C₁₋₄烷基；

(xiii) R^{8a}和R^{8b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

(xiv) Q¹代表CR^{6a}；

(xv) Q²代表CR^{6b}；

(xvi) R^{6a}和R^{6b}各自獨立地代表氫、鹵素、C₁₋₄烷基、-NR^{9a}R^{9b}、或C₁₋₄烷基被一個、兩個或三個鹵素原子取代；

(xvii) R^{9a}和R^{9b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基。

【0111】 在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R¹代表氫或-C(=O)-C₁₋₄烷基；

R²代表氫或-C(=O)-C₁₋₄烷基；

特別地R¹和R²代表氫；

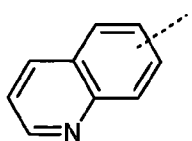
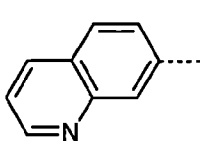
Y代表-CH₂-或-O-；

Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-或-CH₂CH₂-

R^{5a}和R^{5b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

X代表-O-、-S-或-NR¹¹-；

R¹¹表示氫；

Ar代表 ，特別地 Ar 代表 ；

Ar視情況被一個或兩個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由鹵素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和視情況被一個-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基組成；

R^{10a}和R^{10b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1) 組成；

R^{3a}代表氫、鹵素、-NR^{7a}R^{7b}、或-O-C₁₋₄烷基；

R^{7a}代表氫；

R^{7b}代表氫；

R^{4a}代表氫、鹵素、-NR^{8a}R^{8b}、或C₁₋₄烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

Q¹代表CR^{6a}；

Q²代表CR^{6b}；

R^{6a}和R^{6b}各自獨立地代表氫、鹵素、C₁₋₄烷基、-NR^{9a}R^{9b}、或被一個、兩個或三個鹵素原子取代的C₁₋₄烷基；

R^{9a}和R^{9b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0112】 在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R¹代表氫或-C(=O)-C₁₋₄烷基；

R^2 代表氫或-C(=O)-C₁₋₄烷基；

特別地 R^1 和 R^2 代表氫；

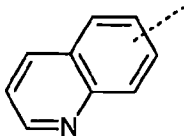
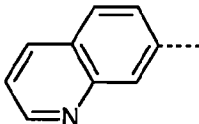
Y代表-O-；

Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-；

R^{5a} 和 R^{5b} 各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

X代表-O-、-S-或-NR¹¹-；

R^{11} 表示氫；

Ar代表 ，特別地 Ar 代表 ；

Ar視情況被一個或兩個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由鹵素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和視情況被一個-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基組成；

R^{10a} 和 R^{10b} 各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1) 組成；

R^{3a} 代表氫、鹵素、-NR^{7a}R^{7b}、或-O-C₁₋₄烷基；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫；

R^{4a} 代表氫、鹵素、-NR^{8a}R^{8b}、或C₁₋₄烷基；

R^{8a} 和 R^{8b} 各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

Q¹代表CR^{6a}；

Q²代表CR^{6b}；

R^{6a} 和 R^{6b} 各自獨立地代表氫、鹵素、C₁₋₄烷基、-NR^{9a}R^{9b}、或被一個、兩個或三個鹵素原子取代的C₁₋₄烷基；

R^{9a} 和 R^{9b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0113】 本發明的另一個實施方式涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中以下限制中的一者或多者適用：

(i) R^1 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

R^2 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

特別地 R^1 和 R^2 代表氫；

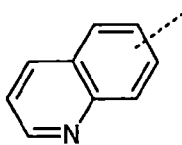
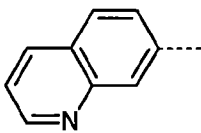
(ii) Y代表-O-；

(iii) Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ ；

(iv) R^{5a} 和 R^{5b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

(v) X代表-O-、-S-、或 $-NR^{11}-$ ；

(vi) R^{11} 代表氫；

(Vii) Ar代表 ，特別地Ar代表 ；

(viii) Ar視情況被一個或兩個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由鹵素、-OH、-NH₂、-NH- C_{1-4} 烷基、-N(C_{1-4} 烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH- C_{1-4} 烷基、-C(=O)- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和視情況被一個 $-NR^{10a}R^{10b}$ 取代的 C_{1-4} 烷基組成；

(ix) R^{10a} 和 R^{10b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

(x) Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1) 組成；

(xi) R^{3a} 代表氫、鹵素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、或-O- C_{1-4} 烷基；

(xii) R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫；

(xiii) R^{4a} 代表氫、鹵素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、或 C_{1-4} 烷基；

(xiv) R^{8a} 和 R^{8b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

(xv) Q^1 代表 CR^{6a} ；

(xvi) Q^2 代表 CR^{6b} ；

(xvii) R^{6a} 和 R^{6b} 各自獨立地代表氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、或 C_{1-4} 烷基被一個、兩個或三個鹵素原子取代；

(xviii) R^{9a} 和 R^{9b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基。

【0114】 在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R^1 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

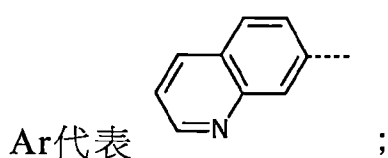
R^2 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

特別地 R^1 和 R^2 代表氫；

Y 代表 $-O-$ 或 $-CH_2-$ ；Z 代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-CH_2CH_2-$ ；

R^{5a} 和 R^{5b} 代表氫；X 代表 $-O-$ ；

R^{11} 表示氫；



Ar 視情況被一個或兩個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、氰基、和 $-CF_3$ ；

Het 代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1) 組成；

R^{3a} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$ ；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫；

R^{4a} 代表氫；

Q^1 代表 CR^{6a} ； Q^2 代表 CR^{6b} ； R^{6a} 和 R^{6b} 代表氫；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0115】 在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R^1 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

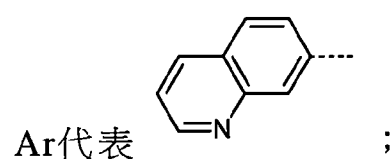
R^2 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

特別地 R^1 和 R^2 代表氫；

Y代表 $-O-$ 或 $-CH_2-$ ；Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-CH_2CH_2-$ ；

R^{5a} 和 R^{5b} 代表氫；X代表 $-O-$ ；

R^{11} 表示氫；



Ar視情況被一個選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、氰基、和 $-CF_3$ ；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由(a-1)組成；

R^{3a} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$ ；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫；

R^{4a} 代表氫；

Q^1 代表 CR^{6a} ； Q^2 代表 CR^{6b} ； R^{6a} 和 R^{6b} 代表氫；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R^1 代表氫或-C(=O)-C₁₋₄烷基；

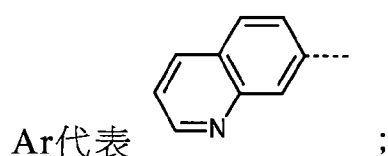
R^2 代表氫或-C(=O)-C₁₋₄烷基；

特別地 R^1 和 R^2 代表氫；

Y代表-O-；Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-；

R^{5a} 和 R^{5b} 代表氫；X代表-O-；

R^{11} 表示氫；



Ar視情況被一個或兩個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、和-CF₃；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由(a-1)組成；

R^{3a} 代表-NR^{7a}R^{7b}；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫；

R^{4a} 代表氫；

Q¹代表CR^{6a}；Q²代表CR^{6b}； R^{6a} 和 R^{6b} 代表氫；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0116】 在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R^1 代表氫或-C(=O)-C₁₋₄烷基；

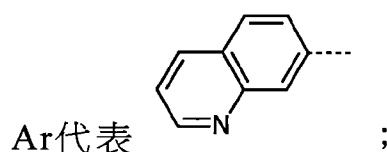
R^2 代表氫或-C(=O)-C₁₋₄烷基；

特別地 R^1 和 R^2 代表氫；

Y代表-O-；Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-；

R^{5a} 和 R^{5b} 代表氫；X代表-O-；

R^{11} 表示氫；



Ar視情況被一個選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、和-CF₃；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1) 組成；

R^{3a} 代表-NR^{7a}R^{7b}；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫；

R^{4a} 代表氫；

Q^1 代表CR^{6a}； Q^2 代表CR^{6b}； R^{6a} 和 R^{6b} 代表氫；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0117】 在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R^1 代表氫或-C(=O)-C₁₋₄烷基；

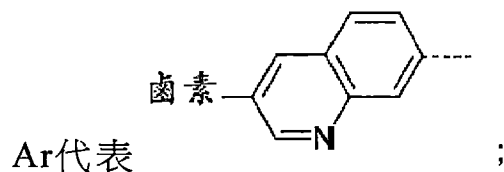
R^2 代表氫或-C(=O)-C₁₋₄烷基；

特別地 R^1 和 R^2 代表氫；

Y代表-O-或-CH₂-；Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-或-CH₂CH₂-；

R^{5a} 和 R^{5b} 代表氫；X代表-O-；

R^{11} 表示氫；



Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1) 組成；

R^{3a} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$ ；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫；

R^{4a} 代表氫；

Q^1 代表 CR^{6a} ； Q^2 代表 CR^{6b} ； R^{6a} 和 R^{6b} 代表氫；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0118】 在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物，其中

R^1 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

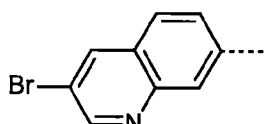
R^2 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

特別地 R^1 和 R^2 代表氫；

Y 代表 $-O-$ ； Z 代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ ；

R^{5a} 和 R^{5b} 代表氫； X 代表 $-O-$ ；

R^{11} 表示氫；

Ar 代表  ；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1) 組成；

R^{3a} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$ ；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫；

R^{4a} 代表氫；

Q^1 代表 CR^{6a} ； Q^2 代表 CR^{6b} ； R^{6a} 和 R^{6b} 代表氫；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0119】 本發明的另一個實施方式涉及任何其他實施方式中所提及

的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中以下限制中的一者或多者適用：

(i) R^1 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

R^2 代表氫或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

特別地 R^1 和 R^2 代表氫；

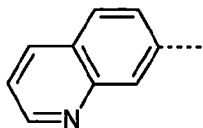
(ii) Y 代表 $-O-$ ；

(iii) Z 代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ ；

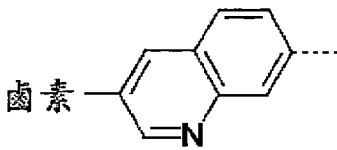
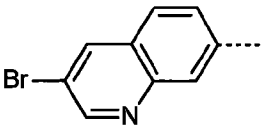
(iv) R^{5a} 和 R^{5b} 代表氫；

(v) X 代表 $-O-$ ；

(vi) R^{11} 代表氫；

(vii) Ar 代表 ；

Ar 視情況被一個或兩個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、氰基、和 $-CF_3$ ；特別地 Ar 視情況被一個選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、氰基、和 $-CF_3$ ；

更特別地 Ar 代表 ；甚至更特別地 Ar 代表 ；

(ix) Het 代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1) 組成；

(x) R^{3a} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$ ；

(xi) R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫；

(xii) R^{4a} 代表氫；

(xiii) Q^1 代表 CR^{6a} ；

(xiv) Q^2 代表 CR^{6b} ；

(xv) R^{6a} 和 R^{6b} 代表氫。

【0120】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

R^1 和 R^2 代表氫；

【0121】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

R^1 代表 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基； R^2 代表 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基。

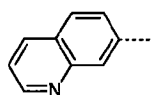
【0122】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

R^1 和 R^2 代表氫；

Het代表 (a-1)；

Q^1 代表CH； Q^2 代表CH；並且

Ar代表



視情況根據任何其他實施方式被取代。

【0123】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其

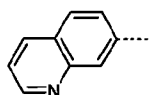
任何子組，其中

R^1 和 R^2 代表氫；

Het代表 (a-1)；

Q^1 代表CH； Q^2 代表CH；並且

Ar代表



其中Ar被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-NHR^{10d}$ 、 $-NR^{10c}R^{10d}$ ；

R^{10c} 和 R^{10d} 各自獨立地代表被一個、兩個或三個鹵素取代基取代的 C_{1-4} 烷基；或被一個 C_{3-6} 環烷基取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

【0124】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Y代表-O-。

【0125】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Y代表 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$ ；特別地其中Y代表 $-CH_2-$ 。

【0126】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中 Q^1 和 Q^2 中的最多一個代表N。

【0127】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中 Q^1 代表 CR^{6a} ；並且 Q^2 代表 CR^{6b} ；特別地其中 Q^1 代表CH；並且 Q^2 代表CH。

【0128】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Het代表 (a-1)； Q^1 代表 CR^{6a} ；並且 Q^2 代表 CR^{6b} ；特別地其中 Q^1 代表CH；並且 Q^2 代表CH。

【0129】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

Q^5 代表 CR^{3d} ； Q^6 代表N；並且 Q^7 代表 CR^{4f} ；或

Q^5 代表 CR^{3d} ； Q^6 代表 CR^{4e} ；並且 Q^7 代表N；或者

Q^5 代表N； Q^6 代表 CR^{4e} ；並且 Q^7 代表 CR^{4f} ；或者

Q^5 代表N； Q^6 代表 CR^{4e} ；並且 Q^7 代表N。

【0130】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1)、(a-2) 和 (a-4) 組成。

【0131】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

R^1 和 R^2 代表氫；並且Y代表-O-。

【0132】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1)、(a-2) 和 (a-3)組成。

【0133】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其

任何子組，其中Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1) 和 (a-2) 組成。

【0134】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1) 和 (a-4) 組成。

【0135】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Het代表具有式 (a-1) 之二環芳香族雜環系統。

【0136】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

R^1 和 R^2 代表氫；Y代表-O-；並且Het代表具有式 (a-1) 之二環芳香族雜環系統。

【0137】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar代表視情況經取代的10員二環芳環系統，該系統由兩個稠合的6員環組成，其中1或2個環碳原子被氮原子取代；其條件係氮原子不取代這兩個稠合的碳原子中的一個。

【0138】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar視情況被根據任何其他實施方式中的一個或兩個取代基取代。

【0139】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其

任何子組，其中Ar視情況被根據任何其他實施方式中的一個取代基取代。

【0140】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{3b} 代表氫；並且

R^{4a} 、 R^{4c} 、 R^{4b} 代表氫、鹵素、或 C_{1-4} 烷基；特別地 R^{4a} 、 R^{4c} 、 R^{4b} 代表鹵素、或 C_{1-4} 烷基。

【0141】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{3b} 、 R^{3d} 和 R^{3e} 代表氫；並且

R^{4a} 、 R^{4c} 、 R^{4b} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 和 R^{4g} 代表氫、鹵素、或 C_{1-4} 烷基；特別地 R^{4a} 、 R^{4c} 、 R^{4b} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 和 R^{4g} 代表鹵素或 C_{1-4} 烷基。

【0142】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{3b} 代表氫、鹵素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；特別地 R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{3b} 代表鹵素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；

R^{4a} 、 R^{4c} 、 R^{4b} 代表氫。

【0143】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{3b} 、 R^{3d} 和 R^{3e} 代表氫、鹵素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；特別地 R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{3b} 、 R^{3d} 和 R^{3e} 代表鹵素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；

R^{4a} 、 R^{4c} 、 R^{4b} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 和 R^{4g} 代表氫。

【0144】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中當 R^{4a} 、 R^{4c} 、 R^{4b} 與氫不同時， R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{3b} 代表氫。

【0145】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中當 R^{4a} 、 R^{4c} 、 R^{4b} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 、 R^{4g} 與氫不同時， R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{3b} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 代表氫。

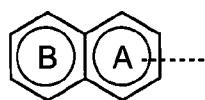
【0146】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

當 R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{3b} 與氫不同時， R^{4a} 、 R^{4c} 、 R^{4b} 代表氫。

【0147】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

當 R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{3b} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 與氫不同時， R^{4a} 、 R^{4c} 、 R^{4b} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 、 R^{4g} 代表氫。

【0148】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar代表10員二環芳環系統，該系統由兩個稠合的6員環組成，



其中環B的至少一個環碳原子被氫原子取代；

其中視情況環A或環B的一個另外的環碳原子被氫原子取代；其條件係當氫原子取代這兩個稠合的碳原子中的一個時，羰基存在於所述二環芳環系統中；

Ar視情況根據任何其他實施方式被取代。

【0149】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar代表10員二環芳環系統，該系統由兩個稠合的6員環組成，



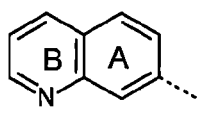
其中環B的至少一個環碳原子被氮原子取代；

其中視情況環A或環B的一個另外的環碳原子被氮原子取代；其條件係當氮原子取代這兩個稠合的碳原子中的一個時，羰基存在於所述二環芳環系統中；

Ar視情況被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NHR^{10d}、-NR^{10c}R^{10d}、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(=O)-O-C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、C₂₋₆烯基、被一個C₁₋₄烷氧基取代的C₁₋₄烷基、和視情況被一個-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基；

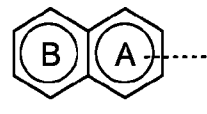
特別地Ar視情況被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和視情況被一個-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基。

【0150】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar代表10員二環芳環系統，該系統由具有以下結構的兩個稠合的6員環組成，

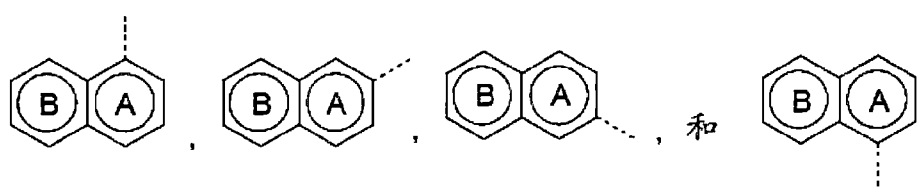


其中視情況環A或環B的一個另外的環碳原子被氮原子取代；其條件係當氮原子取代這兩個稠合的碳原子中的一個時，羰基存在於所述二環芳環系統中；

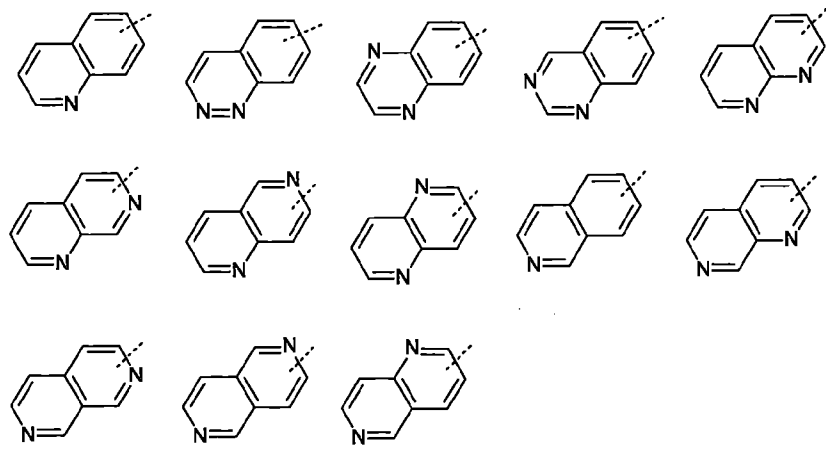
Ar視情況根據任何其他實施方式被取代。



【0151】 這將係明確的 包括以下環系統中的以下任何一個：



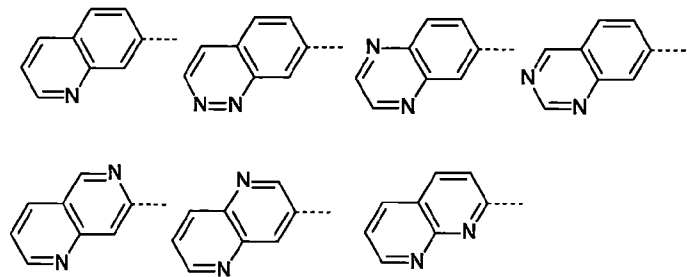
【0152】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar選自由以下各項組成之群組：



其中每個Ar視情況根據任何其他實施方式被取代。

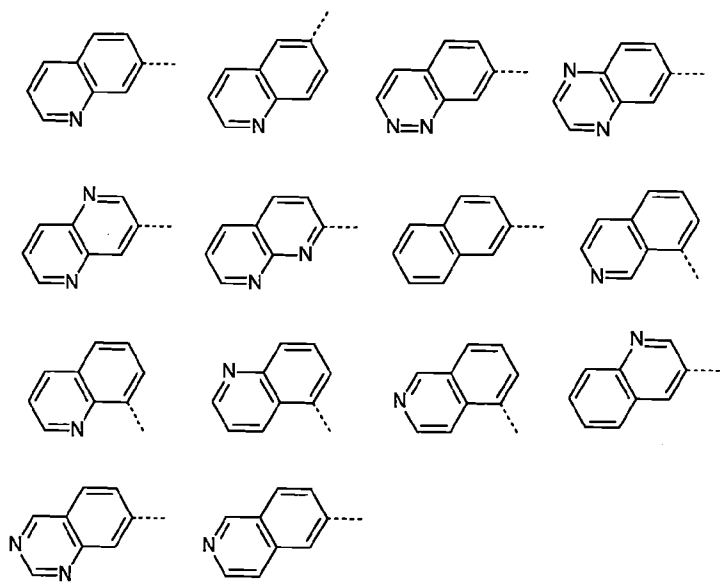
【0153】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提

及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar選自由以下各項組成之群組：



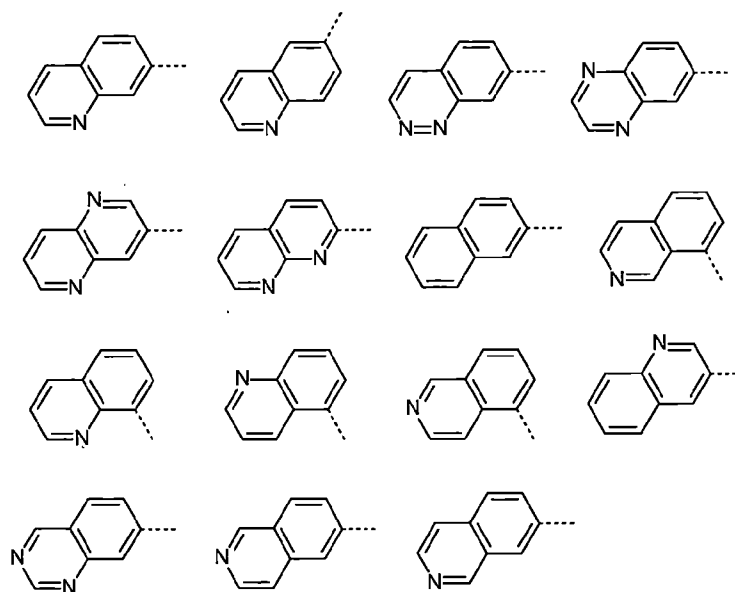
其中每個Ar視情況根據任何其他實施方式被取代。

【0154】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar選自由以下各項組成之群組：



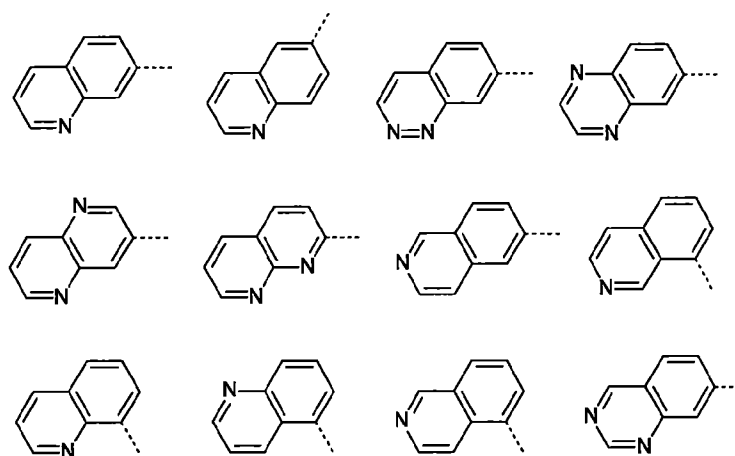
其中每個Ar視情況根據任何其他實施方式被取代。

【0155】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar選自由以下各項組成之群組：



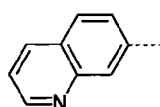
其中每個Ar視情況根據任何其他實施方式被取代。

【0156】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar選自由以下各項組成之群組：



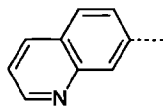
其中每個Ar視情況根據任何其他實施方式被取代。

【0157】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar係



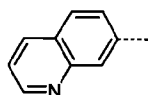
其中Ar視情況根據任何其他實施方式被取代。

【0158】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar不是



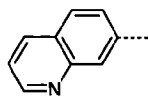
其中Ar視情況根據任何其他實施方式被取代。

【0159】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar代表



其中Ar被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NHR^{10d}、-NR^{10c}R^{10d}。

【0160】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar代表

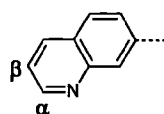


其中Ar被選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NHR^{10d}、-NR^{10c}R^{10d}；並且視情況被鹵素取代基取代；

R^{10c}和R^{10d}各自獨立地代表被一個、兩個或三個鹵素取代基取代的C₁₋₄烷基；或被一個C₃₋₆環烷基取代基取代的C₁₋₄烷基。

【0161】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提

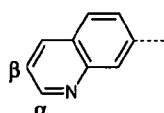
及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar代表



其中Ar在由α表示的位置上被選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成： $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHR}^{10d}$ 、 $-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$ ；並且

其中Ar在由β表示的位置上視情況被鹵素取代基取代。

【0162】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar代表

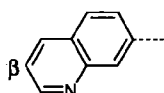


其中Ar在由α表示的位置上被選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成： $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHR}^{10d}$ 、 $-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$ ；並且

其中Ar在由β表示的位置上視情況被鹵素取代基取代；

R^{10c} 和 R^{10d} 各自獨立地代表被一個、兩個或三個鹵素取代基取代的 C_{1-4} 烷基；或被一個 C_{3-6} 環烷基取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

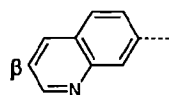
【0163】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar代表



其中Ar在由β表示的位置上被鹵素取代基，特別是氯或溴；更特別地是溴取代。

【0164】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其

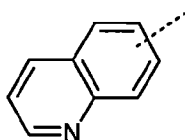
任何子組，其中Het代表 (a-1)； Q^1 代表 CR^{6a} ； Q^2 代表 CR^{6b} ；並且Ar代表



其中Ar在由β表示的位置上被鹵素取代基，特別是氯或溴；更特別地是溴取代。

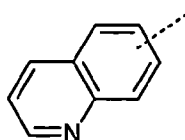
【0165】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar被選自下組的一個取代基取代，該組由以下各項組成：
 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-NHR^{10d}$ 、 $-NR^{10c}R^{10d}$ ；並且其中Ar視情況被選自任何其他實施方式中關於Ar的取代基列表中的另一個取代基取代。

【0166】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar代表



視情況根據任何其他實施方式被取代。

【0167】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar代表



視情況被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和 C_{1-4} 烷基；

特別地，視情況被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、氰基、 $-\text{CF}_3$ 、 C_{1-4} 烷氧基、和 C_{1-4} 烷基；

更特別地，視情況被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、或 $-\text{CF}_3$ ；

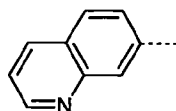
更特別地，視情況被一個或兩個鹵素取代基取代；

更特別地，被一個或兩個鹵素取代基取代；

甚至更特別地，被一個鹵素取代基取代；

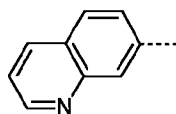
最特別地，被一個氯取代基取代。

【0168】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar代表



視情況根據任何其他實施方式被取代。

【0169】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar代表



視情況被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、氰基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和 C_{1-4} 烷基；

特別地，視情況被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、氰基、 $-\text{CF}_3$ 、 C_{1-4}

烷氧基、和C₁₋₄烷基；

更特別地，視情況被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、或-CF₃；

更特別地，視情況被一個或兩個鹵素取代基取代；

更特別地，被一個或兩個鹵素取代基取代；

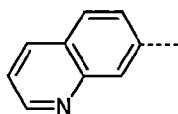
甚至更特別地，被一個鹵素取代基取代；

最特別地，被一個氯取代基取代。

【0170】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

Het代表 (a-1)；並且

Ar代表



視情況被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和C₁₋₄烷基；

特別地，視情況被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、氰基、-CF₃、C₁₋₄烷氧基、和C₁₋₄烷基；

更特別地，視情況被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、或-CF₃；

更特別地，視情況被一個或兩個鹵素取代基取代；

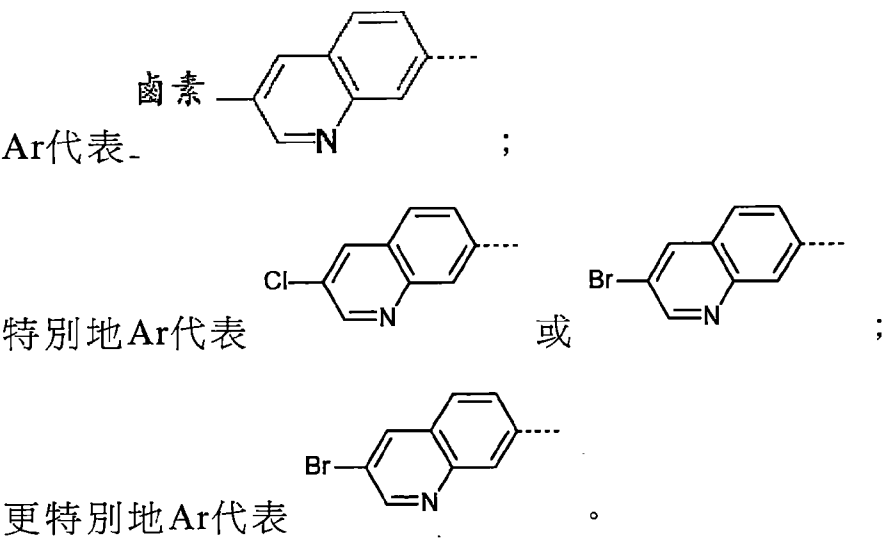
更特別地，被一個或兩個鹵素取代基取代；

甚至更特別地，被一個鹵素取代基取代；

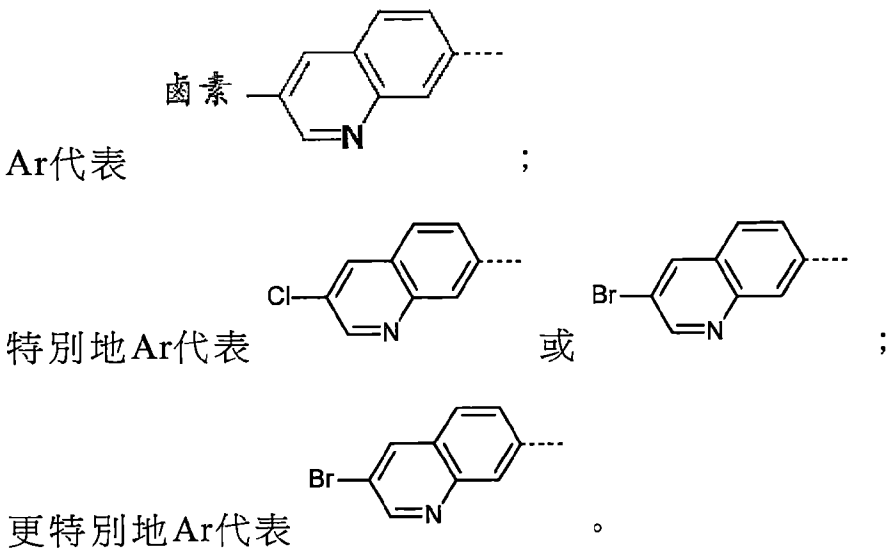
最特別地，被一個氯取代基取代。

【0171】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

Het代表 (a-1)；並且



【0172】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中



【0173】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提

及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中 R^{5b} 、 R^{5g} 和 R^{5h} 代表氫。

【0174】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中 Q^1 代表 CR^{6a} ；並且 Q^2 代表 CR^{6b} 。

【0175】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中X代表-O-；

Q^1 代表 CR^{6a} ；並且 Q^2 代表 CR^{6b} 。

【0176】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中X代表-O-；

Q^1 代表CH；並且 Q^2 代表 CR^H 。

【0177】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

R^{5b} 、 R^{5g} 和 R^{5h} 代表氫；

Y代表-CH₂-或-CF₂-；特別地Y代表-CH₂-；並且

Het代表 (a-1)；

Q^1 代表 CR^{6a} ；並且 Q^2 代表 CR^{6b} ；特別地其中 Q^1 代表CH；並且 Q^2 代表CH。

【0178】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中 R^{5b} 、 R^{5g} 和 R^{5h} 代表氫；Y代表-O-；並且

Het代表 (a-1)；

Q^1 代表 CR^{6a} ；並且 Q^2 代表 CR^{6b} ；特別地其中 Q^1 代表CH；並且 Q^2 代表CH。

【0179】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中 Q^2 代表 CR^{6b} 。

【0180】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 。

【0181】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

Z代表 $-O-CH_2-$ 。

【0182】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ ；X代表 $-O-$ ；並且 R^{5a} 和 R^{5b} 代表氫。

【0183】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

X代表 $-O-$ 或 $-NR^{11}-$ ；特別地X代表 $-O-$ 。

【0184】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

R^{7a} 和 R^{7b} 代表氫。

【0185】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其

任何子組，其中Het代表 (a-1)； R^{3a} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$ ；並且 R^{7a} 和 R^{7b} 代表氫。

【0186】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

Ar代表10員二環芳環系統，該系統由兩個稠合的6員環組成，其中視情況1或2個環碳原子被氮原子取代；其條件係當氮原子取代這兩個稠合的碳原子中的一個時，羰基存在於所述二環芳環系統中；

Ar視情況被一個選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和 C_{1-4} 烷基視情況被一個取代 $-NR^{10a}R^{10b}$ ；

R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$ ；並且 R^{7a} 和 R^{7b} 代表氫。

【0187】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

Ar代表10員二環芳環系統，該系統由兩個稠合的6員環組成，其中視情況1或2個環碳原子被氮原子取代；其條件係當氮原子取代這兩個稠合的碳原子中的一個時，羰基存在於所述二環芳環系統中；

Ar視情況被一個選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和 C_{1-4} 烷基視情況被一個取代 $-NR^{10a}R^{10b}$ ；

R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{3b} 、 R^{3d} 和 R^{3e} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$ ；並且 R^{7a} 和 R^{7b} 代表氫。

【0188】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 不代表鹵素。

【0189】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提

及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中 R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{3b} 、 R^{3d} 和 R^{3e} 不代表鹵素。

【0190】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫。

【0191】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 代表 $-NH_2$ 。

【0192】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

Ar代表10員二環芳環系統，該系統由兩個稠合的6員環組成，其中視情況1或2個環碳原子被氮原子取代；其條件係當氮原子取代這兩個稠合的碳原子中的一個時，羰基存在於所述二環芳環系統中；

Ar視情況被一個選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和 C_{1-4} 烷基視情況被一個取代 $-NR^{10a}R^{10b}$ ；

Het代表 (a-1)； R^{3a} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$ ；並且 R^{7a} 和 R^{7b} 代表氫。

【0193】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

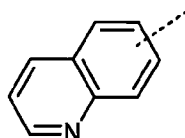
Ar代表10員二環芳環系統，該系統由兩個稠合的6員環組成，其中視情

況1或2個環碳原子被氮原子取代；其條件係當氮原子取代這兩個耦合的碳原子中的一個時，羰基存在於所述二環芳環系統中；

Ar被選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和視情況被一個-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基；

Het代表 (a-1)；R^{3a}代表-NR^{7a}R^{7b}；並且R^{7a}和R^{7b}代表氫。

【0194】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar代表



視情況被選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和C₁₋₄烷基；

特別地視情況被選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、氰基、-CF₃、C₁₋₄烷氧基、和C₁₋₄烷基；

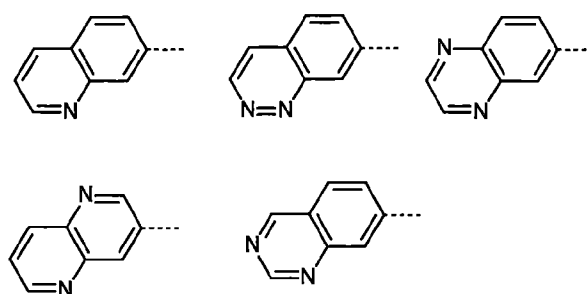
更特別地視情況被選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、和-CF₃；

更特別地視情況被一個鹵素取代基取代；

更特別地被一個鹵素取代基取代；

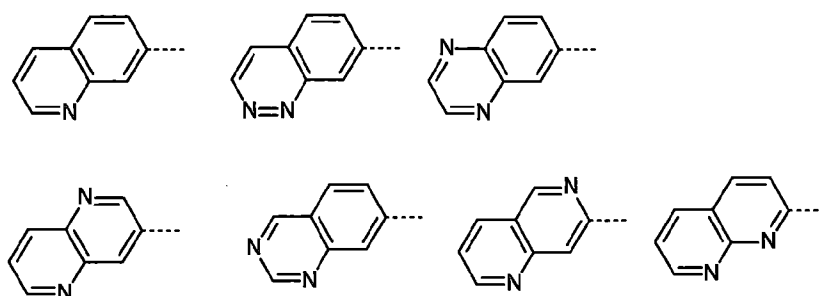
甚至更特別地被一個氯取代基取代。

【0195】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar選自由以下各項組成之群組：



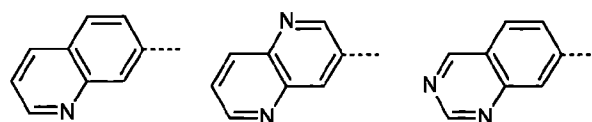
其中每個Ar視情況根據任何其他實施方式被取代，特別地其中Ar視情況被如任何其他實施方式中定義的一個取代基取代。

【0196】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar選自由以下各項組成之群組：



其中每個Ar視情況根據任何其他實施方式被取代，特別地其中Ar視情況被如任何其他實施方式中定義的一個取代基取代。

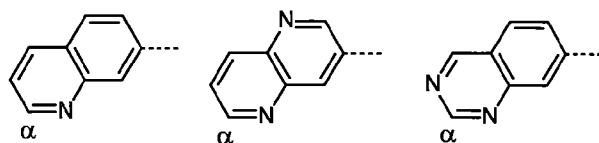
【0197】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar選自由以下各項組成之群組：



其中每個Ar視情況根據任何其他實施方式被取代，特別地其中Ar視情況被如任何其他實施方式中定義的一個取代基取代。

【0198】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其

任何子組，其中Ar選自由以下各項組成之群組：



其中每個Ar在位置 α 上視情況被選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成： $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHR}^{10\text{d}}$ 、和 $-\text{NR}^{10\text{c}}\text{R}^{10\text{d}}$ ；

$\text{R}^{10\text{c}}$ 和 $\text{R}^{10\text{d}}$ 各自獨立地代表 C_{3-6} 環烷基； C_{3-6} 環烷基被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基；被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，該組由以下各項組成：鹵素、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基；或被一個選自下組的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，該組由以下各項組成： C_{3-6} 環烷基、 R^{13} 和 R^{14} ；

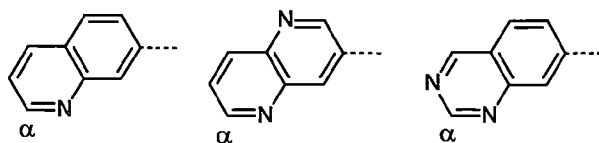
R^{13} 代表包含一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的雜原子的4到7員單環芳環系統，該組由以下各項組成： O 、 S 、 $\text{S}(=\text{O})_p$ 和 N ；或代表包含一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的雜原子的6到11員二環稠合芳香環，該組由以下各項組成： O 、 S 、 $\text{S}(=\text{O})_p$ 和 N ；

所述4到7員單環芳香環或6到11員二環稠合芳香環視情況被一個或兩個選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成： C_{1-4} 烷基；

p 代表1或2；

R^{14} 代表苯基視情況被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素。

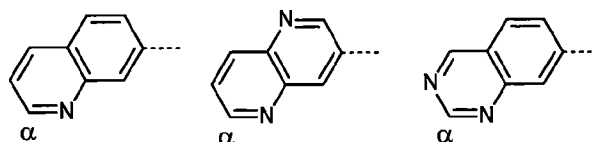
【0199】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar選自由以下各項組成之群組：



其中每個Ar在位置 α 上視情況被選自下組的取代基取代，該組由以下各

項組成： $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHR}^{10d}$ 、和 $-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$ ；並且其中Ar視情況被在另一個位元點的鹵素取代基取代。

【0200】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar選自由以下各項組成之群組：



其中每個Ar在位置 α 上視情況被選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成： $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHR}^{10d}$ 、和 $-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$ ；並且其中Ar在另一個位置上視情況被鹵素取代基取代。

【0201】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar代表10員二環芳環系統，該系統由兩個稠合的6員環組成，其中1或2個環碳原子被氮原子取代；其條件係當氮原子取代這兩個稠合的碳原子中的一個時，羰基存在於所述二環芳環系統中；

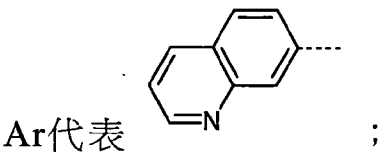
其中每個Ar視情況根據任何其他實施方式被取代，特別地其中Ar視情況被如任何其他實施方式中定義的一個取代基取代。

【0202】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar視情況被任何其他實施方式中所定義的一個取代基取代。

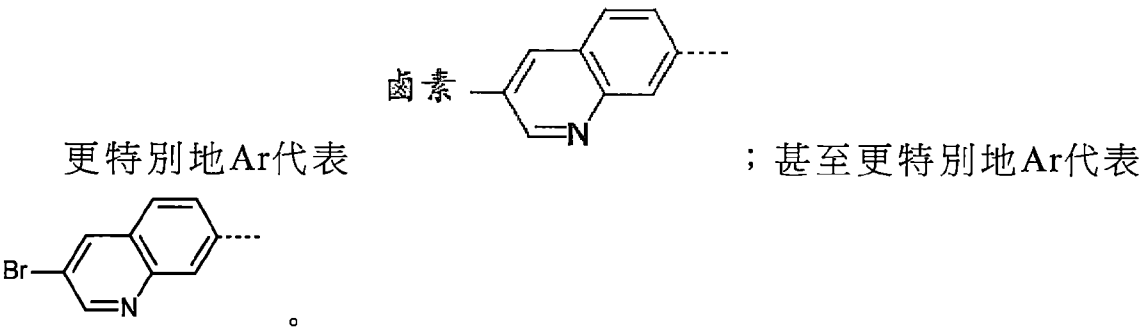
【0203】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Ar視情況被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHR}^{10d}$ 、 $-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$ 、氰基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$

烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(=O)-O-C₁₋₄烷基、C₂₋₆烯基、被一個C₁₋₄烷氧基取代的C₁₋₄烷基、和視情況被一個-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基。

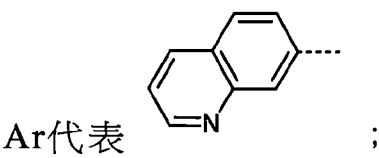
【0204】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中



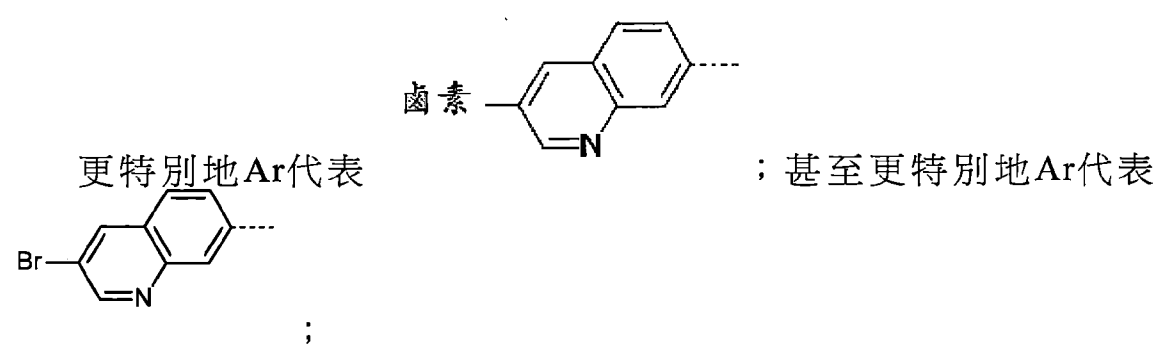
Ar視情況被一個選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、和-CF₃；



【0205】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

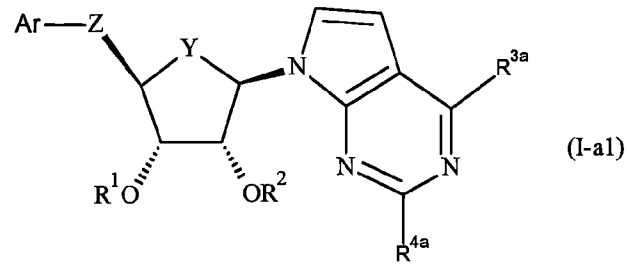


芳基被選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、和-CF₃；



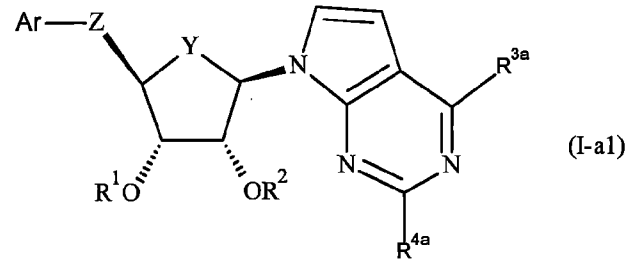
Het代表 (a-1)；R^{3a}代表-NR^{7a}R^{7b}；並且R^{7a}和R^{7b}代表氫。

【0206】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中具有式 (I) 之化合物僅限於具有式 (I-a1) 的化合物：



以下將係明確的，在具有式 (I-a1) 的結構中的所有變數可以如任何其他實施方式中針對具有式 (I) 之化合物或其任何子組所定義的進行定義。

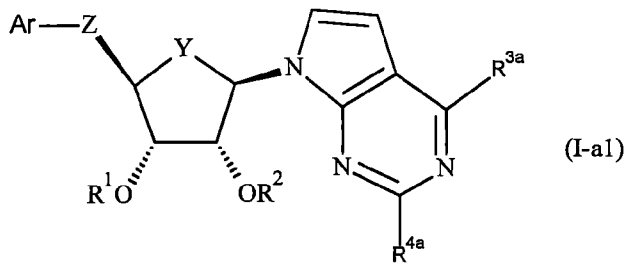
【0207】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中具有式 (I) 之化合物僅限於具有式 (I-a1) 的化合物：



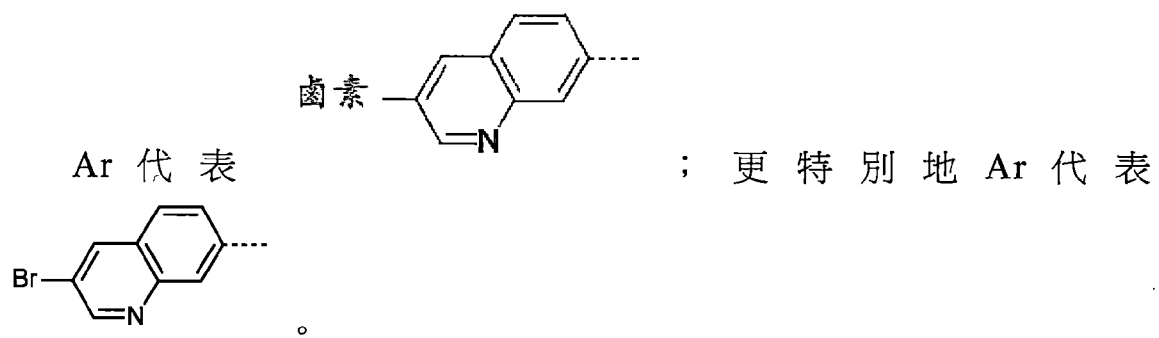
其中R^{3a}代表-NH₂；R^{4a}代表氫；並且

【0208】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其

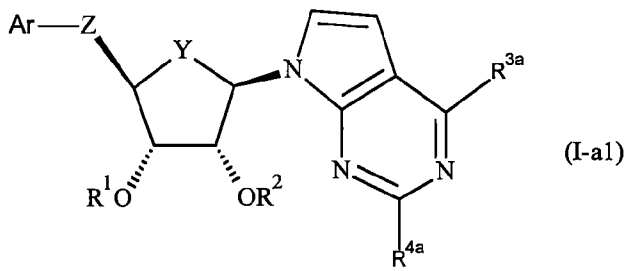
任何子組，其中具有式 (I) 之化合物僅限於具有式 (I-a1) 的化合物：



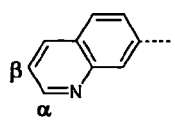
其中R^{3a}代表-NH₂；R^{4a}代表氫；並且



【0209】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中具有式 (I) 之化合物僅限於具有式 (I-a1) 的化合物：



其中
R¹和R²代表氫；
R^{3a}代表氫、-NR^{7a}R^{7b}、或-OC₁₋₄烷基；
R^{4a}代表氫；並且
Ar代表

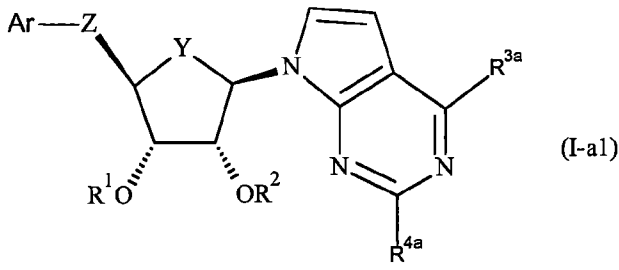


其中Ar在由α表示的位置上被選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NHR^{10d}、-NR^{10c}R^{10d}；並且

其中Ar在由β表示的位置上視情況被鹵素取代基取代；

R^{10c}和R^{10d}各自獨立地代表被一個、兩個或三個鹵素取代基取代的C₁₋₄烷基；或被一個C₃₋₆環烷基取代基取代的C₁₋₄烷基。

在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I-a1) 的化合物



其中

R¹和R²代表氫；

R^{3a}代表氫、-NR^{7a}R^{7b}、或-OC₁₋₄烷基；

R^{7a}代表氫；

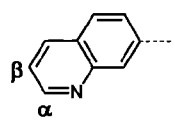
R^{7b}代表氫或C₁₋₄烷基；

Z代表-CH₂CH₂-；

Y代表-O-、-CH₂-或-CF₂-；特別是-CH₂-；

R^{4a}代表氫；並且

Ar代表



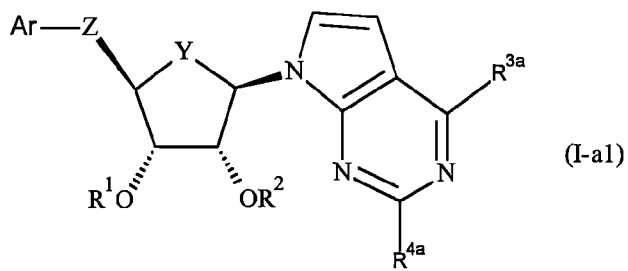
其中Ar在由α表示的位置上被選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NHR^{10d}、-NR^{10c}R^{10d}；並且

其中Ar在由β表示的位置上視情況被鹵素取代基取代；

R^{10c}和R^{10d}各自獨立地代表被一個、兩個或三個鹵素取代基取代的C₁₋₄烷基；或被一個C₃₋₆環烷基取代的C₁₋₄烷基；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0210】 在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I-a1) 的化合物



其中

R¹和R²代表氫；

R^{3a}代表氫、-NR^{7a}R^{7b}、或-OC₁₋₄烷基；

R^{7a}代表氫；

R^{7b}代表氫或C₁₋₄烷基；

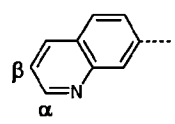
Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-或-CH₂CH₂-；

R^{5a}和R^{5b}代表氫；X代表-O-；

Y代表-O-、-CH₂-或-CF₂-；特別是-CH₂-

R^{4a}代表氫；並且

Ar代表



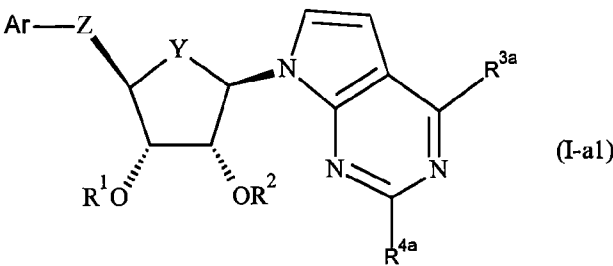
其中Ar在由α表示的位置上視情況被選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NHR^{10d}、-NR^{10c}R^{10d}；並且

其中Ar在由β表示的位置上視情況被鹵素取代基取代；

R^{10c}和R^{10d}各自獨立地代表被一個、兩個或三個鹵素取代基取代的C₁₋₄烷基；或被一個C₃₋₆環烷基取代的C₁₋₄烷基；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0211】 在一個實施方式中，本發明涉及新穎的具有式 (I-a1) 的化合物



其中

R¹和R²代表氫；

R^{3a}代表-NR^{7a}R^{7b}；

R^{7a}代表氫；

R^{7b}代表氫；

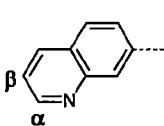
Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-或-CH₂CH₂-；

R^{5a}和R^{5b}代表氫；X代表-O-；

Y代表-O-或-CH₂-；

R^{4a}代表氫；並且

Ar代表



其中Ar在由α表示的位置上視情況被-NH₂取代；並且

其中Ar在由β表示的位置上視情況被鹵素取代基、特別是溴取代；

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-或-CH₂CH₂-。

【0212】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-或-CH₂CH₂-；

R^{5a}和R^{5b}代表氫；

X代表-O-。

在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-或-CH₂CH₂-；

R^{5a}和R^{5b}代表氫；

X代表-O-；

Het代表 (a-1)。

【0213】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-或-CH₂CH₂-；

R^{5a}和R^{5b}代表氫；

X代表-O-；

Het代表(a-1)；

R^{3a}代表-NR^{7a}R^{7b}；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫。

【0214】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中X代表-O-。

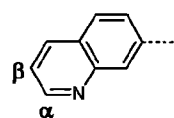
【0215】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-或-CH₂CH₂-；

R^{5a}和R^{5b}代表氫；

X代表-O-；

Ar代表



其中Ar在由α表示的位置上視情況被選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、和-NHR^{10d}；並且

其中Ar在由β表示的位置上視情況被選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素和CF₃；

然而其條件係Ar在由α或β表示的至少一個位置上被取代；

Het代表 (a-1)；

R^{3a}代表-NR^{7a}R^{7b}；

R^{7a}代表氫；

R^{7b}代表氫。

【0216】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其

任何子組，其中

Het代表 (a-1)；

R^{3a} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$ ；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫。

【0217】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 和 R^{3e} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$ ；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫、 C_{3-6} 環烷基、或 C_{1-4} 烷基。

【0218】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 和 R^{3e} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$ ；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫。

【0219】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中

R^{11} 代表氫、 C_{1-4} 烷基、或被一個選自下組的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，該組由以下各項組成： $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 R_2 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、和 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；並且

R^{10c} 和 R^{10d} 各自獨立地代表 C_{3-6} 環烷基； R^{14} ； C_{3-6} 環烷基被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、 $-OH$

和-O-C₁₋₄烷基；被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由以下各項組成：鹵素、-OH和-O-C₁₋₄烷基；或者被選自下組的一個取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由C₃₋₆環烷基和R¹⁴組成。

【0220】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物或其任何子組，其中Y代表-CH₂-；並且Z代表-CH₂CH₂-。

【0221】 在一個實施方式中，本發明涉及如在通用反應方案中定義的具有式(I)的子組。

【0222】 在一個實施方式中，具有式 (I) 之化合物選自下組，該組由化合物2和58組成。

【0223】 在一個實施方式中，具有式 (I) 之化合物選自下組，該組由化合物2和80組成。

【0224】 在一個實施方式中，具有式 (I) 之化合物選自下組，該組由以下化合物組成：74、75、76、77、78、79、80和81。

【0225】 在一個實施方式中，具有式 (I) 之化合物選自下組，該組由以下化合物組成：2、58、74、75、76、77、78、79、80、81、154、159、235、240和247。

【0226】 在一個實施方式中，具有式 (I) 之化合物選自下組，該組由以下化合物組成：2和58，

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0227】 在一個實施方式中，具有式(I)的化合物選自下組，該組由以下化合物組成：2和80，

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0228】 在一個實施方式中，具有式 (I) 之化合物選自下組，該組由以下化合物組成：74、75、76、77、78、79、80和81，

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0229】 在一個實施方式中，具有式 (I) 之化合物選自下組，該組由以下化合物組成：2、58、74、75、76、77、78、79、80、81、154、159、235、240和247

及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0230】 在一個實施方式中，具有式(I)的化合物選自由以下各項組成之群組：任何示例性化合物，

及其游離鹼、藥學上可接受的加成鹽以及溶劑合物。

【0231】 以上指示的實施方式的所有可能組合都視為包涵在本發明的範圍內。

製備方法

【0232】 在本節中，與所有其他節中一樣，除非語境另外說明，式 (I) 之提及還包括如在此所定義的所有其他的子組及其實例。

【0233】 具有式 (I) 之化合物的一些典型實例的一般製備在下文以及在具體實例中進行了描述，並且通常製備自可商購的或藉由熟習該項技術者常用的標準合成工藝製備的起始材料。以下方案僅意在代表本發明的實例並且決不意在係本發明的限制。

【0234】 可替代地，還可以藉由將如在下面的通用方案中所描述的類似反應試驗方案與有機化學領域的普通技術人員常用的標準合成工藝組合來製備本發明的化合物。

【0235】 技術人員將認識到，在方案裡所描述的反應中，可能需要保護在終產物中所希望的反應性官能團，例如羥基、胺基、或羧基，以避免所它們參與不希望的反應。可根據標準實踐使用常規保護基團。這在具體的實例中進行說明。技術人員將認識到，在方案裡所描述的反應中，在惰性氣氛下進行反應或許係可取的或必要的，例如像在N₂氣氛下，比如當

NaH被用於反應中時。技術人員將清楚的是，可能需要在反應處理（指的是分離和純化化學反應的一種或多種產物所必須的一系列操作，例如像淬滅、柱層析、萃取）前，冷卻反應混合物。

【0236】 技術人員將認識到，在攪拌下加熱該反應混合物可增加反應產出。在一些反應中，可使用微波加熱替代常規的加熱以縮短整個反應時間。

【0237】 技術人員將認識到，在下面的方案中展示的化學反應的另一種順序也可以產生所希望的具有式 (I) 之化合物。

【0238】 技術人員將認識到，下面的方案中展示的中間體和化合物可以根據熟習該項技術者熟知的方法被進一步官能化。

【0239】 技術人員將認識到，藉由使用下面的方案中描述的相似合成方案可以製備更多的具有式 (I) 之化合物。

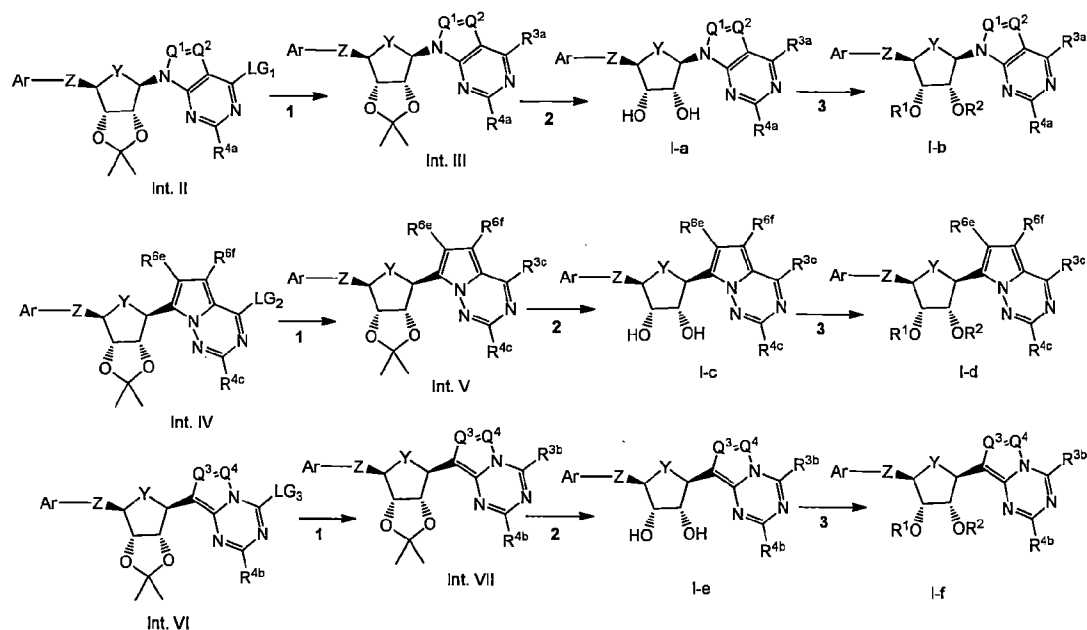
【0240】 在起始材料中的一種作為鹽的形式可獲得時，技術人員將認識到，需要首先用鹼，例如像N,N-二異丙基乙胺（DIPEA）處理該鹽。

【0241】 所有變數都如以上提到的定義，除非另外指明或上下文中係明確的。

【0242】 熟習該項技術者會理解，方案1至9中所描述的類似化學過程也可以被用於製備具有式 (I) 之化合物，其中Het代表二環芳香族雜環系統 (a-4) 或 (a-5)。一些典型的實例在具體實例中進行了展示。此外，此資訊可以與有機化學領域的普通技術人員常用的標準合成方法組合以獲得更多的具有式 (I) 之化合物，其中Het代表 (a-4) 或 (a-5)。

【0243】 通常，具有式 (I) 之化合物可以根據方案1來製備：

通用方案1



【0244】 在方案1中，‘LG₁’被定義為合適的離去基團，例如像鹵素；‘LG₂’被定義為合適的離去基團，例如像鹵素或-SCH₃。‘LG₃’被定義為離去基團，例如像鹵素和-SCH₃。方案1中的所有其他變數都根據本發明的範圍進行定義。

【0245】 在方案1中，下列反應條件通常適用：

1：取決於R^{3a}、R^{3b}或R^{3c}的定義，有不同反應條件組：

1a：當R^{3a}、R^{3b}或R^{3c}為鹵素時，步驟1可省去。

1b：當R^{3a}、R^{3b}或R^{3c}為NR^{7a}R^{7b}時，在具有式HNR^{7a}R^{7b}的合適的胺和合適的溶劑例如像H₂O、MeOH或EtOH的存在下，在合適的溫度（例如像通常在微波條件下或使用高壓釜來加熱的100°C-130°C之間）下。

1c：當R^{3a}、R^{3b}或R^{3c}為-O-C₁₋₄烷基時，在合適的HO-C₁₋₄烷基，合適的鹼例如像NaH、三級丁醇鉀（tBuOK），適合的溶劑例如像四氫呋喃（THF）的存在下，在合適的溫度下。可替代地，在適合的HO-C₁₋₄烷基作為溶劑和合適的酸例如像HCl的存在下。

1d：當R^{3a}、R^{3b}或R^{3c}為氫時，在氫化條件下：H₂氣氛，在催化劑，例如像雷氏鎳、Pd/C（例如5 wt%至10 wt%）或Pt/C（例如5 wt%），在適合

的溶劑例如像甲醇 (MeOH)、乙醇 (EtOH) 或THF中的存在下；

1e：當 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 為 C_{1-4} 烷基時，在合適的硼酸或其酯例如像甲基硼酸和合適的催化劑例如像1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵，以及在合適的溶劑混合物(例如像二噁咻/ H_2O ，比率5:1)中的合適的鹼例如像 K_3PO_4 的存在下，在合適的溫度例如像 $100^\circ C$ 下；

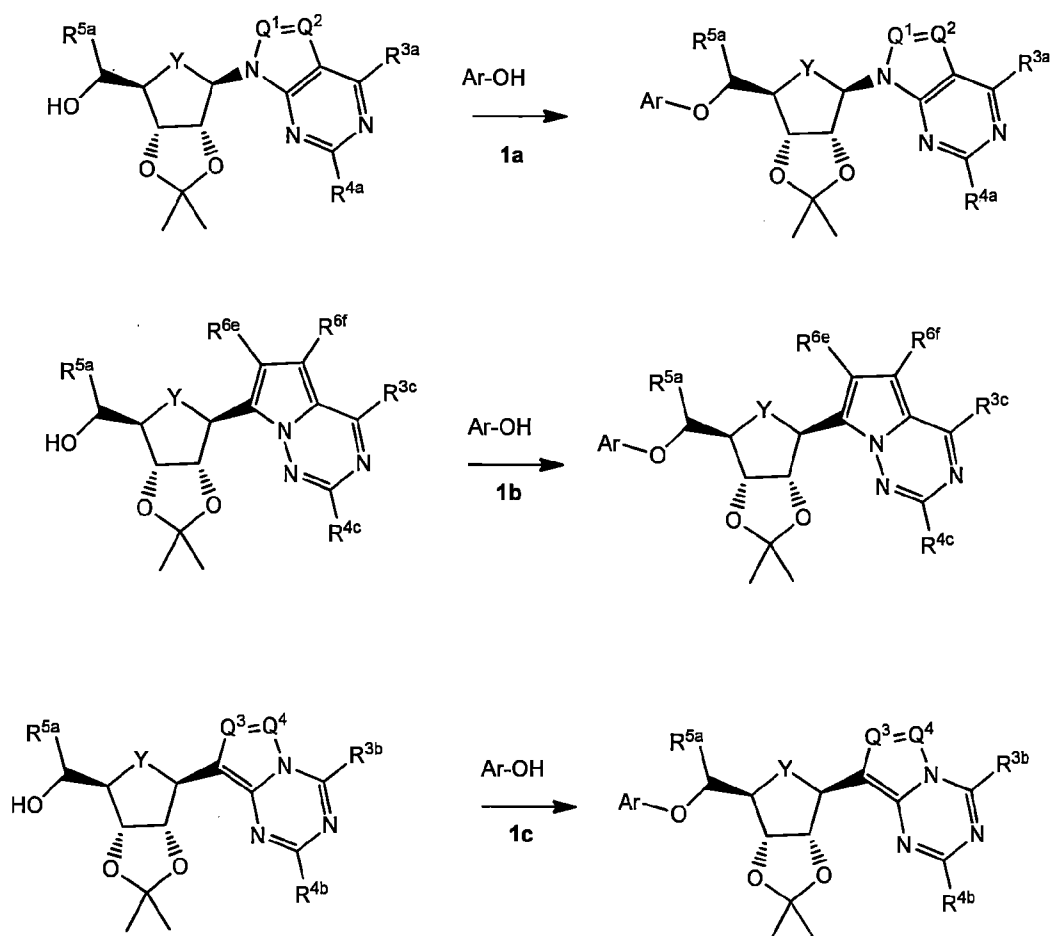
2：在合適的酸，例如像在二噁咻中的4M HCl或在MeOH中的4M HCl和適合的溶劑例如像MeOH的存在下，在合適的溫度例如像室溫下；或者可替代地，在合適的溫度下、在合適的酸例如像在二氯甲烷 (DCM) 中的三氟乙酸 (TFA) 的存在下，或者在合適的溫度例如像室溫下、在THF和水中的乙酸的存在下。

3：在適合的、具有式 $(C_{1-4}\text{烷基}C=O)_2O$ 的酸酐和適合的溶劑例如像吡啶的存在下，在合適的溫度下。當 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 為 NH_2 時， $(C_{1-4}\text{烷基}C=O)_2O$ 可與 NH_2 發生反應以獲得 $N(C_{1-4}\text{烷基}C=O)_2$ 中間體。這種中間體可以在合適的溶劑中轉化為目標產物，例如像在MeOH的存在下，在合適的溫度下，例如像在微波條件下或使用高壓釜來加熱的 $100^\circ C$ - $130^\circ C$ 。該反應可以受益於酸的存在，例如HCl或 C_{1-4} 烷基 CO_2H 。

【0246】 方案1中的起始材料係可商購的或可以藉由對於熟習該項技術者顯而易見的標準手段或如以下通用方案所描述的方法製備。

通用方案2a

【0247】 通常，具有式III、V和VII的中間體(其中Z代表 $-O-CHR^{5a}-$)可以根據方案2a來製備。方案2a中的所有其他變數都根據本發明的範圍進行定義。技術人員將認識到，當 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 為 $-NH_2$ 或 $-NHR^{7b}$ 時，係需要適合的保護基的；



【0248】 在方案2a中，下列反應條件適用：

1：三信反應：

1a：在以PPh₃-聚合物為載體的偶氮二甲酸二異丙酯（DIAD）或偶氮二甲酸二乙酯（DEAD）或雙(1,1-二甲基乙基)-偶氮二甲酸酯（DBAD）存在下，在適合的溶劑（例如像無水THF）中，在合適的溫度例如像室溫下。

1b：在三苯基膦（PPh₃）、DIAD或DEAD的存在下，在適合的溶劑例如像無水THF中，在合適的溫度例如像室溫下。

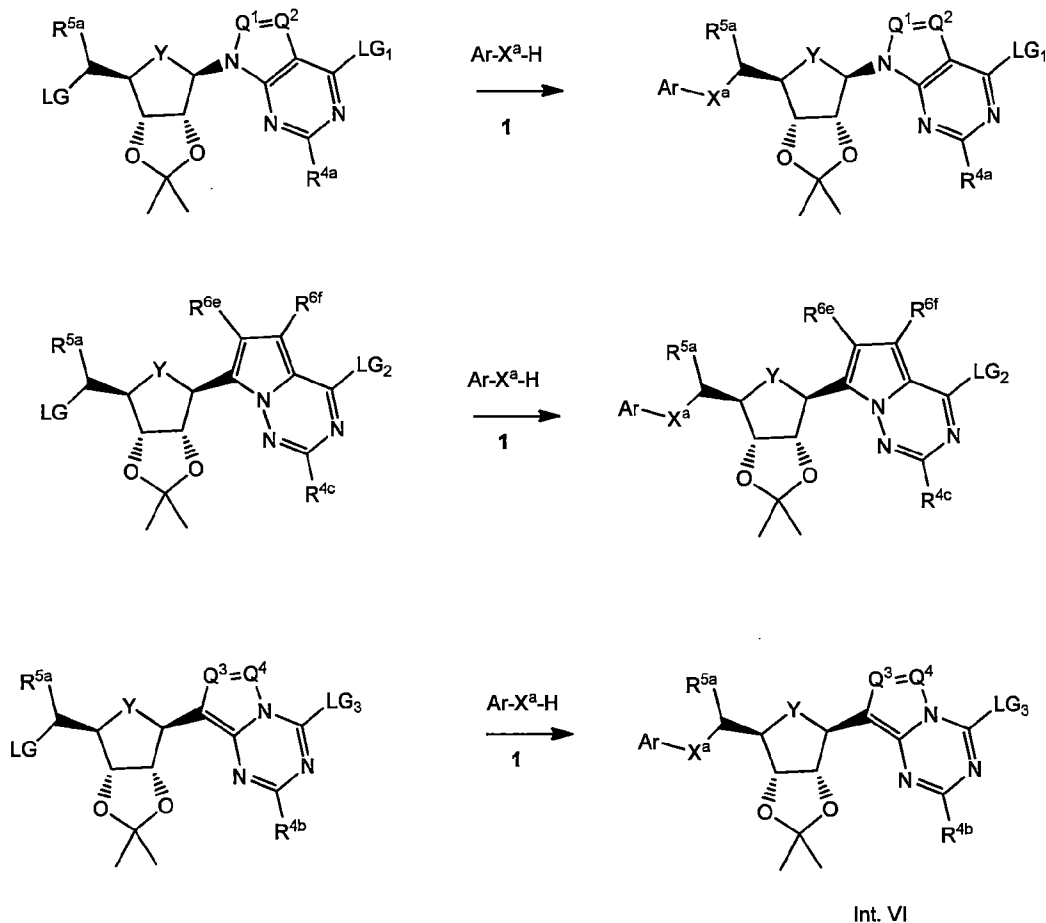
1c：在氰基亞甲基三丁基膦（CMBP）或氰基亞甲基三甲基膦（CMMP）的存在下，在適合的溶劑例如像無水甲苯中，在合適的溫度例如像80°C下。

【0249】 方案2a中的起始材料係可商購的或可以藉由對於熟習該項技術者顯而易見的標準手段或如以下通用方案所描述的方法製備。技術人員將認識到，當R^{5a}為C₁₋₄烷基時，不同異構物可以藉由使用反相高效液相

層析 (RP-HPLC) 或超臨界流體層析 (SFC) 來互相分隔開。

通用方案2b

【0250】 具有式II、IV和VI的中間體 (其中Z代表 $-X^a-CHR^{5a}-$) 可以根據通用方案2b來製備。在方案2b中, 'X^a' 被定義為O或S; 'LG' 被定義為離去基團, 例如像鹵素、甲磺酸 (MsO) 或甲苯磺酸鹽 (TosO), 較佳的是TosO。'LG₁' 被定義為離去基團, 例如像鹵素; 'LG₂' 被定義為離去基團, 例如像鹵素或-SCH₃。'LG₃' 被定義為離去基團, 例如像鹵素或-SCH₃。方案2b中的所有其他變數都根據本發明的範圍進行定義。



【0251】 在方案2b中, 下列反應條件適用:

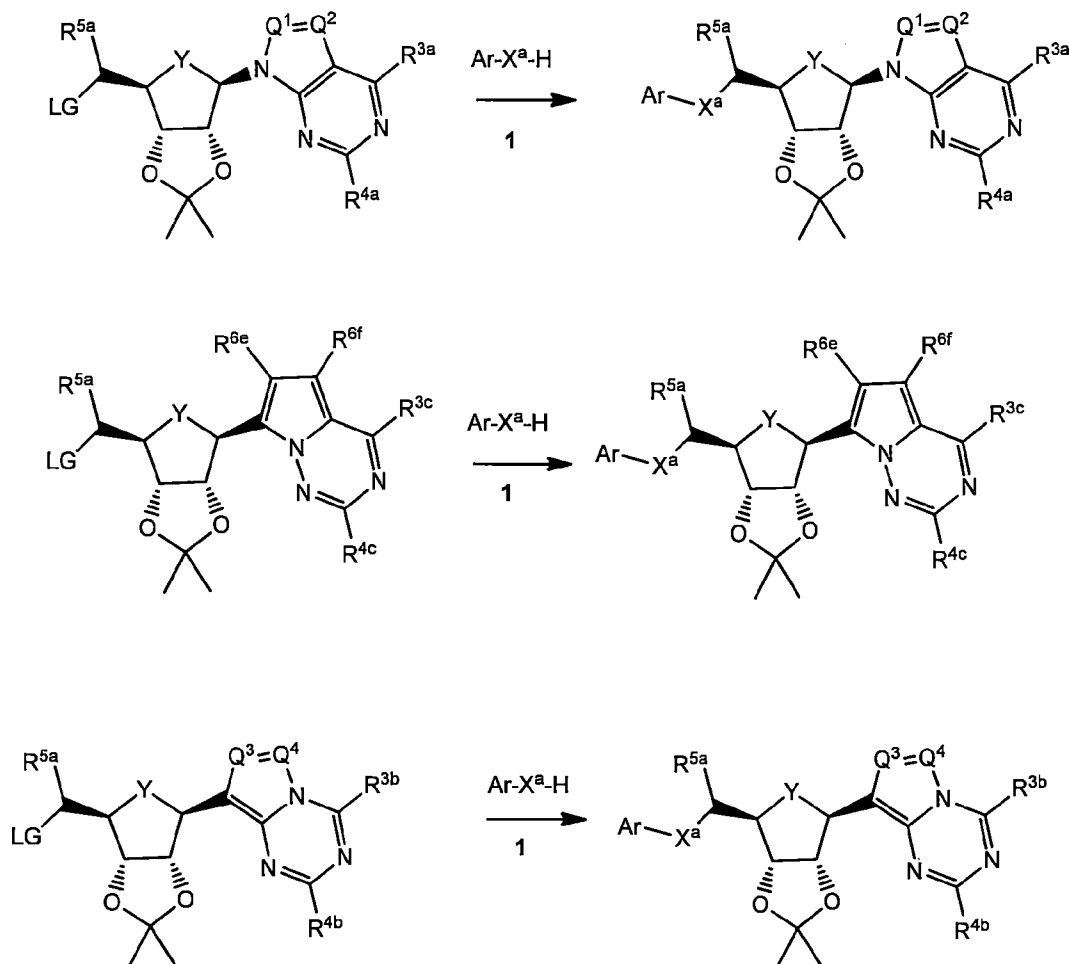
1: 在鹼基例如像K₂CO₃、三乙胺 (Et₃N) 或DIPEA的存在下, 在合適的溶劑例如CH₃CN、DCM或N,N-二甲基乙醯胺 (DMA) 中。

【0252】 方案2b中的起始材料係可商購的或可以藉由對於熟習該項

技術者顯而易見的標準手段或如以下通用方案所描述的方法製備。技術人員將認識到，當 R^{5a} 為 C_{1-4} 烷基時，不同異構物可以藉由使用反相高效液相層析（RP-HPLC）或超臨界流體層析（SFC）來互相分隔開。

通用方案2c

【0253】 具有式III、V和VII的中間體（其中Z代表 $-X^a-CHR^{5a}-$ ）可以根據方案2c來製備。在方案2c中，‘ X^a ’被定義為O或S。‘LG’被定義為離去基團，例如像鹵素、MsO或TosO，較佳的是TosO。方案2c中的所有其他變數都根據本發明的範圍進行定義。技術人員將認識到，當 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 為 $-NH_2$ 或 $-NHR^{7b}$ 時，需要適合的保護基。



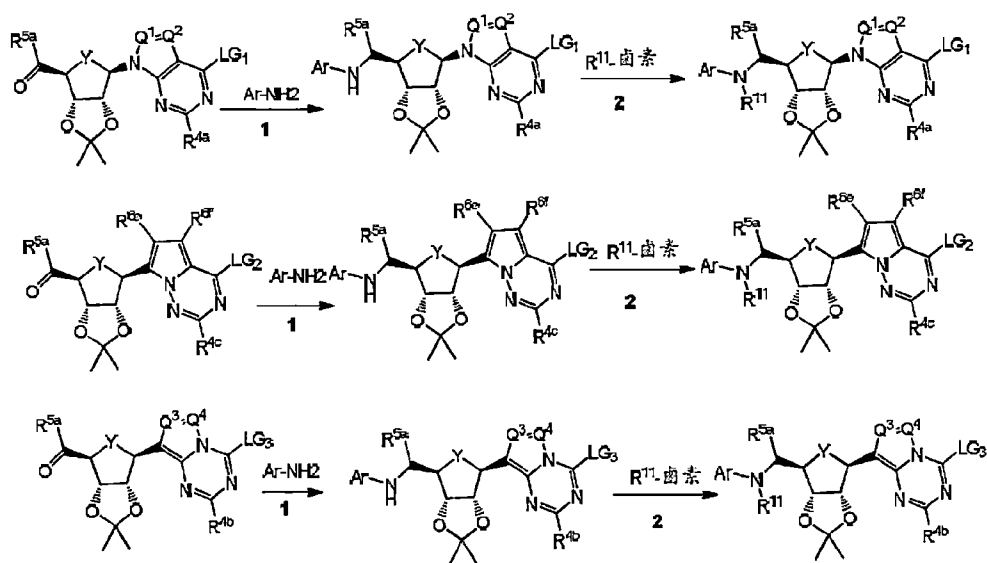
【0254】 在方案2c中，下列反應條件適用：

1：在鹼基例如像 K_2CO_3 、 Et_3N 或DIPEA的存在下，在合適的溶劑例如 CH_3CN 、DCM或N,N-二甲基乙醯胺（DMA）中。

【0255】 方案2c中的起始材料係可商購的或可以藉由對於熟習該項技術者顯而易見的標準手段或如以下通用方案所描述的方法製備。技術人員將認識到，當 R^{5a} 為 C_{1-4} 烷基時，不同異構物可以藉由使用反相高效液相層析（RP-HPLC）或超臨界流體層析（SFC）來互相分隔開。

通用方案3

【0256】 通常，中間體（其中Z代表 $-X-CHR^{5a}-$ ，並且其中X代表 $-NH-$ 或 $-NR^{11}-$ ）可以根據方案3來製備。在方案3中，‘ LG_1 ’被定義為離去基團例如像鹵素；‘ LG_2 ’被定義為離去基團例如像鹵素或 $-SCH_3$ 。‘ LG_3 ’被定義為離去基團，例如像鹵素或 $-SCH_3$ 。方案3中的所有其他變數都根據本發明的範圍進行定義。



【0257】 在方案3中，下列反應條件適用：

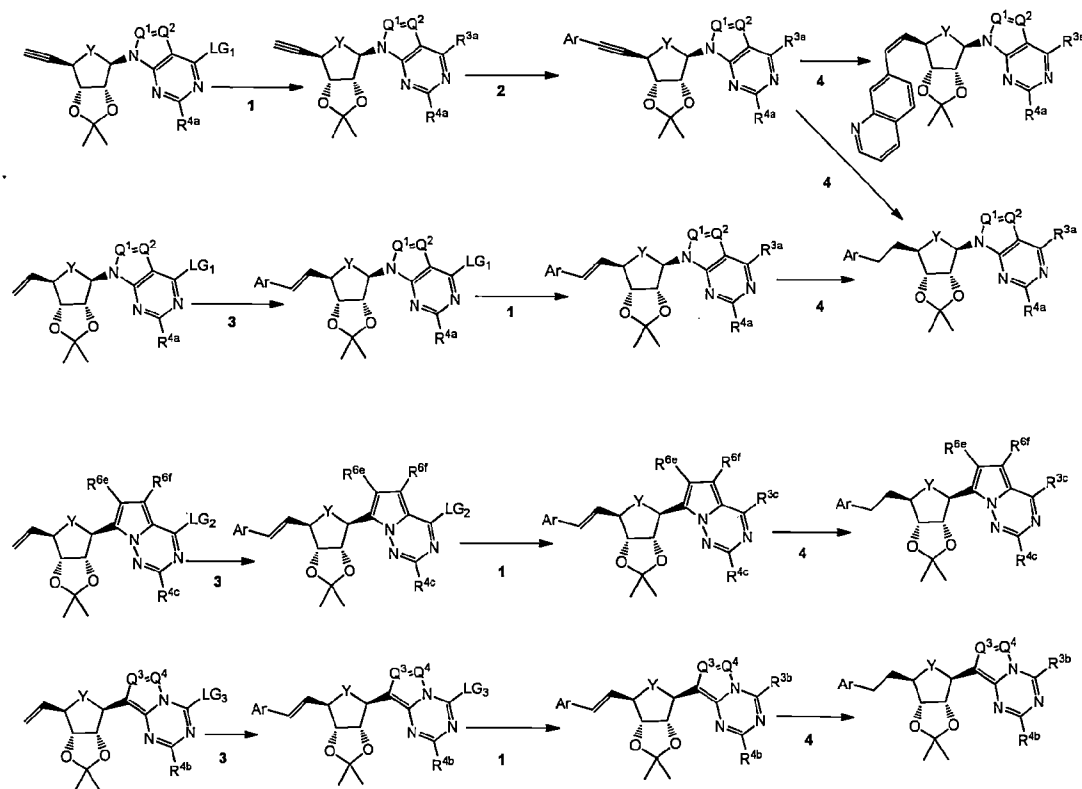
1：在合適的還原劑，例如像三乙醯氧基硼氫化鈉（ $NaBH(AcO)_3$ ）和合適的溶劑例如像DCM的存在下，在合適的溫度例如像室溫下；或者可替代地，在 $NaBH_3CN$ 和合適的溶劑例如像MeOH存在的條件下，在合適的溫度下，例如像室溫和 $50^\circ C$ 之間。

2：在合適的鹼例如像NaH和合適的溶劑例如像無水THF、*N,N*-二甲基甲醯胺（DMF）、DMA的存在下，在合適的溫度下例如像室溫和 $50^\circ C$ 之間。

【0258】 方案3中的起始材料係可商購的或可以藉由對於熟習該項技術者顯而易見的標準手段或如具體實驗部分所描述的方法製備。技術人員將認識到，當 R^{5a} 為 C_{1-4} 烷基時，不同異構物可以藉由使用反相高效液相層析（RP-HPLC）或超臨界流體層析（SFC）來互相分隔開。

通用方案4

【0259】 通常，中間體（其中Z代表 $-C\equiv C-$ 、 $-CH=CH-$ 或 $-CH_2-CH_2-$ ）可以根據方案4來製備。在方案4中，‘ LG_1 ’被定義為離去基團，例如像鹵素；‘ LG_2 ’被定義為離去基團，例如像鹵素或 $-SCH_3$ 。‘ LG_3 ’被定義為離去基團，例如像鹵素或 $-SCH_3$ 。方案4中的所有其他變數都根據本發明的範圍進行定義。



【0260】 在方案4中，下列反應條件適用：

1：在合適的胺，例如 $HNR'R'$ 或 $NaOR'$ 和合適的溶劑例如像 H_2O 、 $MeOH$ 或 $EtOH$ 的存在下，在合適的溫度下，例如像在微波條件下或使用高壓釜來加熱的 $100^\circ C-130^\circ C$ 之間。

2：在合適的催化劑，例如雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)和碘化亞銅(I)的存在下，在合適的溶劑中，例如2-甲基四氫呋喃和合適的鹼例如像三乙胺，在合適的溫度下，例如像80°C。

3：在合適的鹽例如像氯化四乙銨 (Et_4NCl) 和合適的溶劑例如像DMF以及合適的鹼例如像DIPEA和鈀催化劑例如像 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (乙酸鈀(II))的存在下，在合適的溫度下例如像100°C。

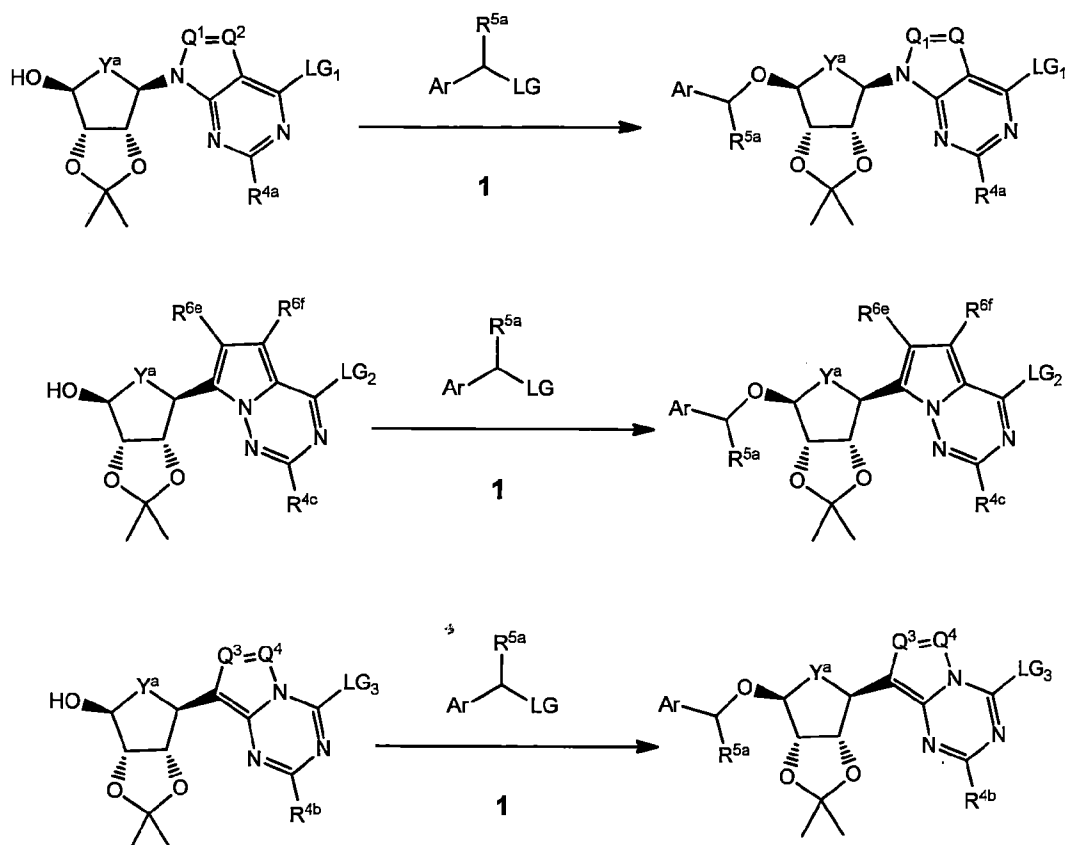
4：在 H_2 氣氛下，且在催化劑例如像Pd/C (例如5 wt%或10 wt%)的存在下，在溶劑例如像MeOH中。

【0261】 方案4中的起始材料係可商購的或可以藉由對於熟習該項技術者顯而易見的標準手段或如具體實驗部分所描述的方法製備。

通用方案5

【0262】 通常，中間體 (其中Y代表 CH_2 或 CF_2 ，此處被稱作 Y^a ，並且其中Z代表 $-\text{CH}_2\text{O}-$) 可以根據方案5來製備。

【0263】 在方案5中，‘ LG_1 ’ 被定義為離去基團，例如像鹵素；‘ LG_2 ’ 被定義為離去基團，例如像鹵素或 $-\text{SCH}_3$ 。‘ LG_3 ’ 被定義為離去基團，例如像鹵素或 $-\text{SCH}_3$ 。方案5中的所有其他變數都根據本發明的範圍進行定義。

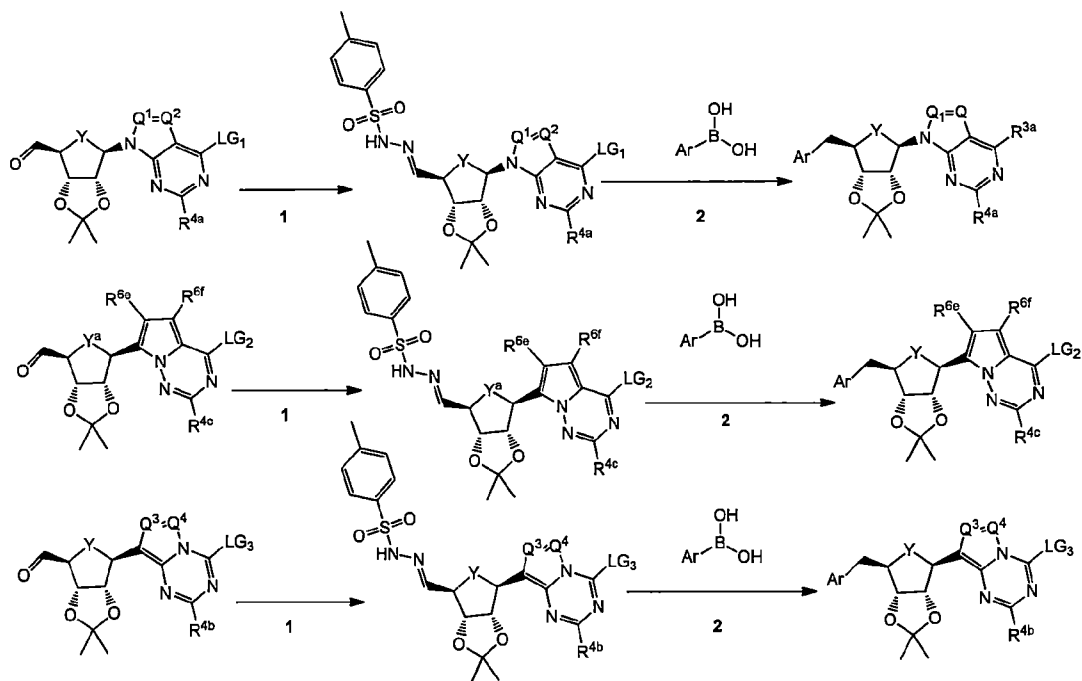


【0264】 在方案5中，下列反應條件適用：

1：在鹼基例如像 K_2CO_3 、 Et_3N 或 DIPEA 的存在下，在合適的溶劑例如 CH_3CN 、 DCM 或 N,N -二甲基乙醯胺（ DMA ）中。

通用方案6

【0265】 通常，中間體（其中 Z 代表 $-\text{CH}_2-$ ）可以根據方案6的方法來製備。在方案6中，‘ LG_1 ’被定義為離去基團，例如像鹵素；‘ LG_2 ’被定義為離去基團，例如像鹵素或 $-\text{SCH}_3$ 。‘ LG_3 ’被定義為離去基團，例如像鹵素或 $-\text{SCH}_3$ 。方案6中的所有其他變數都根據本發明的範圍進行定義。



【0266】 在方案6中，下列反應條件適用：

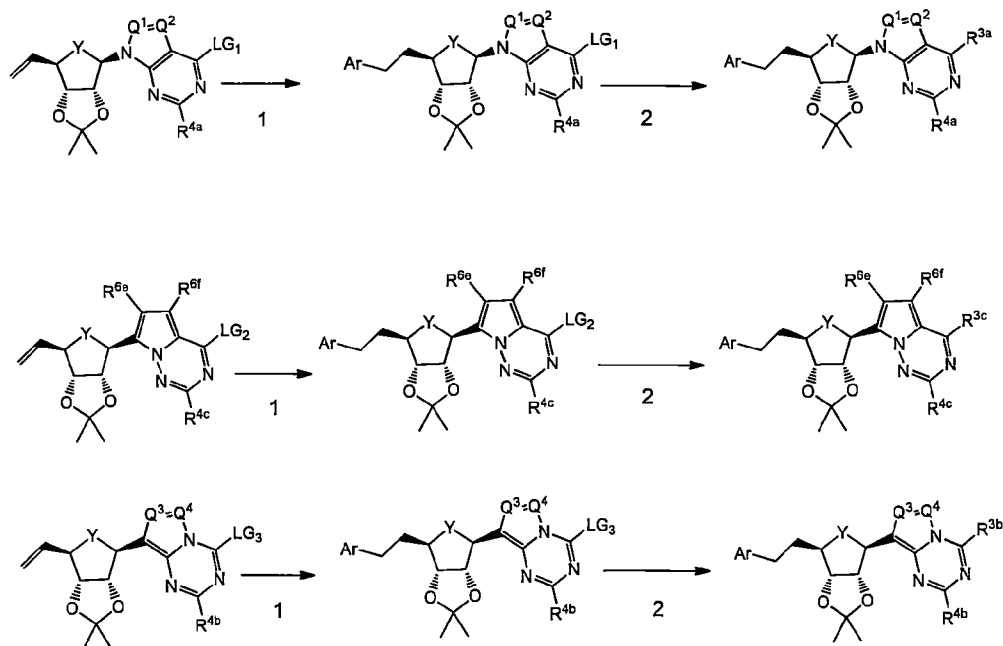
1：在甲苯磺醯基醯肼和合適的溶劑例如像MeOH、EtOH或DCM的存在下，在合適的溫度例如像室溫下。

2：在硼酸和合適的鹼例如像K₂CO₃、Na₂CO₃、Cs₂CO₃以及合適的溶劑例如像1,4-二噁啉的存在下，在合適的溫度例如像90°C下。

【0267】 方案6中的起始材料係可商購的或可以藉由對於熟習該項技術者顯而易見的標準手段或如具體實驗部分所描述的方法製備。

通用方案7

【0268】 通常，中間體（其中Z代表-CH₂-CH₂-）可以根據方案7的方法來製備。在方案7中，‘LG₁’被定義為離去基團，例如像鹵素；‘LG₂’被定義為離去基團，例如像鹵素或-SCH₃。‘LG₃’被定義為離去基團，例如像鹵素或-SCH₃。方案7中的所有其他變數都根據本發明的範圍進行定義。



【0269】 在方案7中，下列反應條件通常適用：

1： 在第一個步驟中，在烯烴先質和9-硼二環(3.3.1)壬烷(9-BBN)溶液0.5M在THF中的存在下，在氮氣氛下，溫度在室溫和回流溫度之間，反應時間在1至3小時之間。在第二個步驟中，在例如合適的Ar-溴化物或Ar-碘化物和合適的催化劑例如像1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈮(II)的存在下並且在合適的鹼例如像磷酸三鉀的存在下在合適的溶劑混合物例如像THF和水中，在50°C和回流溫度之間的合適的溫度下，在1至3小時之間的合適反應時間。

2： 取決於R^{3a}、R^{3b}或R^{3c}的定義，有不同反應條件組：

2a： 當R^{3a}、R^{3b}或R^{3c}為鹵素時，步驟1可省去。

2b： 當R^{3a}、R^{3b}或R^{3c}為NR^{7a}R^{7b}時，在具有式HNR^{7a}R^{7b}的合適的胺和合適的溶劑例如像H₂O、MeOH或EtOH的存在下，在合適的溫度（例如像通常在微波條件下或使用高壓釜來加熱的100°C-130°C之間）下。

2c： 當R^{3a}、R^{3b}或R^{3c}為-O-C₁₋₄烷基時，在合適的HO-C₁₋₄烷基，合適的鹼例如像NaH、三級丁醇鉀(tBuOK)，適合的溶劑例如像四氫呋喃(THF)的存在下，在合適的溫度下。可替代地，在適合的HO-C₁₋₄烷基作為溶劑和

合適的酸例如像HCl的存在下。

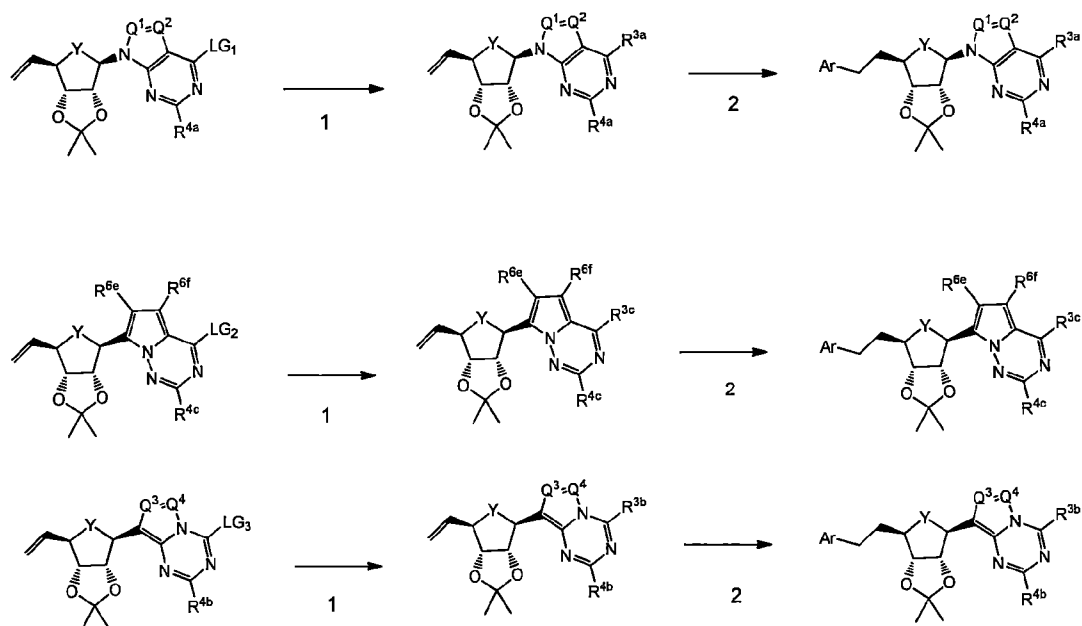
2d：當 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 為氫時，在氫化條件下： H_2 氣氛，在催化劑，例如像雷氏鎳、Pd/C（例如5 wt%至10 wt%）或Pt/C（例如5 wt%），在適合的溶劑例如像甲醇（MeOH）、乙醇（EtOH）或THF中的存在下；

2e：當 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 為 C_{1-4} 烷基時，在合適的硼酸或其酯例如像甲基硼酸和合適的催化劑例如像1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵，以及在合適的溶劑混合物（例如像二噁咄/ H_2O ，比率5：1）中的合適的鹼例如像 K_3PO_4 中的存在下，在合適的溫度例如像 $100^\circ C$ 下。

【0270】 方案7中的起始材料係可商購的或可以藉由對於熟習該項技術者顯而易見的標準手段或如具體實驗部分所描述的方法製備。

通用方案8

【0271】 通常，中間體（其中Z代表 $-CH_2-CH_2-$ ）可以根據方案8的方法來製備。在方案8中，‘ LG_1 ’被定義為離去基團，例如像鹵素；‘ LG_2 ’被定義為離去基團，例如像鹵素或 $-SCH_3$ 。‘ LG_3 ’被定義為離去基團，例如像鹵素或 $-SCH_3$ 。方案8中的所有其他變數都根據本發明的範圍進行定義。



【0272】 在方案8中，下列反應條件通常適用：

1：取決於 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 的定義，有不同反應條件組：

1a：當 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 為鹵素時，步驟1可省去。

1b：當 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 為 $NR^{7a}R^{7b}$ 時，在具有式 $HNR^{7a}R^{7b}$ 的合適的胺和合適的溶劑例如像 H_2O 、 $MeOH$ 或 $EtOH$ 的存在下，在合適的溫度（例如像通常在微波條件下或使用高壓釜來加熱的 $100^\circ C$ - $130^\circ C$ 之間）下。

1c：當 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 為 $-O-C_{1-4}$ 烷基時，在合適的 $HO-C_{1-4}$ 烷基，合適的鹼例如像 NaH 、三級丁醇鉀（ $tBuOK$ ），適合的溶劑例如像四氫呋喃（ THF ）的存在下，在合適的溫度下。可替代地，在適合的 $HO-C_{1-4}$ 烷基作為溶劑和合適的酸例如像 HCl 的存在下。

1d：當 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 為氫時，在氫化條件下： H_2 氣氛，在催化劑，例如像雷氏鎳、 Pd/C （例如5 wt%至10 wt%）或 Pt/C （例如5 wt%），在適合的溶劑例如像甲醇（ $MeOH$ ）、乙醇（ $EtOH$ ）或 THF 中的存在下；

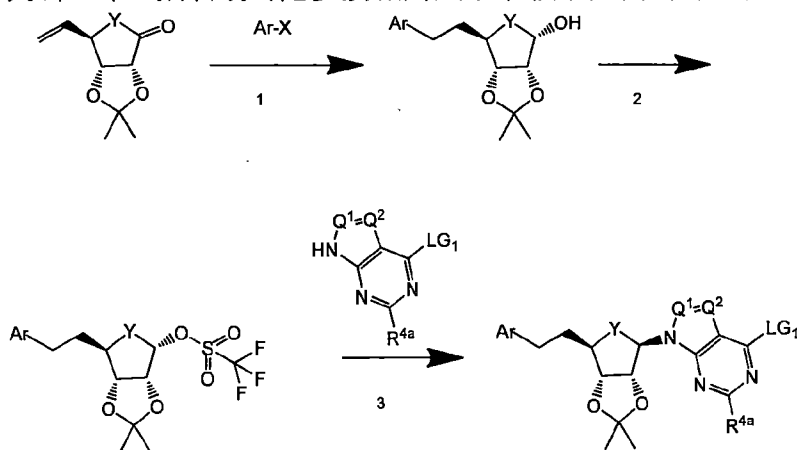
1e：當 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 為 C_{1-4} 烷基時，在合適的硼酸或其酯類例如像甲基硼酸和合適的催化劑例如像1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵，以及在合適的溶劑混合物（例如像二噁喃/ H_2O 比率5：1）中的合適的鹼例如像 K_3PO_4 的存在下，在合適的溫度例如像 $100^\circ C$ 下；

2：在第一個步驟中，在烯烴先質和9-BBN溶劑0.5M在 THF 中的存在，在氮氣氛下，溫度在室溫和回流溫度之間，反應時間在1至3小時之間。在第二個步驟中，在合適的 (het)芳基溴化物或 (het)芳基碘化物和合適的催化劑例如像1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鉀(II)的存在下並且在合適的鹼例如像磷酸三鉀在合適的溶劑混合物例如像 THF 和水中的存在下，在 $50^\circ C$ 和回流溫度之間的合適的溫度下，合適的反應時間在1至3小時之間。

【0273】 方案8中的起始材料係可商購的或可以藉由對於熟習該項技術者顯而易見的標準手段或如具體實驗部分所描述的方法製備。

通用方案9

【0274】 通常，如在方案9中所示的中間體（其中Z代表-CH₂-CH₂-）可以根據方案9來製備。在方案9中，‘LG₁’被定義為離去基團，例如像鹵素。方案9中的所有其他變數都根據本發明的範圍進行定義。



1：在第一個步驟中，在烯烴先質和9-BBN溶劑0.5M在THF中的存在，在氮氣氛下，溫度在室溫和回流溫度之間，反應時間在1至3小時之間。在第二個步驟中，在例如合適的Ar-溴化物或Ar-碘化物（X分別係Br或I）和合適的催化劑例如像1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)的存在下並且在合適的鹼例如像磷酸三鉀在合適的溶劑混合物例如像THF和水中的存在下，在50°C和回流溫度之間的合適的溫度下，合適的反應時間在1至3小時之間。

2：在三氟甲磺酸酐和合適的鹼例如像吡啶在合適的溶劑例如像DCM中的存在下，在合適的溫度例如0°C下，在N₂的惰性氣氛下。

3：在合適的鹼例如像Cs₂CO₃的存在下在合適的溶劑例如像DMF中，在合適的溫度例如室溫下，在N₂的惰性氣氛下。

【0275】 方案9中的起始材料係可商購的或可以藉由對於熟習該項技術者顯而易見的標準手段或如具體實驗部分所描述的方法製備。

【0276】 在所有該等製備中，該等反應產物可以從反應介質分離並且，必要時，進一步根據本領域普遍已知的方法進行純化，諸如例如，萃取、結晶、研磨及層析。

【0277】 具有式 (I) 之化合物的手性純的形式形成了一種較佳的化合物組。因此該中間體的手性純的形式和它們的鹽形式在製備手性純的具有式 (I) 之化合物中係特別有用的。中間體的鏡像異構混合物在製備具有相應組態的具有式 (I) 之化合物的製備中也係有用的。

藥理學

【0278】 已經發現本發明的化合物可抑制PRMT5活性。

【0279】 具體地說，本發明的化合物結合至PRMT5酶，並且與天然底物SAM（S-腺苷基-L-甲硫胺酸）相競爭，以抑制這種酶。

【0280】 因此預期本發明的化合物及其醫藥組成物可以用於治療或預防、尤其用於治療例如代謝失調、自體免疫疾病、癌症、炎性疾病、心血管疾病、神經退行性疾病、胰腺炎、多器官衰竭、腎病、血小板凝集、精子運動、移植排斥、移植物排斥、肺損傷等的疾病。

【0281】 具體地說，本發明的化合物及其醫藥組成物可以用於治療或預防、尤其用於治療例如變態反應、氣喘、造血系統癌、肺癌、前列腺癌、黑色素瘤、代謝失調、糖尿病、肥胖症、血液紊亂、鎌狀細胞貧血等的疾病。

【0282】 本發明的化合物及其醫藥組成物可以用於治療或預防、尤其用於治療例如增生性病變，例如自身免疫病、癌症、良性贅生物、或炎性疾病等的疾病。

【0283】 本發明的化合物及其醫藥組成物可以用於治療或預防、尤其用於治療如下疾病，例如代謝失調，包括糖尿病、肥胖症；增生性病變，包括癌症、造血系統癌、肺癌、前列腺癌、黑色素瘤、或胰腺癌；血液紊亂；血紅蛋白病；鎌狀細胞貧血； β -地中海貧血症，炎性疾病，和自身免疫病例如風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、休格倫氏症候群（Sjogren's syndrome），腹瀉、胃食管反流病等等。

【0284】 在一些實施方式中，藉由一種提供的化合物進行的PRMT5抑制在治療或預防、尤其是治療以下非限制性癌症列表中可以係有用的：乳癌、肺癌、食道癌、膀胱癌、造血系統癌、淋巴瘤、神經膠質瘤、直腸腺癌、結腸腺癌、胃癌、胰腺癌、肝癌、腺樣囊狀癌、肺腺癌、頭頸部鱗狀細胞癌、腦癌、肝細胞癌、腎細胞癌、黑素瘤、少突神經膠質瘤、卵巢透明細胞癌以及卵巢漿液性囊腺腫。

【0285】 可以被治療或預防尤其是治療的代謝失調的實例包括，但不限於糖尿病或肥胖。

【0286】 可以被治療或預防尤其是治療的血液紊亂的實例包括，但不限於血紅蛋白病，例如鎌狀細胞疾病或 β -地中海貧血症。

【0287】 可以被治療或預防尤其是治療的癌症的實例包括，但不限於聽神經瘤、腺癌、腎上腺癌、肛門癌、血管肉瘤（例如，淋巴管肉瘤、淋巴管內皮肉瘤、血管肉瘤）、附件癌、良性單株性丙種球蛋白病、膽癌（例如，膽管癌）、膀胱癌、乳癌（例如，乳房腺癌、乳房乳頭狀癌、乳腺癌、乳房髓狀癌）、腦癌（例如，腦脊髓膜瘤；神經膠質瘤）、星狀細胞瘤、寡樹突細胞瘤、神經管胚細胞瘤、支氣管癌、類癌瘤、子宮頸癌（例如子宮頸腺癌）、脊索瘤、絨毛膜癌、顱咽管瘤、結腸直腸癌（例如，結腸癌、直腸癌、結腸直腸腺癌）、上皮癌、室管膜瘤、內皮肉瘤（例如，卡波西氏肉瘤（Kaposi's sarcoma）、多發性特發性出血性肉瘤）、子宮內膜癌（例如，子宮癌、子宮肉瘤）、食道癌（例如，食道腺癌、巴瑞特氏腺癌（Barrett's adenocarcinoma））、尤因肉瘤（Ewing sarcoma）、眼癌（例如，眼內黑素瘤、視網膜胚細胞瘤）、家族性細胞增生症嗜伊紅性白過多症、膽囊癌、胃癌（例如，胃腺癌）、胃腸道間質瘤（GIST）、頭頸部癌（例如，頭頸部鱗狀細胞癌、口腔癌（例如，口腔鱗狀細胞癌（OSCC）、咽喉癌（例如，喉癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌））、造血系統癌（例如，

白血病如急性淋巴球性白血病（ALL）（例如，B-細胞ALL、T-細胞ALL）、急性骨髓性白血病（AML）（例如，B-細胞AML、T-細胞AML）、慢性骨髓性白血病（CML）（例如，B-細胞CML、T-細胞CML）以及慢性淋巴球性白血病（CLL）（例如，B-細胞CLL、T-細胞CLL）；淋巴瘤如霍奇金淋巴瘤（HL）（例如，B-細胞HL、T-細胞HL）以及非霍奇金淋巴瘤（NHL）（例如，B-細胞NHL如彌漫性大細胞淋巴瘤（DLCL）（例如，彌漫性大B-細胞淋巴瘤（DLBCL））、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤（CLL/SLL）、套細胞淋巴瘤（MCL）、邊緣帶B-細胞淋巴瘤（例如，黏膜相關淋巴樣組織（MALT）淋巴瘤、結節邊緣帶B-細胞淋巴瘤、脾邊緣帶B-細胞淋巴瘤）、原發性縱隔B-細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤（Burkitt lymphoma）、淋巴漿細胞淋巴瘤（即，“沃爾丹斯特倫巨球蛋白血症（Waldenström'smacroglobulinemia）”）、免疫母細胞性大細胞淋巴瘤、毛細胞白血病（HCL）、先質B-成淋巴球性淋巴瘤以及原發性中樞神經系統（CNS）淋巴瘤；以及T-細胞NHL如先質T-成淋巴球性淋巴瘤/白血病、周邊T-細胞淋巴瘤（PTCL）（例如，皮膚T-細胞淋巴瘤（CTCL）（例如，蕁樣真菌病（mycosis fungoides）、凱撒裡綜合症（Sezary syndrome））、血管免疫母細胞性T-細胞淋巴瘤、結節外天然殺傷T-細胞淋巴瘤、腸病類型T-細胞淋巴瘤、皮下脂膜炎樣T-細胞淋巴瘤、未分化大細胞淋巴瘤）；如上所描述的一種或多種白血病/淋巴瘤的混合物；以及多發性骨髓瘤（MM））、重鏈病（例如， α 鏈病、 γ 鏈病、 μ 鏈病）、成血管細胞瘤、炎症性肌纖維母細胞瘤、免疫細胞澱粉樣變性、腎癌（例如，腎母細胞瘤又稱韋威爾姆斯瘤（Wilms' tumor）、腎細胞癌）、肝癌（例如，肝細胞癌（HCC）、惡性肝細胞瘤）、肺癌（例如，支氣管癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、肺鱗狀細胞癌（SLC）、肺腺癌、路易士肺癌（LCC）、肺神經內分泌腫瘤：典型的類癌、非典型的類癌、小細胞肺癌（SCLC）、以及大細胞神經內分

泌癌)、平滑肌肉瘤(LMS)、肥大細胞增生症(例如,全身性肥大細胞增生症)、骨髓發育不良綜合症(MDS)、間皮瘤、骨髓增生性疾病(MPD)(例如,真性紅細胞增生症(PV)、特發性血小板增多症(ET)、特發性骨髓外化生(AMM)又稱為骨髓纖維變性(MF)、慢性特發性骨髓纖維變性、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性嗜中性白血病(CNL)、嗜伊紅性白血球增多症候群(HES))、成神經細胞瘤、神經纖維瘤(例如,1型或2型多發性神經纖維瘤(NF)、施旺細胞瘤病(schwannomatosis))、神經內分泌癌(例如,胃腸胰腺神經內分泌腫瘤(GEP-NET)、類癌瘤)、骨肉瘤、卵巢癌(例如,囊腺癌、卵巢胚胎性癌、卵巢腺癌)、乳頭狀腺癌、胰腺癌(例如,胰腺腺癌、管內乳頭狀黏液瘤(IPMN)、胰島細胞腫瘤)、陰莖癌(例如,陰莖和陰囊佩吉特氏病(Paget's disease))、松果體瘤、原發性神經外胚層瘤(PNT)、前列腺癌(例如,前列腺腺癌)、直腸癌、橫紋肌肉瘤、唾液管癌、皮膚癌(例如,鱗狀細胞癌(SCC)、角化棘皮瘤(KA)、黑素瘤、基底細胞癌(BCC))、小腸癌(例如,附件癌)、軟組織肉瘤(例如,惡性纖維組織細胞瘤(MFH)、脂肪肉瘤、惡性周邊神經鞘瘤(MPNST)、軟骨肉瘤、纖維肉瘤、黏液肉瘤)、皮脂腺癌、汗腺癌、滑膜瘤、睪丸癌(例如,精原細胞瘤、睪丸胚胎性癌)、甲狀腺癌(例如,甲狀腺乳頭狀癌、乳頭狀甲狀腺癌(PTC)、髓樣甲狀腺癌)、尿道癌、陰道癌以及外陰癌(例如,外陰佩吉特氏病)。

【0288】 可以被治療或預防尤其是治療的神經退行性疾病的實例包括,但不限於運動神經元疾病、進行性核上性麻痺、皮質基底節變性、皮克氏病、阿茲海默症、AIDS相關的失智、帕金森病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、色素性視網膜炎、脊髓性肌萎縮症和小腦變性。

【0289】 可以被治療或預防尤其是治療的心血管疾病的實例包括,但不限於心肥大、再狹窄、動脈粥樣硬化、和腎小球性腎炎。

【0290】 可以被治療或預防尤其是治療的炎性疾病包括，但不限於與以下各項相關的炎症：痤瘡、貧血（例如，再生障礙性貧血、溶血性自身免疫性貧血）、鼻炎、氣喘、動脈炎（例如，多動脈炎、顱動脈炎、結節性動脈周圍炎、高安氏動脈炎（Takayasu's arteritis））、關節炎（例如，結晶性關節炎、骨關節炎、牛皮癬性關節炎、痛風性關節炎、反應性關節炎、類風濕性關節炎以及萊特氏關節炎（Reiter's arthritis））、上呼吸道疾病、關節黏連性脊椎炎、澱粉樣變性、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、自身免疫性疾病、過敏症或過敏性反應、動脈粥樣硬化、支氣管炎、黏液囊炎、慢性前列腺炎、結膜炎、卻格司氏病（Chagas disease）、慢性阻塞性肺病、憩室炎、皮肌炎（dermatomyositis）、糖尿病（例如，1型糖尿病、2型糖尿病）、皮膚病狀（例如，牛皮癬、濕疹、濕疹過敏性反應、燒傷、皮炎、瘙癢（發癢））、子宮內膜異位、格巴二氏症候群、感染、局部缺血性心臟病、川崎氏病（Kawasaki disease）、腎小球腎炎、牙齦炎、超敏反應、頭痛（例如，偏頭痛、緊張性頭痛）、腸阻塞（例如，術後腸阻塞和膿毒症期間的腸阻塞）、特發性血小板減少性紫癜、間質性膀胱炎（疼痛性膀胱綜合症）、胃腸道病症（例如，選自消化性潰瘍、局部性腸炎、憩室炎、胃腸道出血、嗜酸性胃腸道病症（例如，嗜酸性食道炎、嗜酸性胃炎、嗜酸性胃腸炎、嗜酸性結腸炎）、胃炎、腹瀉、胃食管返流疾病（GORD或其同義詞GERD）、炎性腸病（IBD）（例如，克羅恩氏病（Crohn's disease）、潰瘍性結腸炎、膠原性結腸炎、淋巴球性結腸炎、局部缺血性結腸炎、改道性結腸炎（diversion colitis）、白塞氏症候群（Behcet's syndrome）、未確定型結腸炎）以及炎性腸綜合症（IBS））、狼瘡、硬斑病、重症肌無力、心肌缺血、多發性硬化、腎病症候群、尋常天皰瘡、惡性貧血（pernicious anaemia）、消化性潰瘍、多肌炎、原發性膽汁性肝硬變、與腦病症相關的神經炎症（例如，帕金森氏病（Parkinson's disease）、亨廷頓舞蹈病

(Huntington's disease) 以及阿爾茨海默氏病 (Alzheimer's disease))、前列腺炎、與顱放射性損傷相關的慢性炎症、盆腔炎性疾病、再灌注損傷、局部性腸炎、風濕熱、全身性紅斑狼瘡、硬皮病、硬化症 (scleroderma)、類肉瘤病、脊柱關節病、休格倫氏症候群 (Sjogren's syndrome)、甲狀腺炎、移植排斥、腱炎、外傷或損傷 (例如，凍瘡、化學刺激物、毒素、疤痕、燒傷、身體受傷)、血管炎、白斑病以及魏格納肉芽腫病 (Wegener's granulomatosis)。

【0291】 具體地說，該炎性疾病係一種急性炎性疾病 (例如，由感染引起的炎症)。具體地說，該炎性疾病係一種慢性炎性疾病 (例如，由氣喘、關節炎和炎性腸病引起的病狀)。該等化合物還可以在治療與外傷和非炎性肌痛相關的炎症中係有用的。該等化合物還可以在治療與癌症相關的炎症中係有用的。

【0292】 可以被治療或預防尤其是治療的自身免疫性疾病包括，但不限於關節炎 (包括類風濕性關節炎、脊柱關節病、痛風性關節炎、退化性關節疾病如骨關節炎、全身性紅斑狼瘡、休格倫氏症候群、關節黏連性脊椎炎、未分化脊柱炎、白塞氏病、溶血性自身免疫性貧血、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、澱粉樣變性、多發性硬化、急性痛肩、牛皮癬性和青少年性關節炎)、氣喘、動脈粥樣硬化、骨質疏鬆症、支氣管炎、腱炎、黏液囊炎、皮膚病狀 (例如，牛皮癬、濕疹、濕疹過敏性反應、燒傷、皮炎、瘙癢 (發癢))、遺尿、嗜酸細胞性疾病、胃腸道病症 (例如，選自消化性潰瘍、局部性腸炎、憩室炎、胃腸道出血、嗜酸性胃腸道病症 (例如，嗜酸性食道炎、嗜酸性胃炎、嗜酸性胃腸炎、嗜酸性結腸炎)、胃炎、腹瀉、胃食管返流疾病 (GORD或其同義詞GERD)、炎性腸病 (IBD) (例如，克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、膠原性結腸炎、淋巴球性結腸炎、局部缺血性結腸炎、改道性結腸炎、白塞氏症候群、不確定型結腸炎) 和炎性

腸綜合症（IBS））以及藉由胃動力促進劑改善的病症（例如，腸阻塞、術後腸阻塞和膿毒症期間的腸阻塞；食物不耐症和食物過敏症以及其他功能性腸病，如非潰瘍性消化不良（NUD）和非心源性胸痛（NCCP，包括脅-軟骨炎））。

【0293】 在一個具體的實施方式中，一種提供的化合物在體細胞重新程序設計中可以係有用的，如將體細胞重新程序設計成幹細胞。在一個具體的實施方式中，一種提供的化合物在生殖細胞發育中可以係有用的，並且因此設想在生殖技術和再生醫學的領域中係有用的。

【0294】 其他可以被治療或預防尤其是治療的疾病包括，但不限於缺血性損傷相關性心肌梗死、免疫性疾病、中風、心律失常、毒素誘發性或酒精相關性肝病、阿司匹林敏感的鼻竇炎、囊性纖維化、癌痛、和血液病，例如慢性貧血和再生障礙性貧血。

【0295】 本發明的化合物還可以具有使腫瘤細胞對放療和化療敏感的治療應用。

【0296】 因此本發明的化合物可以被用作“放射增敏劑”和/或“化療增敏劑”，或者可以與另外的“放射增敏劑”和/或“化療增敏劑”組合給予。

【0297】 如在此使用的，術語“放射增敏劑”係指一分子，較佳的是低分子量的分子，當以治療有效量給予動物時可提高細胞對電離輻射的敏感性和/或提高可用電離輻射治療的疾病的療效。

【0298】 如在此使用的，術語“化療增敏劑”係指一分子，較佳的是低分子量的分子，當以治療有效量給予動物時可提高細胞對化學療法的敏感性和/或提高可用化學藥物治療的疾病的療效。

【0299】 文獻中提出了幾種放射增敏劑的作用模式的機制，包括：乏氧細胞放射增敏劑（例如，2-硝基咪唑化合物、和苯並三吡二氧化物）

模擬氧或可替代地表現為缺氧狀態下的生物還原劑；非乏氧細胞放射增敏劑（例如鹵代嘧啶）可以係DNA鹼類似物並且較佳的是與癌症細胞的DNA結合，並且由此提高放射引起的DNA分子斷裂並且/或者防止正常的DNA修復機制；並且各種其他可能的作用機制在疾病治療中已經被假設為放射增敏劑。

【0300】 目前許多癌症治療方案都利用與X射線輻射結合的放射增敏劑。X射線活化的放射增敏劑的實例包括而不限於以下該等，甲硝唑（metronidazole）、醚醇硝唑（misonidazole）、去甲基醚醇硝唑（desmethylnisonidazole）、派莫硝唑（pimonidazole）、依他硝唑（etanidazole）、硝唑咪琳（nimorazole）、絲裂黴素C（mitomycin C）、RSU1069、SR 4233、EO9、RB 6145、尼克醯胺（nicotinamide）、5-溴去氧尿苷（BUdR）、5-碘去氧尿苷（IUdR）、溴去氧胞苷、氟去氧尿苷（FUdR）、脛基脲、順鉑以及上述物質的治療有效的類似物及衍生物。

【0301】 癌症的光敏療法（PDT）採用可見光作為致敏劑的輻射活化劑。光促輻射增敏劑的實例包括而不限於血卟啉衍生物、光卟啉（Photofrin）、苯-卟啉衍生物、錫本卟啉（tin etioporphyrin）、脫鎂葉綠酸-a（Pheorbide-a）、細菌葉綠素-a、萘酞菁（naphthalocyanine）、酞菁、酞菁鋅以及上述物質的治療有效的類似物和衍生物。

【0302】 放射增敏劑可以與治療有效量的一種或多種化合物結合地給予，該等化合物包括但不限於：促進放射增敏劑結合至靶細胞的化合物；控制治療劑、營養素、和/或氧向靶細胞流動的化合物；在有或沒有另外的放射下作用於腫瘤的化療劑；作用於腫瘤的化療藥物或者其他對治療癌症或其他疾病有治療效果的化合物。

【0303】 化療增敏劑可以與治療有效量的一種或多種化合物結合地給予，該等化合物包括但不限於：促進化療增敏劑結合至靶細胞的化合物；

控制治療劑、營養素、和/或氧向靶細胞流動的化合物；作用於腫瘤的化療藥物或者其他對治療癌症或其他疾病有治療效果的化合物。鈣拮抗劑，例如維拉帕米，為鈣拮抗劑，被發現其可用於與抗腫瘤藥物聯合，以在對公認化療劑有抗性的腫瘤細胞中建立化學敏感性，並加強此類化合物在藥物敏感性惡性腫瘤中的功效。

【0304】 本發明的化合物還可能減小癌症復發的風險。

【0305】 本發明涉及用作藥劑的具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0306】 本發明涉及用於在抑制PRMT5活性中使用的具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0307】 本發明的化合物可以係“抗癌劑”，該術語還涵蓋“抗腫瘤細胞生長劑”和“抗腫瘤劑”。

【0308】 本發明涉及用於在治療上述疾病中使用的具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0309】 本發明涉及用於治療或預防（特別是治療）所述疾病的具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0310】 本發明涉及用於治療或預防（特別是治療）PRMT5介導的疾病或病症的具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物。

【0311】 本發明涉及具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物，用於製造藥劑。

【0312】 本發明涉及具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物，用於製造用於抑制PRMT5的藥劑。

【0313】 本發明涉及具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物，用於製造用於治療或預防（特別是治療）任一種上文提及

的疾病病症的藥劑。

【0314】 本發明涉及具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物，用於製造用於治療任一種上文提及的疾病病症的藥劑。

【0315】 本發明涉及具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物，其可以被給予至哺乳動物，較佳的是人類，用於治療或預防任一種上文提及的疾病。

【0316】 鑒於具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物的用途，提供一種治療罹患任一種上文提及的疾病的溫血動物（包括人類）之方法，或預防溫血動物（包括人類）罹患任一種上文提及的疾病之方法。

【0317】 所述方法包括向溫血動物（包括人類）給予，即，全身給予或局部給予，較佳的是口服給予，有效量的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的加成鹽或溶劑合物。

【0318】 在此類疾病的治療中，普通技術人員可以從下文提供的測試結果確定有效治療日用量。有效治療日用量應係從約0.005 mg/kg到50 mg/kg，具體係0.01 mg/kg到50 mg/kg體重，更具體係從0.01 mg/kg到25 mg/kg體重，較佳的是從約0.01 mg/kg到約15 mg/kg，更較佳的是從約0.01 mg/kg到約10 mg/kg，甚至更較佳的是從約0.01 mg/kg到約1 mg/kg，最較佳的是從約0.05 mg/kg到約1 mg/kg體重。具體的有效治療日用量應係每日兩次從約0.01到1.00 g（BID），更具體係從0.30到0.85 g BID；甚至更具體係0.40 g BID。達到治療有效所需的根據本發明的化合物（在此也稱為活性成分）的量當然可根據情況不同而變化，例如特定的化合物、給藥途徑、接受者的年齡及狀況以及被治療的特定障礙或疾病。

【0319】 治療方法還可以包括按照每天一次與四次之間的攝取的方案來給予活性成分。在該等治療方法中，根據本發明的化合物較佳的是在

給予之前進行配製。如在此下文中所述的，適合的藥物配製物藉由已知程序使用熟知並且容易可用的成分來製備。

【0320】 可以適合於治療或預防癌症或癌症相關的病症的本發明的化合物可以單獨給予或與一種或多種另外的治療劑聯合給予。組合療法包括：包含具有式 (I) 之化合物、其藥學上可接受的加成鹽或溶劑合物以及一種或多種另外的治療劑的單個藥物劑量配製物的給予，連同具有式 (I) 之化合物、其藥學上可接受的加成鹽或其溶劑合物以及以其自身分開的藥物劑量配製物存在的每種另外的治療劑的給予。例如，可以向患者給予一起處於單個口服劑量組成物（諸如片劑或膠囊劑）中的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的加成鹽或溶劑合物以及治療劑，或可以將每種藥劑以分開的口服劑量配製物給予。

【0321】 雖然活性成分有可能單獨進行給予，但較佳的是將其以醫藥組成物形式呈現。

【0322】 因此，本發明進一步提供一種醫藥組成物、和作為活性成分的治療有效量的具有式 (I) 之化合物、其藥學上可接受的加成鹽或溶劑合物。

【0323】 因此，本發明進一步提供一種醫藥組成物，該醫藥組成物包括藥學上可接受的載體和作為活性成分的治療有效量的具有式 (I) 之化合物、其藥學上可接受的加成鹽或溶劑合物。

【0324】 載體或稀釋劑必須在與組成物的其他成分相容的意義上係“可接受的”並且對其接受者係無害的。

【0325】 為了便於給予，該等主題化合物可以被配製成用於給予目的的各種藥物形式。根據本發明的化合物，特別是具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物，或其任何子組或組合可以被配製成用於給予目的的各種藥物形式。作為適當的組成物，可以引用所有通常用

於全身給藥的組成物。

【0326】 為了製備本發明的醫藥組成物，將有效量的特定化合物作為活性成分與一種藥學上可接受的載體組合在均勻摻合物中，該載體可以採用多種形式，取決於用於給予的所希望的製劑的形式。令人希望的是該等醫藥組成物處於特別適合用於經口服、直腸、經皮、腸胃外注射或吸入給予的單元劑型。例如，在製備處於口服劑型的組成物中，可使用任何常見藥物介質，在口服液體製劑（例如懸浮液、糖漿劑、酏劑、乳液以及溶液）的情況中，例如像水，二醇類、油類、醇類以及類似物；或者在粉劑、丸劑、膠囊劑和片劑的情況中，固體載體諸如澱粉、糖、高嶺土、稀釋劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑以及類似物。因為其容易給予，片劑和膠囊劑代表了最有利的口服單位劑型，在該情況下顯然使用固體藥物載體。對於腸胃外組成物來說，載體通常將包括至少呈大部分的無菌水，但也可以包括其他成分例如以輔助溶解性。可以製備例如可注射溶液，其中載體包括生理鹽水溶液、葡萄糖溶液或生理鹽水與葡萄糖溶液的混合物。包含具有式 (I) 之化合物、其藥學上可接受的加成鹽或溶劑合物的可注射溶液可以在油中配製以延長作用。用於此目的的適當的油係例如花生油、芝麻油、棉籽油、玉米油、大豆油、長鏈脂肪酸的合成甘油酯以及該等與其它油的混合物。還可以製備可注射懸浮液，在該情況下，可以使用適當的液體載體、懸浮劑等。還包括固體形式製劑，該等固體形式製劑旨在使用之前不久被轉化為液體形式製劑。在適合用於經皮給予的組成物中，該載體視情況包括滲透增強劑和/或合適的潤濕劑，視情況與小比例的具有任何性質的合適添加劑組合，該等添加劑並不在皮膚上引入顯著的有害作用。所述添加劑可促進向皮膚給藥和/或可有助於製備期望的組成物。該等組成物能以各種方式給藥，例如作為經皮貼劑、斑貼或軟膏。具有式 (I) 之化合物的酸或鹼加成鹽更適合於製備水性組成物，因為相對於相應鹼或酸形式其水溶性

增加。

【0327】 為了便於給藥和劑量的均一性，將上述醫藥組成物配製成單位劑型係特別有利的。如在此所用的單位劑型係指適合作為單元劑量的物理離散單位，各單位含有預定量的活性成分，該預定量的活性成分經計算與所需藥物載體相結合而產生所希望的治療效果。此類單位劑型的實例係片劑（包括刻痕或包衣的片劑）、膠囊劑、丸劑、粉末包（powder packet）、糯米紙囊劑（wafer）、栓劑、可注射溶液或懸浮液以及類似劑型，及其分離多倍劑（segregated multiple）。

【0328】 為了增強具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物在醫藥組成物中的可溶性和/或穩定性，有利的是可採用 α -、 β -或 γ -環糊精或其衍生物，特別是羥烷基取代環糊精，例如2-羥丙基- β -環糊精或磺丁基- β -環糊精。輔助溶劑（例如醇類）也可以改進在醫藥組成物中根據本發明的化合物的可溶性和/或穩定性。

【0329】 取決於給藥方式，醫藥組成物將較佳的是包括按重量計從0.05%至99%，更較佳的是按重量計從0.1%至70%，甚至更較佳的是按重量計從0.1%至50%的具有式 (I) 之化合物、其藥學上可接受的加成鹽或溶劑合物，以及按重量計從1%至99.95%，更較佳的是按重量計從30%至99.9%，甚至更較佳的是按重量計從50%至99.9%的藥學上可接受的載體，所有的百分數都基於組成物的總重量。

【0330】 作為本發明的另一方面，設想了本發明的化合物與另一種抗癌劑的組合，尤其是用作藥物，更確切地說用於在癌症或相關疾病的治療中使用。

【0331】 為了治療以上病狀，本發明的化合物可以有利地與基於抗體的免疫細胞再定向，例如T-細胞/中性粒細胞再定向組合使用。這一目標可以，例如藉由使用雙特異性單株抗體或T-細胞人工受體來實現。

【0332】 為了治療以上病狀，本發明的化合物可以有利地與一種或多種其他醫藥劑、更具體地說與其他抗癌劑或癌症療法中的佐劑組合使用。抗癌劑或佐劑（療法中的支援劑）的實例包括但不限於：

- 鉑配位化合物，例如順鉑（視情況與阿米福汀（amifostine）組合）、卡鉑或奧沙利鉑（oxaliplatin）；
- 紫杉烷化合物，例如紫杉醇、紫杉醇蛋白結合顆粒（Abraxane™）或多西他賽（docetaxel）；
- 拓撲異構酶I抑制劑，如喜樹鹼化合物，例如伊立替康（irinotecan）、SN-38、拓撲替康（topotecan）、鹽酸拓撲替康；
- 拓撲異構酶II抑制劑，如抗腫瘤表鬼臼毒素（podophyllotoxin）或鬼臼毒素衍生物，例如依託泊苷（etoposide）、磷酸依託泊苷或替尼泊苷（etoposide）；
- 抗腫瘤長春花生物鹼，例如長春鹼、長春新鹼或長春瑞濱（vinorelbine）；
- 抗腫瘤核苷衍生物，例如5-氟尿嘧啶、甲鹽四氫葉酸（leucovorin）、吉西他濱（gemcitabine）、鹽酸吉西他濱（gemcitabine hcl）、卡培他濱（capecitabine）、克拉屈濱（cladribine）、氟達拉濱（fludarabine）、奈拉濱（nelarabine）；
- 烷基化劑，如氮芥或亞硝基脲，例如環磷醯胺、苯丁酸氮芥（chlorambucil）、卡莫司汀（carmustine）、噻替派（thiotepa）、馬法蘭（mephalan）（美法倫（melphalan））、洛莫司汀（lomustine）、六甲蜜胺（altretamine）、白消安（busulfan）、達卡巴嗪（dacarbazine）、雌莫司汀（estramustine）、異環磷醯胺（ifosfamide）（視情況與美司鈉組合）、哌泊溴烷（pipobroman）、丙卡巴肼（procarbazine）、鏈佐星（streptozocin）、替莫唑胺（temozolomide）、尿嘧啶；

- 抗腫瘤蒽環黴素（anthracycline）衍生物，例如道諾黴素（daunorubicin）、多柔比星（doxorubicin）（視情況與右雷佐生組合）、阿黴素脂質體（doxil）、伊達比星（idarubicin）、米托蒽醌（mitoxantrone）、表柔比星（epirubicin）、鹽酸表柔比星、戊柔比星（valrubicin）；
- 靶向IGF-1受體的分子，例如鬼臼苦素（picropodophilin）；
- 替曲卡星（tetracarcin）衍生物，例如替曲卡星A；
- 糖皮質激素，例如強體松；
- 抗體，例如曲妥珠單抗（trastuzumab）（HER2抗體）、利妥昔單抗（rituximab）（CD20抗體）、吉妥珠單抗（gemtuzumab）、吉妥珠單抗奧唑米星（gemtuzumab ozogamicin）、西妥昔單抗（cetuximab）、帕妥珠單抗（pertuzumab）、貝伐單抗（bevacizumab）、阿倫單抗（alemtuzumab）、艾庫組單抗（eculizumab）、替伊莫單抗（ibritumomab tiuxetan）、諾非單抗（nofetumomab）、帕尼單抗（panitumumab）、托西莫單抗（tositumomab）、CNTO 328；
- 雌激素受體拮抗劑或選擇性雌激素受體調節劑或雌激素合成抑制劑，例如莫西芬（tamoxifen）、氟維司群（fulvestrant）、托瑞米芬（toremifene）、屈洛昔芬（droloxifene）、芙仕得（faslodex）、雷洛昔芬（raloxifene）或來曲唑（letrozole）；
- 芳香酶抑制劑，如依西美坦（exemestane）、阿那曲唑（anastrozole）、來曲唑（letrozole）、辜內酯（testolactone）以及伏氯唑（vorozole）；
- 分化劑，如類視黃醇、維生素D或視黃酸，和視黃酸代謝阻斷劑（RAMBA），例如異維甲酸（acutane）；
- DNA甲基轉移酶抑制劑，例如氮胞苷（azacytidine）或地西他濱（decitabine）；
- 抗葉酸劑，例如培美曲塞二鈉；

- 抗生素，例如抗黴素D (antinomycin D)、博萊黴素 (bleomycin)、絲裂黴素C (mitomycin C)、放線菌素 (dactinomycin)、洋紅黴素 (carminomycin)、道諾黴素 (daunomycin)、左旋咪唑 (levamisole)、普卡黴素 (plicamycin)、光神黴素 (mithramycin)；
- 抗代謝物，例如氯法拉濱 (clofarabine)、胺基喋呤、胞嘧啶阿拉伯糖苷或甲胺喋呤 (methotrexate)、阿紫胞苷 (azacitidine)、阿糖胞苷 (cytarabine)、氟尿苷 (floxuridine)、噴司他汀 (pentostatin)、硫鳥嘌呤 (thioguanine)；
- 細胞凋亡誘導劑和抗血管生成劑，如Bcl-2抑制劑，例如YC 137、BH 312、ABT 737、棉子酚、HA 14-1、TW 37或癸酸；
- 微管蛋白結合劑，例如康普瑞汀 (combrestatin)、秋水仙鹼 (colchicines) 或諾考達唑 (nocodazole)；
- 激酶抑制劑 (例如EGFR (上皮生長因子受體) 抑制劑、MTKI (多標靶激酶抑制劑)、mTOR抑制劑)，例如夫拉平度 (flavoperidol)、甲磺酸伊馬替尼 (imatinib mesylate)、埃羅替尼 (erlotinib)、吉非替尼 (gefitinib)、達沙替尼 (dasatinib)、拉帕替尼 (lapatinib)、二甲苯磺酸拉帕替尼 (lapatinib ditosylate)、索拉非尼 (sorafenib)、舒尼替尼 (sunitinib)、馬來酸舒尼替尼 (sunitinib maleate)、坦羅莫司 (temsirolimus)；
- 法呢基轉移酶抑制劑，例如替吡法尼 (tipifarnib)；
- 組蛋白脫乙酰基酶 (HDAC) 抑制劑，例如丁酸鈉、辛二醯苯胺異脛肟酸 (SAHA)、縮肽 (FR 901228)、NVP-LAQ824、R306465、JNJ-26481585、曲古黴素A (trichostatin A)、伏立諾他 (vorinostat)；
- 泛素-蛋白酶體路徑抑制劑，例如PS-341、MLN.41 或硼替佐米 (bortezomib)；
- 曲貝替定 (Yondelis)；

- 端粒酶抑制劑，例如端粒抑素（telomestatin）；
- 基質金屬蛋白酶抑制劑，例如巴馬司他（batimastat）、馬立馬司他（marimastat）、普林司他（prinostat）或美他司他（metastat）。
- 重組白細胞介素，例如阿地白介素（aldesleukin）、地尼白介素迪夫托斯（denileukin diftitox）、干擾素 α 2a、干擾素 α 2b、聚乙二醇化干擾素 α 2b
- MAPK抑制劑
- 類視黃醇，例如維A酸（alitretinoin）、貝沙羅汀（bexarotene）、維甲酸（tretinoin）
- 三氧化二砷
- 天冬醯胺酶
- 類固醇，例如丙酸屈他雄酮（dromostanolone propionate）、乙酸甲地孕酮（megestrol acetate）、諾龍（nandrolone）（癸酸鹽、苯丙酸鹽）、地塞米松（dexamethasone）
- 促性腺激素釋放激素激動劑或拮抗劑，例如阿巴瑞克（abralic）、乙酸戈舍瑞林（goserelin acetate）、乙酸組胺瑞林（histrelin acetate）、乙酸亮丙立德（leuprolide acetate）
- 、沙立度胺（Thalidomide）、來那度胺（lenalidomide）
- 巯嘌呤（Mercaptopurine）、米托坦（mitotane）、帕米膦酸鹽（pamidronate）、培加酶（pegademase）、培門冬酶（pegaspargase）、拉布立酶（rasburicase）
- BH3模擬物，例如ABT-737
- MEK抑制劑，例如PD98059、AZD6244、CI-1040
- 集落刺激因子類似物，例如非格司亭（filgrastim）、乙二醇化非格司亭（pegfilgrastim）、沙格司亭（sargramostim）；紅細胞生成素或其類

似物（例如達貝泊汀（darbepoetin） α ）；白細胞介素（interleukin）11；唑來膦酸鹽（oprelvekin zoledronate）、唑來膦酸（zoledronic acid）；芬太尼（fentanyl）；雙膦酸鹽；帕利夫明（palifermin）；

- 類固醇細胞色素P450 17 α -羥化酶-17,20-裂解酶抑制劑（CYP17），例如阿比特龍（abiraterone）、乙酸阿比特龍
- 糖酵解抑制劑，例如2-去氧葡萄糖
- mTOR抑制劑例如雷帕黴素和雷帕黴素類似物（rapalog），以及mTOR激酶抑制劑
- PI3K抑制劑和雙重mTOR/PI3K抑制劑
- 自我吞噬抑制劑，例如氯喹和羥化氯喹
- 重新活化對腫瘤的免疫反應的抗體，例如像尼沃魯單抗（nivolumab）（抗-PD-1）、lambrolizumab（抗-PD-1）、易普利單抗（ipilimumab）（抗-CTLA4）、和MPDL3280A（抗-PD-L1）。

【0333】 本發明進一步涉及一種產品，含有根據本發明的化合物作為第一活性成分和一種或多種抗癌劑作為另一種活性成分，以組合製劑形式用於同時、分開或連續用於治療罹患癌症的患者。

【0334】 一種或多種其他醫藥劑與根據本發明的化合物可以同時（例如以單獨或單元組成物形式）或以任一順序依序給予。在後一種情況下，兩種或更多種化合物將在一個時間段內並且以一定量和方式給予，以便足以確保實現有利或協同作用。應瞭解，組合的每種組分的較佳的給予方法和順序以及對應的劑量和方案將取決於所給予的具體其他醫藥劑和本發明的化合物、其給藥途徑、所治療的具體腫瘤以及所治療的具體宿主。最佳給予方法和順序以及劑量和方案可以由熟習該項技術者使用常規方法並且鑒於在此陳述的資訊而容易地確定。

【0335】 當以組合形式給出時，根據本發明的化合物與一種或多種

其他抗癌劑的重量比可以由熟習該項技術者確定。所述比率以及確切的給予劑量和頻率取決於所用的具體的根據本發明的化合物以及其他一種或多種抗癌劑、所治療的具體病症、所治療的病症的嚴重程度、具體患者的年齡、體重、性別、飲食、給藥時間和一般身體狀況、給藥方式以及個體可以服用的其他藥物，如熟習該項技術者所熟知的。此外，顯然該有效的每日用量可以降低或提高，這取決於所治療的受試者的回應和/或取決於給出本發明化合物處方的醫生的評估。本發明的具有式 (I) 之化合物與另一種抗癌劑的具體重量比可以在從1/10到10/1，更尤其從1/5到5/1，甚至更尤其從1/3到3/1的範圍內。

【0336】 鉑配位化合物有利地以1到500毫克/平方米 (mg/m^2)，例如50到400 mg/m^2 體表面積的劑量給予，特別是對於順鉑，以每個療程約75 mg/m^2 的劑量給予，並且對於卡鉑，以每個療程約300 mg/m^2 給予。

【0337】 紫杉烷化合物有利地以50到400毫克/平方米 (mg/m^2)，例如75到250 mg/m^2 體表面積的劑量給予，特別是對於紫杉醇，以每個療程約175到250 mg/m^2 的劑量給予，並且對於多西他賽，以每個療程約75到150 mg/m^2 給予。

【0338】 喜樹鹼化合物有利地以0.1到400毫克/平方米 (mg/m^2)，例如1到300 mg/m^2 體表面積的劑量給予，特別地對於伊立替康，以每個療程約100到350 mg/m^2 的劑量給予，並且對於拓撲替康，以每個療程約1到2 mg/m^2 給予。

【0339】 抗腫瘤鬼臼毒素衍生物有利地以30到300毫克/平方米 (mg/m^2)，例如50到250 mg/m^2 體表面積的劑量給予，特別對於依託泊苷，以每個療程約35到100 mg/m^2 的劑量給予，並且對於替尼泊苷，以每個療程約50到250 mg/m^2 給予。

【0340】 抗腫瘤長春花生物鹼有利地以2到30毫克/平方米 (mg/m^2)

體表面積的劑量給予，特別對於長春鹼，以約3到12 mg/m²的劑量給予，對於長春新鹼，以約1到2 mg/m²的劑量給予，並且對於長春瑞濱，以每個療程約10到30 mg/m²的劑量給予。

【0341】 抗腫瘤核苷衍生物有利地以200到2500毫克/平方米 (mg/m²)、例如700到1500 mg/m²體表面積的劑量給予，特別對於5-FU，以200到500 mg/m²的劑量給予，對於吉西他濱，以約800到1200 mg/m²的劑量給予，並且對於卡培他濱，以每個療程約1000到2500 mg/m²給予。

【0342】 烷基化劑（如氮芥或亞硝基脲）有利地以100到500毫克/平方米 (mg/m²)，例如120到200 mg/m²體表面積的劑量給予，特別對於環磷醯胺，以每個療程約100到500 mg/m²的劑量給予，對於苯丁酸氮芥，以每個療程約0.1到0.2 mg/kg的劑量給予，對於卡莫司汀，以每個療程約150到200 mg/m²的劑量給予，並且對於洛莫司汀，以每個療程約100到150 mg/m²的劑量給予。

【0343】 抗腫瘤蔥環黴素衍生物有利地以10到75毫克/平方米 (mg/m²)、例如15到60 mg/m²體表面積的劑量給予，特別對於多柔比星，以約40到75 mg/m²的劑量給予，對於道諾黴素，以約25到45 mg/m²的劑量給予，並且對於黃膽素，以每個療程約10到15 mg/m²的劑量給予。

【0344】 抗雌激素劑有利地取決於具體藥劑和所治療的病症而以每天約1到100 mg的劑量給予。它莫西芬有利地以一天兩次5到50 mg，較佳的是10到20 mg的劑量經口給予，使該療法持續充足時間以達到並且維持一種治療作用。托瑞米芬有利地以一天一次約60 mg的劑量經口給予，使該療法持續充足時間以達到並且維持一種治療作用。阿那曲唑有利地以一天一次約1 mg的劑量經口給予。屈洛昔芬有利地以一天一次約20-100 mg的劑量經口給予。雷洛昔芬有利地以一天一次約60 mg的劑量經口給予。依西美坦有利地以一天一次約25 mg的劑量經口給予。

【0345】 抗體有利地以約1到5毫克/平方米 (mg/m^2) 體表面積的劑量給予，或如果不同，那麼如本領域中已知。曲妥珠單抗有利地以每個療程1到5毫克/平方米 (mg/m^2)，尤其2到4 mg/m^2 體表面積的劑量給予。

【0346】 該等劑量可以每個療程給予例如一次、兩次或更多次，可以例如每7、14、21或28天重複該療程。

【0347】 下面的實例說明本發明。如果針對化合物的立構中心沒有指示特定的立體化學，這意指獲得該化合物的呈R和S鏡像物的混合物。如果在一個結構中出現超過一個立構中心，沒有指示特定的立體化學的每一個立構中心都作為R和S鏡像物的混合物被獲得的。

【0348】 技術人員將認識到，典型地在柱純化後，將所希望的級分進行收集並且將溶劑蒸發以獲得所希望的化合物或中間體。

【實例】

【0349】 在下文中，術語“rt”、“r.t.”或“RT”意思是室溫；“Me”意思是甲基；“MeOH”意思是甲醇；“Et”意思是乙基；“EtOH”意思是乙醇；“NaH”意思是氫化鈉；“DEAD”意思是偶氮二甲酸二乙酯；“HMPT”意思是六亞甲基磷酰三胺 (hexamethylphosphorous triamide)；“Boc₂O”意思是三級-丁氧基羧基酸酐；“ButONO”意思是亞硝酸三級丁酯；“TosOH”意思是4-甲基苯磺酸；“TosCl”意思是4-甲基苯磺酰氯（也稱為對甲苯磺酰氯）；“CMBP”意思是氰基亞甲基三丁基磷；“DBAD”意思是偶氮二甲酸二三級丁酯；“LAH”意思是氫化鋁鋰；“NaBH(AcO)₃”或“NaBH(OAc)₃”意思是三乙醯氧基硼氫化鈉；“EtOAc”意思是乙酸乙酯；“TEA”或“Et₃N”意思是三乙胺；“DCM”意思是二氯甲烷；“q.s.”意思是足量；“Int.”意思是中間體；“MeCN”或“ACN”意思是乙腈；“DMF”意思是N,N-二甲基甲醯胺；“DMA”意思是N,N-二甲基乙醯胺；“DMF-DMA”意思是N,N-二甲基甲醯胺二甲基

縮醛；“Pd(dppf)Cl₂”意思是[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)；
 “THF”意思是四氫呋喃；“C₃₄H₂₈FeP₂.Cl₂Pd”意思是[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀(ii)；“i-PrOH”或“iPrOH”意思是2-丙醇；“LC”意思是液相層析；“LCMS”意思是液相層析/質譜；“HPLC”意思是高效液相層析；“int.”意思是中間體；“prep-HPLC”意思是製備型高效液相層析；
 “m-CPBA”意思是間氯過氧苯甲酸；“TFA”意思是三氟乙酸；“m.p.”意思是熔點；“RP”意思是反相；“min”意思是分鐘；“h”意思是小時；
 “PE”意思是石油醚；“v/v”意思是體積/體積；“Celite®”意思是矽藻土；“DMSO”意思是二甲亞砜；“SFC”意思是超臨界流體層析；
 “DIPE”意思是二異丙基醚；“Dppf”或“DPPF”意思是1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵；“DIPEA”或“DIEA”意思是N,N-二異丙基乙胺；“PPh₃”意思是三苯基膦；“Et₂O”意思是二乙醚；“Pd/C”意思是鈀碳；“Pt/C”意思是鉑碳；“Pd(OH)₂/C”意思是碳上的氫氧化鈀；“CPME”意思是環戊基甲醚；“Pd₂(dba)₃”意思是三(二亞苺基丙酮)二鈀；“DIAD”意思是偶氮二甲酸二異丙酯；“TMSCF₃”意思是三甲基(三氟甲基)矽烷；
 “TBAF”意思是四丁基氟化銨；“psi”意思是磅力/平方英寸；“Et₄NCl”意思是氯化四乙銨；“eq.”意思是當量；“Pd(OAc)₂”意思是乙酸鈀(II)；
 “AcOH”意思是乙酸；“DMAP”意思是4-(二甲胺基)吡啶；
 “t-BuOK”、“tBuOK”或“KOtBu”意思是三級丁醇鉀；“戴斯-馬丁(Dess-Martin)高碘烷”意思是1,1,1-三乙醯氧基-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮；“TBDMSCl”意思是三級丁基二甲基甲矽烷基氯；“PPh₃-聚合物”或“PPh₃-pol”意思是聚合物鍵合的三苯基膦；“Ph₃PCH₃Br”意思是甲基三苯基膦溴化物；“Bn”意思是苺基；“Bz”意思是苯甲醯基；
 “p-TSA”意思是4-甲基苯磺酸；“BF₃.Et₂O”意思是三氟化硼-乙醚複合物；“9-BBN”意思是9-硼二環[3.3.1]壬烷；“Pd-118”意思是二氯-[1,1'-

-雙(二-三級-丁基膦基)-二茂鐵]鈹(II)；並且“TLC”意思是薄層層析；
“prep-TLC”意思是製備型TLC；

“p-MeC₆H₄SO₃H.H₂O”意思是對甲苯磺酸水合物；“PMB”意思是對甲氧基苄基；“KOAc”意思是乙酸鉀；“PTSA”意思是對甲苯磺酸；

“MTBE”意思是甲基三級丁醚；“Rh(acac)(eth)₂”意思是乙醯丙酮醯雙(伸乙基)銻(I)；“(S)-MonoPhos”意思是(S)-N,N-二甲基聯萘并[2,1-D:1',2'-F][1,3,2]二氧磷雜環庚二烯-4-胺；“Tf₂O”意思是三氟甲磺酸酐；“MeI”意思是碘代甲烷；“Me₂NH”意思是二甲胺；“Me₂NH.HCl”意思是二甲胺鹽酸；“Me₄NCl”意思是四甲基氯化銨；“MeONa”意思是甲醇鈉；“Ts”意思是甲苯磺醯基；“MsCl”意思是甲磺醯氯；“DIBALH”意思是氫化二異丁基鋁；

“TBDMS”意思是三級丁基二甲基甲矽烷基；“Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂”意思是[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)，與二氯甲烷的複合物；

“PPA”意思是多磷酸；“NH₂Bn”意思是苯甲胺；“Pd(PPh₃)₂Cl₂”意思是二氯代雙(三苯基膦)鈹(II)。

【0350】 含有雙鍵、具有取代基的中間體（其可以處於E或Z組態）在下文實驗部分中被展示為具體組態。然而，除非(E)或(Z)明確地指示，該等中間體係以E或Z組態獲得還係作為兩種組態的混合物獲得係未知的。例如中間體24-26、29-31、72-76、和中間體79-88可能為E或Z組態，或者可能係其混合物。

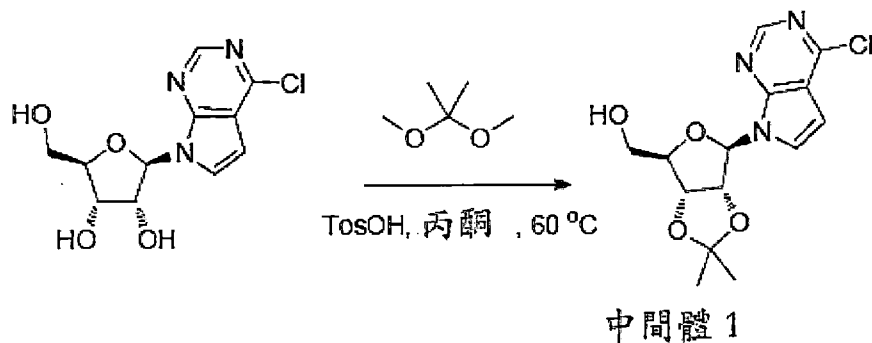
【0351】 例如，中間體44、97-100、136-138、150和化合物55、57、57a和61以E組態獲得並且被明確地指示為如同下文實驗部分中的(E)。

【0352】 針對在下一個反應步驟中作為粗製品或作為部分純化的中間體被使用的中間體，估計的莫耳量（在一些情況下由≈表示）在下文的反應方案中指示，或者可替代地指示理論上的莫耳量。

【0353】 A.中間體的製備

實例A1

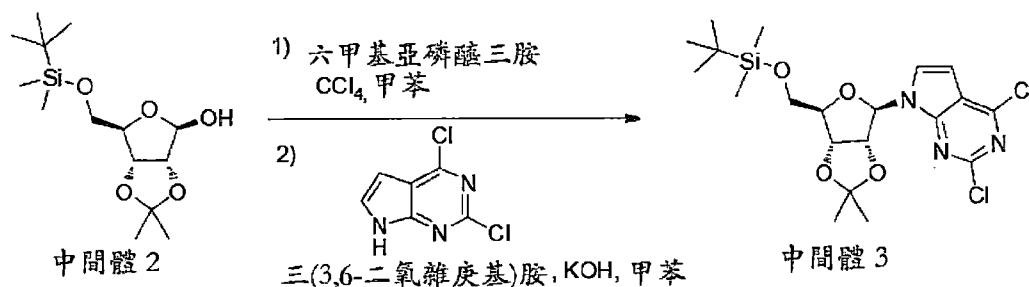
製備 中間體1



在25°C下，在N₂氣氛下，向6-氯-7-去氫雜嘌呤β-d-核苷（25.0g，87.5 mmol）在丙酮（330 mL）中的混合物中一次性添加2,2-二甲氧基丙烷（18.2 g，175 mmol）和4-甲基苯磺酸（TosOH）（1.51g，8.75mmol）。在60°C下攪拌該混合物2小時。將該混合物冷卻至25°C。藉由緩慢地添加飽和NaHCO₃（100 mL）淬滅該反應並且然後用乙酸乙酯（125 mL x 5）萃取。將合併的有機相用飽和鹽水（120 mL）進行洗滌，用無水MgSO₄乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析進行純化（梯度洗提：DCM/乙酸乙酯從1：0到2：1）以得到呈淺黃色膠狀物的粗中間體1（38.0g）。

實例A2

製備 中間體3

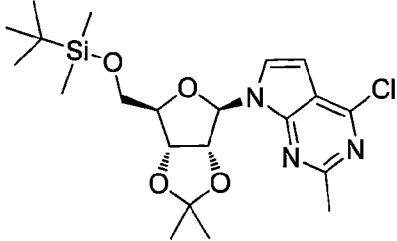
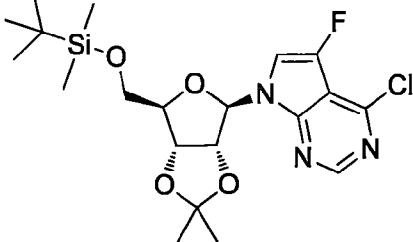
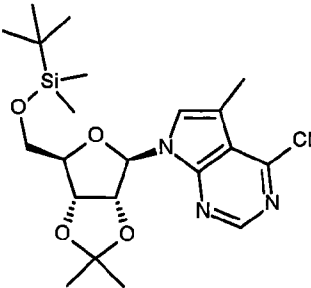


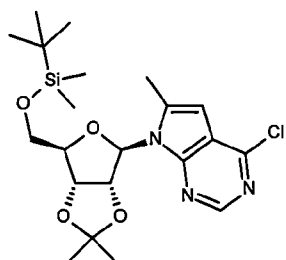
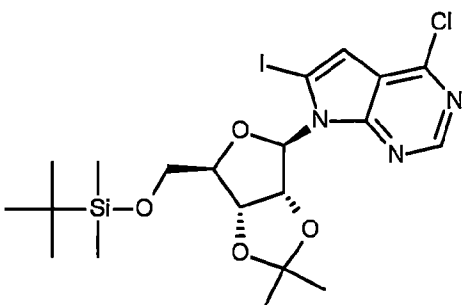
在-50°C下，經30分鐘向5-O-三級丁基二甲基甲矽烷基-2,3-o-異亞丙基-D-呋喃核糖（**中間體2**）（24.3 g，79.8 mmol）在CCl₄（12.8 mL，133 mmol）和甲苯（200 ml）中的溶液中逐滴添加HMPT。將該混合物在-50°C下攪拌2

小時後,將該反應混合物迅速用冰冷的鹽水（30 mL）進行洗滌，在無水Na₂SO₄上乾燥並且立即將該混合物添加至粉狀的KOH（6.5 g，117 mmol）、2,4-二氯-7h-吡咯并嘧啶（10.0g，53 mmol）、三(3,6-二氧雜庚基)胺（8.27 mL，26.6 mmol）和甲苯（200 ml）的充分攪拌的混合物中。將混合物在室溫下攪拌48小時。然後將該溶劑在真空中濃縮。將殘餘物用250 mL NH₄Cl溶液處理並用乙酸乙酯（300 mL x 2）萃取。將各有機層合併，並用Na₂SO₄乾燥，過濾並且將濾液在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析（梯度洗提液：石油醚/乙酸乙酯從25：1至15：1）進行純化。收集產物級分並蒸發溶劑，以獲得所希望的中間體3（6.50g，粗產物）。

下面的中間體係藉由與製備中間體3所使用的類似的反應方案，使用合適的起始材料製備的（表1）。

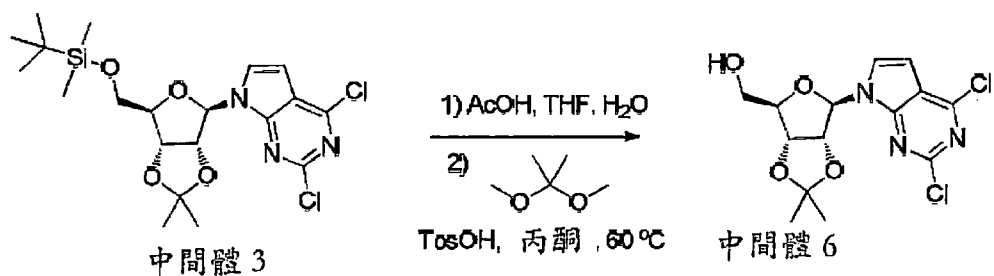
表1：

中間體	結構	起始材料
4		中間體2 以及 4-氯-2-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶
5		中間體2 以及 4-氯-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶
185		中間體2 以及 4-氯-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶

189		中間體2 以及 4-氯-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶
282		中間體2 以及 4-氯-6-碘-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶

實例A3

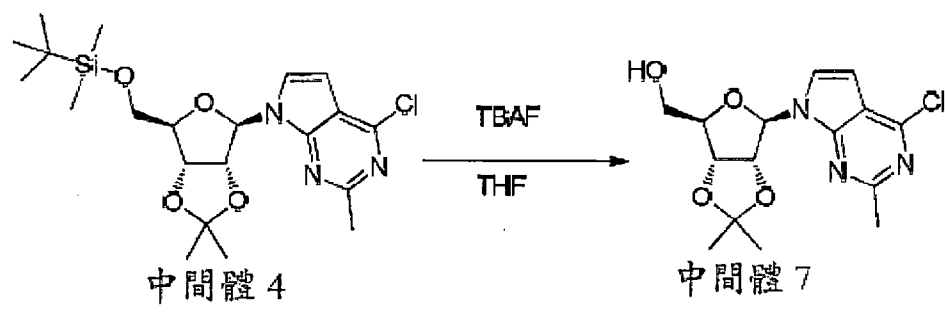
製備 中間體6



將中間體3 (7.00 g, 14.8 mmol) 溶於以13 : 7 : 3 (100 mL) 的比例混合的乙酸、水和THF的溶劑混合物中。在室溫下將反應混合物攪拌12小時。在減壓下，在60°C下，除去溶劑，得到6.8 g粗中間體6以及副產物。在室溫下，在N₂氣氛下，向上的粗產物在丙酮 (50 mL) 中的溶液中添加2,2-二甲氧基丙烷 (5 mL, 42 mmol) 和4-甲基苯磺酸一水合物 (13 mg, 0.07 mmol)。將該混合物在60°C下攪拌2小時。將溶劑在減壓下，在30°C之下去除。將殘餘物藉由矽膠柱層析 (梯度洗提液: EtOAc/石油醚從1/10至1/3) 純化以獲得希望的中間體6 (3.02 g, 34%產率)。

實例A4

製備 中間體7



在室溫下向中間體4（9.50 g，20.9 mmol）在THF（82 mL）中的溶液中滴加1 M TBAF在THF（41.8 mL，41.8 mmol）中的溶液。在室溫下將反應混合物攪拌3小時。將混合物蒸發至乾燥。將殘餘物吸收於水中，並且用DCM（150 ml x 2）進行萃取。將有機層乾燥（Na₂SO₄），過濾並將真空中濃縮濾液。將殘餘物藉由矽膠柱層析（梯度洗提液：石油醚/乙酸乙酯從10/1至4/1）進行純化以獲得希望的中間體7（3.68g，88%產率）。

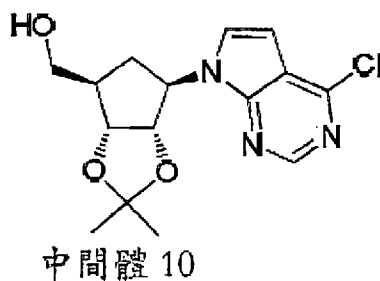
下面的中間體係藉由與製備中間體7所使用的類似的反應方案，使用合適的起始材料製備的（表2）。

表2：

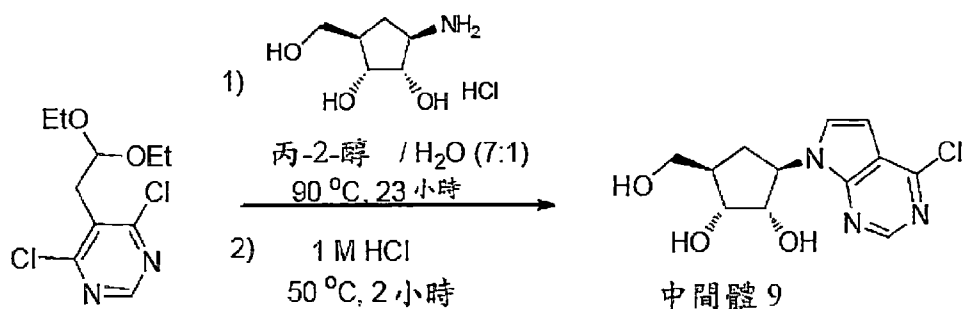
中間體	結構	起始材料
8		中間體5
186		中間體185
190		中間體189

實例 A5

製備 中間體10

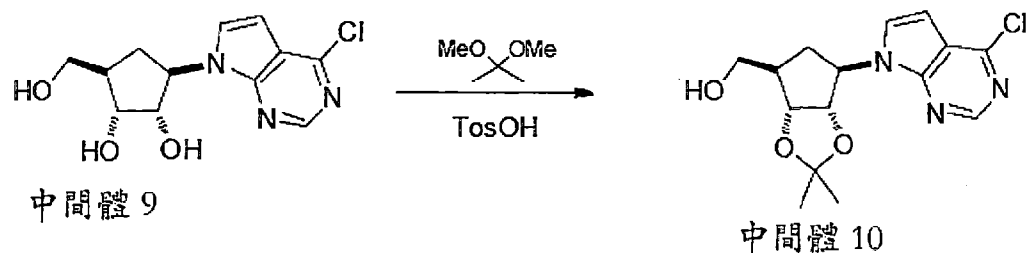


步驟 a)



在25°C下，在N₂氣氛下，向4,6-二氯-5-(2,2-二乙氧基乙基)嘧啶(14.0 g，52.8 mmol)和(1R,2S,3R,5R)-3-胺基-5-(羥基甲基)環戊烷-1,2-二醇鹽酸鹽(10.7 g，58.1 mmol)在丙-2-醇/水(208 mL，7:1)中的混合物中一次性添加Et₃N(13.4 g，132 mmol)。將該混合物在90°C下攪拌23小時。將該混合物冷卻至50°C，並且緩慢添加4M HCl(24 mL，106 mmol)。然後將殘餘物在50°C下攪拌2小時。將該混合物冷卻至25°C，並且緩慢添加NaHCO₃(14 g，100 mmol)。添加乙酸乙酯(230 mL)，隨後添加半飽和的NaHCO₃溶液(適量)。將有機相分離並將水相用乙酸乙酯(230 mL x 2)萃取。將合併的有機相用無水MgSO₄乾燥，過濾並且在真空中濃縮以獲得呈黃色固體的中間體9(17.4 g，在兩個步驟中的定量產率)。將粗產物不經進一步純化而直接按原樣用於接下來的步驟中。

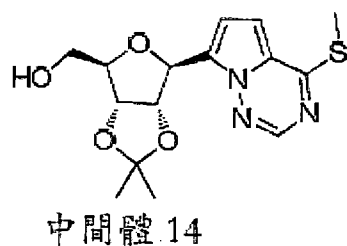
步驟b)



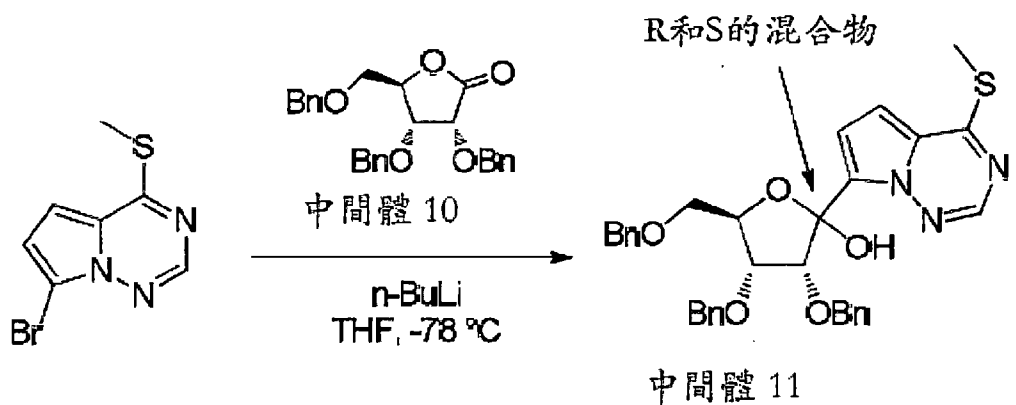
在25°C下，在N₂氣氛下，向中間體9 (17.4g, ≈52.7 mmol) 在丙酮 (250 mL) 中的混合物中一次性添加2,2-二甲氧基丙烷 (11.0 g, 105 mmol) 和 TsOH.H₂O (908 mg, 5.27 mmol)。在60°C下攪拌該混合物2小時。將混合物冷卻至25°C並且將該溶液在真空中濃縮，用飽和NaHCO₃ (100 mL) 緩慢地淬滅並然後用乙酸乙酯 (100 mL x 3) 萃取。將合併的有機相用飽和鹽水 (100 mL) 洗滌，用無水MgSO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物藉由快速矽膠層析 (梯度洗提液：DCM/乙酸乙酯從1/0至2/1) 進行純化以獲得呈淺黃色膠狀物的中間體10 (15.5g, 89%產率)。

實例A6

製備 中間體14

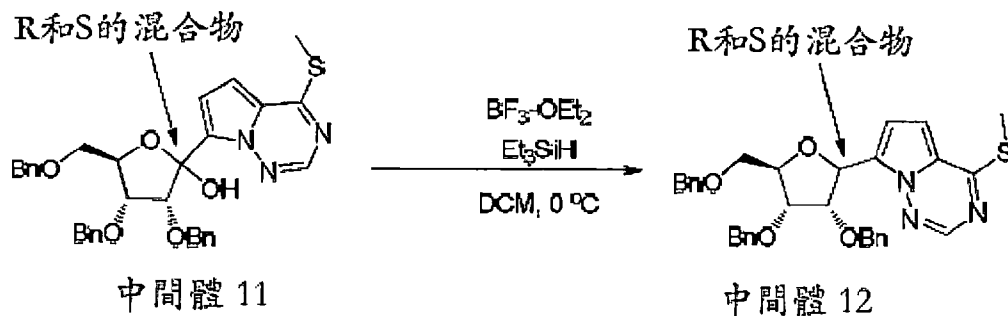


步驟 a)

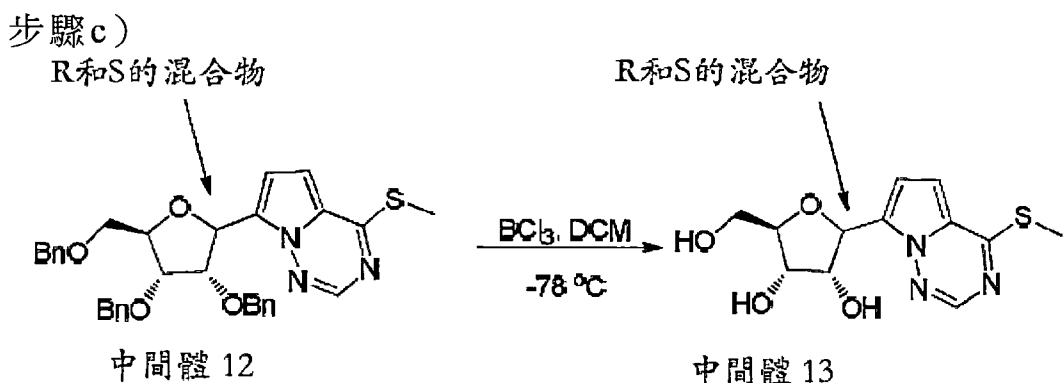


在 N_2 氣氛下，將7-溴-4-(甲硫基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡（45.0 g，184 mmol）和乾燥的THF（1.20 L）裝入烘乾的燒瓶中。將該黃色溶液冷卻至 -78°C ，形成黃色懸浮液。在 -78°C 下，經25分鐘的時間段，向反應混合物中逐滴添加 $n\text{-BuLi}$ （2.5 M，79.6 mL）。將該反應混合物在 -78°C 下攪拌1小時，以形成黃棕色的溶液。在 N_2 氣氛下，將在另一個燒瓶（ -78°C ）中的中間體10（84.0 g，201 mmol）在乾燥的THF（800 mL）中預冷的溶液添加至該溶液中。將所得的紅棕色溶液在 -78°C 下攪拌1.5小時。兩批次並行進行。在 -78°C 下，藉由添加飽和 NH_4Cl 水溶液（300 mL）將該反應淬滅，並且隨後將該混合物加溫至 10°C 。將該混合物用乙酸乙酯（500 mL x 3）萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物裝載到矽膠上，然後藉由柱層析（ SiO_2 ，梯度洗提液：石油醚/乙酸乙酯從10/1至3：1）進行純化以獲得呈橙色膠狀物的中間體11（149g，56%產率）。

步驟b)

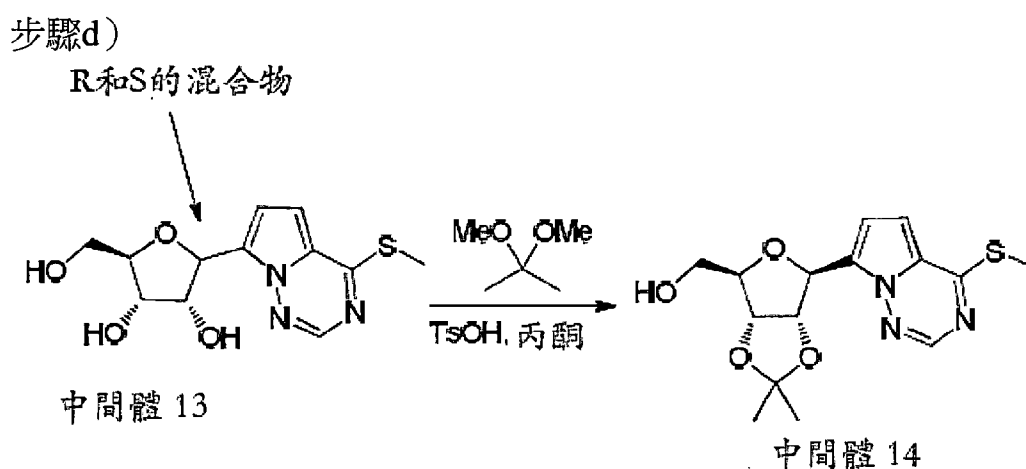


在-30°C至-20°C下，向中間體11(74.0 g, 127 mmol)和三乙基矽烷(59.9 g, 515 mmol)在DCM(1.80 L)中的攪拌溶液中逐滴添加BF₃·Et₂O(90.9 g, 640 mmol)。兩批次並行進行。將所得橙色溶液在-30°C和-20°C間攪拌4.5小時。將反應混合物仔細地導入飽和的NaHCO₃水溶液(2.5 L)中，伴隨著劇烈攪拌(氣體釋放)。將該混合物攪拌2小時。將該有機層分離，並且將該水相用DCM(200 mL x 3)萃取。將該合併的有機層(500 mL x 2)用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下進行濃縮。將殘餘物藉由柱層析(矽膠，梯度洗提液：石油醚：乙酸乙酯：從12:1至8:1)純化以獲得**中間體12**，為淺黃色膠狀物(125.7 g, 83%產率)。



在N₂氣氛下，經2.5小時的時間段，將在CH₂Cl₂(860 mL, 860 mmol)中的1M BCl₃在-78°C下逐滴添加至中間體12(75.0g, 132 mmol)在DCM(1.20 L)中的攪拌溶液中。將該混合物在-78°C下攪拌1小時。將該反應混合物緩慢加熱至-40°C。將該反應混合物倒入MeOH(2.5 L, 20°C)中，伴隨攪拌。將所得紅色溶液攪拌3小時。將水(250 mL)添加至混合物中並在

20°C下放置16小時。將該溶液仔細地分批倒至固體NaHCO₃ (500 g) 上，伴隨劇烈攪拌（氣體釋放，混合物的顏色從橙紅色變為黃色）。將所得懸浮液過濾，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物分配在iPrOH/CH₂Cl₂ (1 : 3, 1L) 中，然後過濾（以除去某一無機鹽）並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物用石油醚（500 mL x 3）研磨以獲得粗**中間體13**（40.2 g，粗產物），為橙色固體，將該粗產物不經進一步純化而直接按原樣用於接下來的步驟中。

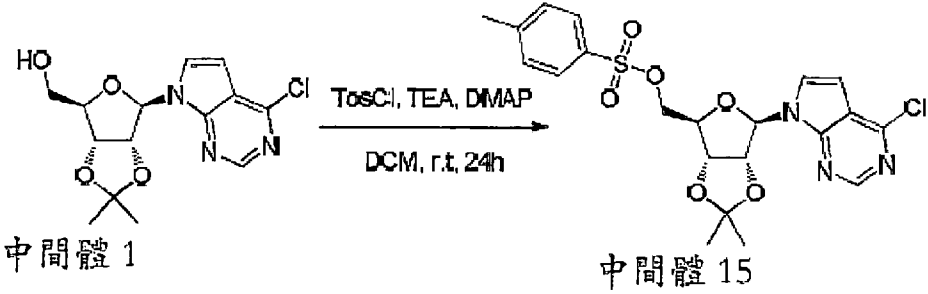


在25°C下，向中間體13（40.2 g，粗產物）和2,2-二甲氧基丙烷（34 mL，277 mmol）在丙酮（600 mL）中的懸浮液中添加TsOH.H₂O（5.92 g，31.10 mmol，0.23當量）（pH = 2）。在60°C下，將所得混合物加熱2小時。冷卻至25°C後，將該反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物在乙酸乙酯（500 mL）和飽和水NaHCO₃溶液（500 mL）之間分配。將各層分離，並將水相用乙酸乙酯（200 mL x 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（100 mL）進行洗滌，經MgSO₄進行乾燥，過濾並且在減壓下進行濃縮。將殘餘物藉由柱層析（矽膠，梯度洗提液：CH₂Cl₂/乙酸乙酯從10/1至6/1）進行純化。將含有希望的**中間體14**的級分合併並且在減壓下濃縮。殘餘物（28 g，大約80%純度）再次藉由柱層析（矽膠，梯度洗提液：石油醚/乙酸乙酯：從20/1至4/1）純化。將所希望的級分合並且在減壓下濃縮。將殘餘物用CH₂Cl₂（15 mL）稀釋，

然後添加石油醚/乙酸乙酯（4：1，200 mL）。將混合物濃縮至150 mL並且將固體沈澱。用石油醚將漿液稀釋至約400 mL並且在20°C下攪拌16小時。將該混合物過濾並且將固體用石油醚/乙酸乙酯（20/1，100 mL）漂洗。將固體收集並且在高真空下乾燥以獲得純淨的**中間體14**，為白色固體（18.6 g，42%，兩個步驟下的產率）。

實例A7

製備**中間體15**

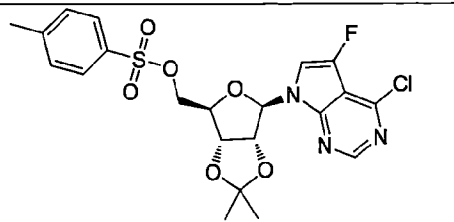
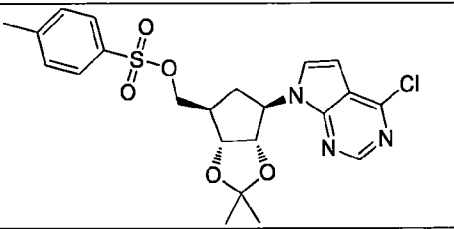


將**中間體1**（10.0 g， $\approx$ 28.6 mmol）、TEA（12 mL，85.7 mmol）和DMAP（0.70 g，5.71 mmol）溶解在CH₂Cl₂（100 mL）中。將對甲苯磺酰氯（10.9 g，57.1 mmol）在0°C下添加至其中。將混合物在室溫下攪拌過夜。將水（100 mL）加入到上述溶液中。將水層用DCM（100 mL x 3）進行萃取。將合併的有機層經Na₂SO₄乾燥並且濃縮至乾燥。藉由快速層析（梯度洗提液：石油醚/EtOAc從1/0至3/1）純化該殘餘物。收集產物級分並蒸發溶劑，以獲得**中間體15**，為黃色油狀物質（14.5 g，97%產率）。

下面的**中間體**係藉由與製備**中間體15**所使用的類似的反應方案，使用合適的起始材料製備的（表3）。

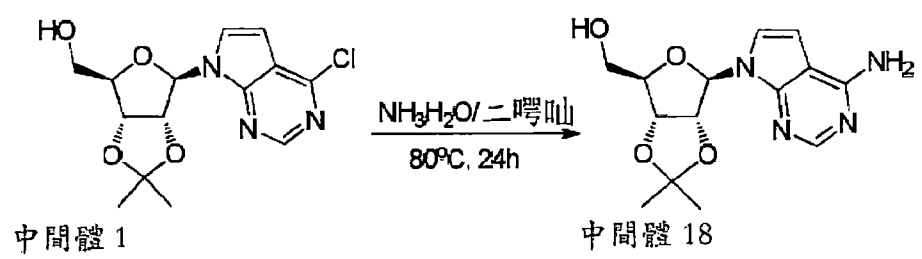
表3：

中間體	結構	起始材料
-----	----	------

16		中間體8
17		中間體10

實例A8

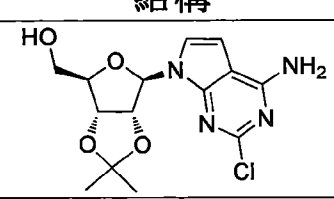
製備 中間體18

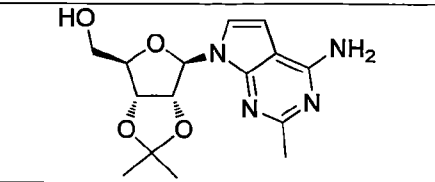
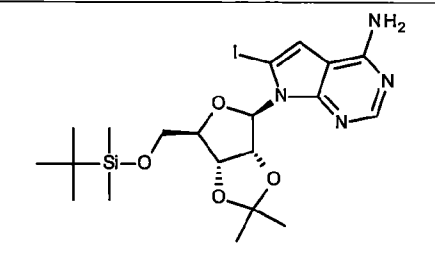
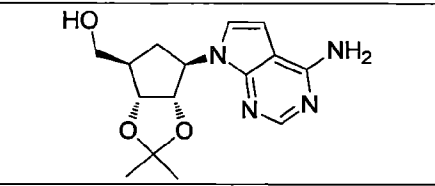


將**中間體1**（100.0 g，理論上為307 mmol）溶解於400 mL的1,4-二噁咻中。然後向其中添加400 mL的氨水（28%-30%，基於NH₃）。將混合物在一個密封管中在100°C下攪拌20小時。將該混合物冷卻至室溫。將反應混合物在真空中蒸發以去除一半的溶劑。添加水（200 mL）並且用EtOAc（500 mL x 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（200 mL x 2）洗滌，乾燥並濃縮以獲得**中間體18**，為白色固體（93 g，93%產率）。

下面的中間體係藉由與製備**中間體18**所使用的類似的反應方案，使用合適的起始材料製備的（表4）。

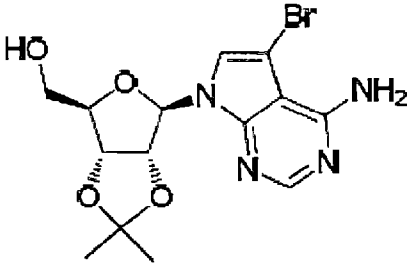
表4：

中間體	結構	起始材料
19		中間體6

20		中間體7
283		中間體282
502		中間體10

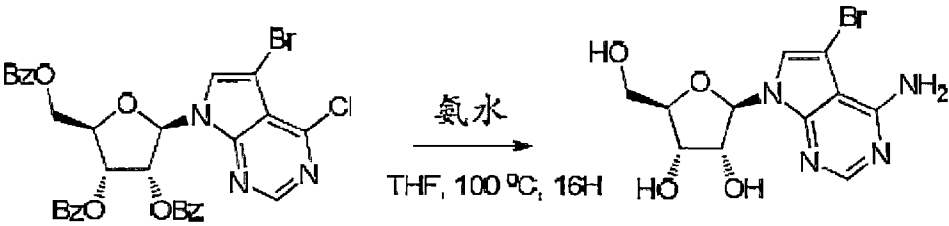
實例A9

製備 中間體23



中間體 23

步驟 a :



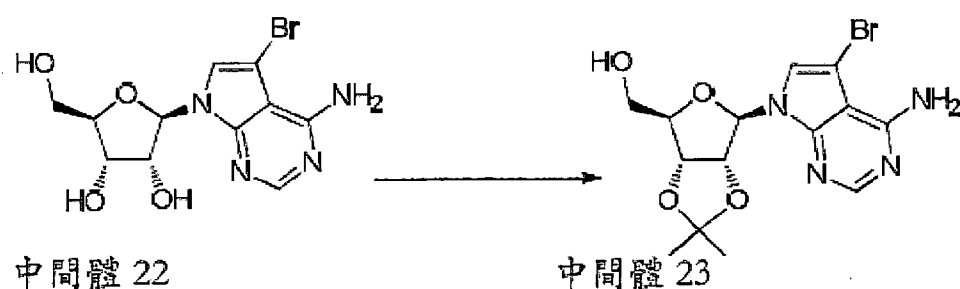
中間體 21

中間體 22

在室溫下向中間體21 (6.6 g , 9.75 mmol) 在THF (130 mL) 中的溶液中添加氨 (28%在水中, 65 mL)。將該反應混合物在100°C (使用高壓釜) 下攪拌16小時。將反應混合物冷卻到室溫, 並且在減壓下蒸發到乾燥。將殘餘物吸收於水 (100 mL) 和DCM (100 mL) 中並且攪拌1小時。將各層

分離並且將該水層再次用DCM (100 mL) 洗滌以去除雜質。將該水層進行過濾，並且將濾液蒸發至乾燥。將殘餘物藉由快速矽膠柱層析（梯度洗提液：DCM/MeOH 95 : 5至90 : 10）進行純化。收集希望的級分並蒸發溶劑，以獲得中間體22 (3.4 g, 粗產物)。將粗產物不經進一步純化而直接用於接下來的反應步驟中。

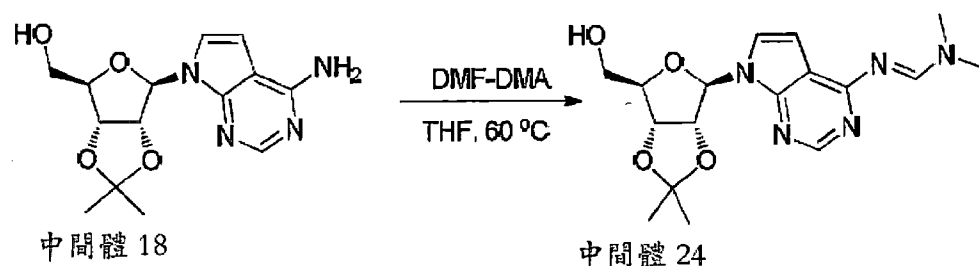
步驟b：



在室溫下，向 **中間體22** (1.0 g, 粗產物) 在丙酮 (32 mL) 中的混合物中一次性添加2,2-二甲氧基丙烷 (1.78 mL, 14.5 mmol) 和4-甲基苯磺酸 (0.61 g, 3.19 mmol)。將該混合物在60°C下攪拌3小時。將混合物冷卻至室溫並藉由緩慢添加飽和NaHCO₃ (10 mL) 淬滅並且用乙酸乙酯 (50 mL x 5) 萃取。將合併的有機層用飽和鹽水 (120 mL) 洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且在真空中濃縮以給出中間體23 (0.80 g, 粗產物)。將粗產物不經進一步純化而直接用於接下來的反應步驟中。

實例A10

製備 **中間體24**

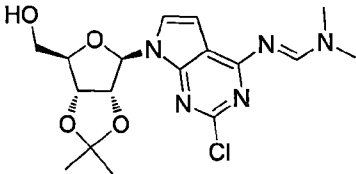
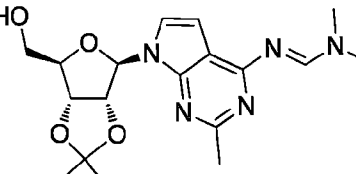
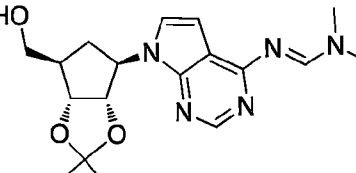


將中間體18 (10.0g, 32.6 mmol) 溶解於THF (200 mL) 中。然後向其

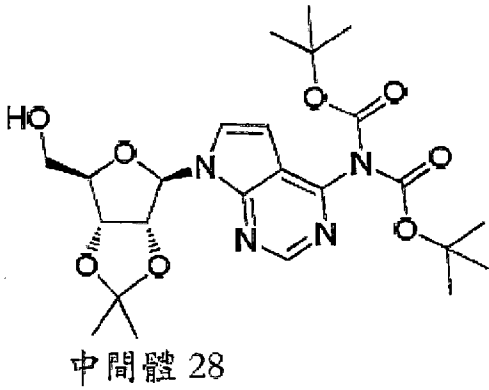
中添加二甲基甲醯胺二甲基乙縮醛（DMF-DMA）（5.84g，49.0 mmol）。將該混合物在60°C下攪拌24小時。將混合物冷卻至室溫並將溶劑在真空中濃縮。將殘餘物用EtOAc（200 mL）和水（100 mL）研磨。將有機層分離，將水層用EtOAc（200 mL x 1）萃取，將合併的有機層藉由鹽水（50 mL）洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以獲得希望的中間體**24**，為黃色固體（10.5 g，85%產率）。

下面的中間體係藉由與製備中間體**24**所使用的類似的反應方案，使用合適的起始材料製備的（表5）。

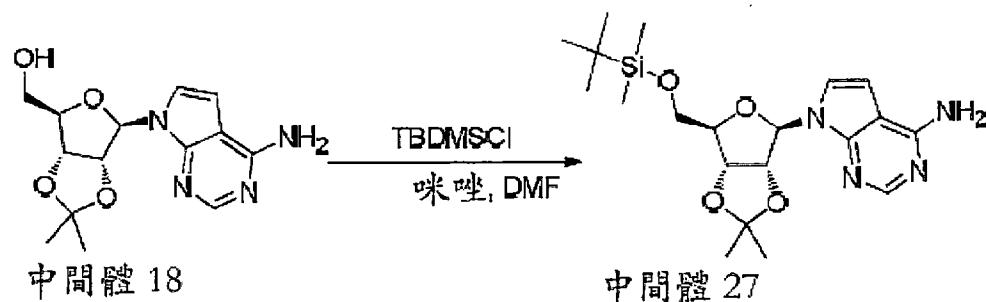
表5：

中間體	結構	起始材料
25		中間體19
26		中間體20
503		中間體502

實例A11：

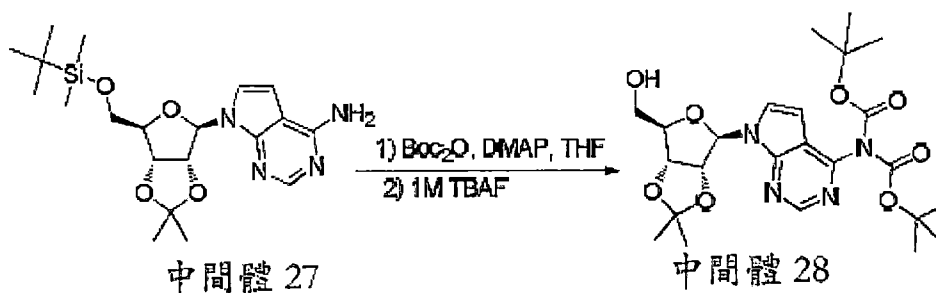


步驟 a：



在0°C下，在N₂氣氛下，向**中間體18**（88.0 g，287 mmol）和咪唑（39.1 g，575 mmol）在DMF（300.0 mL）中的混合物中一次性添加TBDMSCl（52.0 g，345 mmol）。將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。隨後，添加水（500 mL）並且將該混合物用EtOAc（800 mL x 3）萃取。將有機層用鹽水（500 mL）洗滌。然後將有機相經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且將有機相在真空中濃縮以給出粗產物。藉由矽膠柱層析（梯度洗提液：石油醚/乙酸乙酯1：1）將粗產物進行純化。將希望的級分濃縮已給出**中間體27**，為油狀物質（120 g，96%產率）。

步驟b：

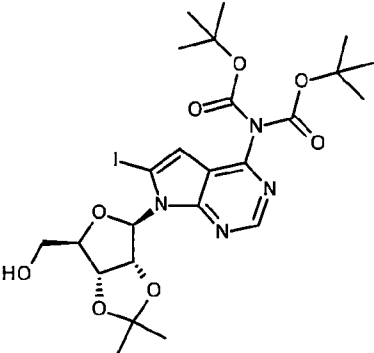


在室溫下，向**中間體27**（12.4 g， $\approx$ 24.4 mmol）和DMAP（0.30 g，2.44 mmol）在THF（50 mL）中的溶液中逐滴添加(Boc)₂O（13.3 g，61.0 mmol）。在室溫下將反應混合物攪拌3小時。然後向其中逐滴添加在THF（24.4 mL，24.4 mL）中的1 M TBAF溶液。將反應混合物在室溫下攪拌18小時。將反應混合物倒在250 mL水中並且用乙酸乙酯（250 mL x 2）萃取。將有機層

用（水）和鹽水洗滌，用Na₂SO₄乾燥，並且濃縮至乾燥。藉由矽膠快速層析（洗提液：乙酸乙酯/庚烷50/50）純化殘餘物。收集所希望的級分並且在庚烷中攪拌殘餘物。將固體產物過濾掉並且在室溫和減壓下乾燥，以產出**中間體28**（10.2 g，83%產率），為固體產物。

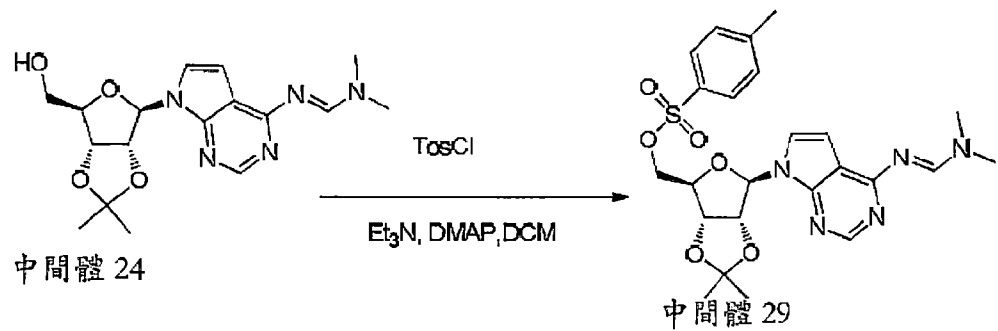
下面的中間體係藉由與製備**中間體28**所使用的類似的反應方案，使用合適的起始材料製備的（表23）。

表23

中間體	結構	起始材料
284		中間體283

實例A12

製備 **中間體29**

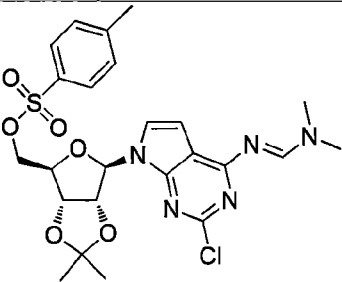
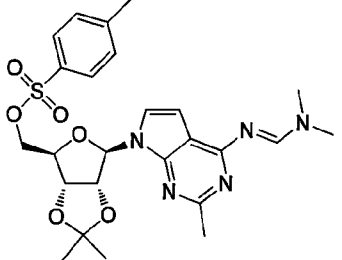
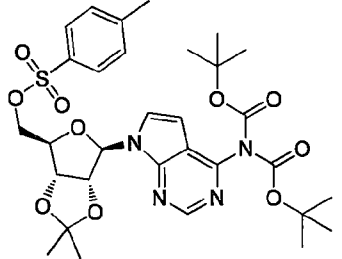
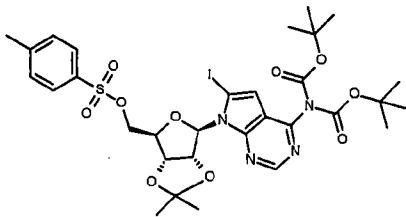


在室溫下，向在DCM（200 mL）中的**中間體24**（15.0 g，41.7 mmol）、Et₃N（11.6 mL，83.3 mmol）和DMAP（509 mg，4.17 mmol）的反應混合物中添加對甲苯磺酰氯（8.74 g，45.9 mmol）。在室溫下將反應混合物攪拌3小時。向該反應混合物中添加水（100 mL），將該有機層分離並且將該水層用EtOAc（100 mL x 2）萃取。將合併的有機層用鹽水（100 mL）洗滌，

用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以產出粗中間體**29**，棕色固體，其將不經進一步純化而直接用於接下來的反應步驟中。

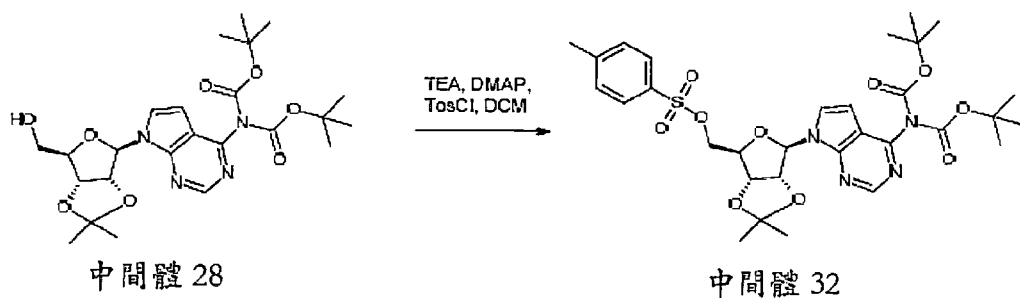
下面的中間體係藉由與製備中間體**29**所使用的類似的反應方案，使用合適的起始材料製備的（表6）。

表6：

中間體	結構	起始材料
30		中間體25
31		中間體26
32		中間體28
285		中間體284

實例A12b：

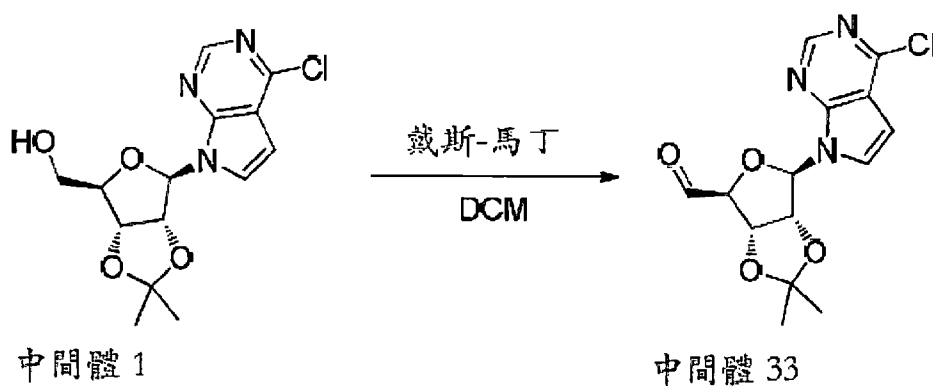
製備 中間體**32**



將**中間體28** (4.5 g, 8.89 mmol)、TEA (2.70 g, 26.6 mmol)、DMAP (0.54 g, 4.4 mmol) 和DCM (40 mL) 在冰浴上攪拌。向其中逐滴添加對甲苯磺酰氯 (3.39 g, 17.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌5小時。將反應混合物傾倒進水中並用DCM萃取。將有機層蒸發，並藉由快速矽膠層析(洗提液：DCM 98% MeOH 2%) 純化以給出**中間體32** (5.6 g, 95%產率)。

實例A13

製備 **中間體33**

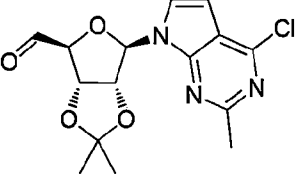
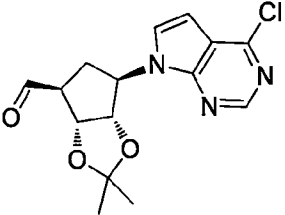
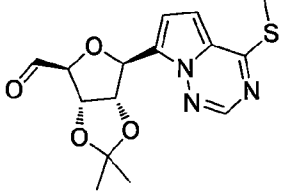
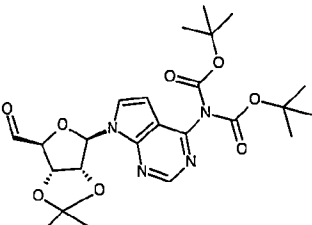


在0°C下，在N₂氣氛下，向**中間體1** (2.00 g，理論上為6.18 mmol) 在DCM (40 mL) 中的混合物中一次性添加戴斯-馬丁高碘烷 (5.24 g, 12.36 mmol)。在0°C下攪拌該混合物3小時。向該混合物中添加Na₂S₂O₃ (4 g) 在飽和NaHCO₃ (20 mL) 中的混合物，並且攪拌10分鐘。將該水相用DCM (20 mL x 3) 萃取。將該合併的有機相用飽和鹽水 (20 mL x 2) 洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以獲得**中間體33** (1.80 g, 粗產物)，為淺黃色膠狀物。將粗產物不經進一步純化而直接用於接下來的反應步驟

中。

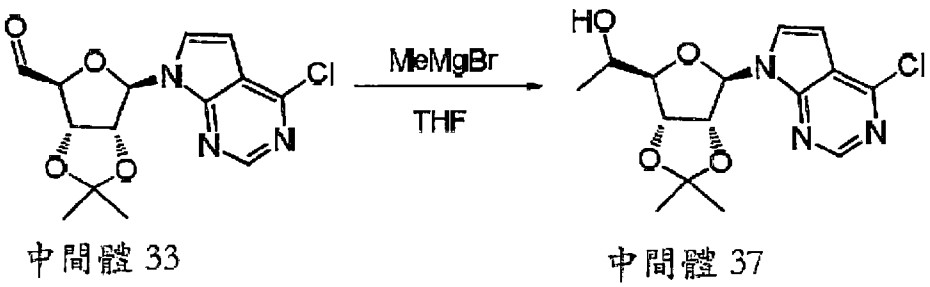
下面的中間體係藉由與製備 **中間體33**所使用的類似的反應方案，使用合適的起始材料製備的（表7）。

表7：

中間體	結構	起始材料
34		中間體7
35		中間體10
36		中間體14
512		中間體28

實例A14

製備 **中間體37**



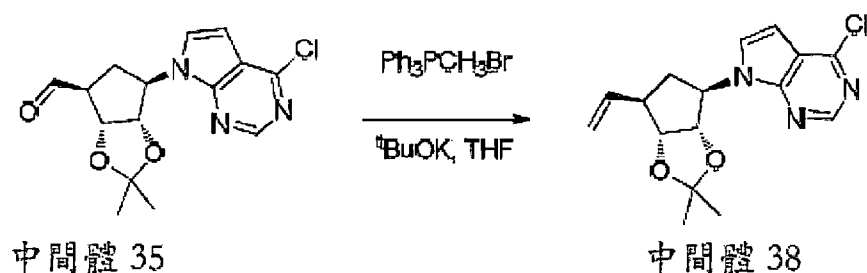
在-78°C下，在N₂氣氛下，向中間體33（6.5 g，粗產物，≈15.46 mmol）在THF（200 mL）中的溶液中逐滴添加MeMgBr（1M，18.55 mL，18.55

mmol)。將該混合物在室溫下，在N₂氣氛下攪拌過夜。在真空中濃縮該反應混合物以得到呈黃色固體的粗產物。將該粗產物藉由柱層析（梯度洗提液：石油醚/EtOAc從40/1至10/1）進行純化。收集希望的級分並蒸發溶劑，以獲得**中間體37**，為淺黃色油狀物質（700 mg粗產物；和3 g有更多雜質的粗產物）。

實例A15

製備**中間體38**

方法1

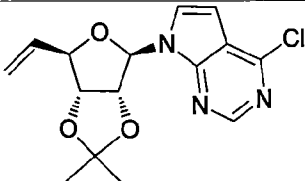
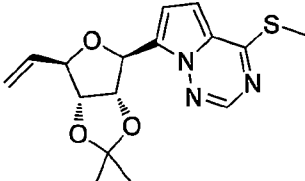
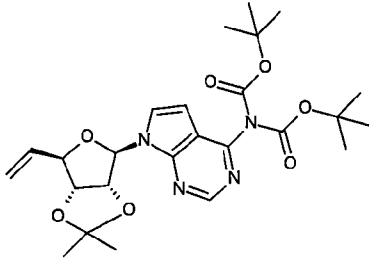


在0°C下，在N₂氣氛下，向甲基三苯基磷溴化物（4.87 g，13.62 mmol）在THF（500 mL）中的混合物中逐滴添加t-BuOK（11.4 mL，1 M在THF中，1.27 g，11.35 mmol）。懸浮液變為亮黃色，在0°C下攪拌0.5小時並且然後加熱至25°C並保持該溫度0.5小時。將該混合物冷卻至-40°C。逐滴添加**中間體35**（1.46 g，理論上為4.54 mmol）在THF（130.0 mL）中的溶液並且然後在-20°C下攪拌1小時，之後將混合物加熱至25°C，並維持該溫度2h。向該混合物中添加飽和NH₄Cl（300 mL）並攪拌10分鐘。將各層分離並且將該水相用DCM（300 mL x 2）萃取。將合併的有機相用飽和鹽水（500 mL）洗滌，用無水MgSO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析（ISCO®；80 g SepaFlash®快速矽膠柱層析，梯度洗提液：從0至15%的乙酸乙酯/石油醚）進行純化。收集所希望的部分並將該溶劑進行蒸發。獲得

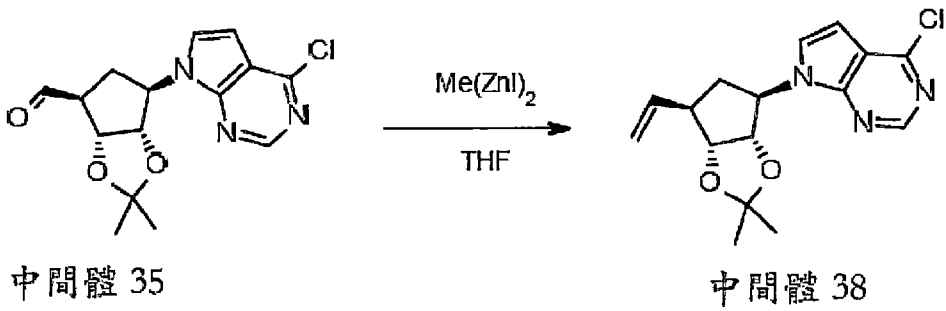
中間體**38**，為灰白色固體（530 mg，36%產率）。

下面的中間體係藉由與製備**中間體38（方法1）**所使用的類似的反應方案，使用合適的起始材料製備的（表8）。

表8：

中間體	結構	起始材料
39		中間體33
40		中間體36
513		中間體512

方法2



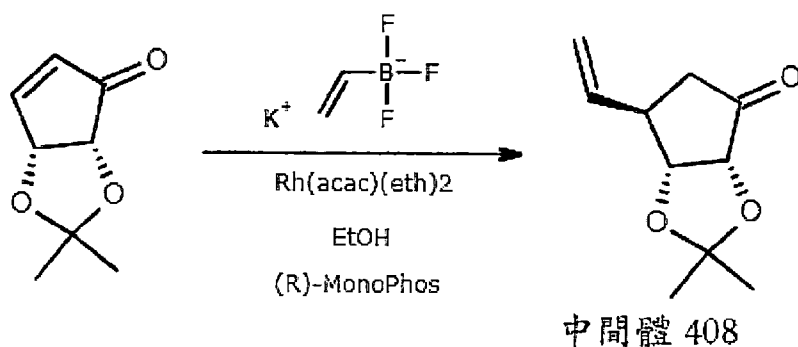
在N₂氣氛下，歷時30分鐘，將中間體**35**（10.0 g，理論上為31.1 mmol）在THF（100 mL）中的溶液逐滴添加至在THF（180 mL，0.31 M，55.9 mmol，根據四面體（*Tetrahedron*）**2002**，58，第8255-8262頁中描述的步驟製備）中的雙(碘鋅酸)甲烷溶液裡，持續攪拌直到完全轉化（大約2小時）。將反

應混合物藉由緩慢添加飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅，在這段時間中可以觀察到鹽的形成。在萃取（ EtOAc ， $2 \times 200 \text{ mL}$ ）之前，將該鹽再次藉由添加氨水溶液（25%）溶解。將合併的有機相用水性亞硫酸氫鈉溶液和鹽水洗滌，用無水 MgSO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析（洗提液：二氯甲烷/ EtOAc 95/5）進行純化，以獲得作為灰白色固體（6.9g，66%）的**中間體38**。

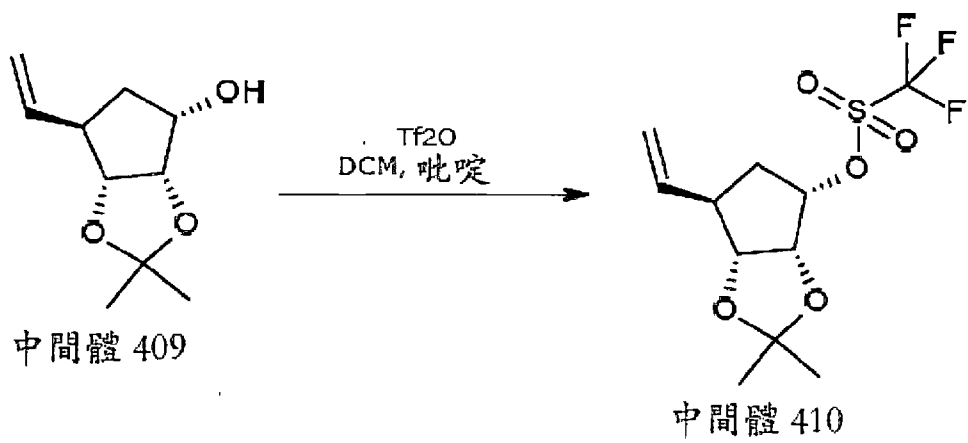
方法3

步驟1

製備 **中間體408**



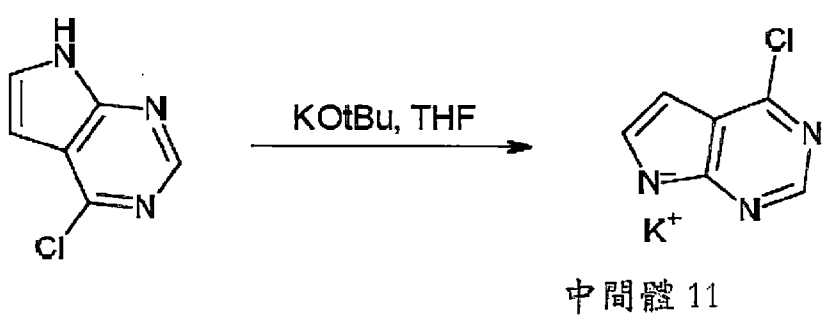
在氮氣氣氛下，將乙醯丙酮醯雙(亞乙基)銻(I)（0.837 g，3.24 mmol）和(R)-N,N-二甲基聯萘并[2,1-D:1',2'-F][1,3,2]二氧磷雜環庚二烯（dioxaphosphepin）-4-胺（2.91 g，8.11 mmol）溶解在 EtOH （625 mL）中。將該混合物在室溫下攪拌並且在氮氣下沖洗15分鐘。然後添加(-)-(3AR,6AR)-3A,6A-二氫-2,2-二甲基-4H-環戊-1,3-二氧雜環戊烯-4-酮（25 g，162.16 mmol）和乙烯三氟硼酸鉀（45.73 g，324.33 mmol）並且接著將反應混合物攪拌並回流4小時。將該反應混合物（懸浮液）冷卻至室溫。將沈澱經矽藻土墊過濾出並用乙醇洗滌。將濾液的溶劑蒸發。向殘餘物中加入1L庚烷。將所得懸浮液經矽藻土墊過濾出並用庚烷洗滌，以獲得深棕色的固體殘餘物。將濾液用300 mL NH_4OH 洗滌三次，用鹽水洗滌，用 MgSO_4 乾燥，過濾並且將濾液的溶劑蒸發以產出**中間體408**（16.18 g，51%產率）。



在0°C下，將在無水DCM（60 mL）中的Tf₂O（13.31 mL，1.71g/mL，80.93 mmol）溶液逐滴添加到**中間體409**（9.94 g，53.95 mmol）和無水吡啶（85 mL）在無水DCM（140 mL）中的混合物中。將反應混合物攪拌30分鐘並且然後添加75 mL冷水。將各層分離並且將有機層用75 mL水洗滌三次，用MgSO₄乾燥，過濾並將溶劑蒸發且與200 mL甲苯共蒸發。將殘餘物溶解在庚烷和乙酸乙酯中並經SiO₂柱純化，柱類型為Grace Reveleris SRC，40 g，Si40，在Armen Spot II 最終純化系統上，使用乙酸乙酯和庚烷作為洗提液，梯度從100%庚烷開始，以50%庚烷和50%乙酸乙酯結束。合併含有產物的級分並蒸發溶劑，獲得**中間體410**（13.0 g，67%產率）。

步驟4

製備 **中間體411**

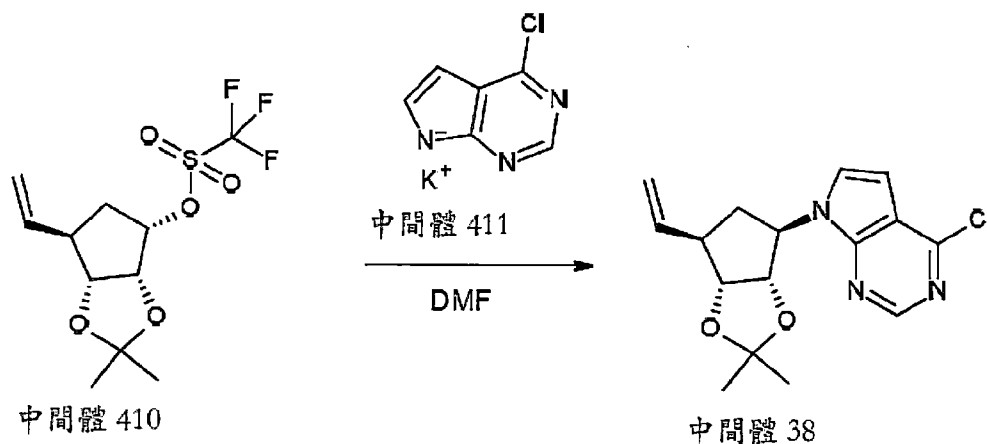


將4-氯-7H-吡咯并[2,3-D]嘧啶（100 g，651 mmol）和KOtBu（73.07 g，651 mmol）在THF（1L）中的混合物在室溫下攪拌45分鐘直到獲得透明溶液。將溶劑蒸發。將該殘餘物用DIPE進行研磨。將白色固體濾出並且在真

空中在30°C下乾燥，產生**中間體411**（112.6 g，90%產率）。

步驟5

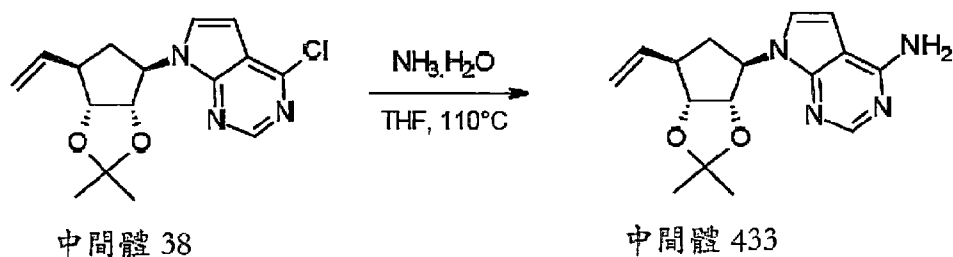
製備**中間體38**



在0°C下，將**中間體410**（13 g，41.1 mmol）在DMF（50 mL）中的溶液逐滴添加到**中間體411**（7.88 g，41.1 mmol）在DMF（150 mL）中的攪拌溶液中。在添加後，允許該反應混合物加溫至室溫並且然後攪拌18小時。添加另外量的**中間體411**（1.57 g，8.22 mmol）。在室溫下將反應混合物攪拌2小時。將反應混合物倒出至裝有冰和水（約0.5 L）的燒杯中。將所得懸浮液攪拌2時，然後過濾。將殘餘物用水清洗三次並且然後在真空中50°C下乾燥以產出**中間體38**，為白色固體（8.75 g，65%產率）。

實例A54

製備**中間體433**

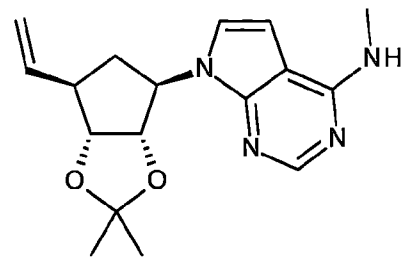
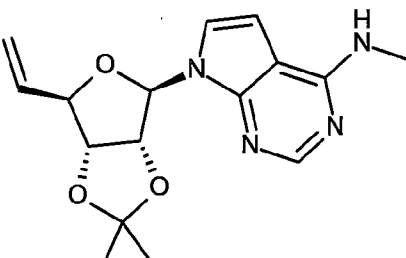


在110°C下，將**中間體38**（18.3 g，57.22 mmol）在氨水（25%，100 mL）和THF（100 mL）的混合物中的溶液在密封的金屬壓力容器內加熱直到完

全轉化（約16 h）。允許反應混合物冷卻至室溫，之後向其中添加乙酸乙酯和鹽水。將各層分離並且將該水層用乙酸乙酯萃取一次。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水MgSO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以給出中間體433，為淺黃色固體（17.2 g，100%），將其不經進一步純化而直接用於接下來的反應步驟中。

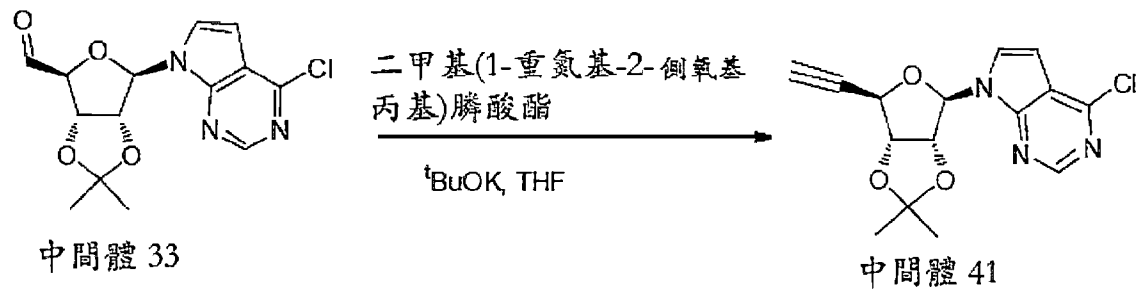
下面的中間體係藉由與製備 **中間體433**所使用的類似的反應方案，使用合適的起始材料製備的（表24）。

表24：

中間體	結構	起始材料
487		中間體38 甲胺
490		中間體39 甲胺

實例A16

製備 **中間體41**

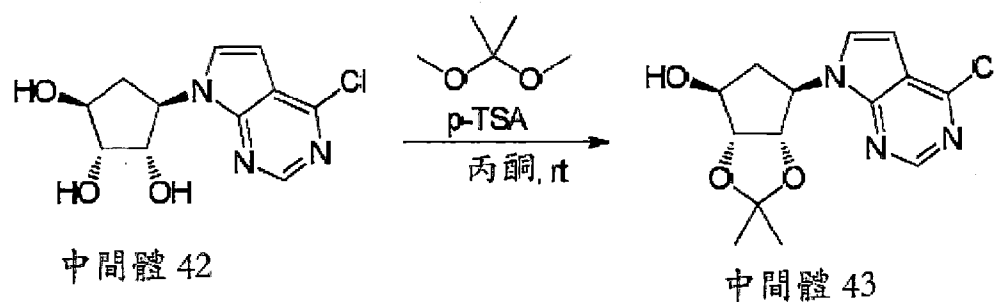


在-78°C下，向三級丁醇鉀（1.28 g；11.4 mmol）在THF（30 mL）中

的溶液中添加在THF (5 mL) 中的二甲基(1-重氨基-2-側氧基丙基)膦酸酯 (1.72 g; 11.4 mmol) 的溶液。將溶液攪拌5分鐘並且添加 **中間體33** (1.90 g; 理論上為5.87 mmol) 在THF (20 mL) 中的溶液。允許該溶液加溫至室溫並且將其在室溫下攪拌15分鐘。添加水和EtOAc, 分離有機層, 經MgSO₄ 乾燥、過濾且在真空中蒸發。藉由製備型LC (不規則SiOH 15-40 μm, 80 g Grace, DCM載入, 流動相梯度洗提液: 庚烷/在EtOAc中的10%的MeOH, 從90:10至70:30) 純化殘餘物。收集希望的級分並蒸發溶劑, 以產出 **中間體41**, 為無色油狀物質 (1.08 g, 58%產率)。

實例A17

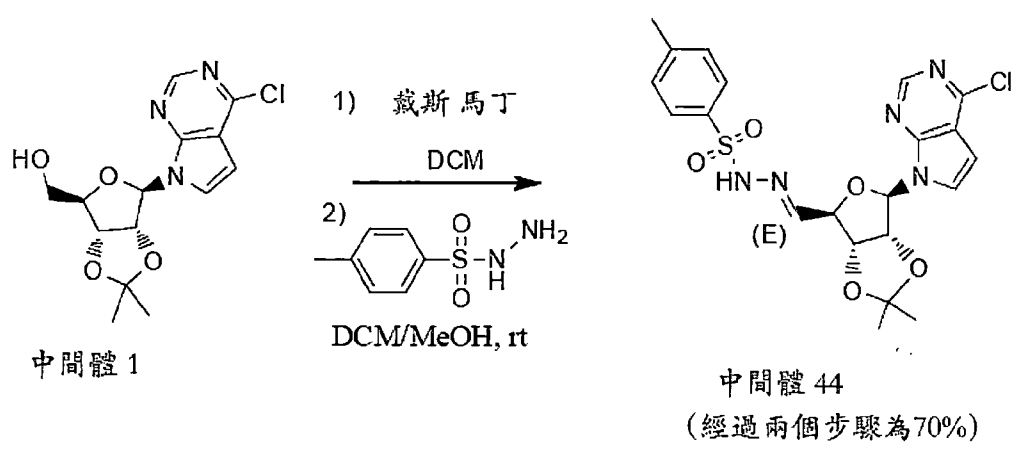
製備 **中間體43**



向 **中間體42** (9.2 g, 34.114 mmol) 在丙酮 (100 mL) 中的溶液中添加 2,2-二甲氧基丙烷 (7.1 g, 68.118 mmol) 和p-TSA (1.8 g, 10.184 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物用NaHCO₃水溶液 (PH為7-8) 處理, 然後在減壓下濃縮。將所得殘餘物用水 (100 mL) 淬滅並用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 3)。將有機層乾燥, 並且在減壓下進行濃縮。藉由矽膠柱層析 (梯度洗提液: 石油醚/乙酸乙酯, 從8/1至2/1) 對粗產物進行純化。收集希望的級分並蒸發溶劑, 以獲得 **中間體43**, 為淺黃色固體 (9.5 g, 90%產率)。

實例A18

製備 **中間體44**



在0°C下，在N₂氣氛中，將中間體1（2.00 g，理論上為6.18 mmol）在DCM（30.00 mL）中的溶液逐滴添加到戴斯-馬丁高碘烷（3.14 g，7.41 mmol）在DCM（30.00 mL）中的懸浮液中。允許該反應混合物加溫至室溫並且攪拌（2小時）直到氧化反應結束。隨後，添加MeOH（60 mL）和甲苯磺酰基肼（1.50 g，8.03 mmol）並且持續攪拌3小時。向反應混合物中添加水和乙酸乙酯，將有機相分離並且用飽和Na₂CO₃洗滌，用無水MgSO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠柱層析（梯度洗提液：二氯甲烷/甲醇，從100：0至98.5：1.5）對粗產物進行純化。收集希望的級分並蒸發溶劑，以產出**中間體44**，為白色粉末（2.60 g，70%產率；(E)）。

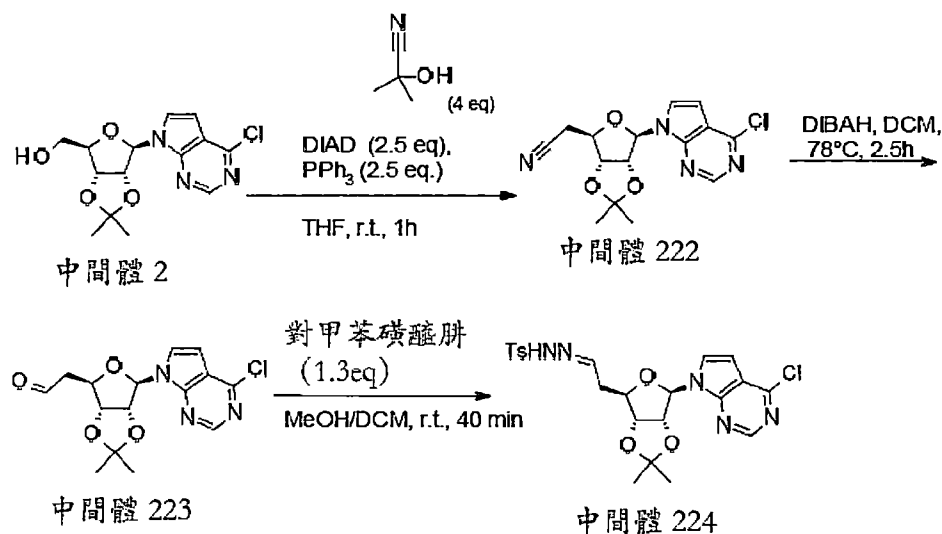
下面的中間體係藉由與製備中間體44所使用的類似的反應方案，使用合適的起始材料製備的（表25）。

表25

中間體	結構	起始材料
207		中間體10

實例A55

製備 中間體224



步驟1：

製備 中間體222

在室溫下，將DIAD (7.6 mL, 38.4 mmol, 2.5當量) 添加至**中間體2** (5.0 g, 15.3 mmol, 1.0當量)、三苯基膦 (10.0 g, 38.4 mmol, 2.5當量) 和丙酮氰醇 (5.6 mL, 61.4 mmol, 4.0當量) 在無水THF (75 mL) 中的溶液中。將反應混合物攪拌1小時，並且然後在真空中濃縮。將粗產物藉由正相快速層析使用庚烷和DCM作為洗提液 (矽膠柱，梯度：50%到100% DCM，等度100% DCM) 純化並接著藉由製備型反相快速層析使用乙腈和水以及0.2%的 NH_4HCO_3 作為洗提液純化以獲得**中間體222**，為白色固體產物 (2.8g, 8.5 mmol, 產率55%)。

步驟2：

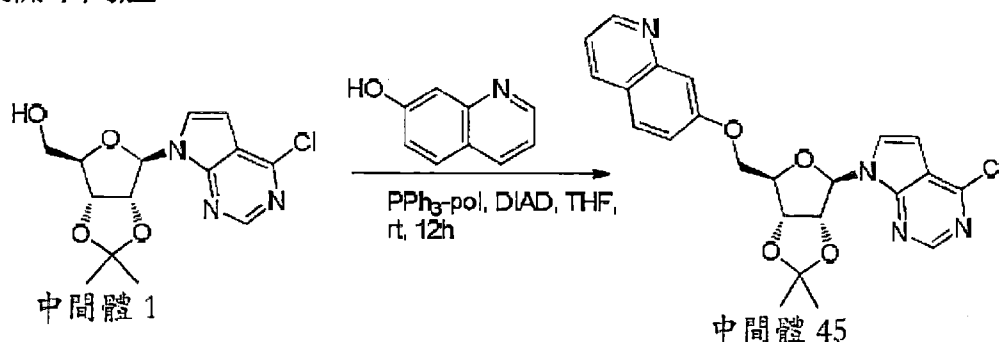
中間體223和**中間體224**的製備

將**中間體222** (1.54 g, 4.6 mmol, 1當量) 在無水DCM中的溶液經過分子篩乾燥過夜並過濾。將濾液冷卻至0-78°C並且然後逐滴添加1M DIBALH在DCM (4.6 mL, 4.6 mmol, 1當量) 中的混合物。在-78°C下，將反應混合物攪拌1小時，然後添加在DCM (0.46 mL, 0.46 mmol, 0.1當量) 中的

額外的1M DIBAH並再次攪拌1.5小時，然後用在水/THF (57 mL/12 mL) 的混合物中的乙酸鈉 (4.2 g, 51.2 mmol, 11.1當量) 和乙酸 (4.2 mL, 73.4 mL, 16.0當量) 淬滅。在淬滅後，移除冷卻浴並且將該混合物攪拌直到所有的冰都融化。分離各層，並且然後將水相DCM (30 mL) 萃取兩次。合併有機相，用鹽水洗滌兩次，經MgSO₄乾燥並過濾。向已獲得的含有中間體223的濾液中添加MeOH (50 mL)、對甲苯磺酰肼 (1.1 g, 6.0 mmol, 3當量) 並且然後在室溫下攪拌40分鐘。將該反應混合物用飽和NaHCO₃洗滌三次，用鹽水洗滌兩次，經MgSO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。將粗產物藉由正相快速層析使用庚烷和EtOAc作為洗提液 (梯度: 40%至60%EtOAc) 純化以獲得粗產物。將混合物進一步藉由正相快速層析使用EtOAc和庚烷作為洗提液 (SiO₂柱, 梯度: 40%至60%EtOAc) 純化以獲得中間體224 (0.5g, 0.6 mmol, 產率: 14%)。

實例A19

製備 中間體45

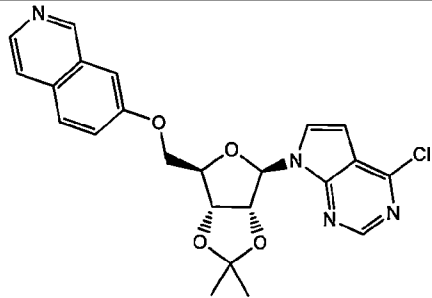
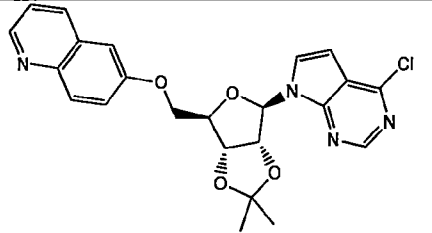
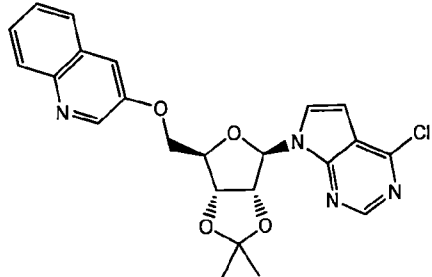
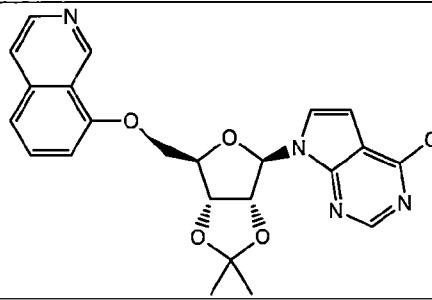
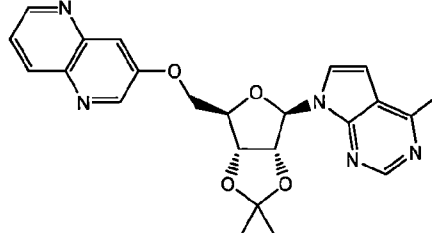


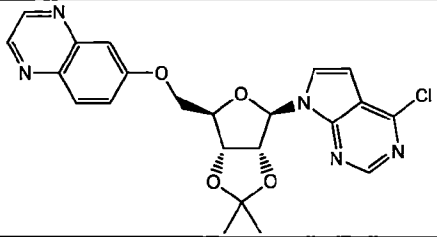
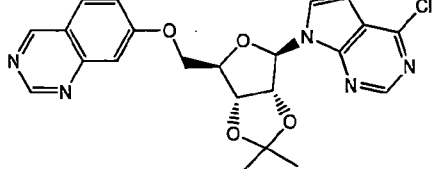
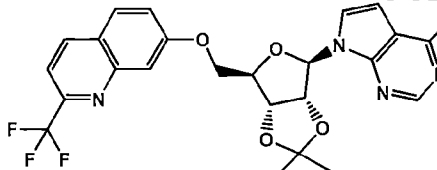
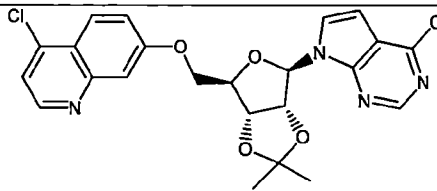
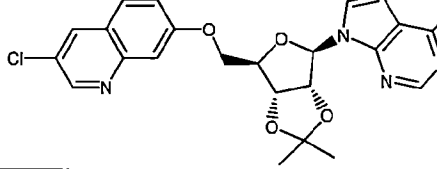
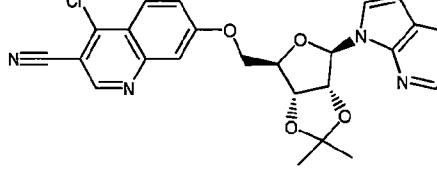
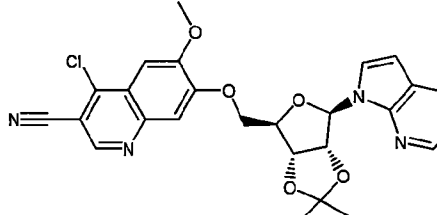
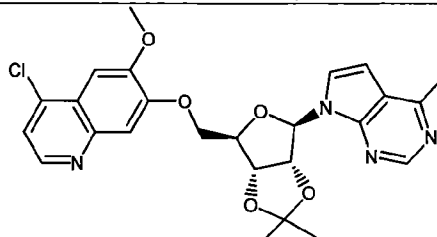
在N₂氣氛下，將中間體1 (300 mg, 理論上為0.921 mmol)、7-喹啉醇 (160 mg, 1.11 mmol) 和聚合物鍵合的三苯基膦 (約3 mmol/g三苯基膦載入, 0.8 g, 2.4 mmol) 在無水THF (12 mL) 中攪拌。然後，在0°C下，逐滴添加DIAD (0.465 g, 2.30 mmol)。在N₂氣氛下，將混合物在室溫下攪拌12小時。通過矽藻土襯墊過濾該反應混合物。將殘餘物用MeOH洗滌。在真空中濃縮濾液。將殘餘物藉由矽膠柱層析 (洗提液: 石油醚/乙酸乙酯

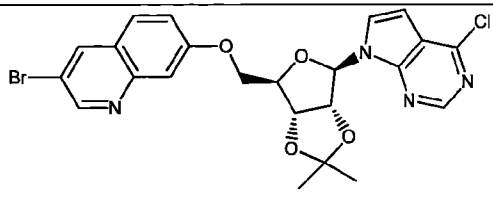
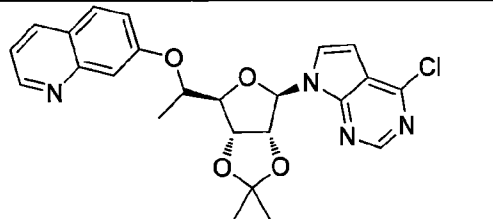
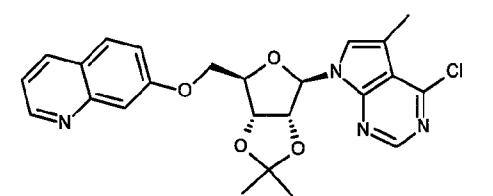
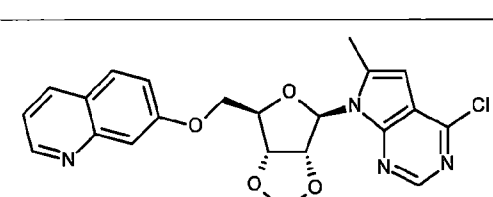
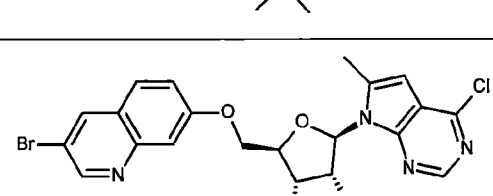
從10/1至3/1) 進行純化。收集希望的級分並蒸發溶劑，以獲得粗 **中間體45**，為油狀物質 (342 mg)。

下面的中間體係藉由與製備中間體45所使用的類似的反應方案，使用合適的起始材料製備的 (表9)。

表9：

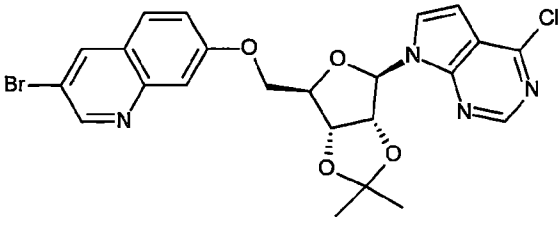
中 間 體	結構	起始材料
46		a) 中間體1 b) 7-異喹啉醇
47		a) 中間體1 b) 6-羟基喹啉
48		a) 中間體1 b) 3-羟基喹啉
49		a) 中間體1 b) 8-羟基化異喹啉
50		a) 中間體1 b) 1,5-萘啶-3-醇

中 體	間 體	結構	起始材料
51			a) 中間體1 b) 6-喹啉醇
52			a) 中間體1 b) 喹啉-7-醇
53			a) 中間體1 b) 2-(三氟甲基)-喹啉-7-醇
54			a) 中間體1 b) 4-氯-7-羟基喹啉
55			a) 中間體1 b) 3-氯喹啉-7-醇
56			a) 中間體1 b) 4-氯-7-羟基-喹啉-3-甲腈
57			a) 中間體1 b) 4-氯-7-羟基-6-甲氧基喹啉-3-甲腈
58			a) 中間體1 b) 4-氯-6-甲氧基喹啉-7-醇

中 間 體	結構	起始材料
59		a) 中間體1 b) 3-溴喹啉-7-醇
60		a) 中間體34 b) 7-喹啉醇
187		a) 中間體186 b) 7-喹啉醇
191		a) 中間體190 b) 7-喹啉醇
233		a) 中間體190 b) 3-溴喹啉-7-醇

實例A19b：

製備 中間體59

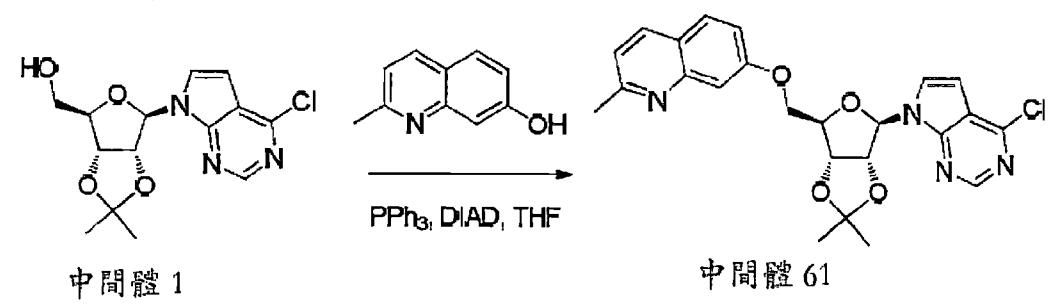


在室溫下，將偶氮二羧酸二異丙酯（0.221 mL，1.125 mmol）逐滴添
加到 中間體1（0.27 g，0.80 mmol）、3-溴喹啉-7-醇（0.18 g，0.80 mmol）

和三苯基膦樹脂（0.375 g，3 mmol/g，1.125 mmol）在THF（8 mL）中的攪拌懸浮液中。在添加之後，將反應混合物攪拌18小時。通過Dicalite[®]襯墊過濾該反應混合物。將殘餘物用甲醇洗滌。將濾液的溶劑蒸發。將殘餘物按這樣用於下一步驟中。

實例A20

製備中間體61

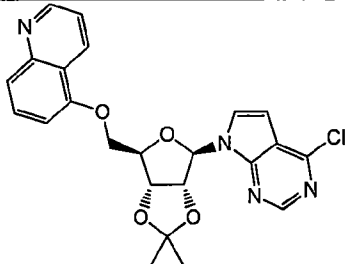
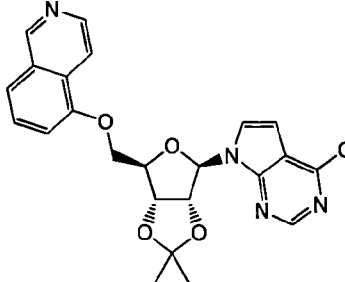
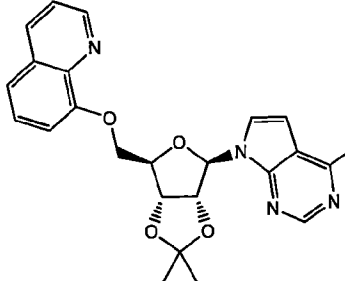
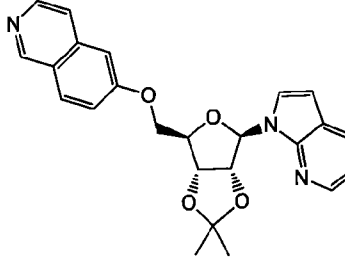
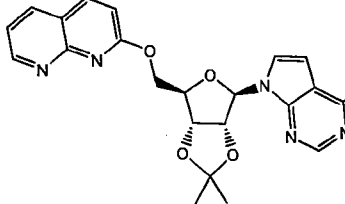
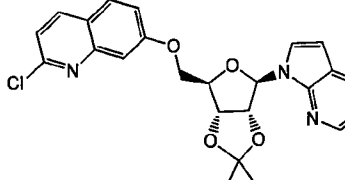
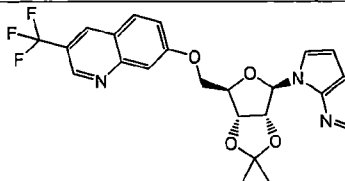


將中間體1（2.46 g，理論上為7.54 mmol）、2-甲基喹啉-7-醇（1.2 g，7.54 mmol）和PPh₃（5.93 g，22.6 mmol）在乾燥的THF（40 mL）中的混合物在室溫下，在N₂氣氛下攪拌。逐滴添加DIAD（4.57 g，22.6 mmol）。將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。向混合物中添加水（80 mL）並且用EtOAc（100 mL x 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（100 mL）洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空中進行濃縮。將殘餘物藉由柱層析（梯度洗提液：EtOAc/石油醚從1：20至1：1）進行純化。收集希望的級分並蒸發溶劑，以獲得中間體61（3.0 g，粗產物）。將粗中間體61不經進一步純化而直接用於接下來的反應步驟中。

下面的中間體係藉由與製備中間體61所使用的類似的反應方案，使用合適的起始材料製備的（表10）。

表10：

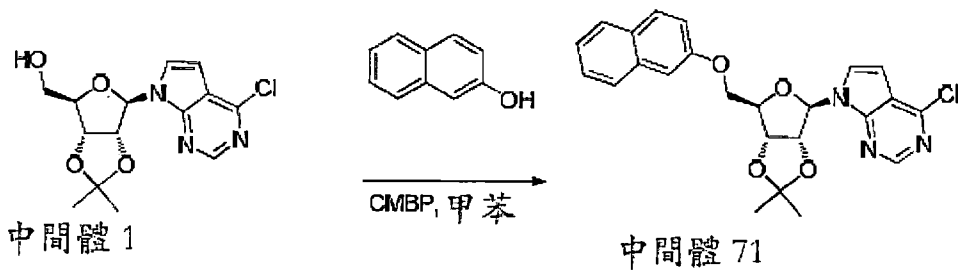
中間體	結構	起始材料
-----	----	------

中間體	結構	起始材料
62		a) 中間體1 b) 5-喹啉醇
63		a) 中間體1 b) 5-異喹啉醇
64		a) 中間體1 b) 8-喹啉醇
65		a) 中間體1 b) 6-異喹啉醇
66		a) 中間體1 b) 1,8-萘啶-2-醇
67		a) 中間體1 b) 2-氯喹啉-7-醇
68		a) 中間體1 b) 3-(三氟甲基)喹啉-7-醇

中間體	結構	起始材料
69		a) 中間體10 b) 7-喹啉醇
70		a) 中間體14 b) 7-喹啉醇
515		a) 中間體1 b) 2-喹啉羧酸，7-羟基-，甲酯

實例A21

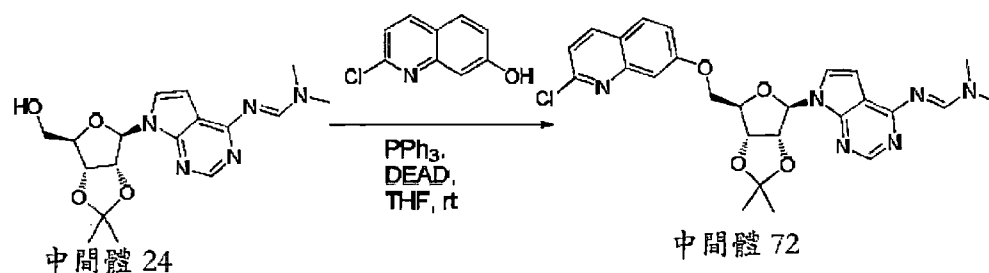
製備中間體71



向中間體1（1.00 g， ≈ 2.92 mmol）和2-萘酚（463 mg，3.21 mmol）在甲苯（30 mL）中的溶液中添加CMBP（1.15 mL，4.38 mmol）。將該溶液在80°C下加熱18小時並且然後冷卻至室溫。將反應混合物在真空中蒸發。藉由製備型LC（不規則SiOH 15-40 μm ，120 g Grace，DCM沈澱，流動相梯度：庚烷/EtOAc，從80/20至70/30）純化殘餘物以給出中間體71，為無色膠狀物（1.00 g，76%產率）。

實例A22

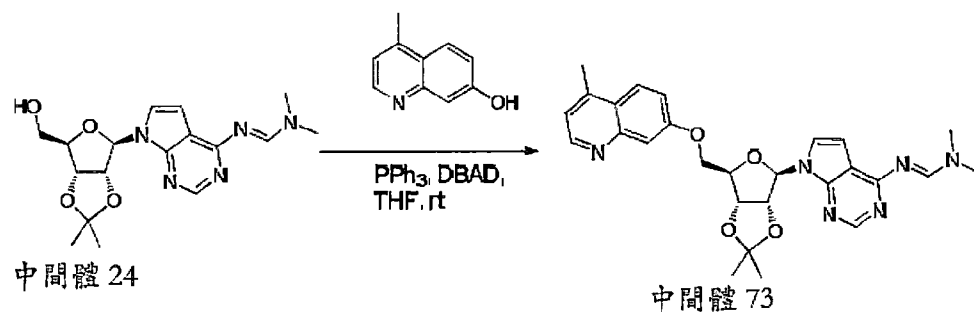
製備中間體72



將 PPh_3 (9.07 g, 34.6 mmol) 和 DEAD (4.82 g, 27.7 mmol) 在 THF (100 mL) 中的混合物在室溫下攪拌10分鐘。然後添加中間體**24** (5.0 g, 理論上為13.8 mmol)，接著添加2-氯喹啉-7-醇 (2.98 g, 16.6 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌過夜。隨後，將該混合物用 EtOAc (100 mL) 稀釋，用水和鹽水洗滌。將該有機相經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮。藉由層析 (洗提液：石油醚/ EtOAc = 5/95) 純化殘餘物。收集所希望的級分並且濃縮，以給出呈固體狀的中間體**72** (6.0 g, 83%產率)。

實例A23

製備中間體73

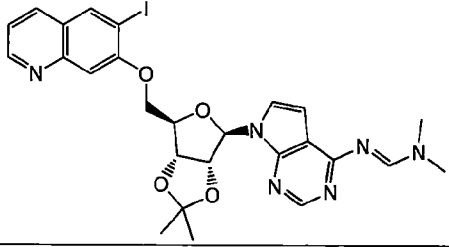
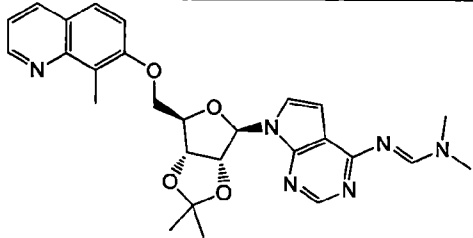
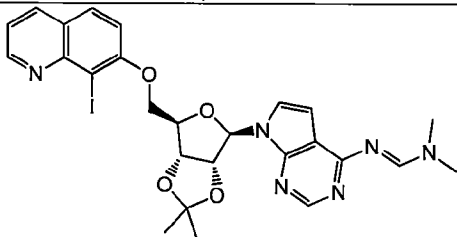
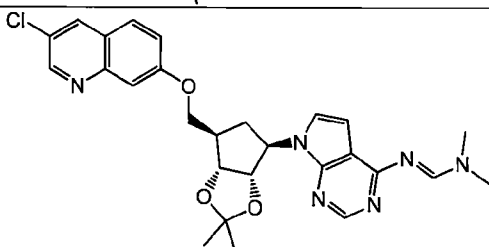
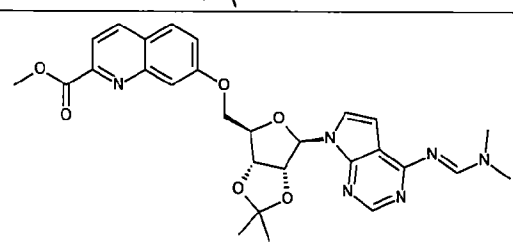


向中間體**24** (700 mg, 理論上為1.94 mmol) 和4-甲基喹啉-7-醇 (370 mg, 2.32 mmol) 在 THF (20 mL) 中的溶液中添加三苯基磷 (624 mg, 2.71 mmol) 和 DBAD (711 mg, 2.71 mmol)。混合物於室溫攪拌過夜並且然後在真空中蒸發。將該粗產物藉由製備型 LC (不規則 SiOH 15-40 μm , 50 g, 默克 (Merck), 乾燥裝載, (矽藻土®) 流動相梯度：從庚烷80%, EtOAc 18%, MeOH 2%至庚烷10%, EtOAc 81%, MeOH 9%) 進行純化，以給出中間體**73**，為灰白色泡沫狀物質 (697 mg, 67%產率)。

下面的中間體係藉由與製備 **中間體73** 所使用的類似的反應方案，使用

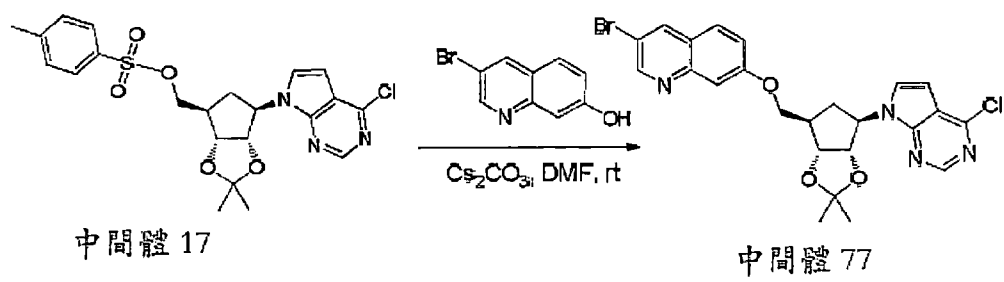
合適的起始材料製備的（表12）。

表12：

中間體	結構	起始材料
74		a) 中間體24 b) 6-碘喹啉-7-醇
75		a) 中間體24 b) 8-甲基喹啉-7-醇
76		a) 中間體24 b) 8-碘喹啉-7-醇
504		a) 中間體503 b) 3-氯喹啉-7-醇
517		a) 中間體24 b) 2-喹啉羧酸，7-羟基-，甲酯

實例A24

製備中間體77

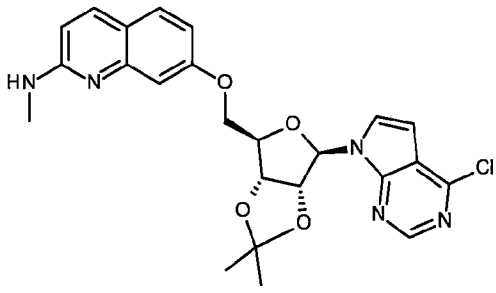
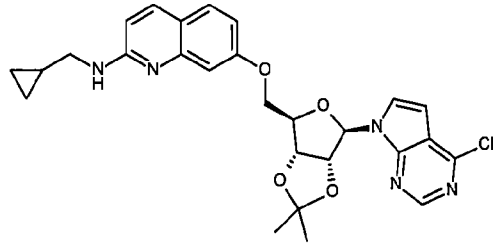
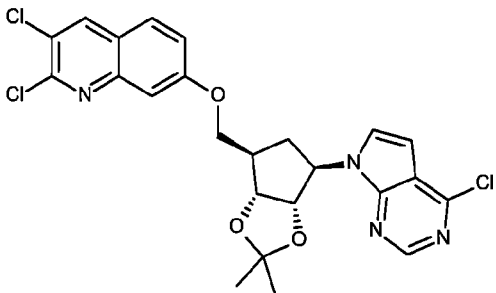
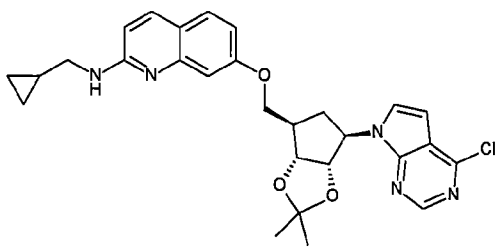
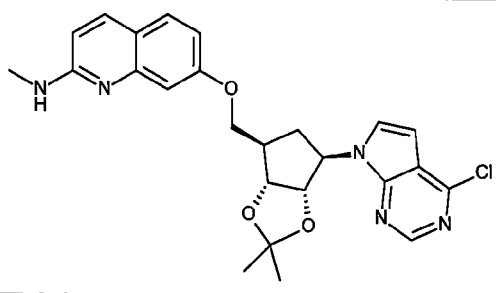
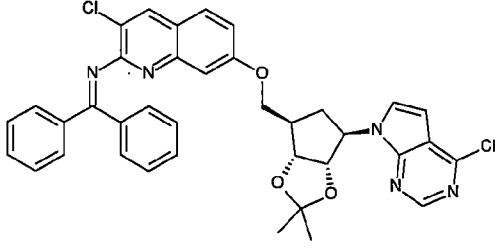


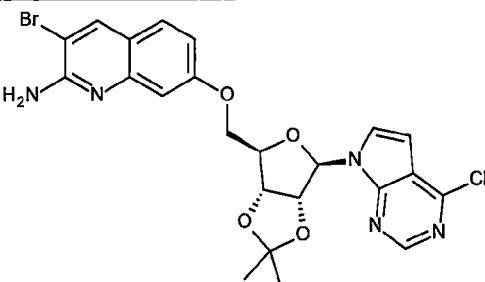
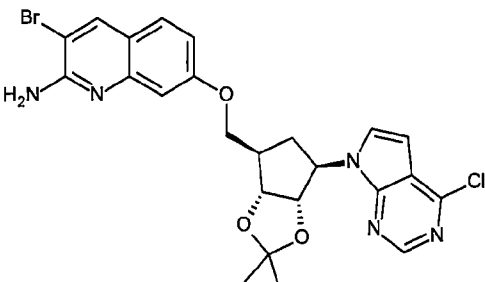
將碳酸銨 (2.18 g, 6.70 mmol) 添加到中間體17 (1.15 g, $\approx$ 2.23 mmol) 與3-溴喹啉-7-醇 (0.5 g, 2.23 mmol) 在DMF (25 mL) 中的溶液中。將該混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物用水 (100 mL) 處理並過濾。將所得殘餘物用水 (30 mL) 洗滌並在減壓下乾燥以獲得希望的粗中間體77，為淺黃色固體 (1.1 g)。

下面的中間體係藉由與製備 **中間體77** 所使用的類似的反應方案，使用合適的起始材料製備的 (表13)。

表13：

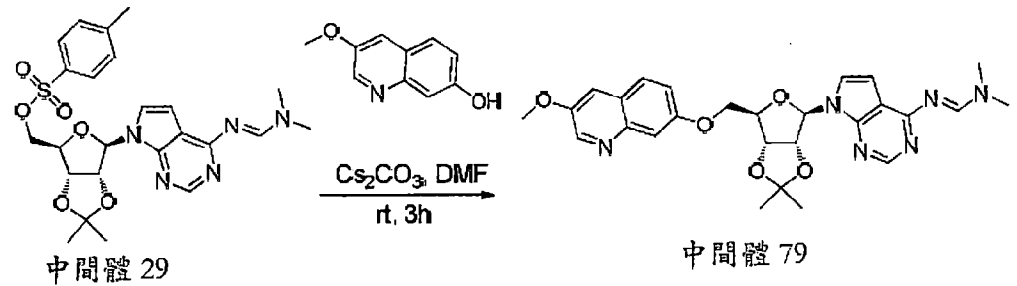
中間體	結構	起始材料
78		a) 中間體16 b) 7-喹啉醇
262		a) 中間體15 b) 2-氨基-7-羥基喹啉
264		a) 中間體15 b) 中間體263

中間體	結構	起始材料
270		a) 中間體15 b) 2-喹啉胺基，7-羥基-N-甲基-
275		a) 中間體15 b) 中間體274
461		a) 中間體17 b) 7-喹啉醇，2,3-二氯-
463		a) 中間體17 b) 中間體274
466		a) 中間體17 b) 2-喹啉胺基，7-羥基-N-甲基-
469		a) 中間體17 b) 中間體468

中間體	結構	起始材料
478		a) 中間體15 b) 中間體477
484		a) 中間體17 b) 中間體

實例A25

製備中間體79

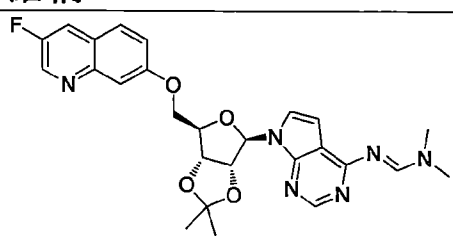
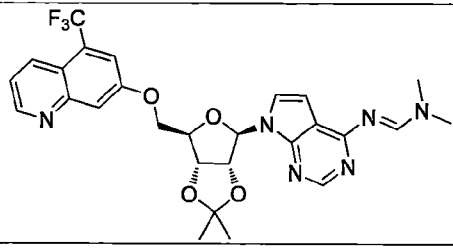
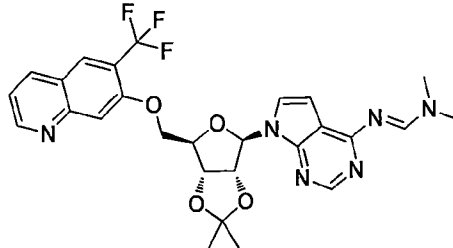
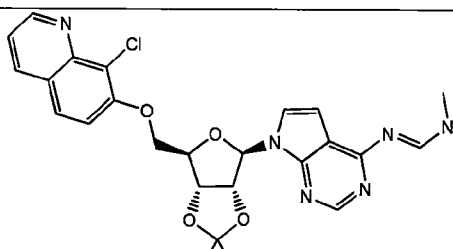
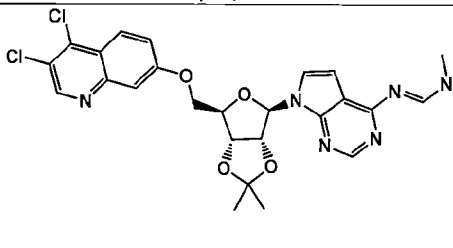
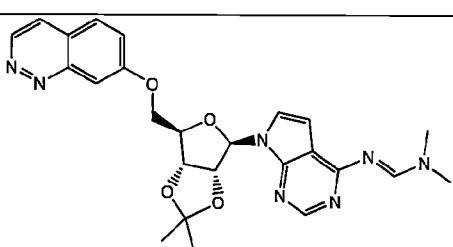


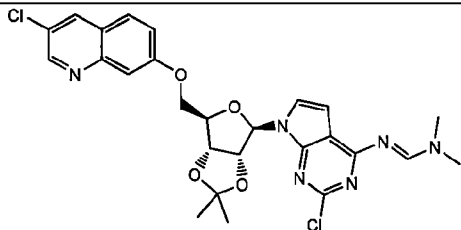
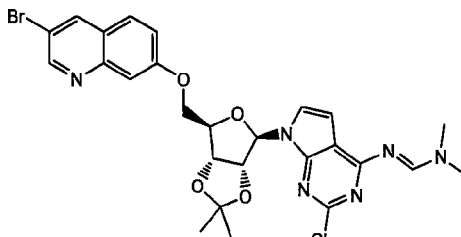
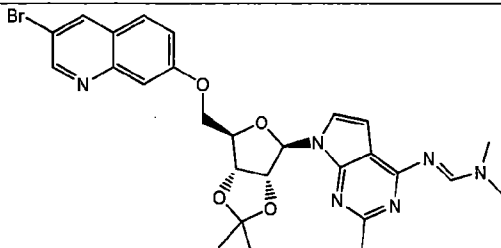
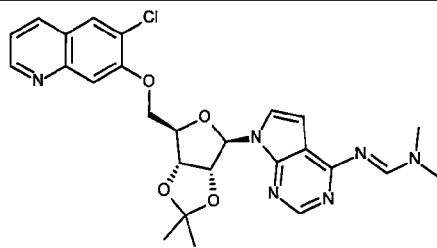
向中間體29（500 mg，粗產物， ≈ 0.67 mmol）在DMF（20 mL）中的溶液中添加3-甲氧基喹啉-7-甲醇（187 mg，0.80 mmol）和Cs₂O₃（652 mg，2.0 mmol）。在室溫下將反應混合物攪拌12小時。將該混合物用水（80 mL）淬滅並且用DCM（50 mL x 3）萃取。將有機層乾燥（Na₂SO₄），過濾並將溶劑在真空中濃縮以獲得粗中間體79，為黃色油狀物質（650 mg）。

下面的中間體係藉由與製備 **中間體79**所使用的類似的反應方案，使用合適的起始材料製備的（表14）。

表14：

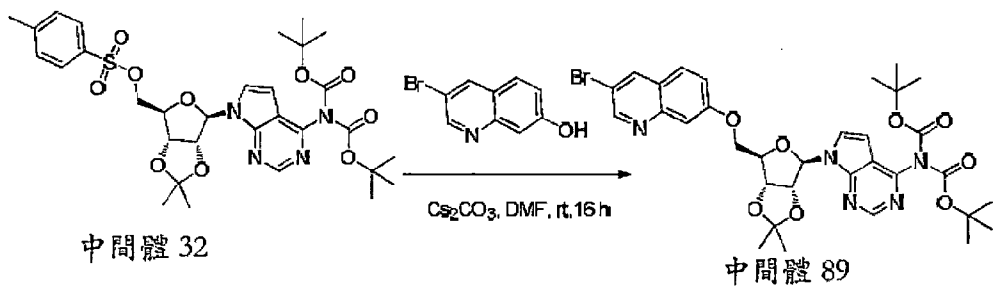
中間體	結構	起始材料
-----	----	------

中間體	結構	起始材料
80		a) 中間體29 b) 3-氟喹啉-7-醇
81		a) 中間體29 b) 5-(三氟甲基)喹啉-7-醇
82		a) 中間體29 b) 6-(三氟甲基)喹啉-7-醇
83		a) 中間體29 b) 8-氯喹啉-7-醇
84		a) 中間體29 b) 3,4-二氯喹啉-7-醇 (從3,4-二氯-7-甲氧基喹啉製備而來)
85		a) 中間體29 b) 7-喹啉醇

中間體	結構	起始材料
86		a) 中間體30 b) 3-氯喹啉-7-醇
87		a) 中間體30 b) 3-溴喹啉-7-醇
88		a) 中間體31 b) 3-溴喹啉-7-醇
199		a) 中間體29 b) 7-喹啉醇，6-氯

實例A26

製備中間體89

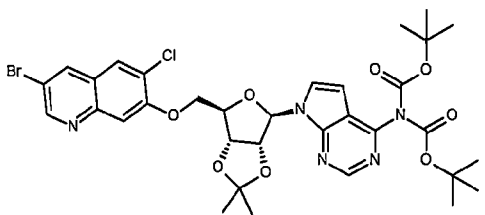
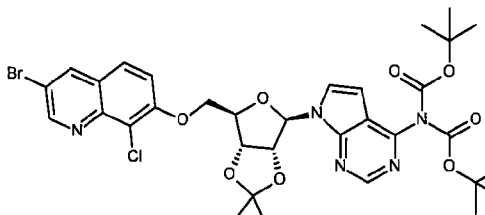
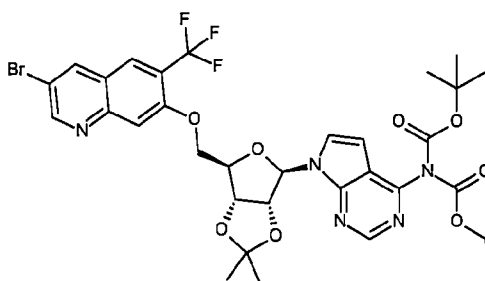
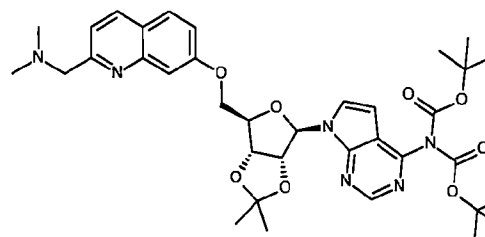


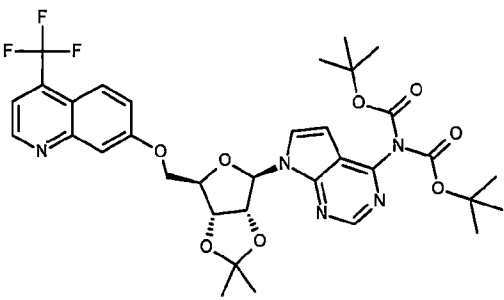
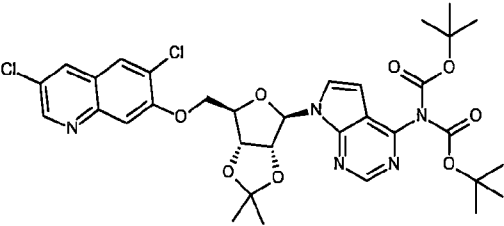
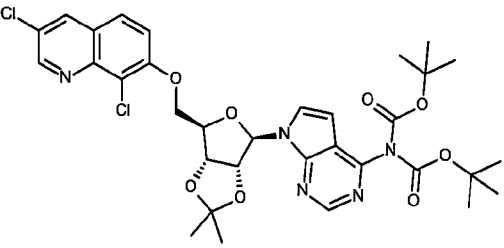
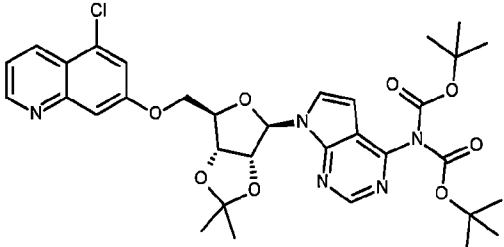
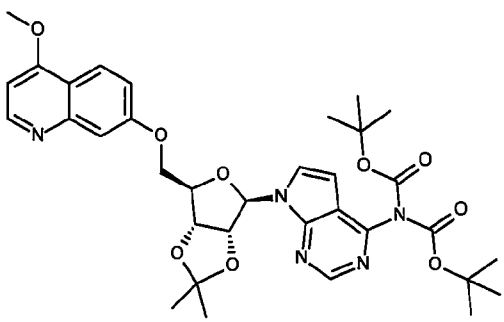
將中間體32（48.3 g， ≈ 67.99 mmol）溶解在400 mL的DMF中。將7-溴-喹啉-7-醇（16.03 g， ≈ 67.98 mmol）和 Cs_2CO_3 （44.33 g，135.97 mmol）添加至反應混合物中並且將混合物在室溫下攪拌16小時。將反應混合物倒入1000 mL冷水中並且藉由EtOAc（2 $\times$ 600 mL）萃取。將有機層用水（300

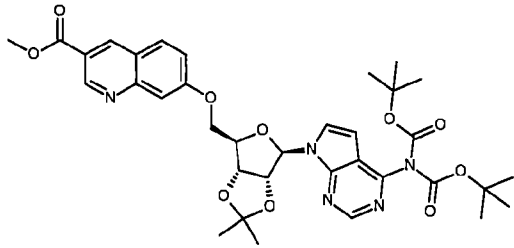
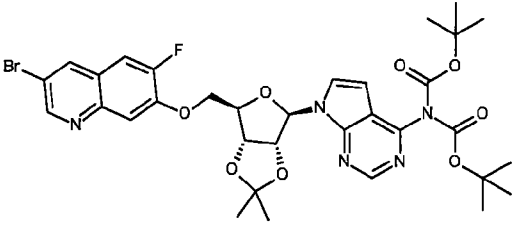
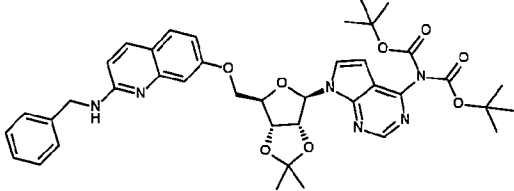
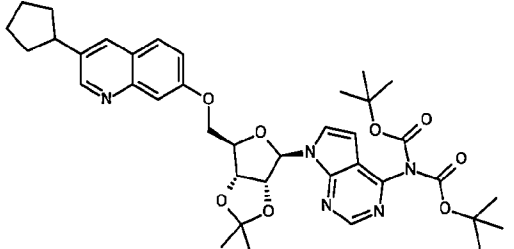
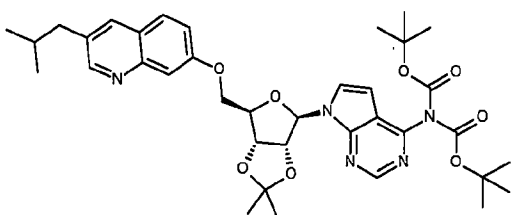
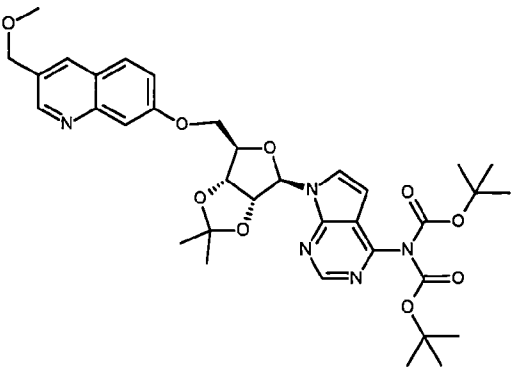
mL x 2) 洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且將溶劑在真空中濃縮以給出粗中間體**89** (52 g)，為油狀物質，其將不經過繼續純化而用於接下來的步驟中。

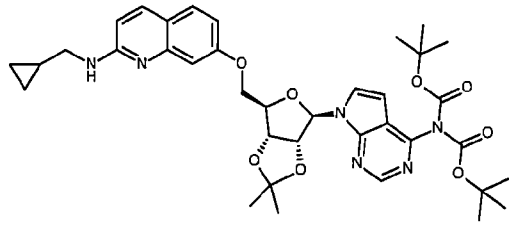
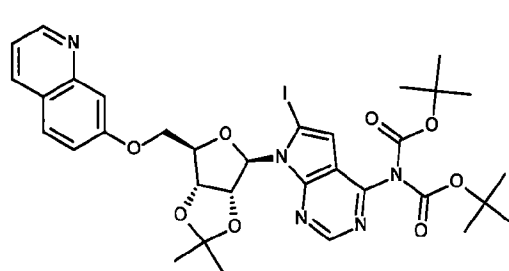
下面的中間體係藉由與製備**中間體89**所使用的類似的反應方案，使用合適的起始材料製備的（表26）。

表26

中間體	結構	起始材料
201		a) 中間體32 b) 中間體200
206		a) 中間體32 b) 中間體205
211		a) 中間體32 b) 中間體210
213		a) 中間體32 b) 中間體212

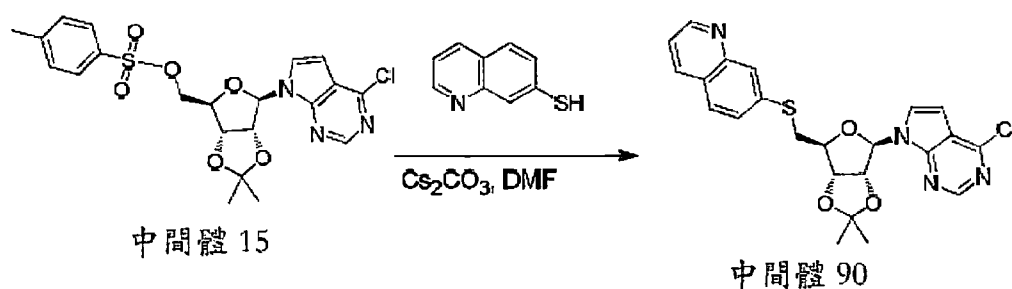
中間體	結構	起始材料
215		a) 中間體32 b) 7-喹啉醇，4-(三氟甲基)-
217		a) 中間體32 b) 中間體216
219		a) 中間體32 b) 中間體218
221		a) 中間體32 b) 中間體220a
227		a) 中間體32 b) 7-喹啉醇，4-甲氧基-

中間體	結構	起始材料
228		a) 中間體32 b) 3-喹啉羧酸，7- 羥基-，甲酯
230		a) 中間體32 b) 中間體229
232		a) 中間體32 b) 中間體231
236		a) 中間體32 b) 中間體235
241		a) 中間體32 b) 中間體240
247		a) 中間體32 b) 中間體246

中間體	結構	起始材料
279		a) 中間體32 b) 中間體274
286		a) 中間體285 b) 7-羟基喹啉

實例A27

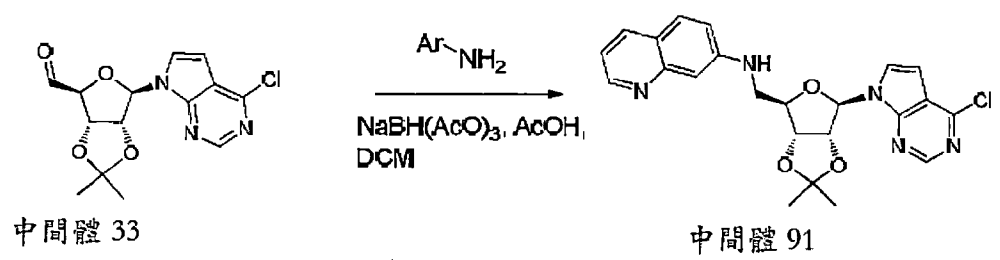
製備中間體90



將中間體15 (893 mg, ≈ 1.68 mmol)、7-喹啉硫醇 (1.6 g, 3.374 mmol, 粗產物) 和Cs₂CO₃ (1.21 g, 3.72 mmol) 在DMF (20 mL) 中的混合物在室溫下攪拌過夜。將該反應用水 (100 mL) 進行淬滅。將水相用乙酸乙酯 (200 mL x 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌, 用Na₂SO₄ 乾燥並且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速柱層析 (梯度洗提液: 石油醚/乙酸乙酯從100/0到1/1) 進行純化以給出希望的化合物 **中間體90** (170 mg, 20%產率), 為灰白色固體。

實例A28

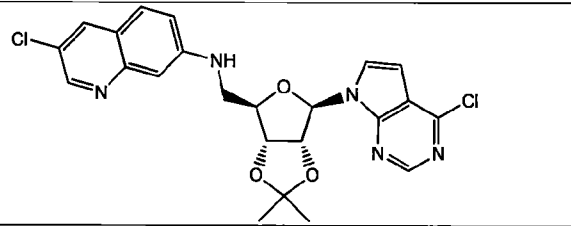
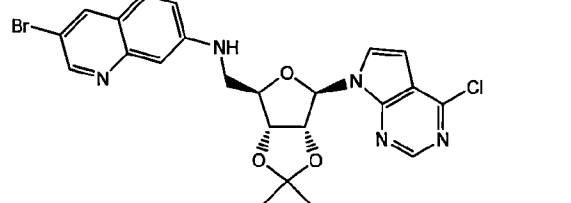
製備中間體91

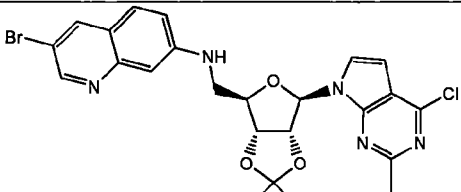
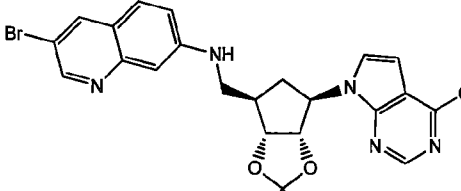


將7-胺基喹啉（在上面的方案中為Ar-NH₂）（700 mg，4.85 mmol）添加至中間體33（2.20 g，理論上為6.80 mmol）在DCM（45 mL）和乙酸（278 μL，4.85 mmol）裡的溶液中。將該溶液攪拌10 min然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉（2.98 g；14.1 mmol）並且將該混合物在室溫下攪拌18小時。加入飽和NaHCO₃水溶液並將該混合物攪拌30分鐘。分離各層並且用DCM萃取水層。將合併的有機層經MgSO₄乾燥，濾出並且在真空中蒸發。藉由製備型LC（不規則SiOH 15-40 μm，80 g Grace，流動相梯度：從DCM 100%到DCM 95%、MeOH 5%）純化殘餘物以給出中間體**91**，為靜置結晶的黃色油狀物（1.22g，56%產率）。

下面的中間體係藉由與製備 **中間體91**所使用的類似的反應方案，使用合適的起始材料製備的（表15）。

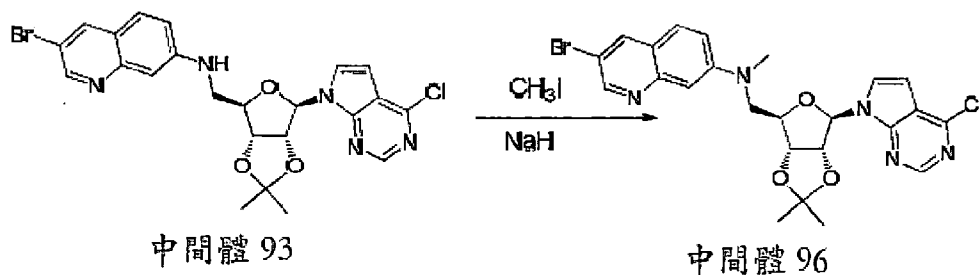
表15：

中間體	結構	起始材料
92		a) 中間體33 b) 3-氯喹啉-7-胺
93		a) 中間體33 b) 3-溴喹啉-7-胺

94		a) 中間體34 b) 3-溴喹啉-7-胺
95		a) 中間體35 b) 3-溴喹啉-7-胺

實例A29

製備中間體96

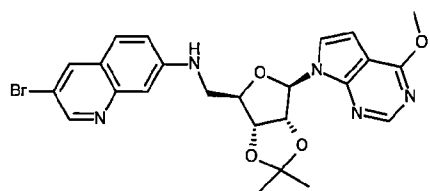
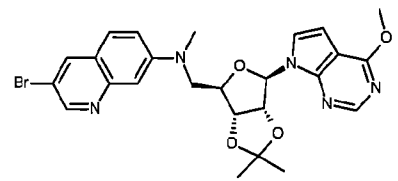


在0°C下，在氮氣氣氛中，向**中間體93**（1.0 g，1.88 mmol）在DMF（20 mL）的攪拌的溶液中添加NaH（60%分散於礦物油中）（0.151 g，3.77 mmol）。隨後，將該反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。隨後滴加CH₃I（0.141 mL，2.261 mmol）。在室溫下將反應混合物攪拌4小時。在氮氣氣氛下，藉由將其倒入裝有冰和水的燒杯中淬滅該反應混合物。將該沈澱過濾出以產出沈澱的**中間體96**。將剩下的產物從水層中用乙酸乙酯萃取。將分離的有機層與沈澱的**中間體96**合併並且然後用MgSO₄乾燥，過濾並且將濾液的溶劑蒸發。將殘餘物溶解在乙酸乙酯中並經SiO₂柱純化，柱類型為Grace Reveleris SRC，40 g，Si40，在Grace Reveleris X2純化系統上，使用庚烷和乙酸乙酯作為洗提液，梯度從100%庚烷開始，以100%乙酸乙酯結束。將包含產物的級分合併，並且將溶劑蒸發以產出**中間體96**（0.51 g，粗產物）。該**中間體**將不經進一步純化而用於下一步反應中。

下面的**中間體**也係藉由與製備**中間體96**所使用的相同的反應方案形成

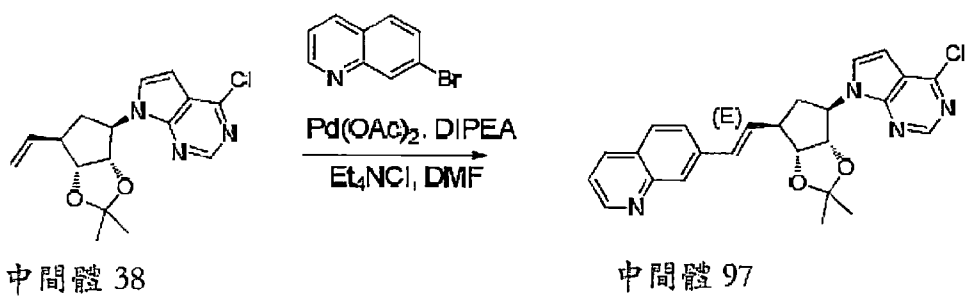
的（表27）。

表27：

中間體	結構	起始材料
195		中間體93
196		中間體93

實例A30

製備中間體97

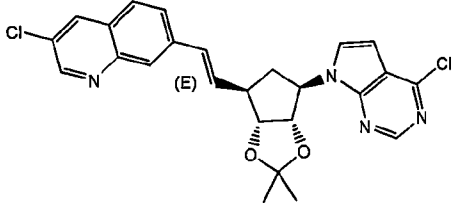
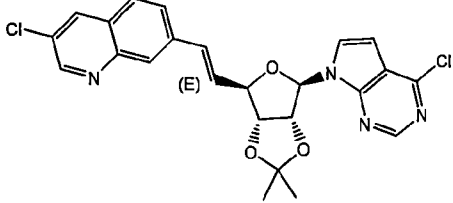
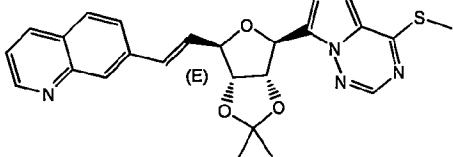


將**中間體38**（520 mg，1.60 mmol）、7-溴喹啉（390 mg，1.87 mmol）和Et₄NCl（261 mg，1.79 mmol）在DMF（15.00 mL）中的混合物在真空中脫氣並且用N₂淨化三次。將DIEA（1.05 g，8.15 mmol）和Pd(OAc)₂（54.9 mg，244 μmol）添加至反應混合物中。將該混合物在100°C下攪拌16小時。將反應混合物用水（20 mL）稀釋並用乙酸乙酯萃取（20 mL x 3）。將合併的有機相用無水MgSO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析（ISCO®；12 g SepaFlash®矽膠快速柱，梯度洗提液從100%的DCM至25%的乙酸乙酯，在DCM中）純化，產出**中間體97**，為灰白色固體。（670 mg，91%產率；(E)）。

表16的中間體（全部處於E組態）係藉由與製備**中間體97**所使用的類似

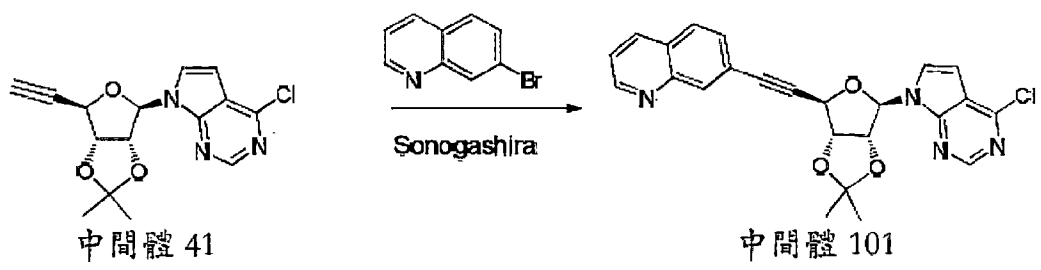
的反應方案，使用合適的起始材料製備的（表16）。

表16：

中間體	結構	起始材料
98		a) 中間體38 b) 7-溴-3-氯喹啉
99		a) 中間體39 b) 7-溴-3-氯喹啉
100		a) 中間體40 b) 7-溴喹啉

實例A31

製備中間體101

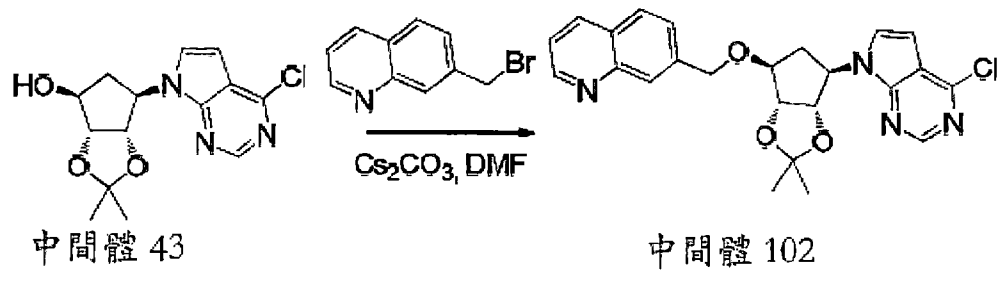


在密封管中，將雙(三苯基膦)鈀(II)二氯化物（79.0 mg；113 μmol）和碘化亞銅(I)（21.4 mg；113 μmol）添加到7-溴喹啉（468 mg；2.25 mmol）在2-甲基四氫呋喃（8 mL）中的溶液中，該溶液事先經N₂脫氣。將反應混合物用N₂脫氣並添加Et₃N（1.25 mL；9.01 mmol），隨後添加中間體41（1.08 g；3.38 mmol）4 mL。將反應混合物用N₂脫氣，然後回流（80°C）18小時。冷卻至室溫後，將粗產物在EtOAc和水之間分配。將水層分離並用EtOAc萃取。將合併的有機層經MgSO₄乾燥，濾出並且在真空中蒸發。藉由製備型LC（不規則SiOH 15-40 μm，50 g默克（Merck），DCM載入，流動相梯

度：從庚烷80%，EtOAc20%到庚烷50%、EtOAc 50%) 純化殘餘物以給出中間體101，為淺黃色油狀物 (304 mg，產率：27%)。

實例A32

製備中間體102

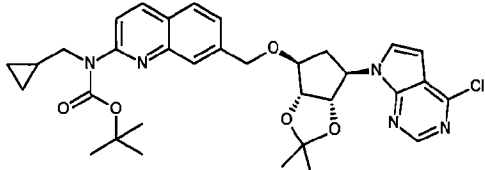


向**中間體43** (100 mg，0.323 mmol) 和7-(溴甲基)喹啉 (117 mg，0.387 mmol) 在DMF (3 mL) 中的溶液中添加NaH (117 mg，在礦物油中純度為80%，1.615 mmol)。將混合物在室溫下攪拌5小時。將反應混合物用飽和NH₄Cl (10 mL) 水溶液淬滅並用乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取。將有機相用水 (25 mL x 3) 清洗，用無水Na₂SO₄乾燥並且在減壓下濃縮以給出粗產物。將粗產物用製備型-TLC (石油醚/乙酸乙酯 = 3/2) 純化以給出中間體**102**，為無色油狀物質 (50 mg，91%純度，35%產率)。

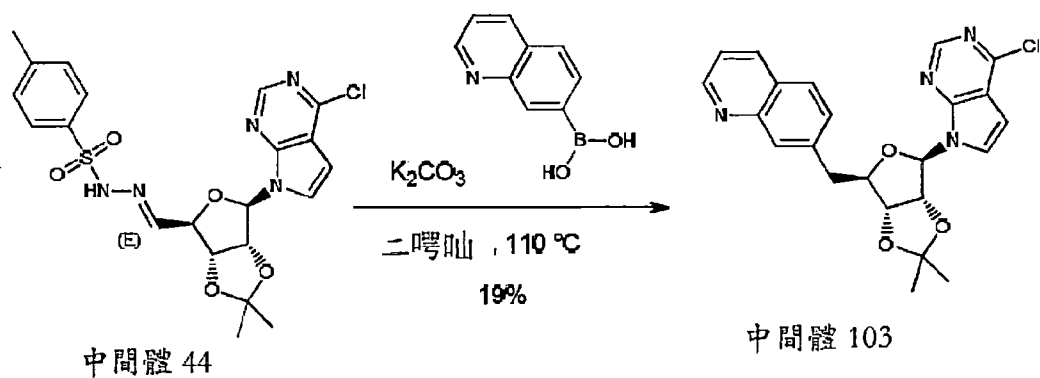
下面的中間體係藉由與製備 **中間體102**所使用的類似的反應方案，使用合適的起始材料製備的 (表17)。

表17：

中間體	結構	起始材料
102a		a) 中間體43 b) 6-(溴甲基)喹啉
102b		a) 中間體43 b) 6-(溴甲基)異喹啉

333		a) 中間體43 b) 中間體332
-----	---	-----------------------

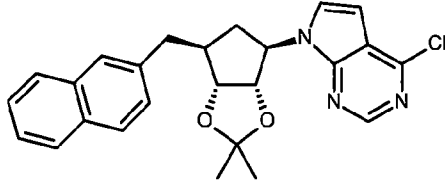
實例A33
製備中間體103

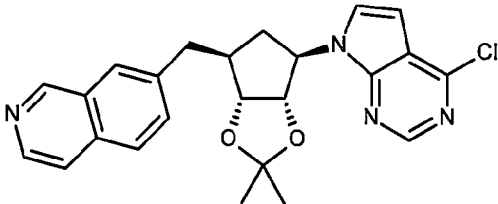
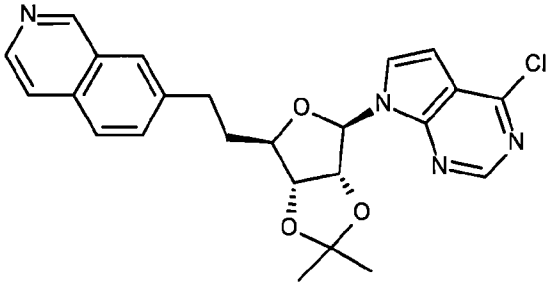


將碳酸鉀（507 mg，3.67 mmol）一次性添加到**中間體44**（600 mg，1.23 mmol）和喹啉-7-基硼酸（254 mg，1.47 mmol）在二噁咻（15 mL）中的溶液中。將反應混合物在90°C下，在N₂下攪拌2小時，之後允許混合物冷卻至室溫。隨後，添加乙酸乙酯，將有機相用飽和Na₂CO₃和鹽水洗滌，用無水MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將粗產物藉由矽膠柱層析（梯度洗提液：庚烷/乙酸乙酯從100/0至40/60）純化以給出**中間體103**（100 mg，19%產率）。

下面的中間體係藉由與製備**中間體103**所使用的類似的反應方案，使用合適的起始材料製備的（表28）。

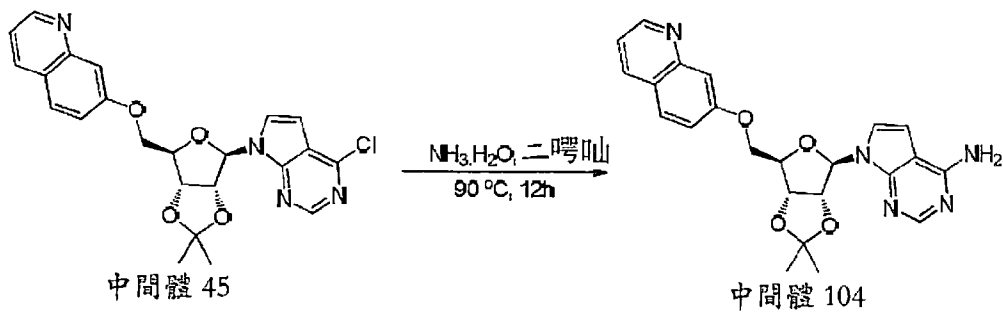
表28：

中間體	結構	起始材料
197		中間體207和2-萘硼酸

中間體	結構	起始材料
208		中間體207和異喹啉-7-硼酸
225		中間體224和異喹啉-7-硼酸

實例A34

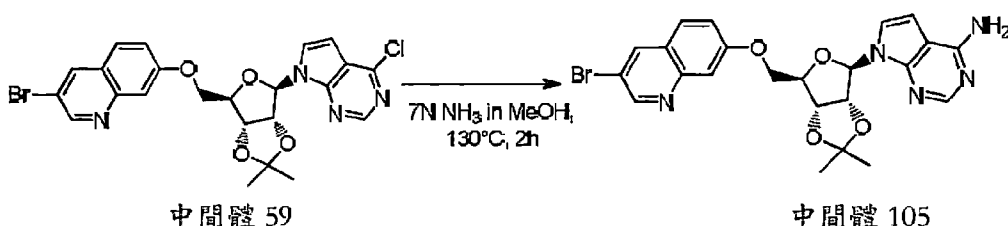
製備 中間體104



將**中間體45** (350 mg, 粗產物, ≈ 0.626 mmol) 溶解在5 mL二噁呋喃中。然後添加5 mL $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 。在90°C下將混合物在一個密封管 (高壓釜) 中加熱12小時。將該混合物冷卻至室溫。將溶劑在真空中濃縮以給出粗**中間體104** (300 mg), 為黃色油狀物質。

實例A35

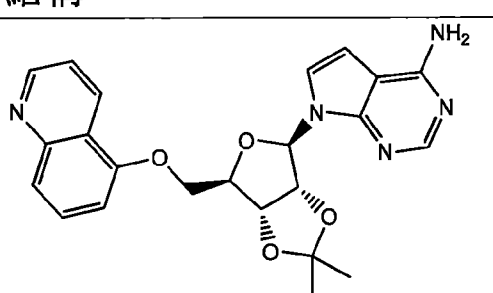
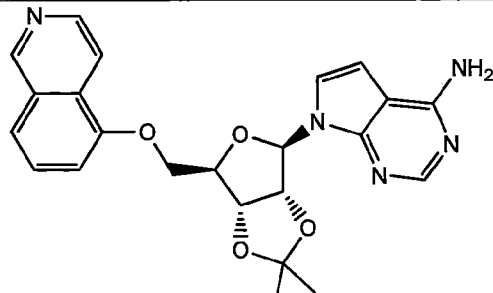
製備 中間體105

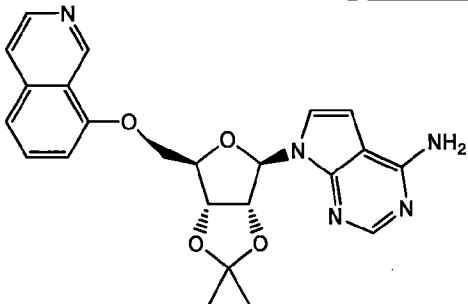
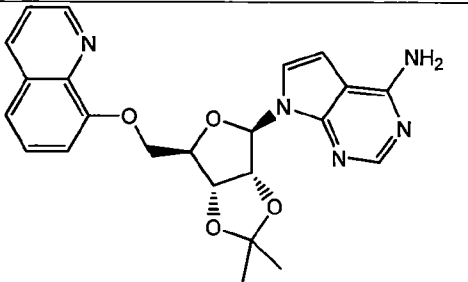
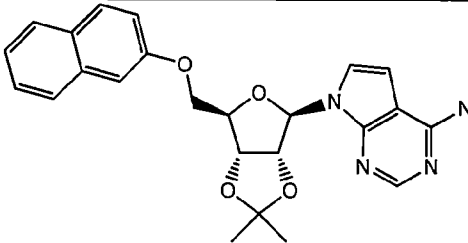
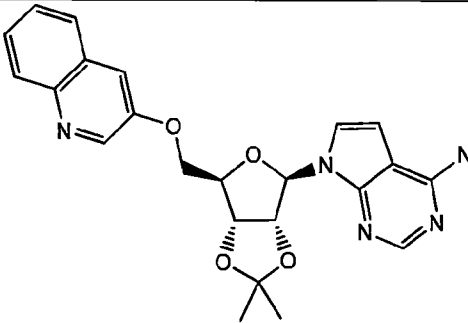
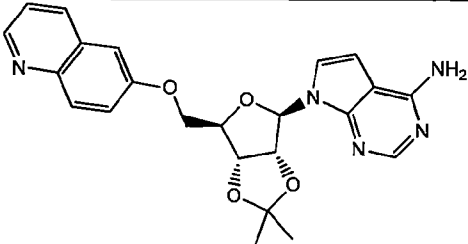
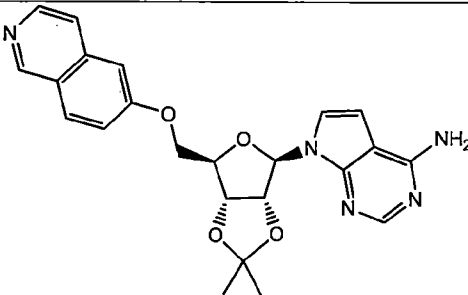


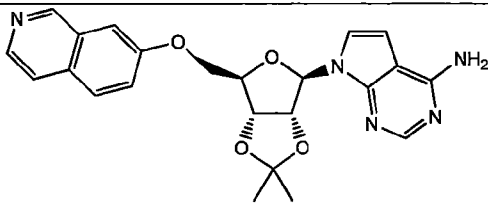
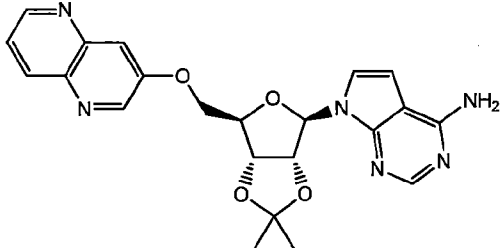
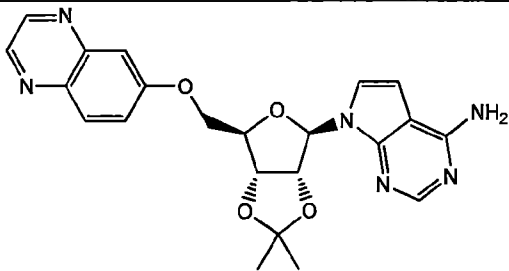
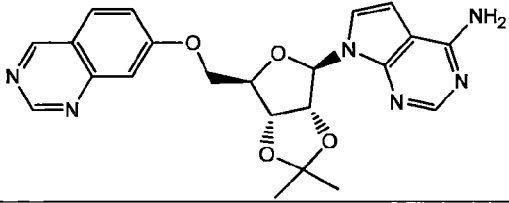
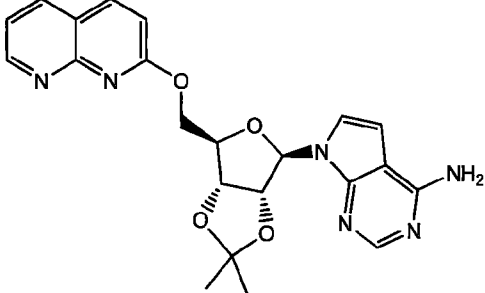
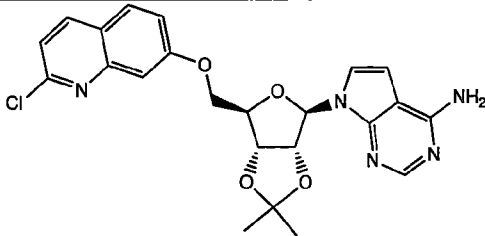
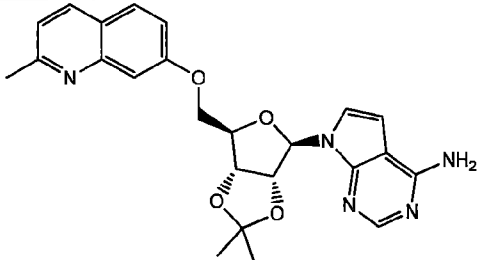
將粗中間體59（適量，理論上為0.83 mmol）溶解在MeOH中的7M NH₃裡（20 mL，7M，140 mmol）。將所得混合物攪拌並在130°C下使用微波輻射2小時。將溶劑蒸發。將殘餘物溶解在二氯甲烷中並經SiO₂純化，類型為Grace Reveleris SRC，12 g，Si40，在Grace Reveleris X2純化系統上，使用二氯甲烷和甲醇作為洗提液，梯度從100% DCM的20個柱體積開始，以20個柱體積的20% MeOH和80% DCM結束。將含有產物的級分合併，並且將溶劑蒸發以產出粗中間體105（175 mg），該粗中間體將按原樣用於下一個反應步驟中。

表18中的中間體係藉由與A34或A35中描述的類似的反應方案，使用合適的起始材料製備的（表18）。獲得處於E組態的中間體136、137和138在。

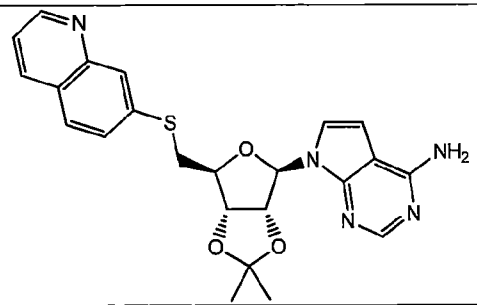
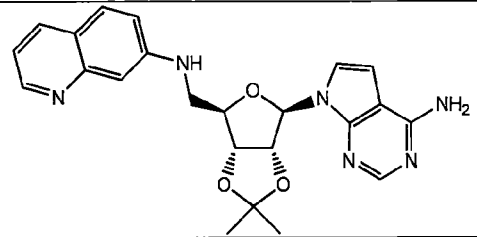
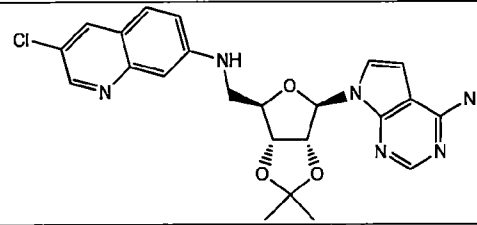
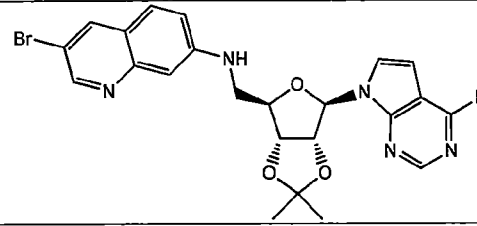
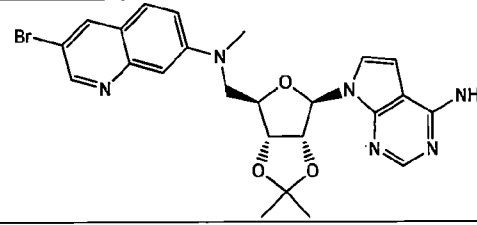
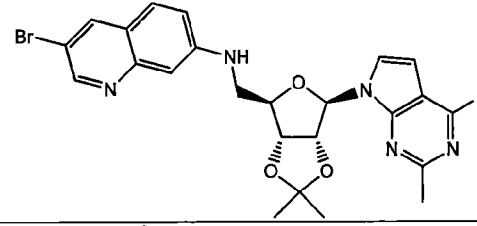
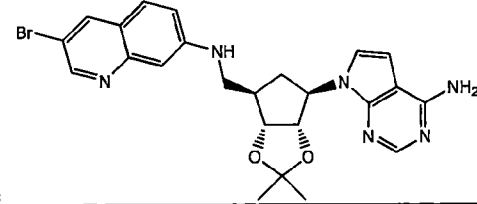
表18

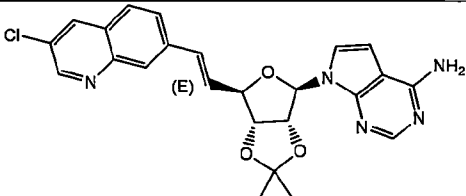
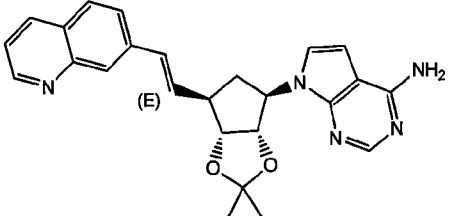
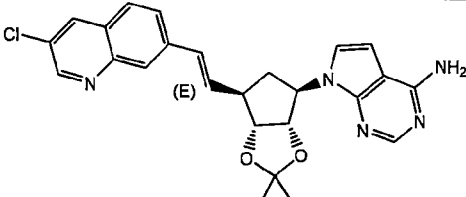
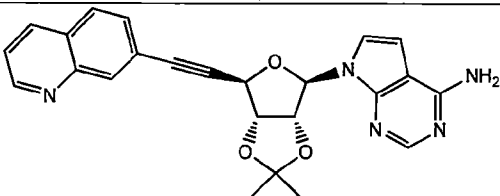
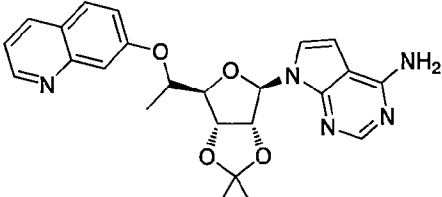
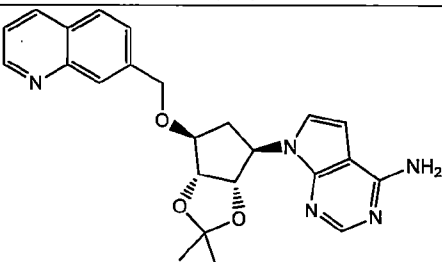
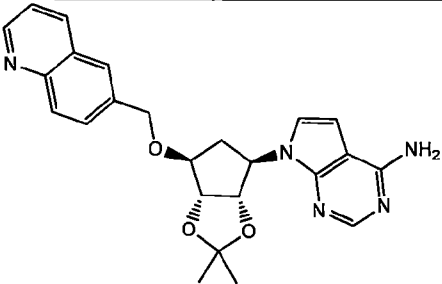
中間體	結構	Ref	起始材料
106		A34	中間體62
107		A34	中間體63

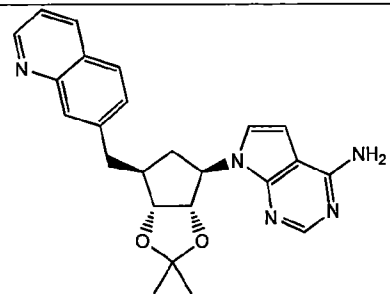
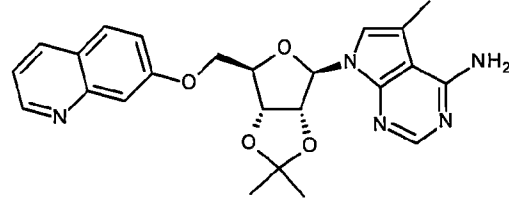
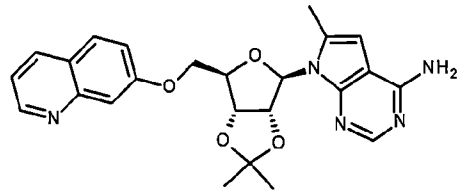
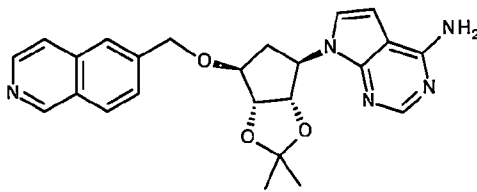
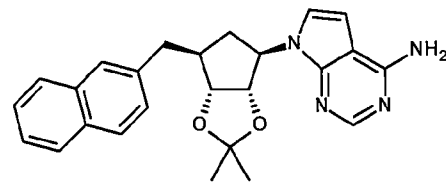
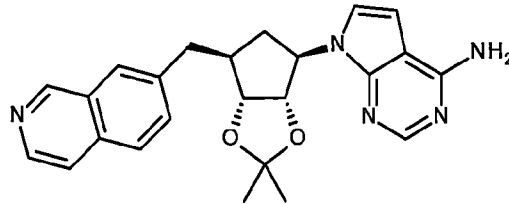
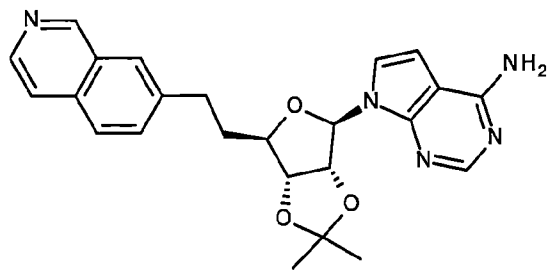
中間體	結構	Ref	起始材料
108		A34	中間體49
109		A34	中間體64
110		A34	中間體71
111		A34	中間體48
112		A34	中間體47
113		A34	中間體65

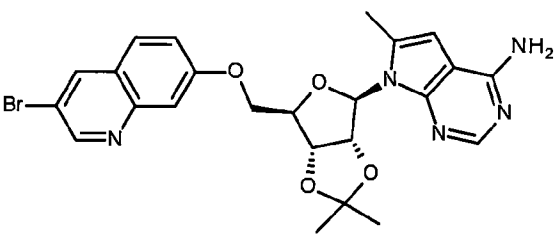
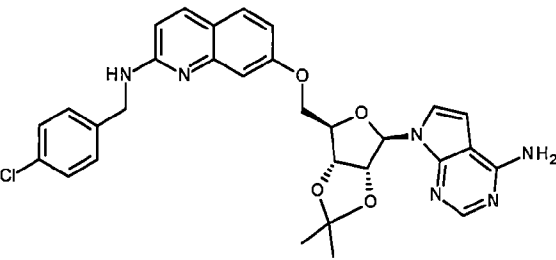
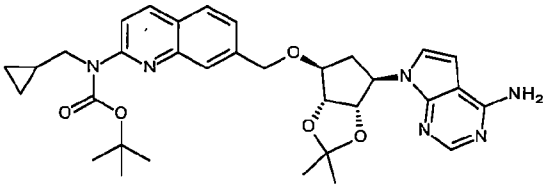
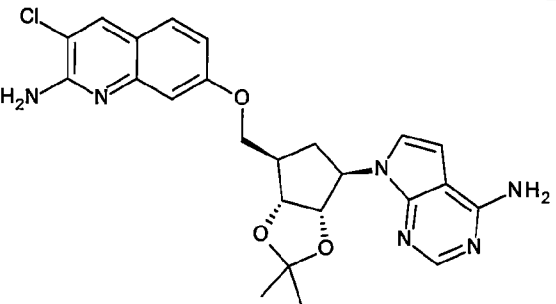
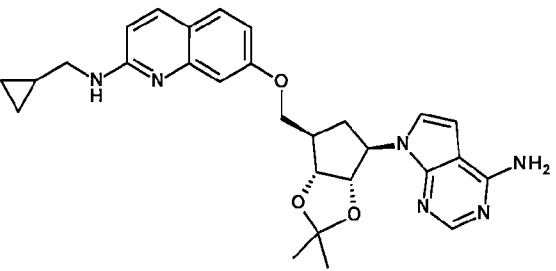
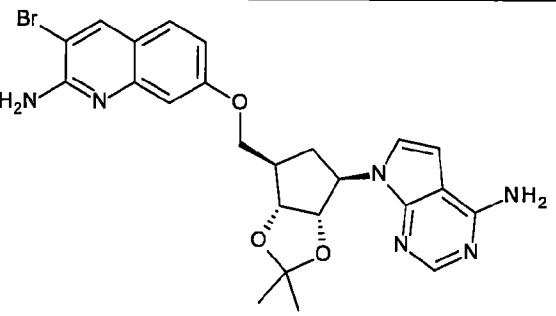
中間體	結構	Ref	起始材料
114		A34	中間體46
115		A34	中間體50
116		A34	中間體51
117		A35	中間體52
118		A34	中間體66
119		A34	中間體67
120		A34	中間體61

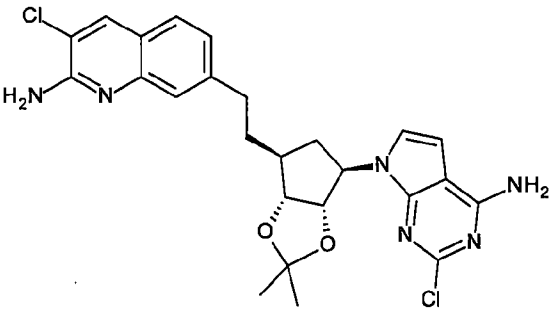
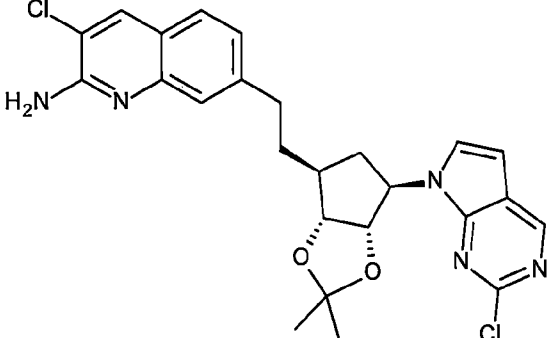
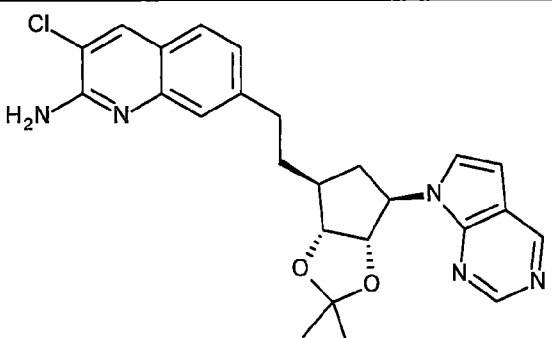
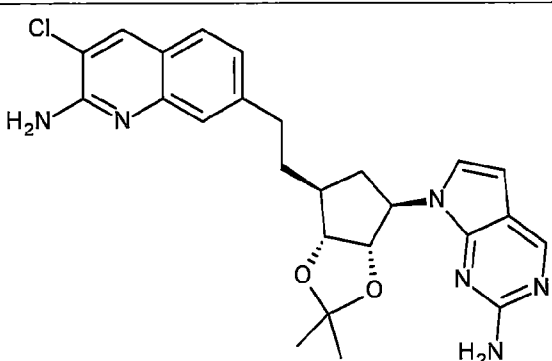
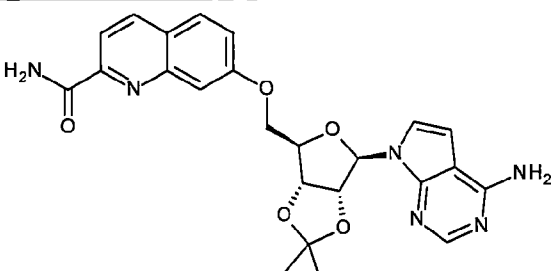
中間體	結構	Ref	起始材料
121		A35	中間體53
122		A35	中間體55
123		A34	中間體68
124		A35	中間體54
125		A35	中間體58
126		A34	中間體78
127		A34	中間體69
128		A34	中間體77

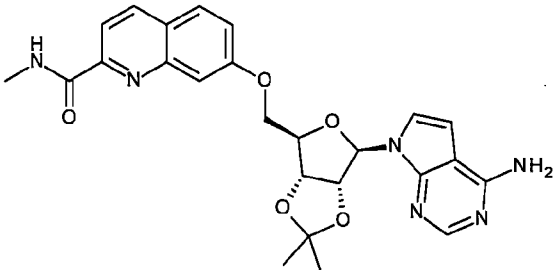
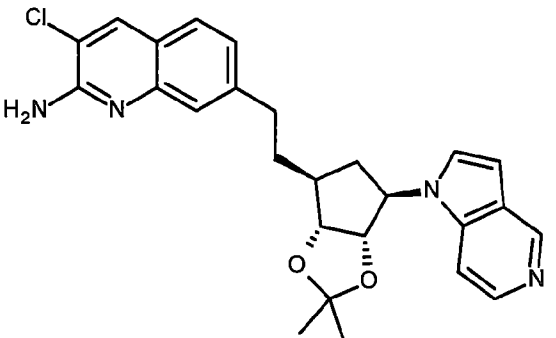
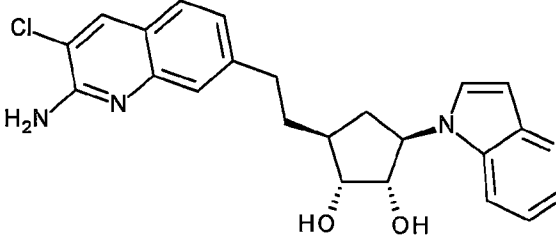
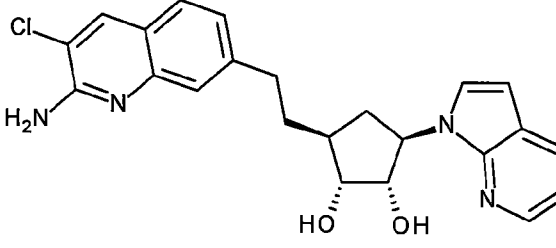
中間體	結構	Ref	起始材料
129		A34	中間體90
130		A34	中間體91
131		A34	中間體92
132		A34	中間體93
133		A35	中間體96
134		A34	中間體94
135		A34	中間體95

中間體	結構	Ref	起始材料
136		A34	中間體99
137		A34	中間體97
138		A34	中間體98
139		A35	中間體101
140		A34	中間體60
141		A34	中間體102
142		A34	中間體102a

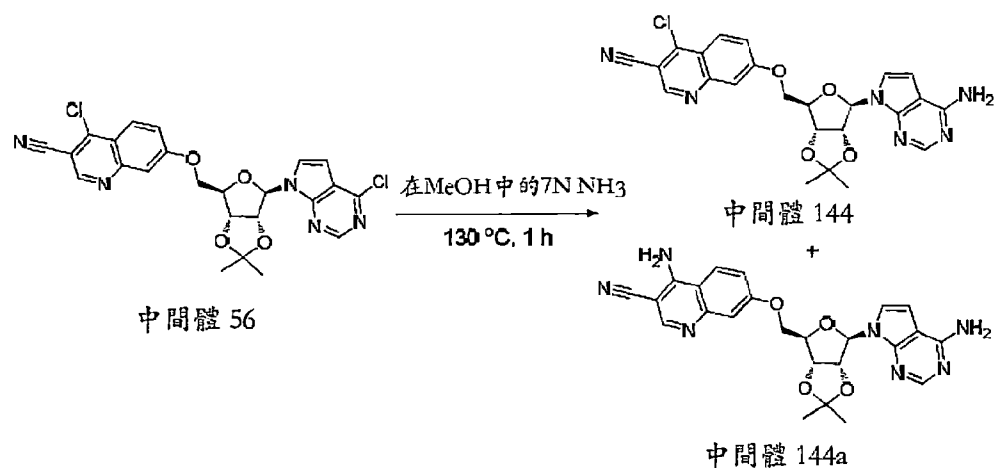
中間體	結構	Ref	起始材料
143		A35	中間體103
188		A34	中間體187
192		A34	中間體191
194		A34	中間體102b
198		A35	中間體197
209		A34	中間體208
226		A34	中間體225

中間體	結構	Ref	起始材料
234		A35	中間體233
265		A34	中間體264
334		A34	中間體333
462		A34	中間體461
464		A34	中間體463
485		A34	中間體484

中間體	結構	Ref	起始材料
496		A34	中間體495
498		A34	中間體497
500		A34	中間體499
501		A34	中間體497
516		A34	中間體515

中間體	結構	Ref	起始材料
518		A34	中間體517
520		A34	中間體519
522		A34	中間體521
524		A34	中間體523

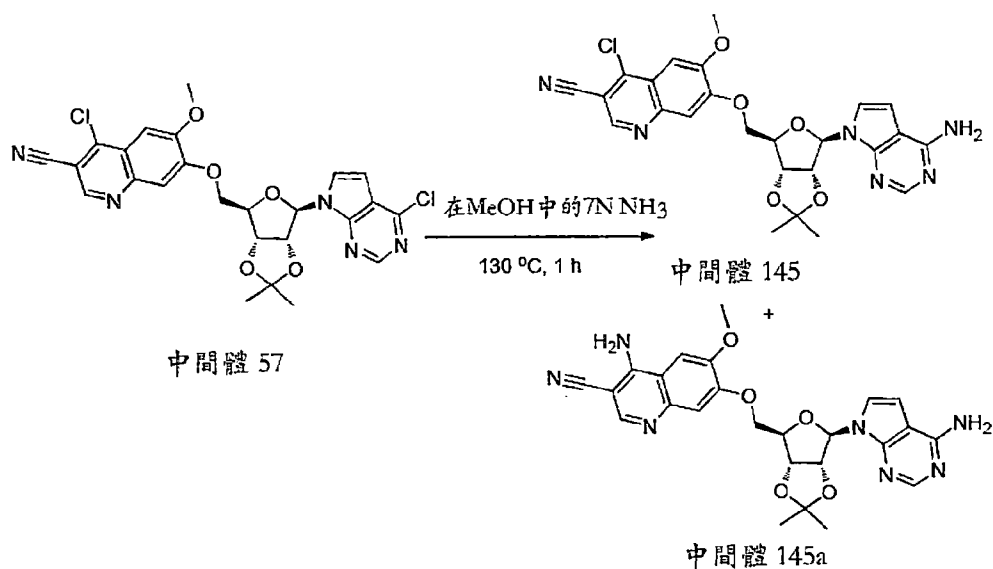
實例A36
中間體144和144a的製備



在130°C使用微波輻射將在7M NH₃中的中間體56 (35.7 mg, ≈ 0.0662 mmol) 在MeOH (1 mL, 7 mmol) 中的溶液進行攪拌並微波輻射1小時。將該溶劑蒸發。將該殘餘物使用製備型HPLC (固定相: RP Xbridge製備型 C18 OBD-10 μ m, 30 x 150 mm, 流動相: 0.25% NH₄HCO₃水溶液, CH₃CN) 進行純化。將已經純化的該等級分的溶劑蒸發並與MeOH共同蒸發得到 **中間體144** (12.9 mg, 37%收率) 和 **中間體144a** (26.5 mg, 73%)。

實例A37

中間體145和145a的製備

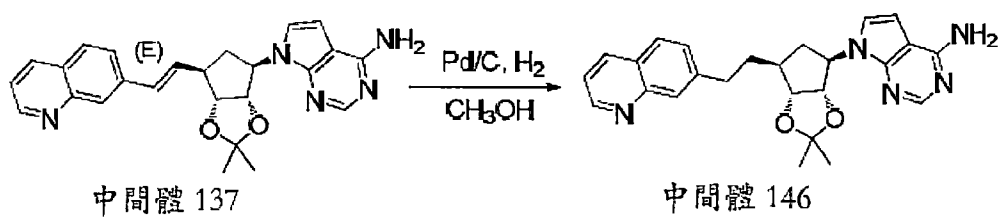


在130°C使用微波輻射將在7M NH₃中的中間體57 (理論上2.36 mmol) 在MeOH (20 mL, 7 mmol) 中的溶液進行攪拌並微波輻射2小時。將溶劑

蒸發。將該殘餘物用MeOH溶解在DCM中並在Armen Spot II極限淨化系統（梯度洗提：DCM：MeOH從100：0至20：80）上經SiO₂柱（類型Grace Reveleris（SRC），40 g，Si40）進行純化。將含有產物的級分合併，並且去除溶劑，得到粗**中間體145**（0.64 g）和粗**中間體145a**（0.13 g）。將兩種粗中間體直接用於下一反應步驟而無需進一步純化。

實例A38

製備**中間體146**



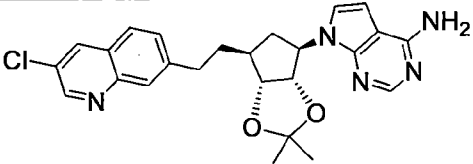
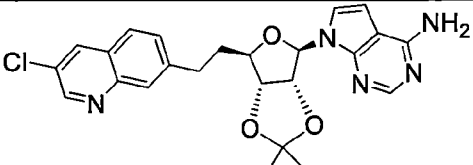
在25°C向**中間體137**（340 mg，理論上795 μmol）在MeOH（10.0 mL）中的混合物裡添加Pd/C（100 mg，10%）。將該懸浮液在真空下脫氣並用H₂吹掃（數次）。將該混合物在25°C在H₂（15 psi）下攪拌5小時。將該混合物過濾並且將該濾液濃縮。將該殘餘物藉由製備型HPLC（柱：Diamonsil 150*20 mm，5 μm，流動相：從15% MeCN的水溶液（0.225%甲酸）至45% MeCN的水溶液（0.225%甲酸）

流速（mL/min）：25 mL/min）進行純化。將含有所希望的產物的該等級分合併，並且進行冷凍乾燥。將該等殘餘物藉由手性SFC（柱：OD（250 mm*30 mm，10 μm），流動相：超臨界CO₂/EtOH + NH₃.H₂O（0.1%）= 50/50 流速：80 ml/min）進一步純化。獲得呈白色固體狀的**中間體146**（130 mg，38%產率）。

下列中間體係藉由與製備**中間體146**類似的反應方案，使用適當的起始材料製備的（表19）。

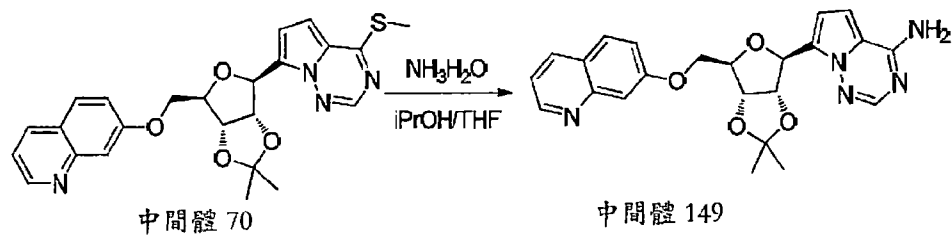
表19：

中間體	結構	起始材料
-----	----	------

147		中間體138
148		中間體136

實例A39

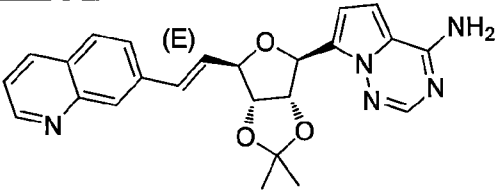
製備 中間體149



向**中間體70**（360 mg， $\approx 542\text{ }\mu\text{mol}$ ）在THF（3.00 mL）中的溶液裡添加iPrOH（3.00 mL）和氨水（28%，在水中，6.00 mL）。將該混合物在85°C在高壓釜中攪拌72小時。將溶劑去除並且將該殘餘物藉由快速矽膠柱層析（梯度洗提：MeOH/DCM從0/100至4/96）進行純化，得到呈白色固體狀的**中間體149**。（230 mg，65%產率）。

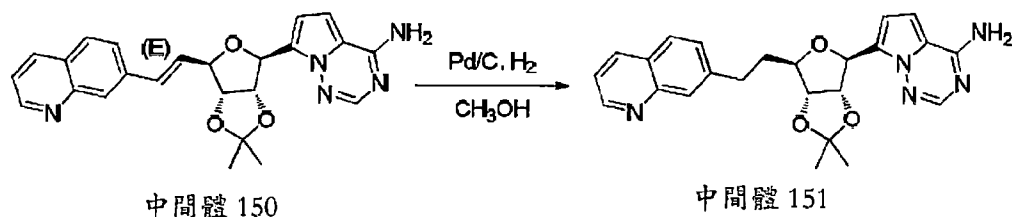
表20的中間體藉由與製備**中間體149**所使用的類似的反應方案，使用適當的起始材料製備的（表20）。獲得處於E組態的中間體150。

表20：

中間體	結構	起始材料
150		中間體100

實例A40

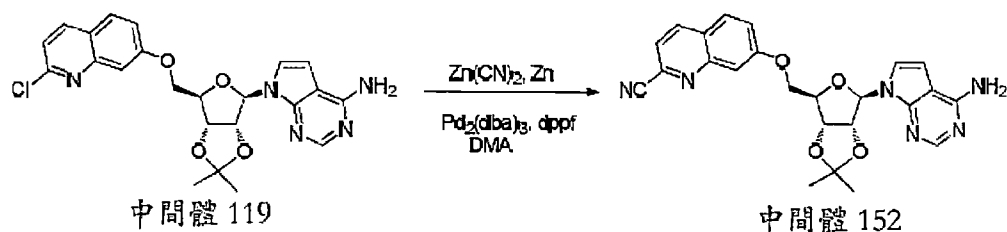
製備 中間體151



在15°C將**中間體150**（150 mg，349 μmol ）和Pd/C（80 mg，10%）的懸浮液在 H_2 （15 Psi）氣氛下攪拌7小時。將該反應混合物經矽藻土過濾。將該濾液在減壓下進行濃縮以給出呈黃色固體狀的**中間體151**（135 mg，90%產率）。

實例A41

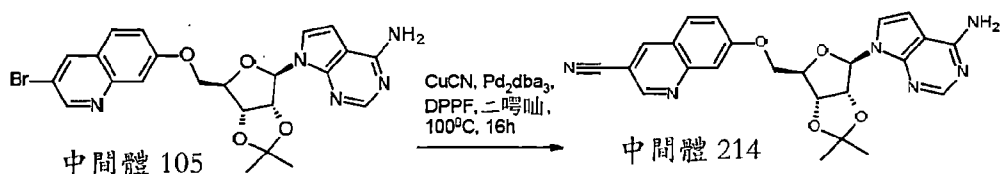
製備**中間體152**



向**中間體119**（550 mg，理論上1.18 mmol）在DMA（20 mL）中的溶液裡添加氰化鋅（410 mg，3.49 mmol），鋅（55 mg，0.86 mmol），三(二苯亞甲基丙酮)二鈀（46 mg，0.051 mmol），1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵（92 mg，0.17 mmol）。將該混合物在100°C在 N_2 下攪拌12小時。將該催化劑過濾並且將該溶劑蒸發。將該殘餘物藉由快速柱層析經矽膠（梯度洗提：EtOAc/石油醚從1/20至1/0）進行純化。將該溶劑蒸發以給出呈油狀的**中間體152**（450 mg，70%產率）。

實例A56

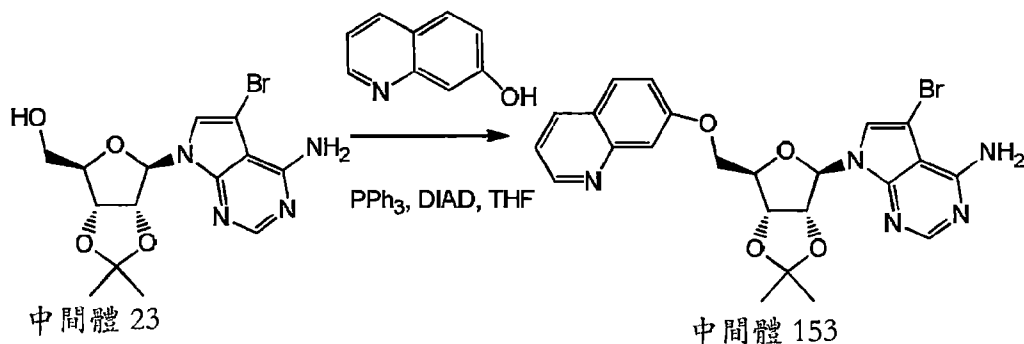
製備**中間體214**



在100°C將**中間體105** (512. mg, 1 mmol)、CuCN (358.2 mg, 4 mmol)、Pd₂dba₃ (92 mg, 0.1 mmol) 以及DPPF (221.7 mg, 0.4 mmol) 在二噁咻 (6 ml) 中的混合物攪拌16 h。將該反應混合物冷卻，傾倒入水中，並用乙酸乙酯萃取三次。用水將該有機層洗滌兩次。將有機層進行乾燥並且蒸發至乾燥。將該殘餘物藉由製備型HPLC(固定相:RP Xbridge製備型C18 OBD-10 μm, 50 x 150 mm, 流動相:0.25% NH₄HCO₃水溶液, CH₃CN) 進行純化得到**中間體214** (363 mg, 79%產率)。

实例A42

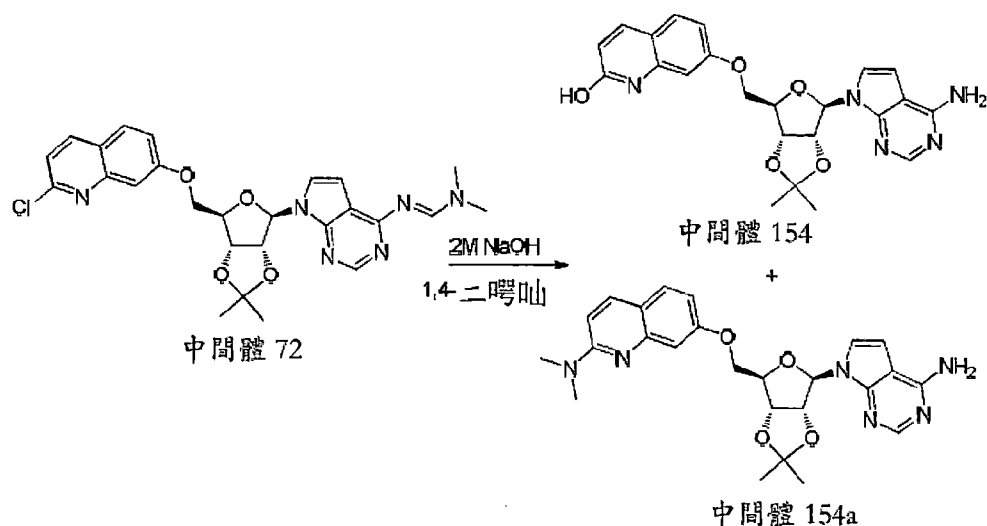
製備中間體153



在室溫將**中間體23** (50 mg, 理論上0.13 mmol), 7-羥基喹啉 (22 mg, 0.156 mmol) 以及PPh₃ (53 mg, 0.26 mmol) 在無水THF (20 ml) 中的混合物在N₂下攪拌。逐滴添加DIAD (6.47 g, 32.037 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌2小時。將該反應混合物濃縮至乾燥, 以得到粗**中間體153**。

實例A43

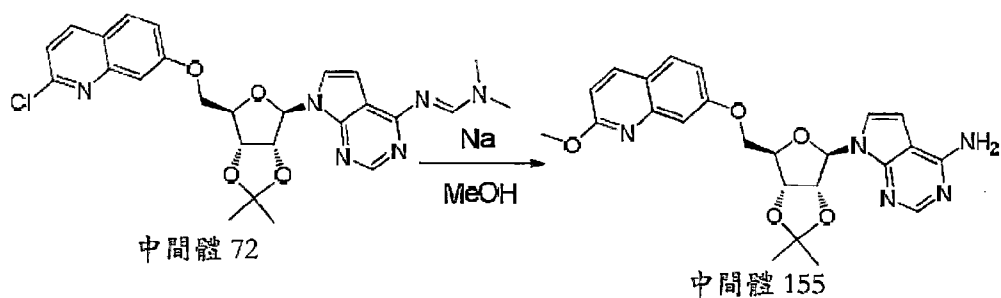
中間體154和中間體154a的製備



向**中間體72** (1.0 g, 1.91 mmol) 在1,4-二噁啉 (10 mL) 中的溶液裡添加2M NaOH (10 mL, 20 mmol)。將該反應混合物在150°C在微波條件下攪拌1小時。將該混合物用水 (15 mL) 稀釋，用EtOAc (10 mL x 3) 萃取。將該有機相用鹽水 (15 mL) 洗滌，經Na₂SO₄乾燥並且濃縮。將該殘餘物藉由層析柱 (洗提: EtOAc/MeOH 85/15) 進行純化。收集並且濃縮所希望的級分以給出**中間體154** (359 mg 的白色固體, 41%產率) 和 **中間體154a** (300 mg, 32%產率)。

實例A44

製備 **中間體155**

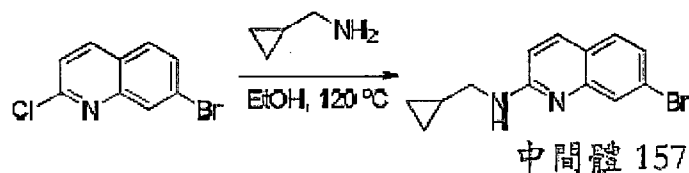


在室溫下將鈉 (440 mg, 19.1 mmol) 在MeOH (25 mL) 中進行攪拌直至鈉完全溶解。然後將**中間體72** (1.0 g, 1.91 mmol) 添加至該反應混合物中並將該反應混合物回流72小時。將該混合物用DCM (100 mL) 稀釋，用水 (10 mL)、鹽水 (10 mL) 洗滌。將該有機相經Na₂SO₄進行乾燥，過

濾並且進行濃縮以給出粗 **中間體155**，將其用於下一反應步驟而無需進一步純化。

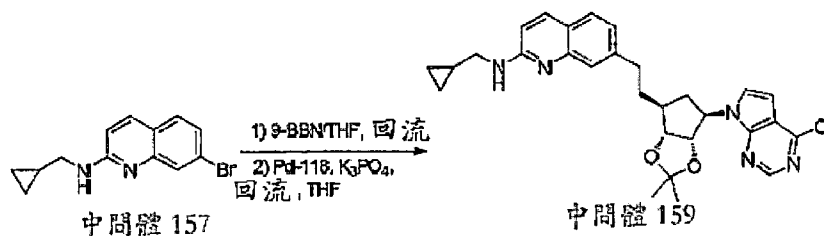
實例A45

製備 **中間體157**



在120°C，將7-溴-2-氯-喹啉（10.0 g，41.2 mmol）和在EtOH（80 mL）中的環丙基甲胺（18 mL）在密封管中攪拌過夜。將該混合物在真空下蒸發以給出呈棕色固體狀的 **中間體157**（15 g；粗），將其不經進一步純化而直接用於接下來的反應步驟中。

製備 **中間體159**

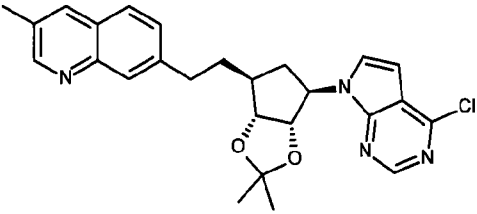
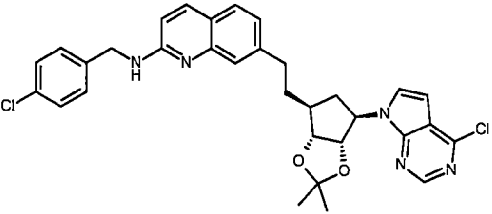
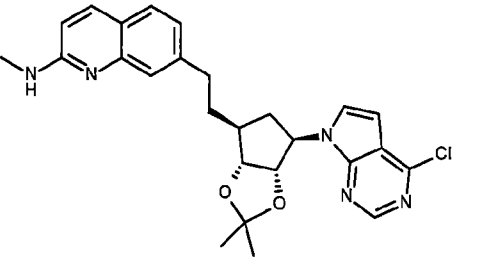
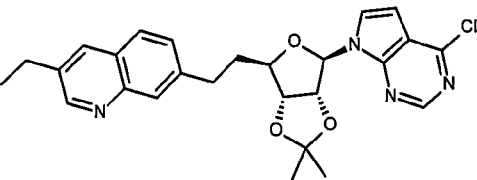
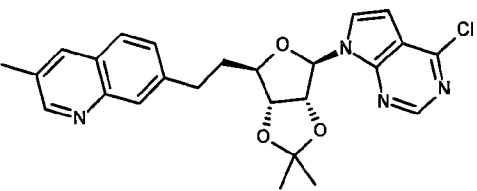
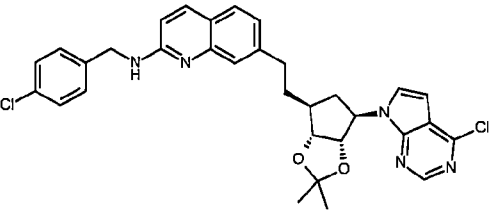


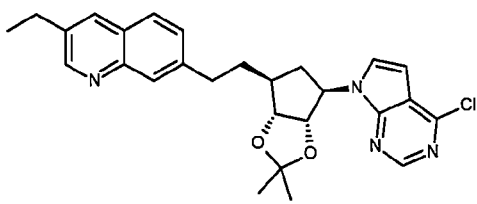
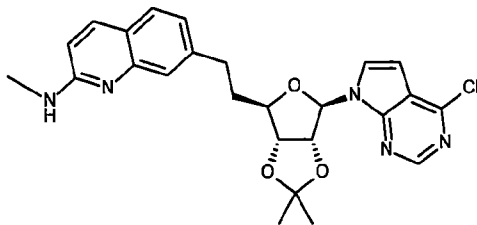
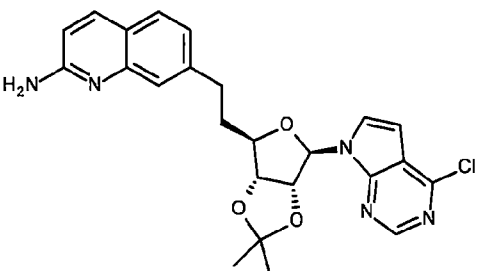
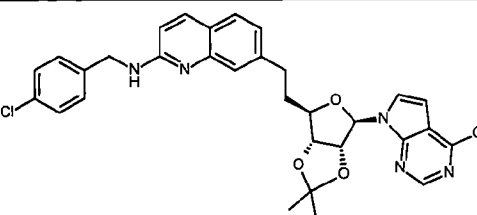
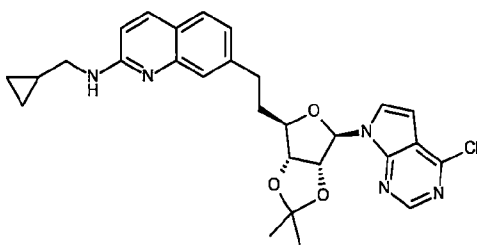
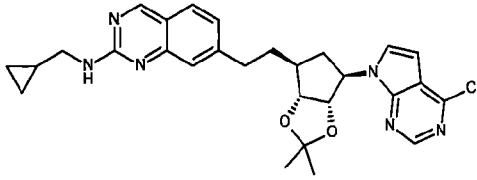
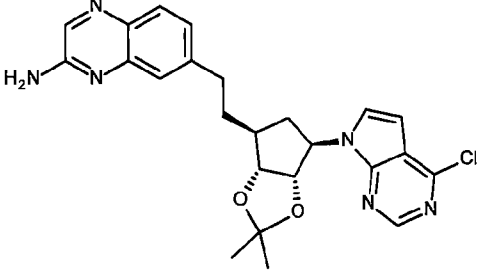
將在9-BBN（0.5 M，在THF中，95.1 mL，47.5 mmol）中的 **中間體38**（3.8 g，11.9 mmol）在N₂下回流1h。將該混合物冷卻至室溫，然後添加在H₂O（20 mL）中的K₃PO₄（7.56 g，35.6 mmol），隨後添加THF（150 mL）、**中間體157**（4.4 g，≈13 mmol）以及Pd-118（155 mg，0.24 mmol）。將所得混合物回流過夜。將該混合物用H₂O（100 mL）稀釋，用乙酸乙酯（150 mL）萃取，將該有機相經Na₂SO₄進行乾燥，然後過濾並且在真空下濃縮以給出粗產物。將該粗產物藉由層析（乙酸乙酯/石油醚0/1至1/3）進行純化

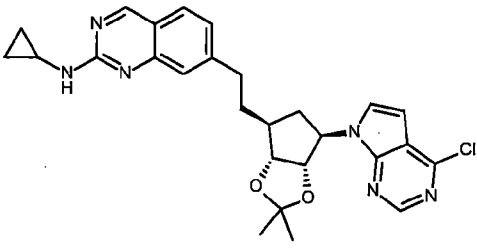
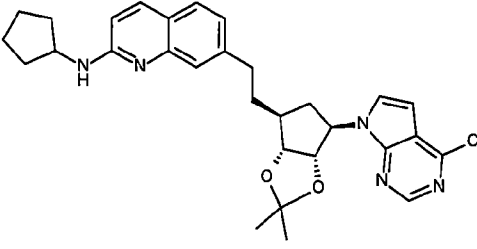
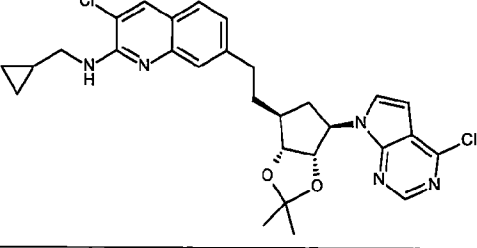
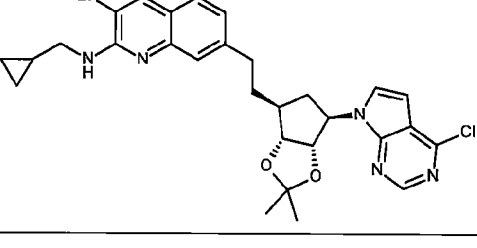
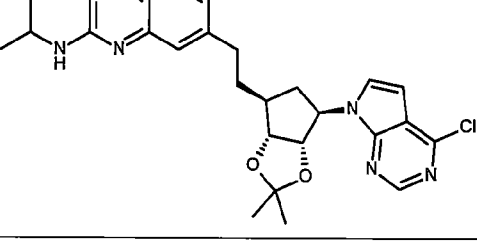
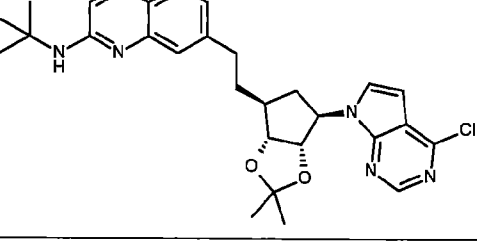
以給出呈黃色油狀的**中間體159**（3.1 g，產率：42.8%）。

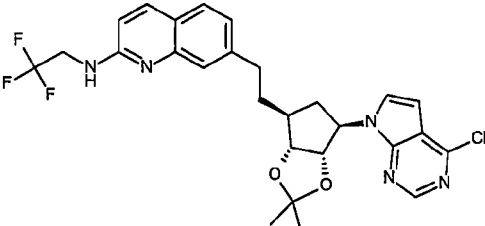
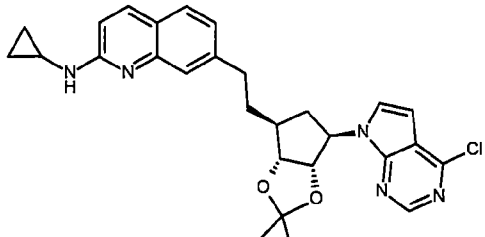
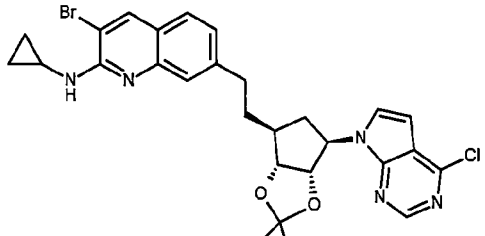
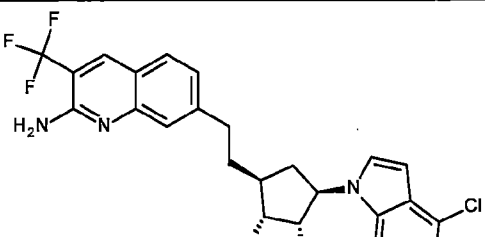
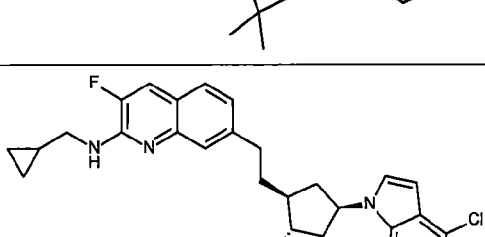
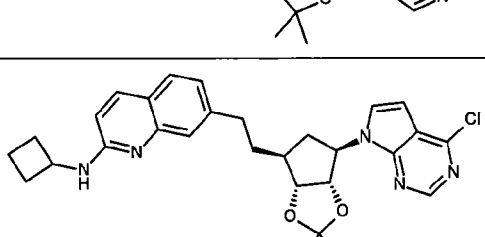
下列**中間體**係藉由與製備**中間體159**所使用的類似的反應方案，使用適當的起始材料製備的（表29）。

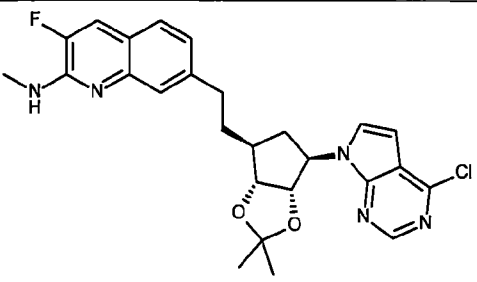
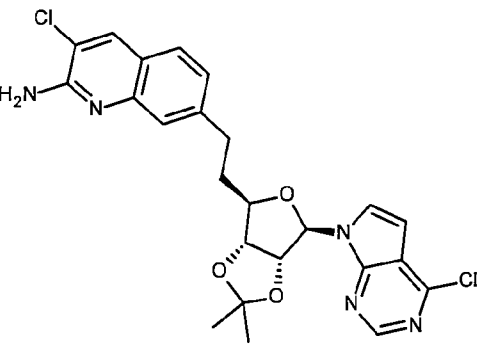
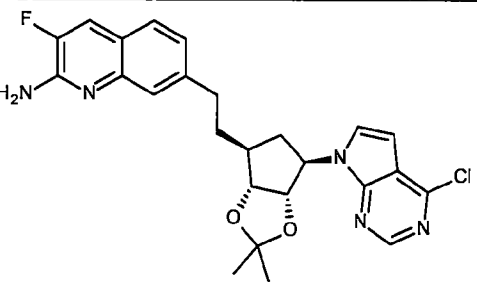
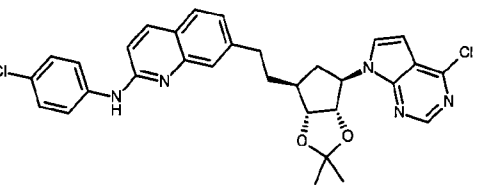
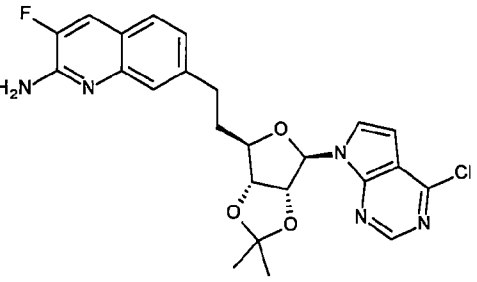
表29：

中間體	結構	起始材料
242		a) 中間體38 b) 3-甲基-7-溴喹啉
245		a) 中間體38 b) 中間體244
248		a) 中間體38 b) 7-溴-N-甲基-2-胺基喹啉
249		a) 中間體39 b) 7-溴-3-乙基-喹啉
251		a) 中間體39 b) 7-溴-3-甲基-喹啉
254		a) 中間體38 b) 中間體253

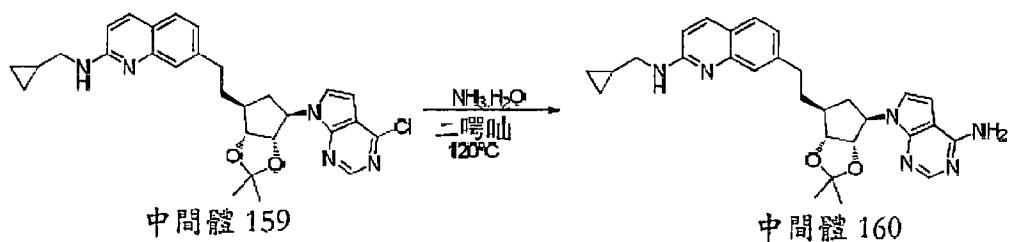
中間體	結構	起始材料
256		a) 中間體38 b) 7-溴-3-乙基-喹啉
259		a) 中間體39 b) 7-溴-N-甲基-2-胺基喹啉
266		a) 中間體39 b) 7-溴-2-胺基喹啉
268		a) 中間體39 b) 中間體253
272		a) 中間體39 b) 中間體157
277		a) 中間體38 b) 中間體276
281		a) 中間體38 b) 中間體280

中間體	結構	起始材料
288		a) 中間體38 b) 中間體287
291		a) 中間體38 b) 中間體290
294		a) 中間體38 b) 中間體293
297		a) 中間體38 b) 中間體296
300		a) 中間體38 b) 中間體299
303		a) 中間體38 b) 中間體302

中間體	結構	起始材料
306		a) 中間體38 b) 中間體305
309		a) 中間體38 b) 中間體308
312		a) 中間體38 b) 中間體311
315		a) 中間體38 b) 中間體314
318		a) 中間體38 b) 中間體317
321		a) 中間體38 b) 中間體320

中間體	結構	起始材料
324		a) 中間體38 b) 中間體323
327		a) 中間體39 b) 中間體326
330		a) 中間體38 b) 中間體329
336		a) 中間體38 b) 中間體335
473		a) 中間體39 b) 中間體329

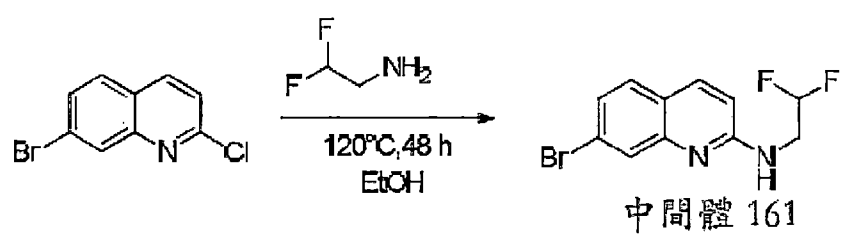
製備 中間體160



將反應在密封管中進行。將**中間體159** (3.1 g, ≈ 5.1 mmol) 添加至 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (30 mL) 和二噁吡 (30 mL) 中，並且在 120°C 將其攪拌過夜。將該混合物在真空中進行濃縮以給出粗**中間體160**。將該殘餘物藉由矽膠層析 (乙酸乙酯100%至乙酸乙酯/MeOH 90/10) 進行純化以給出**中間體160** (3.95 g, 產率: 77%)。

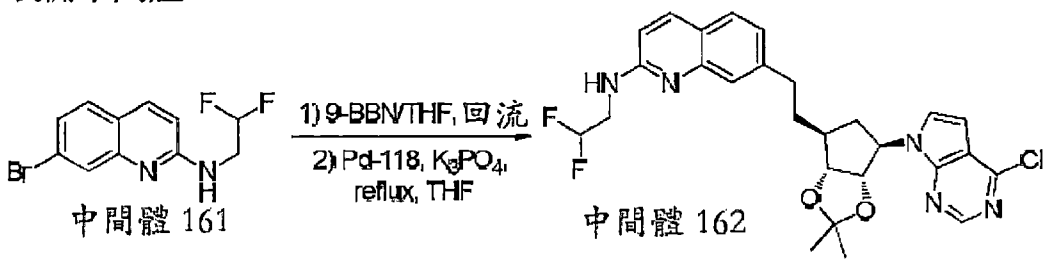
實例A46

製備**中間體161**



將在EtOH (30 mL) 中的**7-溴-2-氯喹啉** (1.5 g, 6.18 mmol) 和**2,2-二氟乙胺** (0.552 g, 6.804 mmol) 在 120°C 在密封管中加熱過夜。將該混合物在真空中蒸發以給出呈棕色固體狀的**中間體161** (1.8g; 產率: 88.1%)，將其用於下一步驟而無需進一步純化。

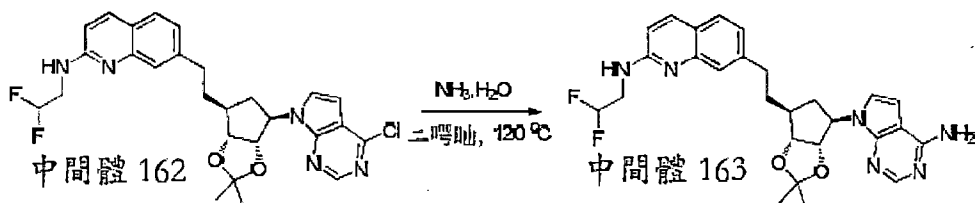
製備**中間體162**



將在9-BBN (0.5 M, 在THF中, 15.6 mL, 7.8 mmol) 中的**中間體38** (500

mg, 1.56 mmol) 在 N_2 下回流1 h。將該混合物冷卻至室溫，然後添加在 H_2O (2 mL) 中的 K_3PO_4 (995.6 mg, 4.7 mmol)，隨後添加THF (20 mL)，**中間體161** (538.7 mg, ≈ 1.88 mmol) 以及Pd-118 (20.4 mg, 0.031 mmol)。將所得混合物回流過夜。將該混合物用 H_2O (60 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (100 mL x 2) 萃取，將該等合併的有機相經 Na_2SO_4 進行乾燥，然後過濾並且在真空中濃縮以給出粗產物。將該粗產物藉由層析 (乙酸乙酯:石油醚比例1:10至1:5) 以給出呈黃色油狀的**中間體162** (650 mg, 產率: 68.1%)。

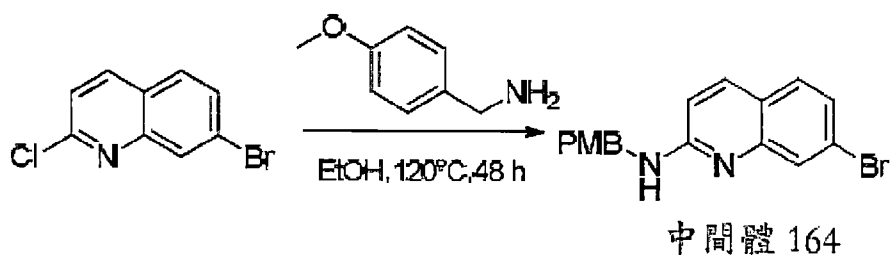
製備 **中間體163**



將反應在密封管中進行。將**中間體162** (650 mg, ≈ 1.06 mmol) 添加至 $NH_3.H_2O$ (15 mL) 和二噁咄 (10 mL) 中，並且在 $120^\circ C$ 將其攪拌過夜。將該混合物在真空中濃縮以給出**中間體163** (680 mg, 產率: 97.9%)。

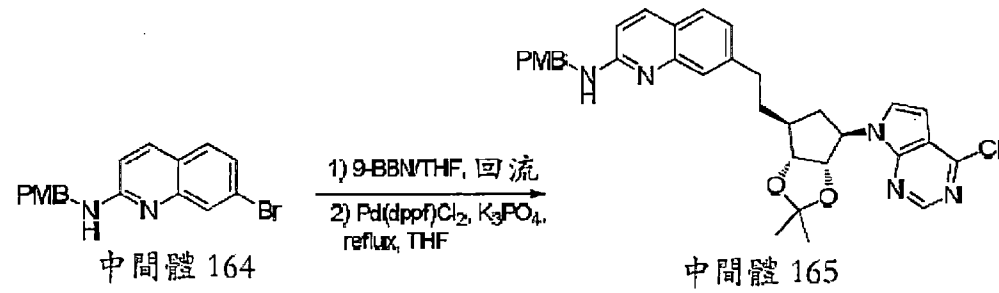
實例A47

製備 **中間體164**



將7-溴-2-氯喹啉 (10 g, 41.24 mmol) 和4-甲氧基苄胺 (11.3 g, 82.5 mmol) 在乙醇 (40 mL) 中的混合物在 $120^\circ C$ 在密封管中加熱72 h。將該混合物在減壓下蒸發並藉由層析柱 (梯度洗提: CH_2Cl_2 /石油醚從1/10至1/0) 進行純化以給出所希望的呈白色固體狀的**中間體164** (13 g, 82%產率)。

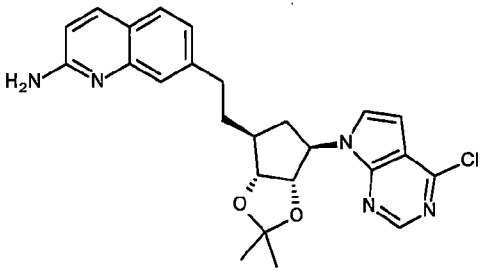
製備 中間體165

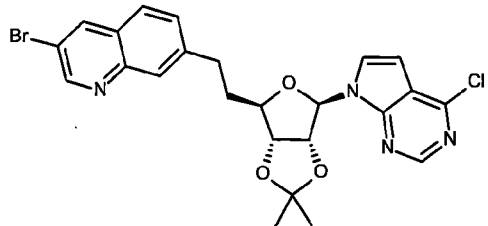
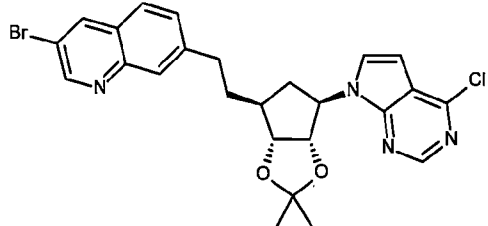
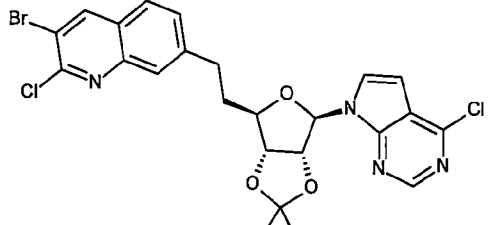
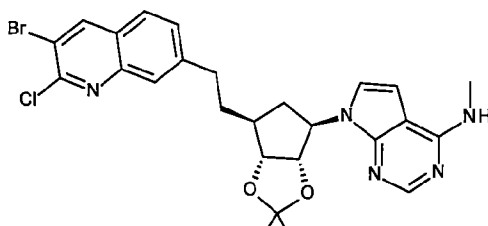
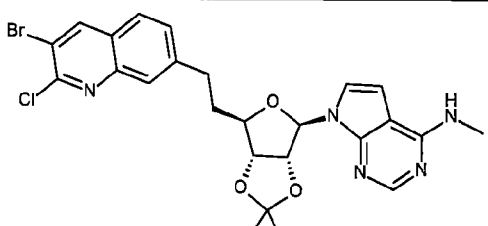
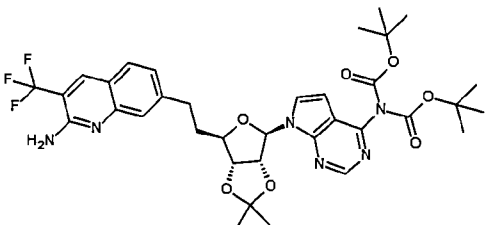


將**中間體38** (2 g, 5.0 mmol) 在9-BBN (50.0 ml, 25.0 mmol, 0.5 M, 在THF中) 中的混合物在N₂下回流1 h。將該混合物冷卻至室溫，然後添加在H₂O (10 mL) 中的K₃PO₄ (3.18 mg, 15.0 mmol)，隨後添加THF (20 ml)，**中間體164** (2.58 mg, ≈7.50 mmol) 以及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (163.0 mg, 0.25 mmol)。將所得混合物回流3 h。將該混合物濃縮。將該殘餘物溶解在乙酸乙酯 (40 ml) 中，用水 (6 ml)、鹽水 (6 ml) 洗滌。將該有機相經Na₂SO₄進行乾燥，過濾並且蒸發以得到粗產物。將該粗產物藉由層析柱 (梯度洗提：乙酸乙酯/石油醚從1/10至1/1) 進行純化。將該等所希望的級分進行收集並且濃縮以給出呈固體狀的產物**中間體165** (2 g, 52.4%產率)。

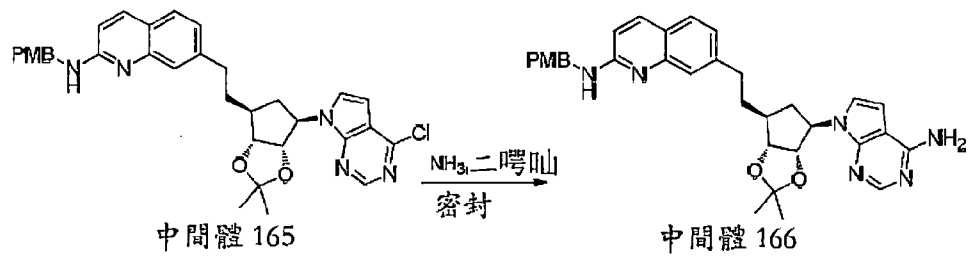
下面的中間體係藉由與製備**中間體165**所使用的類似的反應方案，使用合適的起始材料製備的 (表30)。

表30：

中間體	結構	起始材料
237		a) 中間體38 b) 2-氨基-7-溴喹啉

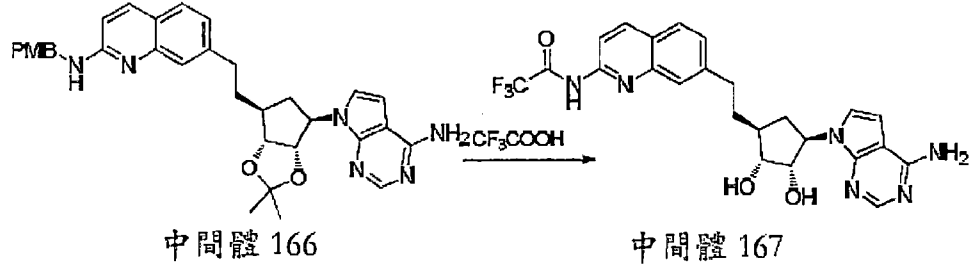
中間體	結構	起始材料
238		a) 中間體39 b) 3-溴-7-碘代喹啉
260		a) 中間體38 b) 3-溴-7-碘代喹啉
482		a) 中間體39 b) 中間體175
488		a) 中間體487 b) 中間體175
491		a) 中間體490 b) 中間體175
514		a) 中間體513 b) 中間體314

製備 中間體166



將**中間體165**（500 mg， ≈ 0.655 mmol）和 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ （10 ml）在二噁山（10 ml）中的混合物在 120°C 在密封管中加熱14 h。將該反應物在真空下蒸發以得到呈油狀的**中間體166**（400 mg，93.5%產率）。

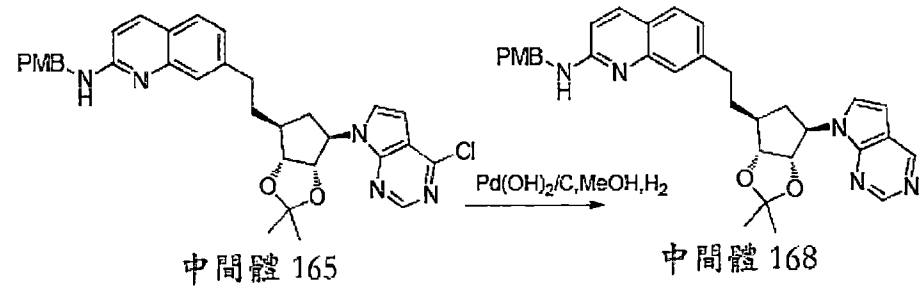
製備**中間體167**



將**中間體166**（340 mg， ≈ 0.52 mmol）在 CF_3COOH （5 ml）中的混合物在 60°C 攪拌1 h。將該混合物在真空下蒸發以得到呈粗產物（300 mg，85.9%產率）的**中間體167**。

實例A48

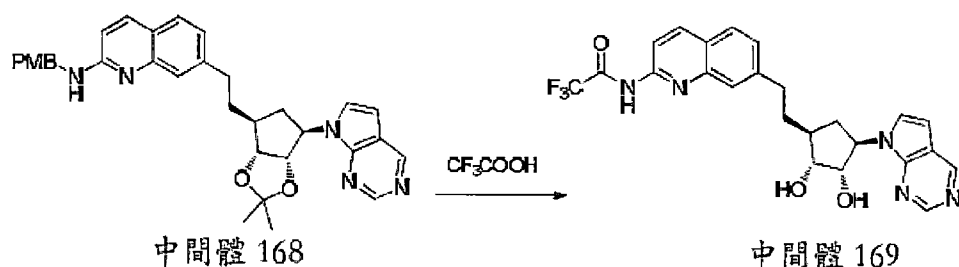
製備**中間體168**



將**中間體165**（300 mg， ≈ 0.39 mmol）溶解在 EtOH （20 ml）和乙酸乙酯（4 ml）中，並且在 H_2 （1個大氣壓）下經 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ （30 mg）氫化7小

時。將該混合物在真空下進行過濾並且進行蒸發以得到呈粗產物 (200 mg, 70.6%產率) 的**中間體168**。

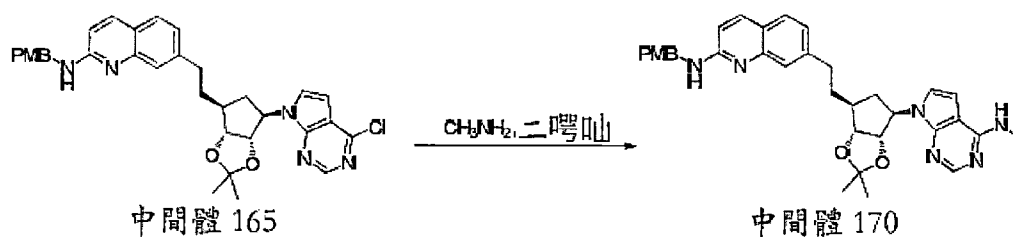
製備**中間體169**



將**中間體168** (200 mg, ≈ 0.278 mmol) 在 CF_3COOH (5 ml) 中的混合物在 60°C 攪拌1h。將該混合物在真空下進行蒸發以得到呈粗產物狀的**中間體169** (120 mg, 89.0%產率)。

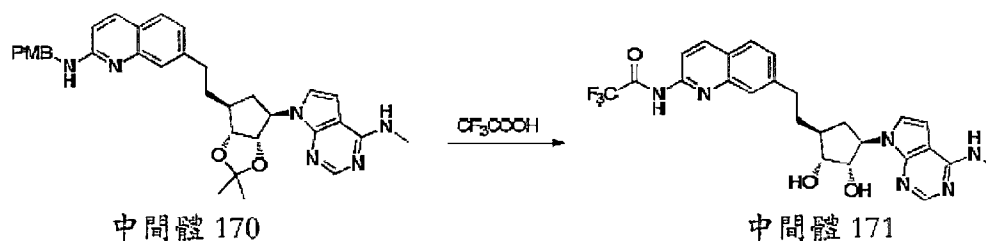
實例A49

製備**中間體170**

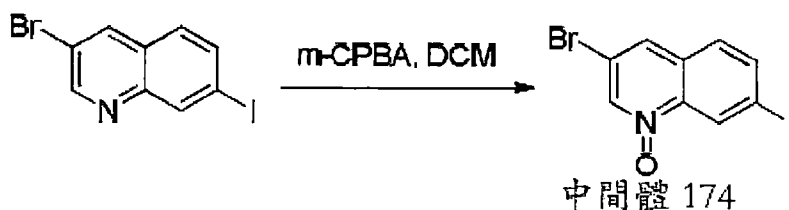


將**中間體165** (310 mg, ≈ 0.406 mmol) 和 $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{H}_2\text{O}$ (5 ml) 在二噁咻 (5 ml) 中的混合物在 120°C 在密封管中加熱14 h。將該混合物在真空下進行蒸發以得到呈粗產物的**中間體170** (200 mg, 80.1%產率)。

製備**中間體171**

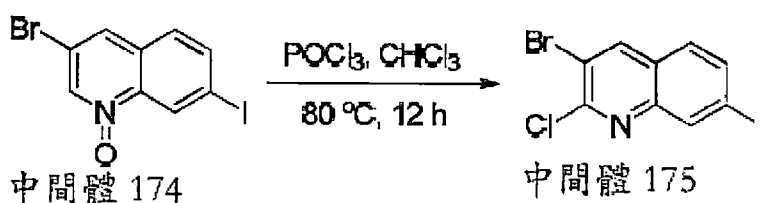


將**中間體170** (200 mg, ≈ 0.325 mmol) 在 CF_3COOH (5 ml) 中的混合



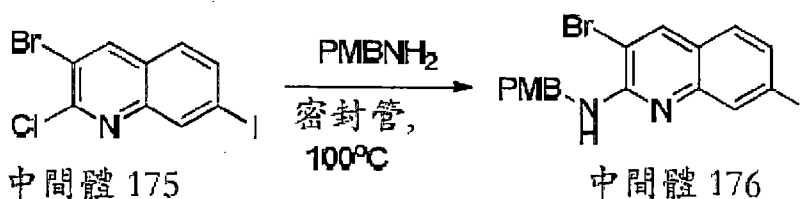
將**3-溴-7-碘-喹啉** (5.99 g, 17.7 mmol) 溶解在二氯甲烷 (60 mL) 裡，然後分批添加 **m-CPBA** (4.57 g, 26.5 mmol)。在室溫下將該混合物攪拌4天。用飽和的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (40 mL) 和飽和的 NaHCO_3 水溶液 (PH至6-7) 淬滅該混合物，然後用二氯甲烷 (50 mL x3) 進行萃取。將該有機相用 H_2O (50 mL) 洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥並且在減壓下蒸發。將該殘餘物藉由矽膠柱 (洗提：石油醚/乙酸乙酯 = 10/1至1/1) 進行純化以給出呈黃色固體的所希望的產物 **中間體174** (1.9 g, 14.1%產率)。

製備 **中間體175**



向 **中間體174** (2.9 g, 8.29 mmol) 在氯仿 (60 mL) 中的溶液裡添加三氯化磷 (8.3 g, 54.1 mmol)。將該混合物在 80°C 攪拌12 h。將該混合物在減壓下蒸發以得到粗產物。將該粗產物藉由層析柱 (洗提：石油醚/乙酸乙酯 = 10/1至1/1) 進行純化。將該等所希望的級分進行收集並且濃縮以給出呈白色固體的產物 **中間體175** (1.3 g, 41.5%產率)。

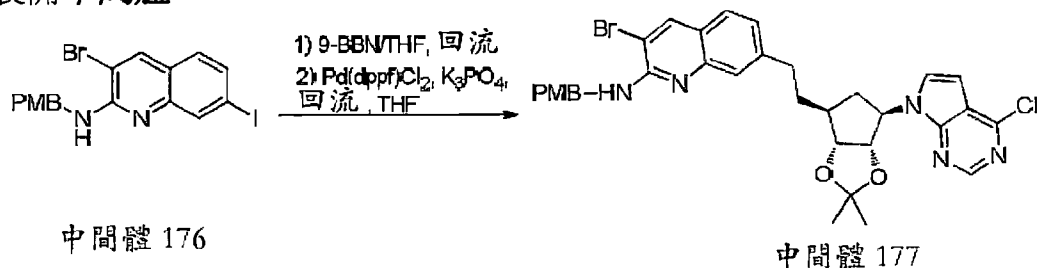
製備 **中間體176**



將4-甲氧基苯胺 (1.34 g, 9.78 mmol) 添加至 **中間體175** (0.8 g, ≈ 1.95

mmol) 在乙醇 (10 ml) 中的混合物裡。將該混合物在 100°C 在密封管中加熱 12 h。將該混合物在真空下蒸發以得到該粗產物。將該粗產物藉由層析柱 (梯度洗提: 乙酸乙酯/石油醚從 0/1 至 1/10) 純化。將該等所希望的級分進行收集並且濃縮以給出呈油狀的產物 **中間體176** (600 mg, 51.6% 產率)。

製備 **中間體177**

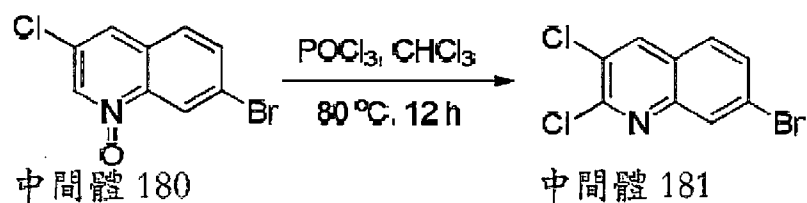


將 **中間體38** (44 mg, 0.138 mmol) 在 9-BBN (1.3 ml, 0.69 mmol, 0.5M, 在 THF 中) 中的混合物在 N₂ 下回流 1 h。將該混合物冷卻至室溫, 然後添加在 H₂O (1 mL) 中的 K₃PO₄ (87 mg, 0.413 mmol), 隨後添加 THF (5 ml), **中間體176** (122.727 mg, ≈0.206 mmol) 以及 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈾(II) (4.48 mg, 0.007 mmol)。將該反應混合物回流 3 小時。將該混合物濃縮。將該殘餘物溶解在乙酸乙酯 (40 ml) 中, 用水 (6 ml)、鹽水 (6 ml) 洗滌。將該有機相經 Na₂SO₄ 進行乾燥, 過濾並且濃縮以給出 **粗中間體177級分1** (120 mg, 71.5% 產率)。

將 **中間體38** (233.7 mg, 0.73 mmol) 在 9-BBN (7.31 ml, 3.65 mmol, 0.5M, 在 THF 中) 中的混合物在 N₂ 下回流 1 h。將該混合物冷卻至室溫, 然後添加在 H₂O (1 mL) 中的 K₃PO₄ (87 mg, 0.413 mmol), 隨後添加 THF (5 ml), **中間體176** (478 mg, ≈0.80 mmol) 以及 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈾(II) (23.8 mg, 0.037 mmol)。將該反應混合物回流 3 小時。將該混合物濃縮。將該殘餘物溶解在乙酸乙酯 (40 ml) 中, 用水 (6 ml)、鹽水 (6 ml) 洗滌。將該有機相經 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並且濃縮以給出 **粗中間體177級分2** (600 mg, 63.1% 產率)。

然後分批添加m-CPBA (7.83 g, 45.3 mmol)。將混合物在35°C攪拌16小時。將該混合物倒入飽和的Na₂SO₃水溶液裡。將該混合物用CH₂Cl₂萃取。然後將該混合物用飽和的Na₂SO₃水溶液 (50 mL x 2) 和飽和的NaHCO₃水溶液 (50 mL x 2) 洗滌。將該有機相經無水Na₂SO₄乾燥並且濃縮。將該白色固體進行沈澱並且過濾以給出呈黃色固體狀的**中間體180** (10 g, 78.8%產率)。

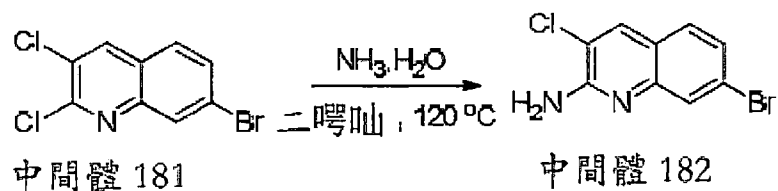
製備 **中間體181**



向**中間體180** (6g, 23.2 mmol) 在氯仿 (30 mL) 中的溶液裡添加三氯化磷 (18.8 g, 122.5 mmol)。將該混合物在80°C攪拌1h。將該混合物緩慢傾倒入水中。然後將飽和的NaHCO₃水溶液添加至該混合物中以改變該pH值至約7。

將該混合物用CH₂Cl₂ (50 mL x 2) 萃取並且經無水Na₂SO₄乾燥。濃縮有機相。將該粗產物藉由層析柱 (洗提: 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0至4/1) 進行純化。將該等所希望的級分進行收集並且濃縮以給出**中間體181** (5 g, 72.3%產率)。

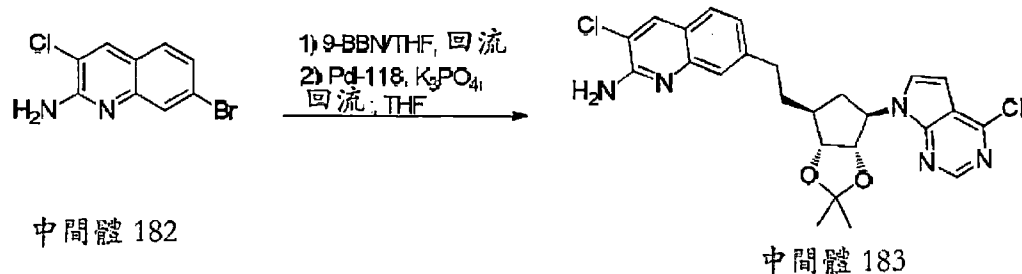
製備 **中間體182**



向在H₂O (10 ml) 中的NH₃和二噁山 (15 ml) 中添加**中間體181** (1 g, 3.6 mmol)。將該混合物在120°C在密封管中加熱16 h。將該混合物用EtOAc萃取。將該有機層經無水Na₂SO₄進行乾燥並且進行濃縮。將該殘餘物藉由層析柱 (梯度洗提: 乙酸乙酯/石油醚從0/1至1/3) 進行純化。將該等所希

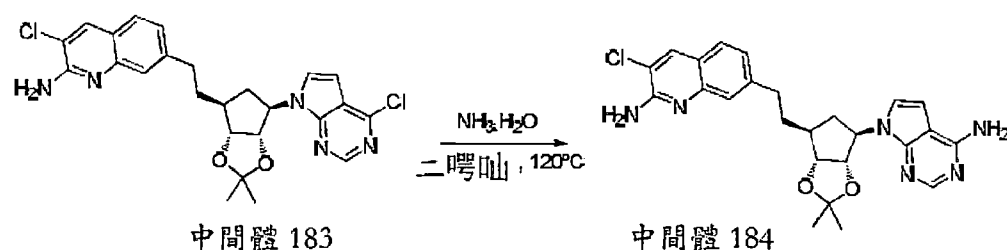
望的級分進行收集並且濃縮以給出呈粉色固體狀的產物 **中間體182** (650 mg, 69.2%產率)。

製備 **中間體183**



將 **中間體38** (100 mg, 0.313 mmol) 在9-BBN (2.19 ml, 1.09 mmol, 0.5M, 在THF中) 中的混合物在N₂下回流1.5 h。將該混合物冷卻至室溫，然後添加在H₂O (2 mL) 中的K₃PO₄ (199 mg, 0.938 mmol)，隨後添加THF (8 ml)，**中間體182** (88.6 mg, 0.344 mmol) 以及Pd-118 (26.48 mg, 0.407 mmol)。將該混合物回流3小時。將該混合物濃縮。將該殘餘物溶解在水中，用乙酸乙酯 (20 x 2 ml) 萃取並且用鹽水 (10 x 2 ml) 洗滌。將該有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並且濃縮。將該殘餘物藉由層析柱 (梯度洗提：乙酸乙酯/石油醚從0/1至1/3) 進行純化。將該等所希望的級分收集並且濃縮以給出 **中間體183** (100 mg, 55.4%產率)。

製備 **中間體184**

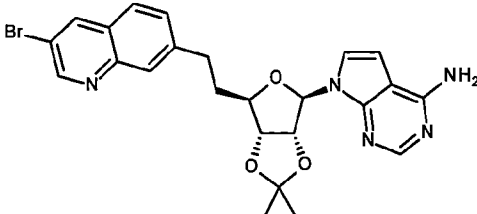
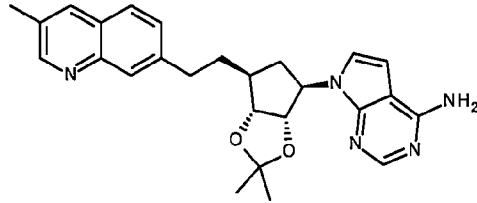
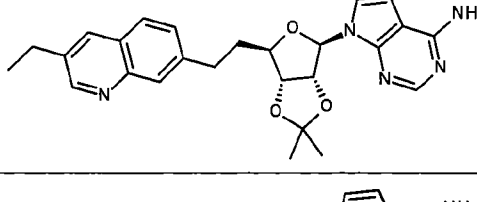
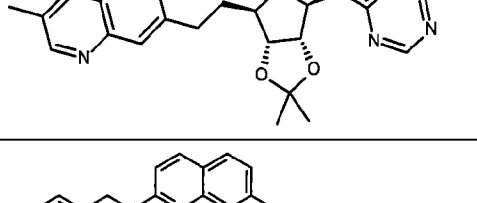
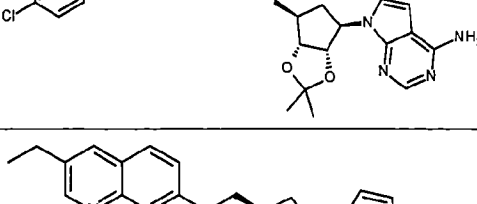
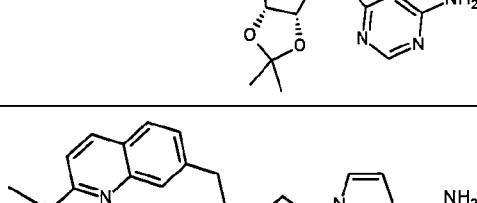
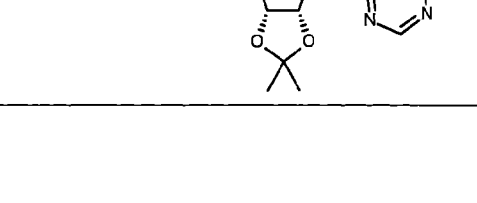


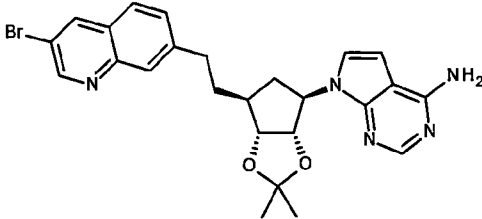
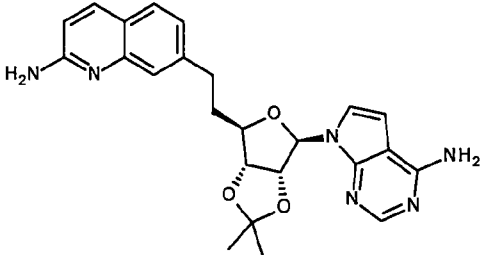
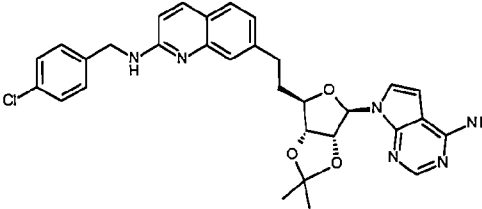
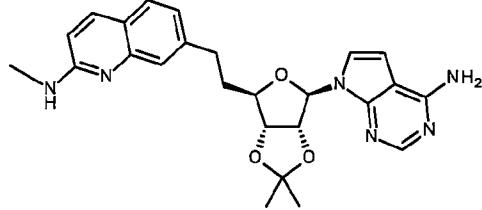
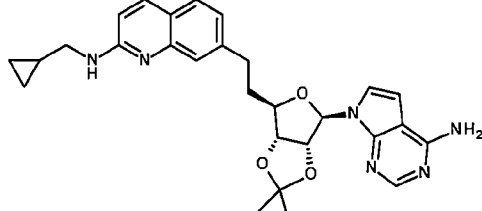
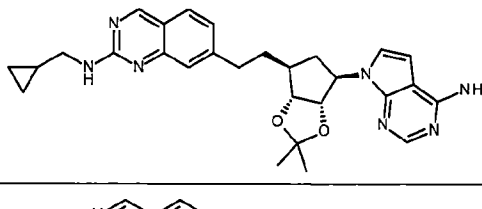
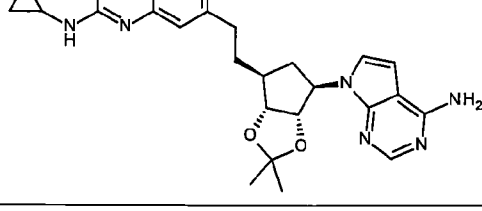
將 **中間體183** (800 mg, $\approx$ 1.605 mmol) 和NH₃·H₂O (10 ml) 在二噁山 (10 ml) 中的混合物在120°C在密封管中加熱48h。將該混合物用EtOAc (30 mL x 3) 萃取。將該有機相進行濃縮以得到 **中間體184** (800 mg, 90%產率)。

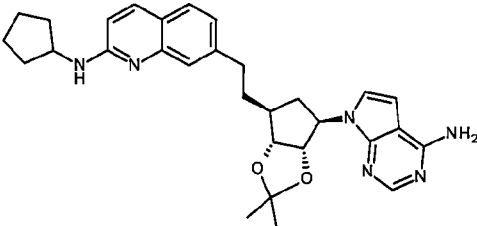
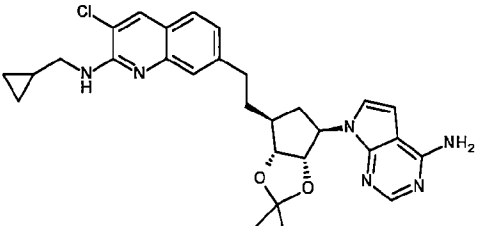
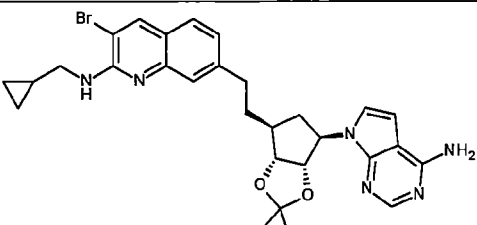
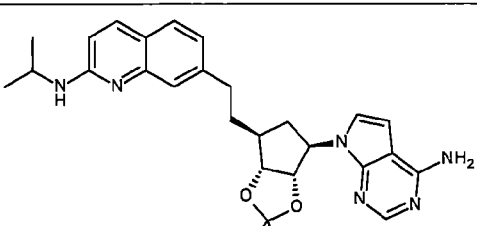
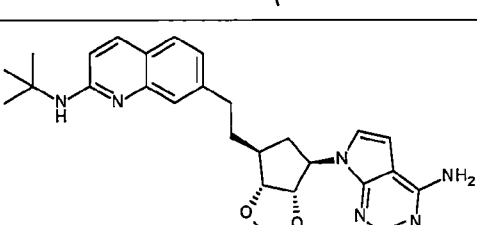
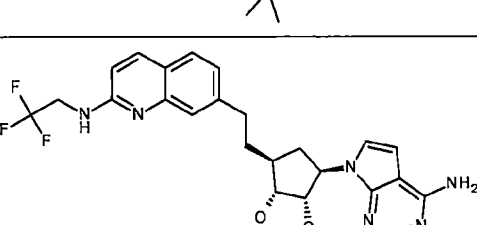
下面的中間體係藉由與製備中間體184所使用的類似的反應方案，使用

合適的起始材料製備的（表31）。

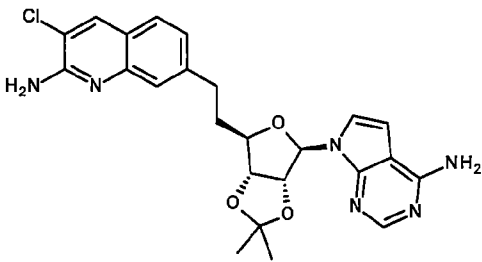
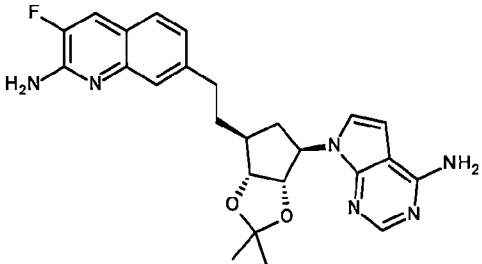
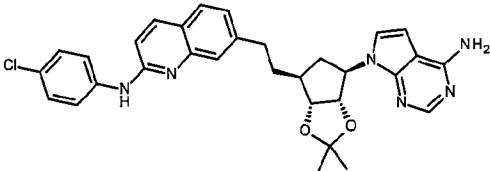
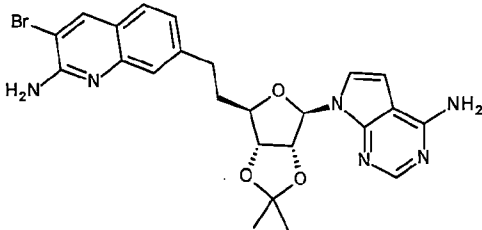
表31：

中間體	結構	起始材料
239		中間體238
243		中間體242
250		中間體249
252		中間體251
255		中間體254
257		中間體256
258		中間體248

中間體	結構	起始材料
261		中間體260
267		中間體266
269		中間體268
271		中間體259
273		中間體272
278		中間體277
289		中間體288

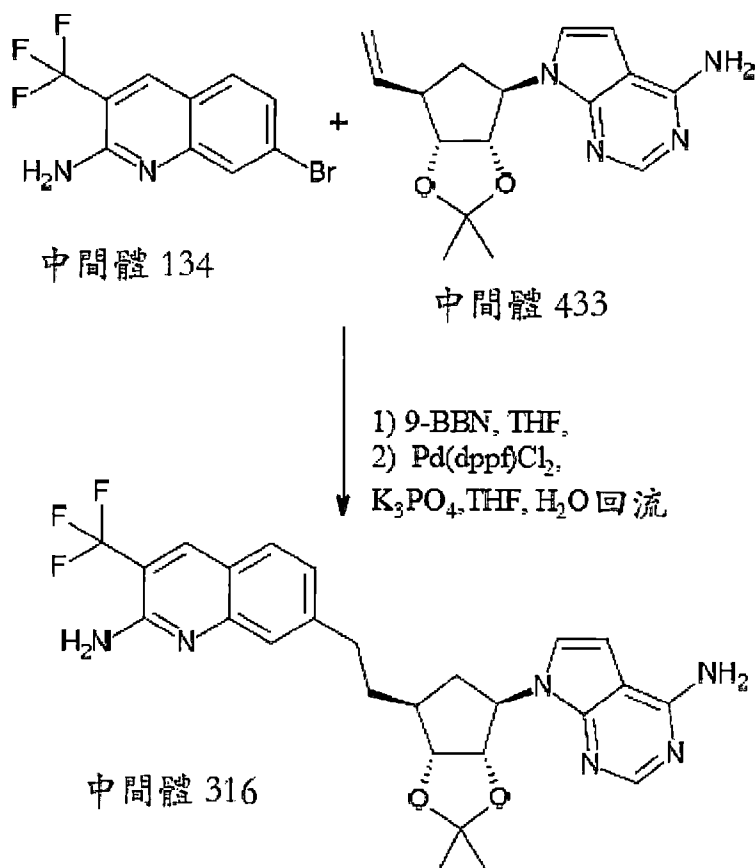
中間體	結構	起始材料
292		中間體291
295		中間體294
298		中間體297
301		中間體300
304		中間體303
307		中間體306

中間體	結構	起始材料
310		中間體309
313		中間體312
316		中間體315
319		中間體318
322		中間體321
325		中間體324

中間體	結構	起始材料
328		中間體327
331		中間體330
337		中間體336
483		中間體482

實例A57

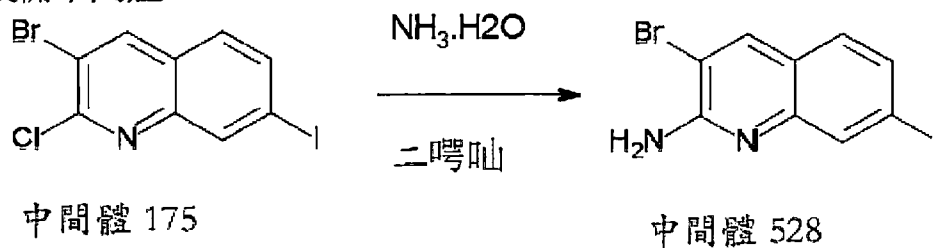
製備 中間體316



將**中間體433** (10.8 g, 35.96 mmol) 溶解在60 mL的THF中，並且添加在THF (226.5 ml, 113.2 mmol) 中的0.5M的9-BBN，並且將該反應混合物攪拌2小時。添加在65 ml的水中的K₃PO₄ (38.1 g, 179.78 mmol)，並且將該反應混合物劇烈攪拌30 min。添加**中間體314** (10.46 g, 35.96 mmol) 和 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(ii)，並且將該反應混合物脫氣。將該所得混合物在60°C攪拌2小時並且讓其冷卻至室溫過夜。將EtOAc添加至該反應混合物中，將該有機層用水和鹽水洗滌，在MgSO₄上乾燥並且在減壓下進行濃縮以給出粗產物。將該殘餘物藉由正相HPLC (固定相：矽膠類型：60A 25_40 μm (默克)，流動相：梯度從95%二氯甲烷，5%甲醇至90%二氯甲烷，10%甲醇) 進行純化。將該等所希望的級分進行收集並且蒸發。將該殘餘物藉由HPLC (固定相：矽膠類型60A 25_40um (默克)，流動相：無梯度的95%的乙酸乙酯和5%乙醇) 進行再純化得到**中間體316** (7.9 g, 43% 產率)。

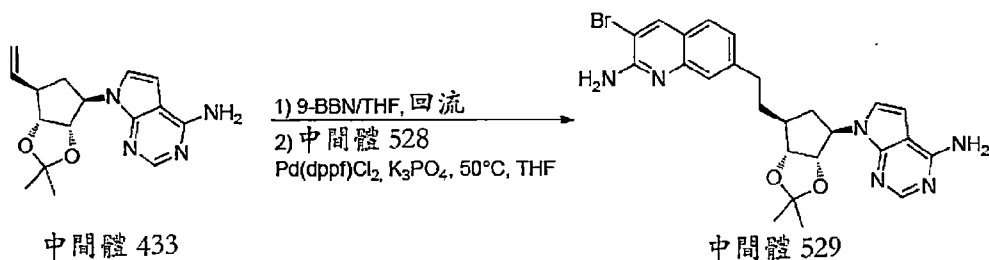
實例A99

製備 中間體528



將**中間體175** (630 mg, 1.71 mmol) 溶解在二噁咻 (10 ml) 中。然後添加 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 ml)。將該反應混合物在 120°C 在密封管中加熱24小時。將該反應混合物用EtOAc (50 ml x 3) 萃取。將該等有機層進行合併，用 Na_2SO_4 乾燥，並且將該溶劑蒸發以給出呈固體狀的**中間體528** (380 mg, 62% 產率)。

製備 中間體529

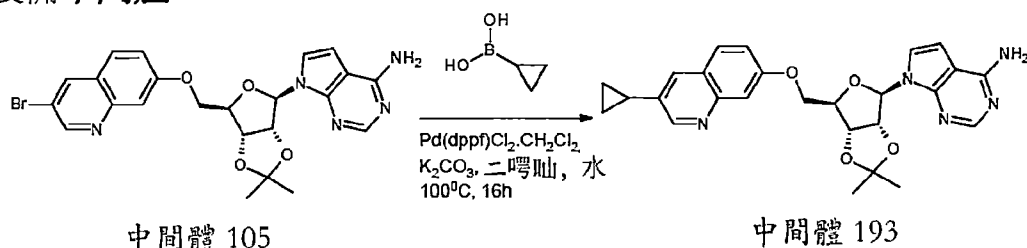


在 50°C 將**中間體433** (22 g, 72.7 mmol) 在9-BBN/THF (0.5M THF溶液, 585 mL, 292.3 mmol) 中的混合物在 N_2 下攪拌1小時。將該混合物冷卻至室溫，並且添加 K_3PO_4 (77.6 g, 365.6 mmol) 和 H_2O (80 mL)。將該混合物在室溫下攪拌0.5小時，然後在 N_2 下添加THF (95 mL)，**中間體528** (22.9 g, 65.8 mmol) 以及 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4.77 g, 7.30 mmol)。將所得混合物在 50°C 下攪拌3小時。將該混合物濃縮。將該殘餘物溶解在乙酸乙酯 (120 ml) 中。將該有機層用水 (10 mL) 和鹽水 (10 mL) 洗滌。將該有機相經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮。將該殘餘物藉由柱層析經矽膠 (石油醚/乙酸乙酯比例1/1至石油醚/乙酸乙酯比例0/1) 進行純化。收集純的級分並且將溶

劑進行蒸發以給出23.5 g的**中間體529**。

實例A53

製備**中間體193**

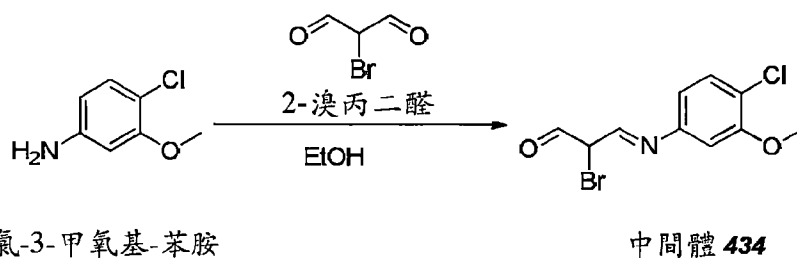


在室溫下向**中間體105** (256 mg, 0.5 mmol) 和環丙基硼酸 (107.5 mg, 1.25 mmol) 在二噁咻 (3 ml) 中的溶液裡添加Pd (dppf) Cl₂·CH₂Cl₂ (41 mg, 0.05 mmol)。將氮氣通入反應混合物清洗一分鐘，隨後添加K₂CO₃ (174 mg, 1.25 mmol) 和水 (0.2 ml)，並且再將氮氣通入混合物清洗一分鐘。將該反應混合物在閉式容器中加熱至100°C持續16h。將該反應混合物經矽藻土過濾並且蒸發至乾燥。將該殘餘物經製備型HPLC(固定相: RP XBridge 製備型C18 OBD-10 μm, 50 x 150 mm, 流動相: 0.25% NH₄HCO₃的水溶液, CH₃CN) 進行純化產生**中間體193** (110 mg, 46.5%)。

實例A58

步驟1

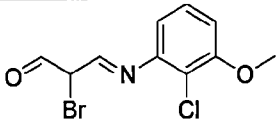
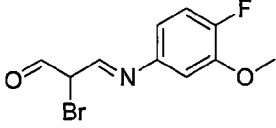
中間體434的製備



在0°C在N₂氣氛下，將2-溴丙二醛 (2.1g, 13.96 mmol) 分批添加至4-氯-3-甲氧基苯胺 (2.0 g, 12.69 mmol) 在EtOH (100 mL) 中的溶液裡。在室溫下攪拌2h後，將該混合物濃縮以給出**中間體434** (4.0 g, 69.5%產率)，將其用於下一步驟而無需進一步純化。

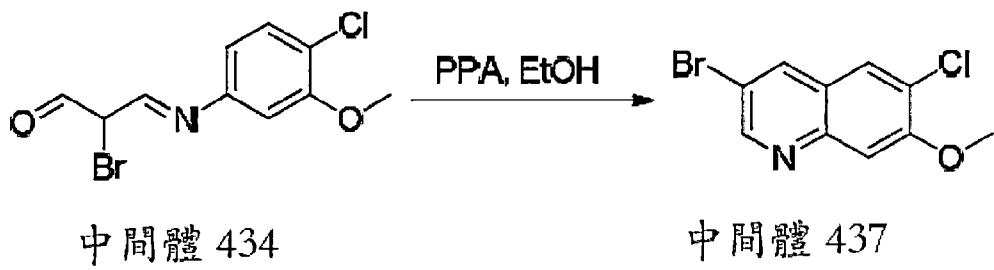
下面的中間體係藉由與製備 **中間體434**所使用的類似的反應方案，使用合適的起始材料製備的（表32）。

表32：

中間體	結構	起始材料
435		a) 2-氯-3-甲氧基苯胺 b) 2-溴丙二醛
436		a) 4-氟-3-甲氧基苯胺 b) 2-溴丙二醛

步驟2

製備 **中間體437**

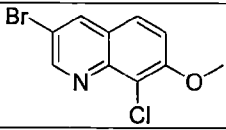
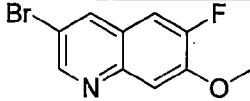


將該反應進行兩次。

將 **中間體434**（1.0 g，3.44 mmol）和 **PPA**（1.0 g）在 EtOH（20 mL）中的混合物在 95°C 在微波管中加熱 1h。將這兩種反應混合物合併並且濃縮。將該反應混合物用水稀釋並且用 CH₂Cl₂（50mL x 5）萃取。將該有機相用 NaHCO₃ 水溶液、鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 進行乾燥，過濾並且濃縮。將該殘餘物藉由層析柱（洗提：石油醚/EtOAc 85/15）進行純化。將該等所希望的級分進行收集並且濃縮以給出呈黃色固體狀的 **中間體437**（0.77 g，41% 產率）。

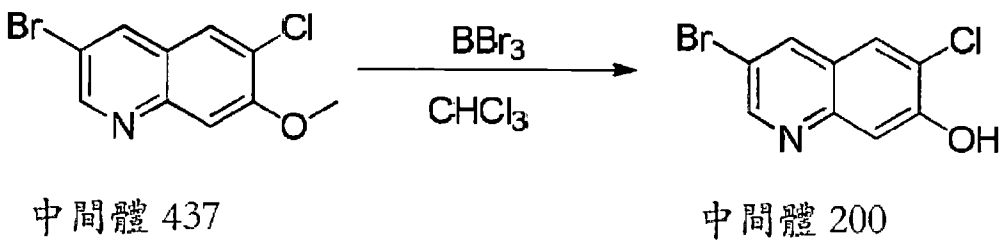
下面的中間體係藉由與製備 **中間體437**所使用的類似的反應方案，使用合適的起始材料製備的（表33）。

表33：

中間體	結構	起始材料
438		中間體435
439		中間體436

步驟3

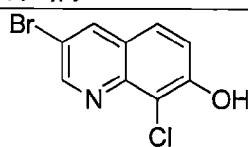
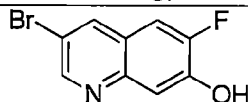
製備 中間體200



在0°C將**BBr₃**（1.6 mL，16.60 mmol）添加至**中間體437**（1.28 g，4.70 mmol）在CHCl₃（25 mL）中的溶液裡。將該反應混合物回流48小時。用飽和的碳酸氫鈉溶液將該反應混合物調節至pH 7。將該混合物進行濃縮直到除去CHCl₃。將所得的混合物過濾以給出呈固體的**中間體200**（1.1 g，91% 產率）。

下面的中間體係藉由與製備 **中間體200**所使用的類似的反應方案，使用適當的起始材料製備的（表34）。

表34：

中間體	結構	起始材料
205		中間體438
229		中間體439

實例A59

步驟1

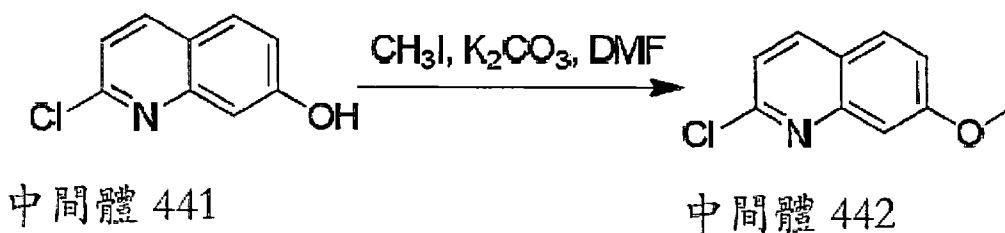
製備 中間體440



將喹啉-2,7-二醇 (20 g, 124.1 mmol, 1.0當量) 吸收於DMF (40 mL) 中, 在室溫添加POCl₃ (107.7 g, 702.5 mmol, 5.7當量)。將該反應混合物在70°C攪拌1 h。將該溶劑在減壓下除去, 在0°C將該殘餘物緩慢傾倒入水 (300 mL) 中。向該溶液裡添加飽和的Na₂CO₃水溶液直到pH = 8。將該混合物用乙酸乙酯1000 mL x 2進行萃取。將該有機層用鹽水1000 mL洗滌並且在真空下濃縮以給出呈固體狀的產物**中間體441** (20 g, 88%產率)。

步驟2

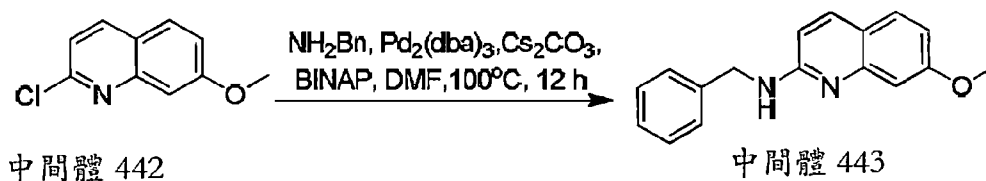
製備 中間體442



將**中間體441** (2.5 g, 13.9 mmol, 1.0當量) 溶解在DMF (25 mL) 中, 添加K₂CO₃ (5.76 g, 41.76 mmol, 3當量) 和CH₃I (5.2 g, 36.6 mmol, 2.63當量)。將該混合物在25°C攪拌12 hr。將該反應混合物傾倒入水 (100 mL) 中並且用EtOAc (150 mL) 萃取。將該有機層用水 (80 mL x 2)、鹽水 (800 mL) 洗滌並且經無水Na₂SO₄進行乾燥。在減壓下將該溶劑去除以給出呈白色固體狀的**中間體442** (2.6 g, 96%產率)。

步驟3

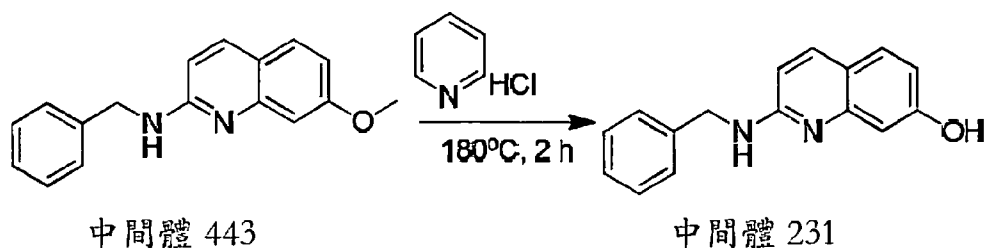
製備 中間體443



向**中間體442** (900 mg, 4.5 mmol, 1.0當量), NH_2Bn (0.578 g, 5.4 mmol, 1.2當量) 和 Cs_2CO_3 (2.93 g, 9 mmol, 2.0當量) 在 DMF (5 mL) 中的溶液裡添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (412 mg, 0.45 mmol, 0.1當量) 和 BINAP (280 mg, 0.45 mmol, 0.1當量)。在 100°C 將所得混合物在 N_2 下攪拌 12 hr。將該溶劑在減壓下去除，將該殘餘物用 EtOAc (100 mL) 和水 (100 mL) 研磨。將該水層用 EtOAc (100 mL) 萃取。將該等合併的有機層用鹽水 (60 mL) 洗滌並且經無水 Na_2SO_4 進行乾燥。將該溶劑在減壓下除去，將該殘餘物藉由層析柱 (洗提: EtOAc/石油醚比例 0/1 至 1/5) 進行純化以給出呈黃色固體的**中間體443** (450 mg, 37%產率)。

步驟4

製備**中間體231**

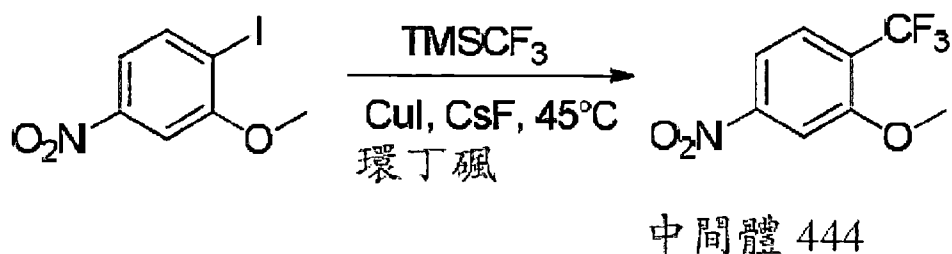


將**中間體443** (500 mg, 1.78 mmol, 1.0當量) 和吡啶鹽酸鹽 (3.2 g, 28 mmol, 16當量) 置於試管中。將該反應混合物在 180°C 攪拌 2 hr。將該反應混合物冷卻至室溫。將該反應混合物溶解在 25 mL 的 DCM 和 25 mL 的 H_2O 中，並且藉由逐漸添加 K_2CO_3 將該 pH 調至大約 8-9，然後分離各層。將該水層用 DCM (20 mL x 3) 萃取。將該等合併的有機層進行乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並且在真空中濃縮溶劑以給出呈油狀的**中間體231** (440 mg, 96%產率)，將其用於下一步驟而無需進一步純化。

實例A61

步驟1

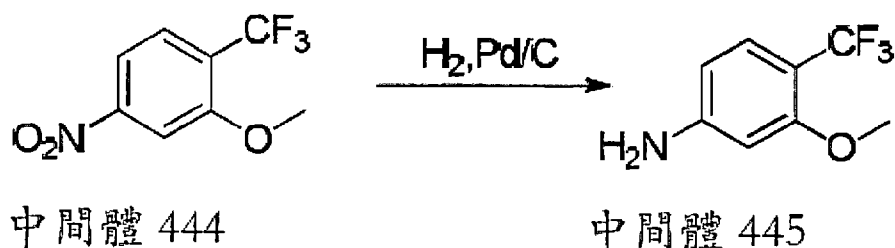
製備 中間體444



在45°C將CuI (6.80 g, 35.84 mmol) , CsF (14.15 g, 93.18 mmol) 1-碘-2-甲氧基-4-硝基苯 (10 g, 35.84 mmol) 以及環丁碘 (20 ml) 的混合物快速攪拌。使用注射器泵用4小時向該混合物中逐滴添加三甲基(三氟甲基)矽烷 (13.25 g, 93.18 mmol) , 並且在45°C將所得混合物攪拌18小時。將該混合物用乙酸乙酯 (500 mL) 進行稀釋並且用矽藻土攪拌5 min。將該反應混合物經由矽藻土濾墊過濾, 用乙酸乙酯 (500 mL) 進行稀釋。將該有機層用10% NH₄OH、1.0 N HCl、鹽水洗滌, 經Na₂SO₄進行乾燥, 過濾並且濃縮以給出粗產物。將該粗產物藉由層析 (乙酸乙酯/石油醚0/1至1/4) 進行純化以給出呈白色固體的**中間體444** (8 g, 91%產率) 。

步驟2

製備 中間體445

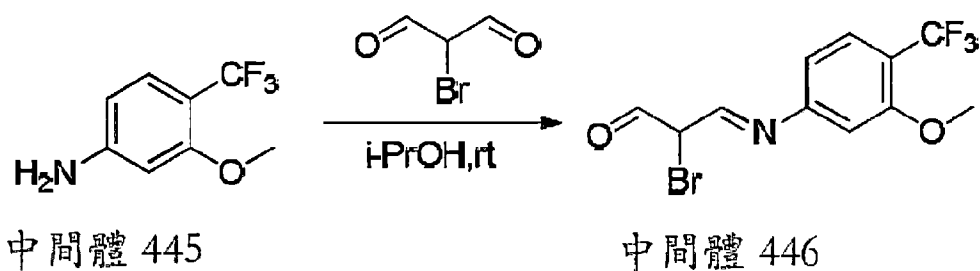


將**中間體444** (7.1 g, 28.9 mmol) 吸收於甲醇 (100 mL) 中並且然後添加5% Pd/C (0.7 g) 。在室溫將該混合物在H₂ (50 Psi) 氣氛下氫化48小

時。將該混合物過濾並且將該濾液在真空下蒸發以得到呈白色固體狀的**中間體445** (7 g)。

步驟3

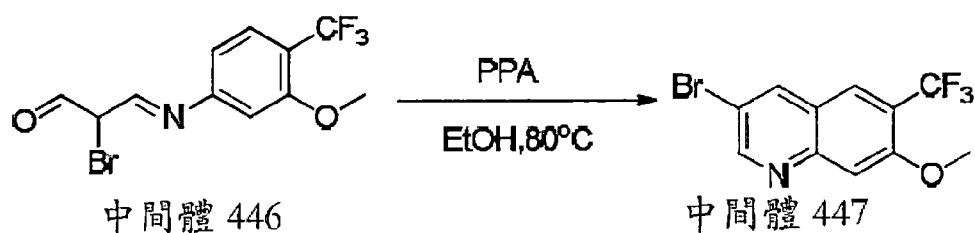
製備**中間體446**



將**中間體445** (6.2 g, 32.4 mmol), 2-溴丙二醛 (5.38 g, 35.7 mmol) 以及i-PrOH (120 mL) 的混合物在室溫下攪拌5 min。將該混合物過濾並且將該濾餅用i-prOH (10 mL) 進行洗滌。將該濾餅在真空下乾燥以得到呈黃色固體狀的**中間體446** (6 g, 51%產率)。

步驟4

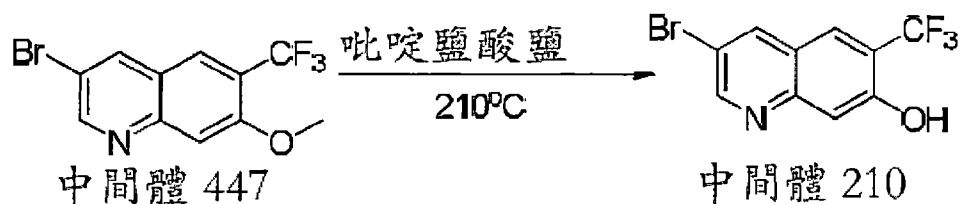
製備**中間體447**



將**中間體446** (6 g, 18.5 mmol) 和PPA (10 mL) 在乙醇 (150 mL) 中的混合物在80°C攪拌過夜。將該混合物在真空下蒸發。將水 (100 mL) 添加至該混合物並且將該混合物用乙酸乙酯 (100 mL x 3) 萃取。將該等有機層合併並且在真空下蒸發以給出粗產物。將該粗產物藉由層析 (乙酸乙酯/石油醚0/1至1/10) 進行純化以給出呈白色固體狀的**中間體447** (3.3 g, 54%產率)。

步驟5

製備 中間體210

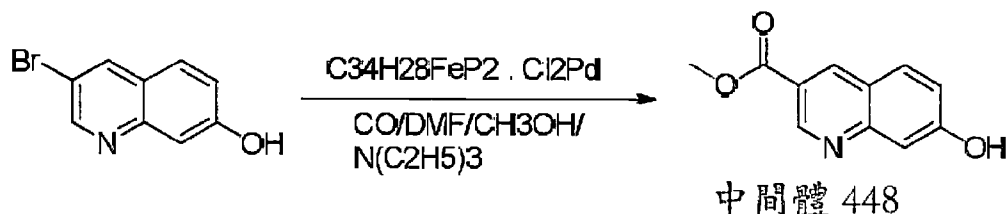


在 210°C 將**中間體447** (1 g, 3.27 mmol)和吡啶鹽酸鹽 (6 g, 51.9 mmol)的混合物攪拌2小時。將該反應混合物冷卻至室溫。將水 (20 mL) 添加至將該混合物。將該混合物用乙酸乙酯 (20 mL x 3) 萃取。將該等有機層合併並且在真空下蒸發以給出粗產物。將該粗產物藉由層析 (乙酸乙酯/石油醚0/1至1/10) 進行純化以得到呈白色固體狀的**中間體210** (500 mg, 49%產率)。

實例A62

步驟1

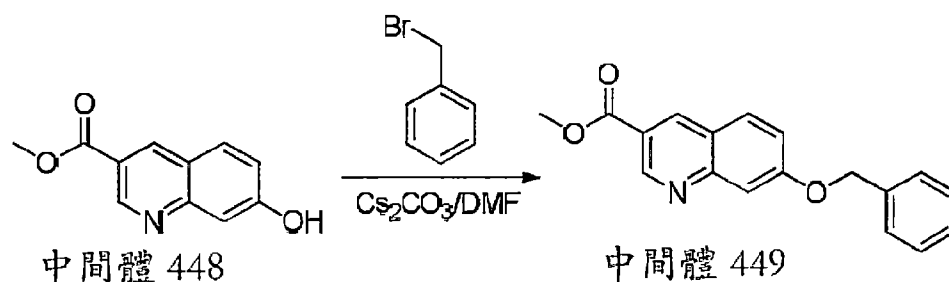
製備 中間體448



將**3-溴-7-羥基喹啉** (5 g, 22.3 mmol) 溶解在DMF (50 mL) 和 CH_3OH (50 mL) 的混合物中。添加[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈣(ii) (0.816 g, 1.12 mmol) 和 $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ (6.76 g, 66.9 mmol)。將該混合物在 140°C 在CO氣氛 (3 MPa) 下攪拌過夜。將該混合物在真空下蒸發。將該殘餘物藉由柱層析 (洗提: 石油醚/乙酸乙酯: 比例10/1至0/1) 進行純化。將該等產物級分進行收集並且將該溶劑蒸發以得到呈黃色固體狀的**中間體448** (2.5 g, 產率: 45.1%)。

步驟2

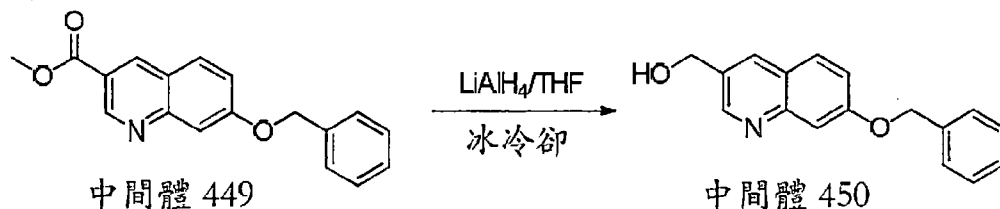
製備 中間體449



在冰冷卻下將 Cs_2CO_3 (15.76 g, 48.37 mmol) 添加至 **中間體448** (4 g, 16.1 mmol) 和苄基溴 (2.76 g, 16.1 mmol) 在DMF (50 mL) 中的混合物中。將該混合物在室溫攪拌12 h。將反應混合物過濾。將該濾液在真空下進行濃縮以給出呈棕色固體狀的粗產物。將該粗產物藉由矽膠層析 (洗提：石油醚/乙酸乙酯：比例20/1至5/1) 進行純化以給出呈黃色固體狀的**中間體449** (4.2 g, 產率：82%)。

步驟3

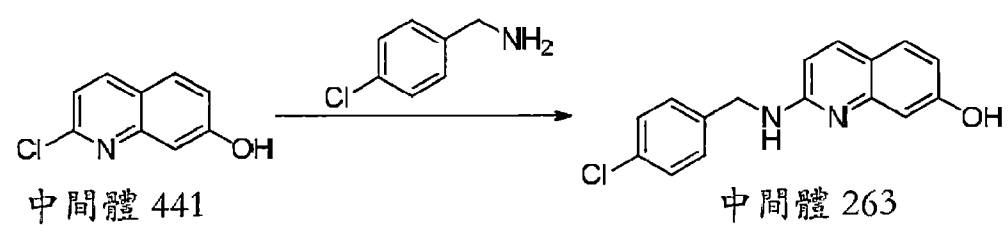
製備 中間體450



在 N_2 下在冰冷卻下將 LiAlH_4 (1.1 g, 28.3 mmol) 添加至 **中間體449** (3 g, 9.45 mmol) 在THF (60 mL) 中的混合物中。將混合物在室溫下攪拌2 h。將 H_2O (0.3 mL) 和NaOH (10%, 0.3mL) 水溶液添加至該混合物中。將該混合物進行過濾。將該濾液用 H_2O (20 mL) 處理並且用EtOAc (40 mL x 2) 萃取。將該有機層在真空下進行濃縮以給出呈固體狀的粗產物。將該產物藉由柱層析 (洗提：石油醚/EtOAc 1/2) 進行純化以給出呈固體狀的 **中間體450** (822 mg, 產率：32%)。

步驟4

製備 中間體451



將**中間體441**（1.2 g，6.68 mmol），4-氯苄基胺（2.84 g，20.0 mmol）以及DIEA（1.73 g，13.36 mmol）溶解在CH₃CN（25 mL）中。在120°C將該混合物藉由微波加熱1.5小時。將該混合物在減壓下進行濃縮以給出呈棕色油狀的粗產物。將該粗產物藉由矽膠層析（石油醚/乙酸乙酯：比例從20/1至3/1）進行純化以給出呈黃色固體狀的**中間體263**（1.2 g，35%產率）。

下面的中間體係藉由與製備中間體263所使用的類似的反應方案，使用合適的起始材料製備的（表35）。

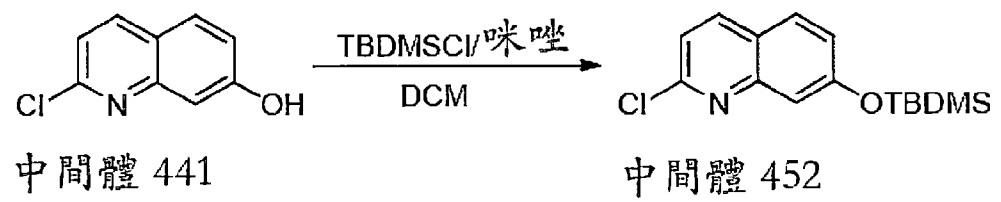
表35：

中間體	結構	起始材料
274		a) 中間體441 b) 環丙基甲胺

實例A66

步驟1

製備**中間體452**

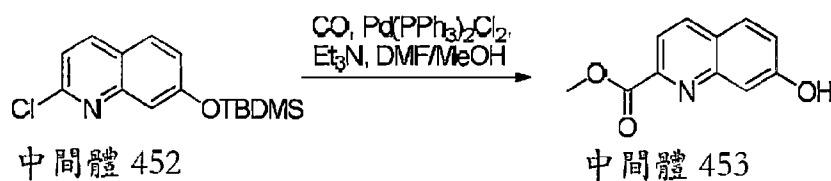


在0°C向**中間體441**（5 g，27.84 mmol）和咪唑（2.27 g，33.5 mmol）在CH₂Cl₂（100 mL）中的溶液裡添加TBDMSCl（5.04 g，33.4 mmol）。將該反應在室溫下攪拌4小時。添加水（100 ml）並且將該混合物用CH₂Cl₂（80 mL x 3）萃取。將該有機相用鹽水（50 mL）洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過

濾並且濃縮以給出粗產物。將該粗產物藉由柱層析經矽膠（石油醚/乙酸乙酯：比例10/1）進行純化。將該等所希望的級分進行濃縮以給出呈油狀的**中間體452**（8.0 g，98%產率）。

步驟2

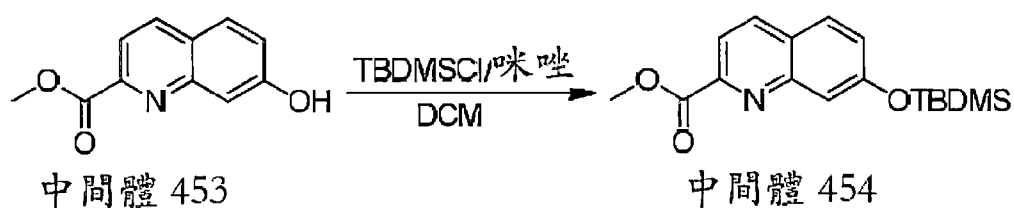
製備**中間體453**



在室溫在CO（50 psi）氣氛下，將**中間體452**（5 g，17.0 mmol），Pd(PPh₃)₂Cl₂（1.19 g，1.70 mmol）以及Et₃N（3.44 g，34.0 mmol）在DMF（10 mL）中的溶液與MeOH（60 mL）在高壓釜中攪拌。將該溶液加熱至80°C過夜。然後將該反應混合物過濾。將濾液濃縮以給出粗產物。將該粗產物藉由矽膠柱層析（石油醚/乙酸乙酯，從20/1至1/1）進行純化以得到呈淡黃色固體的**中間體453**（3.4 g，98%產率）。

步驟3

製備**中間體454**



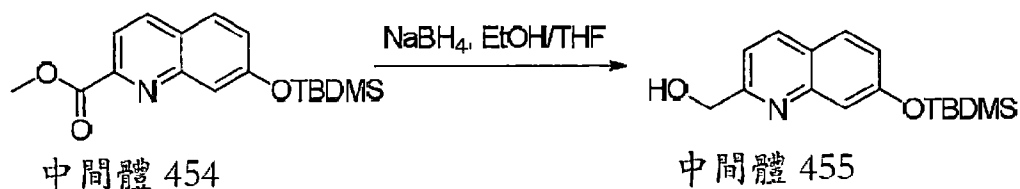
在0°C向**中間體453**（1.5 g，7.38 mmol）和咪唑（0.60 g，8.86 mmol）在CH₂Cl₂（80 mL）中的溶液裡添加TBDMSCl（1.34 g，8.86 mmol）。

將該反應在室溫下攪拌2小時。將該反應物傾倒入水中並且用乙酸乙酯（150 mL x 3）萃取並且將該有機相用鹽水（80 mL）洗滌。將該有機相經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且濃縮以給出粗產物。將該粗產物藉由柱層析經矽膠（石油醚/乙酸乙酯：比例5：1）進行純化。將該等所希望的級分進行

濃縮以給出呈白色油狀的**中間體454** (2.4 g, 97.5%產率)。

步驟4

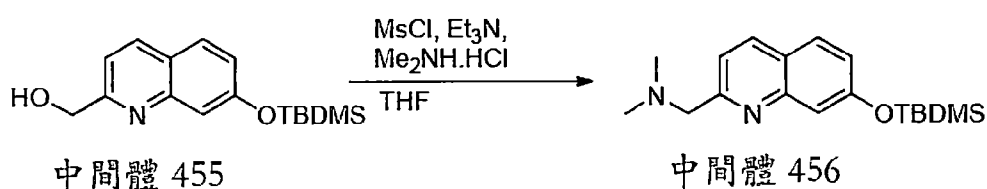
製備**中間體455**



在 N_2 下經5 min, 向 NaBH_4 (2.264 g, 59.85 mmol) 在冷卻至 0°C 的EtOH (20 mL) 中的溶液逐滴添加**中間體454** (1.9 g, 5.98 mmol) 在THF (20 mL) 中的溶液。讓該溶液回升至室溫並攪拌2小時。將飽和的 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) 和水 (50 mL) 添加至該反應物。將該混合物用EtOAc (80 mL x 3) 萃取。將該等合併的有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌, 用 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並且濃縮以給出粗產物**中間體455** (1.2 g, 66.5%產率)。

步驟5

製備**中間體456**



在 N_2 下向**中間體455** (1.2 g, 4.15 mmol) 和冷卻在THF (20 mL) 中的 Et_3N (1.26 g, 12.44 mmol) 的溶液裡滴加MsCl (569.9 mg, 4.98 mmol)。將該反應混合物在 0°C 在 N_2 下攪拌30分鐘。添加二甲胺鹽酸鹽 (1.69 g, 20.73 mmol, 5當量) 和 Et_3N (4.195 g, 10當量)。將該反應混合物在室溫攪拌2天。添加水 (40 mL) 並且將該混合物用乙酸乙酯 (50 x 3 mL) 萃取。將該等有機層合併, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並且濃縮以給出呈油狀的粗產物。將該粗產物藉由柱層析經矽膠 (石油醚/乙酸乙酯: 比例1/1) 進行純化。將該

等所希望的級分進行濃縮以給出呈油狀的**中間體456** (550 mg)。

步驟6

製備 **中間體212**

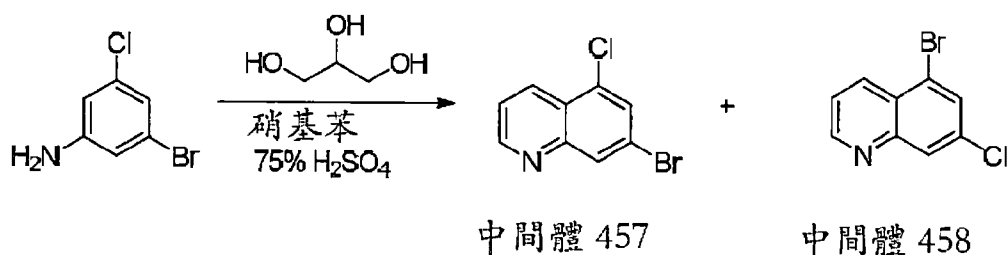


在室溫在 N_2 下向**中間體456** (500 mg, 1.58 mmol) 在THF (20 mL) 中的溶液裡滴加TBAF (1 M的THF溶液, 1.58 mL, 1.58 mmol)。將該反應混合物在室溫攪拌30分鐘。將該反應混合物倒入水 (40 ml) 中並且用EtOAc (50 x 3 ml) 萃取。將該等有機層合併, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並且蒸發以給出粗產物。將該粗產物藉由TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 比例5/1) 進行純化以給出呈淡黃色油狀的**中間體212** (80 mg, 22.5%產率)。

實例A67

步驟1

中間體457和**中間體458**的製備

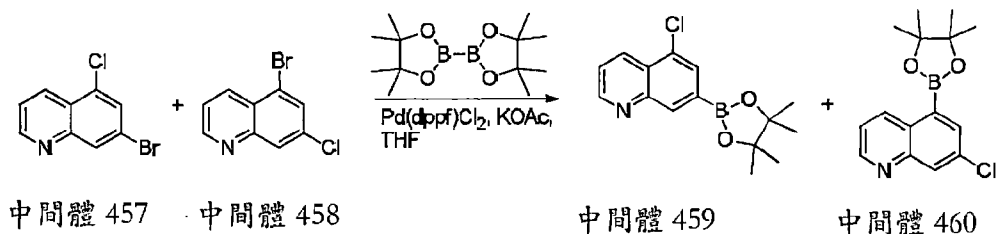


將3-氯-5-溴苯胺 (1 g, 4.84 mmol) 溶解在75% H_2SO_4 (10 mL) 中。然後添加甘油 (1.11 g, 12.1 mmol) 和硝基苯 (0.59 g, 4.84 mmol)。將該反應混合物在 150°C 在 N_2 下攪拌3小時。添加EtOAc (50 ml) 並且用在水中的30% NaOH溶液將該混合物調節pH至6-7。將該固體在矽藻土上過濾並且將該有機層分離並且蒸發。將該殘餘物藉由快速柱層析經矽膠 (梯度洗提: 石油醚/EtOAc從20/1至5/1) 進行純化。將該等所希望的級分進行收集並且

將溶劑蒸發以給出呈白色固體狀的**中間體457**和**中間體458**（750 mg）的混合物。

步驟2

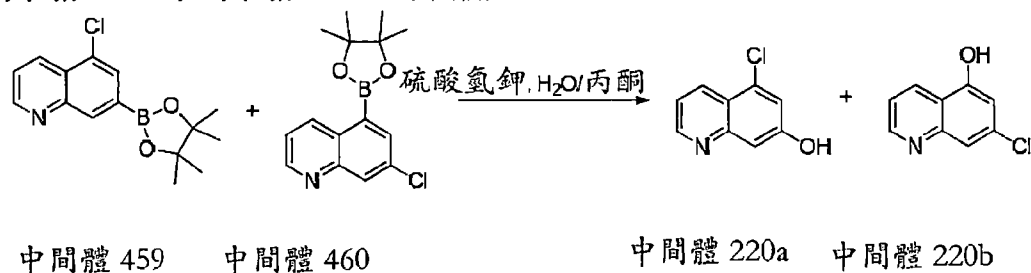
中間體459和**中間體460**的製備



將**中間體457**和**中間體458**（750 mg），聯硼酸酉品酯（942.5 mg，3.7 mmol），Pd(dppf)Cl₂（113.1 mg，0.155 mmol）以及KOAc（910.6 mg，9.28 mmol）在THF（20 mL）中的混合物在60°C在N₂下攪拌2小時。添加水（30 ml）並且用EtOAc（30 mL x 3）萃取。將該等有機層合併，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且濃縮以給出呈黃色油狀的**中間體459**和**中間體460**（1.0 g）的混合物。

步驟3

中間體220a和**中間體220b**的製備

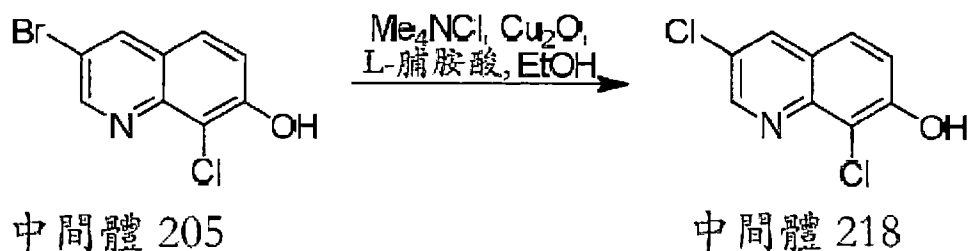


在0°C在N₂下向**中間體459**和**中間體460**（1 g）在丙酮（10 mL）中的混合物中逐滴添加在H₂O（10 mL）中的硫酸氫鉀（1.25 g，2.03 mmol）溶液。將該反應混合物在0°C攪拌1小時。添加水（20 ml）並且將該混合物用EtOAc（3 x 30 ml）萃取。將該有機層合併，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且濃縮。將該殘餘物在EtOAc/石油醚（1/10）中進行研磨。過濾出該沈澱物並且乾燥

以給出呈黃色固體狀的**中間體220a**和**中間體220b** (150 mg) 的混合物。

實例A68

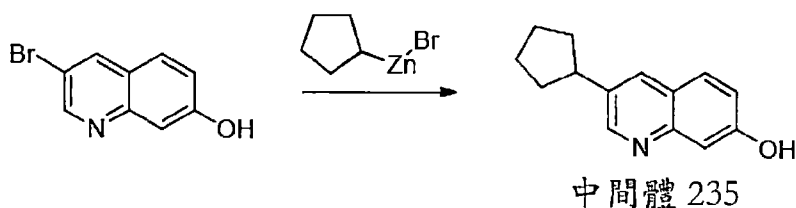
製備**中間體218**



在110°C使用單模微波將**中間體205** (400 mg, 1.55 mmol), Me_4NCl (1.36 g, 12.4 mmol), Cu_2O (88.5 mg, 0.62 mmol) 以及L-脯胺酸 (142.5 mg, 1.24 mmol) 在EtOH (10 mL) 中的混合物攪拌120 min。將該反應混合物進行濃縮並且藉由柱層析 (洗提: 石油醚/乙酸乙酯: 比例1/0至1/1) 進行純化。將該等產物級分進行收集並且將溶劑蒸發以得到呈黃色固體狀的**中間體218** (350 mg, 97%)。

實例A69

製備**中間體235**

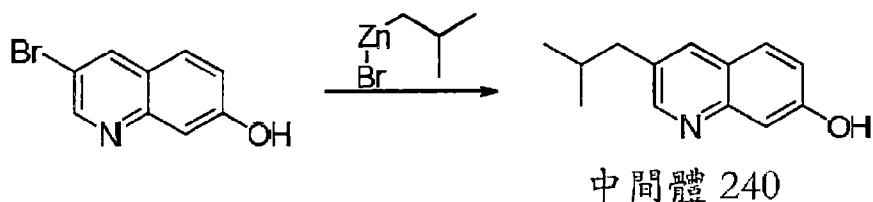


將該反應進行兩次。

在 N_2 氣氛下向3-溴-7-羟基喹啉 (500 mg, 2.23 mmol) 在THF (10 mL) 中的溶液中添加環戊基溴化鋅(II) (0.5 M溶液, 7.14 mL, 3.57 mmol), 雙(三-三級-丁基膦)鈀(0) (114.0 mg, 0.223 mmol) 以及*t*-BuOK (250.4 mg, 2.23 mmol)。將該反應混合物在微波中加熱至100°C持續45 min。將該反應混合物冷卻至室溫, 過濾並且在減壓下濃縮以給出呈黃色油狀的粗產

物。將這兩種粗產物合併並且在矽膠柱上(石油醚/乙酸乙酯比例: 5/1至1/1)進行純化以得到呈黃色固體狀的**中間體235** (300 mg)。

製備**中間體240**



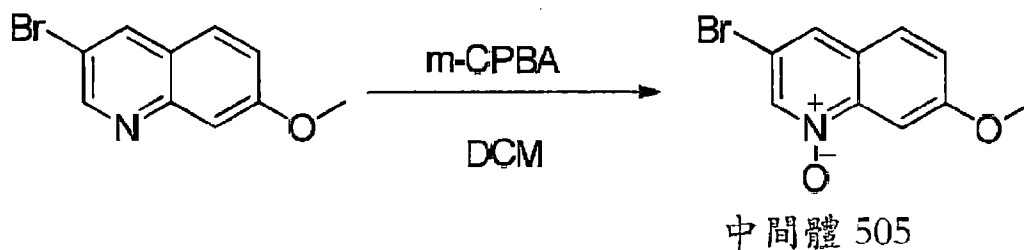
將該反應進行兩次。

在 N_2 氣氛下向**3-溴-7-羥基喹啉** (700 mg, 3.12 mmol) 在THF (10 mL) 中的溶液裡添加異丁基溴化鋅(II) (0.5 M溶液, 9.37 mL, 4.69 mmol), 雙(三-三級-丁基膦)鈹(0) (319.3 mg, 0.625 mmol) 以及 *t*-BuOK (350.58 mg, 3.12 mmol)。將該反應混合物在微波中在100°C加熱45 min。將該反應混合物冷卻至室溫, 過濾並且在減壓下濃縮以給出該粗產物。將這兩種粗產物合併並且在矽膠柱上(石油醚/乙酸乙酯: 比例3/1至1/1)進行純化以得到呈黃色固體狀的**中間體240** (410 mg)。

實例A98

步驟1:

製備**中間體505**

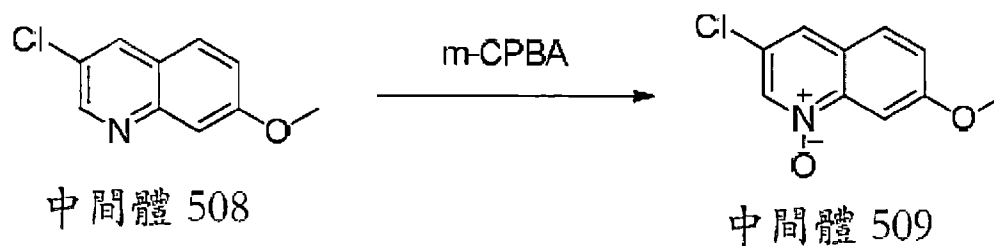


將**3-溴-7-甲氧基喹啉** (5 g, 21 mmol) 溶解在二氯甲烷 (50 mL) 中。然後在0°C將3-氯過氧苯甲酸 (5.116 g, 25.2 mmol) 添加至在該等級分中的該混合物中。將所得混合物在室溫攪拌過夜。將該混合物倒入飽和的 Na_2SO_3 水溶液 (30 ml) 中。將該混合物用二氯甲烷 (50 mL x 2) 萃取。然

mL x 3) 洗滌。將該等乙酸乙酯級分合併，用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發。將該殘餘物藉由快速層析（梯度洗提： EtOAc /石油醚從1/20至1/5）進行純化以得到呈白色固體狀的**中間體508**（2 g，22%產率）。

步驟2：

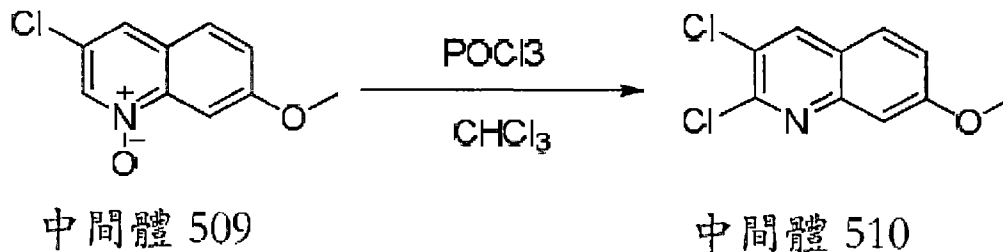
中間體509的製備



將**中間體508**（2 g，10.3 mmol）溶解在二氯甲烷（40 mL）中。然後在 0°C 將3-氯過氧苯甲酸（3.565 g，20.65 mmol）添加至在該等級分中的該混合物中。將所得混合物在室溫攪拌過夜。將該混合物倒入飽和的 Na_2SO_3 水溶液（30 mL）中。將該混合物用二氯甲烷（50 mL x 2）萃取。然後將該有機相用飽和的 NaHCO_3 水溶液（50 mL）和鹽水（50 mL）洗滌。將該有機層經無水 Na_2SO_4 進行乾燥。將沈澱的白色固體過濾以得到**中間體509**（2 g，83%產率）。

步驟3：

中間體510的製備

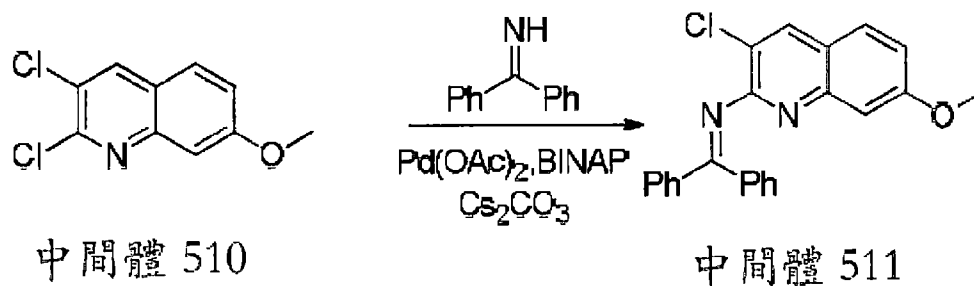


將**中間體509**（2.4 g，18.25 mmol）溶解在氯仿（50 mL）中。然後添加氫氧化磷（10.5 g，68.69 mmol）並且將該反應混合物在 80°C 回流2小時。將該反應混合物緩慢倒入水中。然後將飽和的 NaHCO_3 水溶液添加至該混合

物中以改變該pH至約7。將該反應混合物用二氯甲烷（200mL x 2）萃取並且將該有機層經無水 Na_2SO_4 進行乾燥。將該有機相進行濃縮以得到呈白色固體狀的**中間體510**（2.5 g，93%產率）。

步驟4：

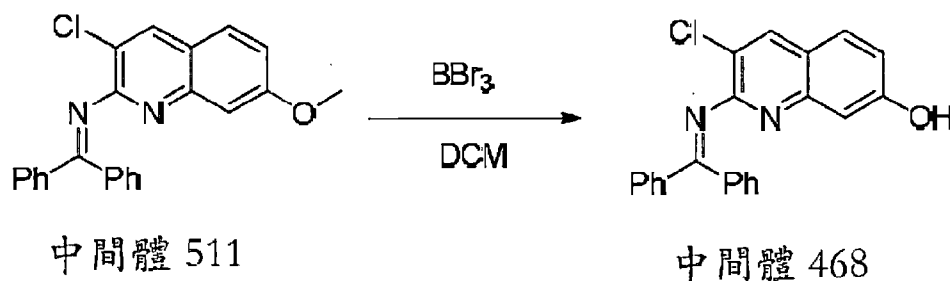
中間體511的製備



將**中間體510**（2.2 g，9.64 mmol），二苯甲酮亞胺（1.78 g，9.83 mmol）， $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （0.21 g，0.96 mmol），BINAP（0.6 g，0.96 mmol）， Cs_2CO_3 （6.28 g，19.29 mmol）以及甲苯（50 mL）的混合物在 110°C 在 N_2 下加熱48小時。將該催化劑過濾並且將該溶劑蒸發。將該殘餘物藉由快速柱層析經矽膠（梯度洗提：EtOAc/石油醚從1/15至1/1）進行純化。將該等產物級分進行收集並且將該溶劑蒸發以得到呈油狀的**中間體511**（2 g，54%產率）。

步驟5：

製備**中間體468**

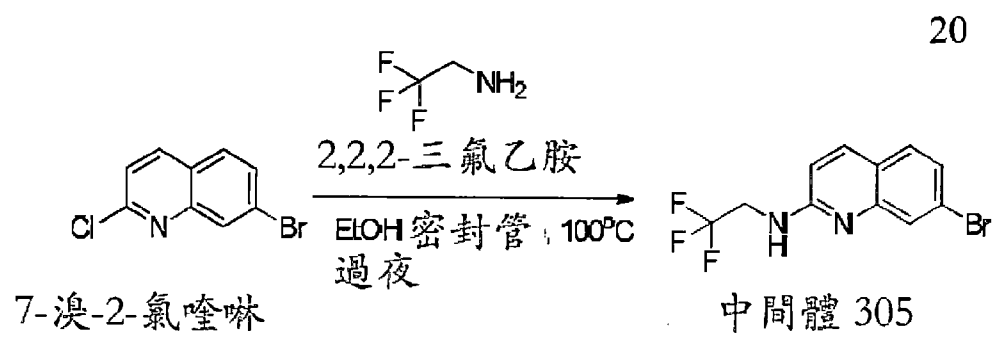


將**中間體511**（2 g，5.2 mmol）溶解在 CH_2Cl_2 （100 ml）中。然後將該透明黃色反應物冷卻至 0°C 並且添加 BBr_3 （20 g，79.84 mmol）。在室溫下

將反應混合物攪拌14小時。將該反應混合物用飽和的碳酸氫鈉溶液調節至 pH 7並且用EtOAc(3 × 300 mL)萃取。將該等合併的有機層分離，用Na₂SO₄乾燥，並且將該溶劑蒸發以得到呈白色固體狀的**中間體468**(2 g，69.5%產率)。

實例A70

製備**中間體305**



將**7-溴-2-氯喹啉**(2.45 g, 10.1 mmol)和**2,2,2-三氟乙胺**(5.0 g, 50.5 mol)在EtOH(60 mL)中的混合物在密封管中在120°C攪拌過夜。將該反應混合物用NaCl(80 mL)水溶液處理並且用EtOAc(80mL x 2)萃取。將該等有機層合併並且在真空下進行濃縮以給出粗產物。將該粗產物藉由矽膠層析(乙酸乙酯/石油醚0/1至3/7)進行純化以給出呈白色固體狀的**中間體305**(2.5 g，62.5%產率)。

下面的**中間體**係藉由與製備**中間體305**所使用的類似的反應方案，使用合適的起始材料製備的(表36)。

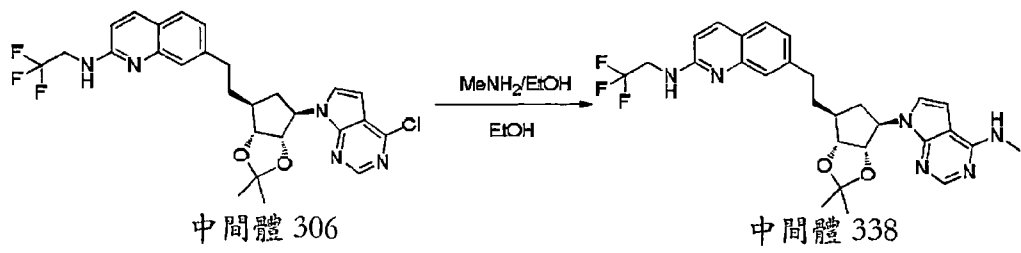
表36：

中間體	結構	起始材料
244		7-溴-2-氯喹啉 (4-氯苯基)甲胺
263		2-氯-7-羥基喹啉 (4-氯苯基)甲胺

中間體	結構	起始材料
274		2-氯-7-羟基喹啉 环丙基甲胺
299		丙-2-胺 7-溴-2-氯喹啉
308		7-溴-2-氯喹啉 环丙胺
320		7-溴-2-氯喹啉 环丁基胺
302		7-溴-2-氯喹啉 三級-丁胺
290		7-溴-2-氯喹啉 环戊胺
293		中間體181 环丙基甲胺
296		中間體175 环丙基甲胺
311		中間體175 环丙胺
317		中間體400 环丙基甲胺

實例A71

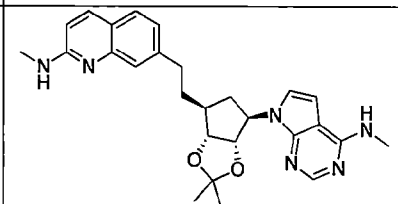
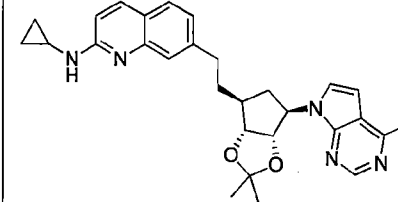
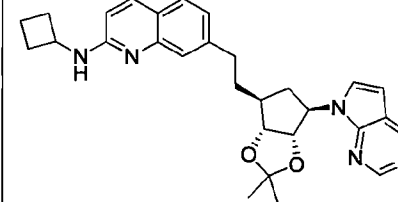
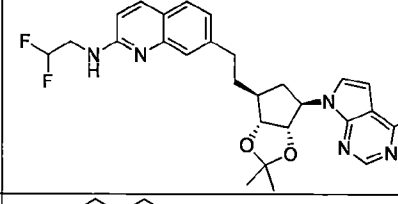
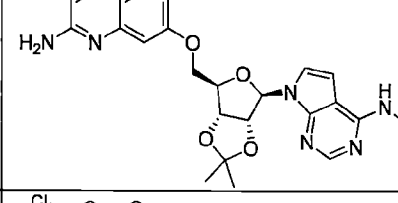
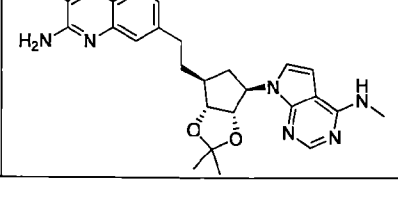
製備 中間體338

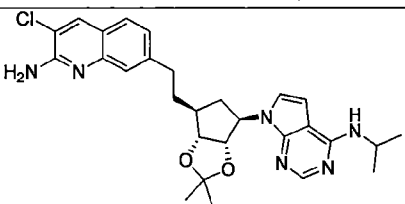
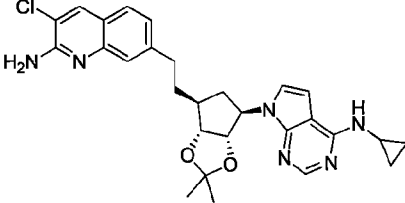
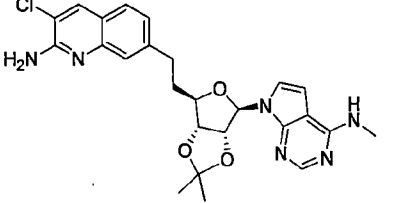
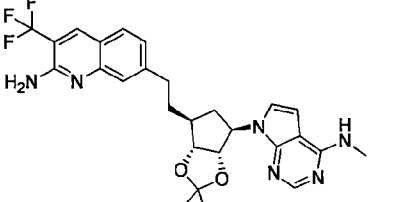
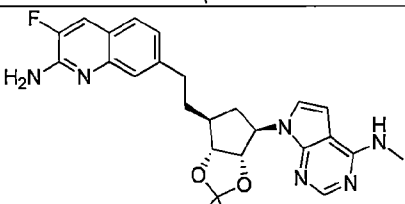
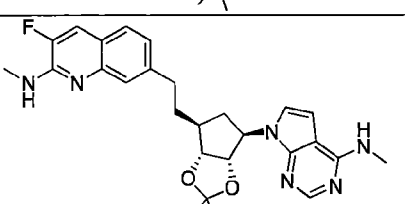
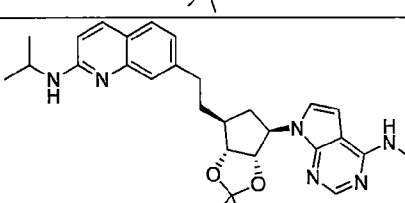
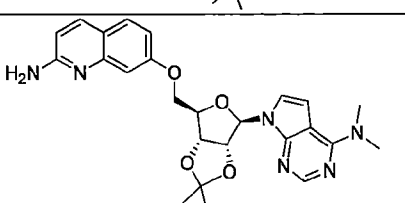


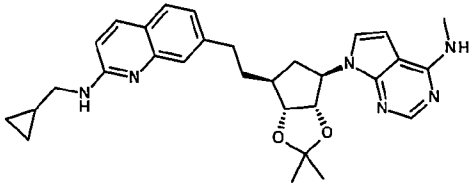
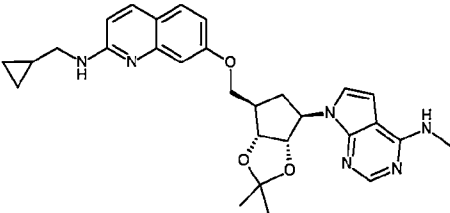
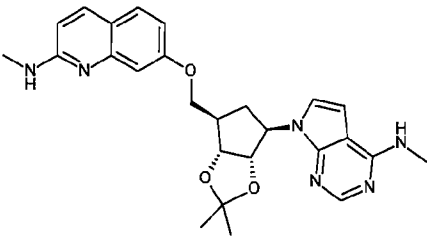
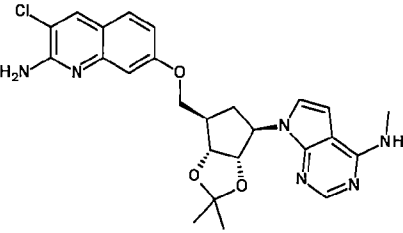
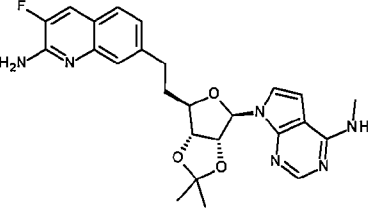
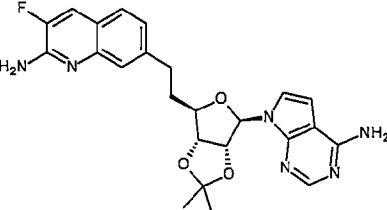
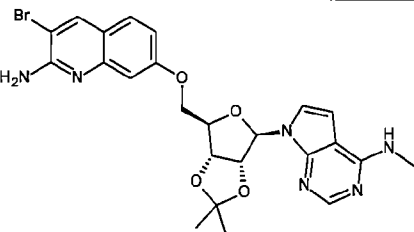
在120°C將 **中間體306** (520 mg , 0.95 mmol) 和CH₃NH₂/EtOH (15 mL) 在EtOH (15 mL) 中的混合物在密封管中攪拌過夜。將該反應物進行濃縮以給出 **中間體338** (590 mg) ，將其用於下一步驟而無需進一步純化。

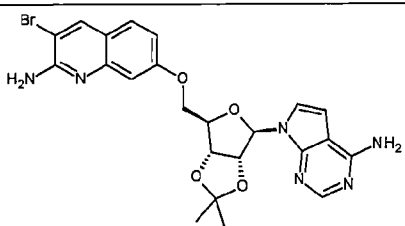
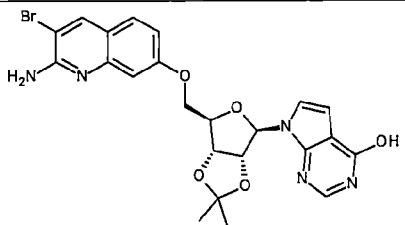
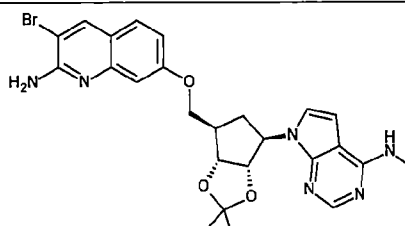
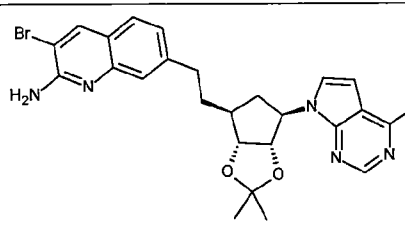
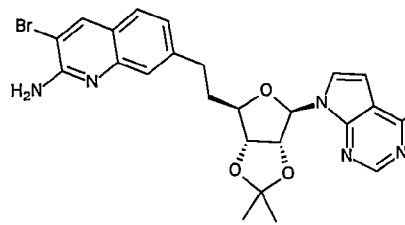
下面的中間體係藉由與製備 **中間體338**所使用的類似的反應方案，使用適當的起始材料製備的（表37）。

表37：

中間體	結構	起始材料
339		中間體248 甲胺
340		中間體309 甲胺
341		中間體321 甲胺
342		中間體162 甲胺
343		中間體262 甲胺
344		中間體183 甲胺

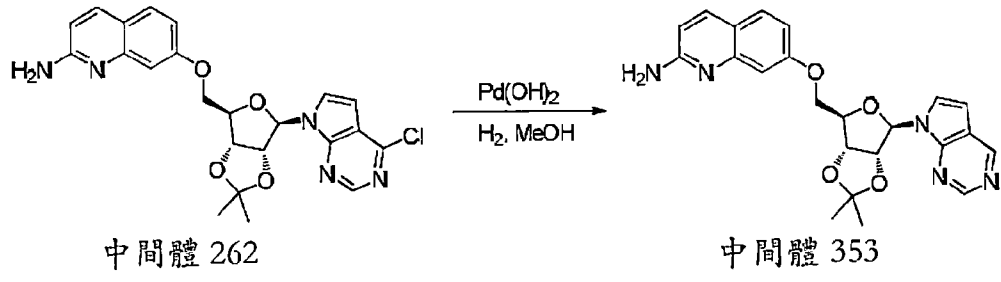
中間體	結構	起始材料
345		中間體183 異丙胺
346		中間體183 環丙胺
347		中間體327 甲胺
348		中間體315 甲胺
349		中間體330 甲胺
350		中間體324 甲胺
351		中間體300 甲胺
352		中間體262 二甲胺

中間體	結構	起始材料
405		中間體159 甲胺
465		中間體463 甲胺
467		中間體466 甲胺
470		中間體469 甲胺
474		中間體473 甲胺
476		中間體473 NH ₄ OH
479		中間體478 甲胺

中間體	結構	起始材料
480		中間體478 NH ₄ OH
481		中間體478 NH ₄ OH
486		中間體484 甲胺
489		中間體488 NH ₄ OH
492		中間體491 甲胺

實例 A72

製備 中間體353



將中間體262 (310 mg, 0.61 mmol) 在MeOH (5 mL) 中的混合物在

室溫（ H_2 ，大氣壓）使用Pd(OH)₂（20 mg）作催化劑氫化過週末。吸收 H_2 （1當量）後，將該混合物過濾並且將該濾液蒸發以給出**中間體353**（260 mg，81.3%產率），將其用於下一步驟而無需進一步純化。

下面的中間體係藉由與製備中間體353所使用的類似的反應方案，使用合適的起始材料製備的（表38）。

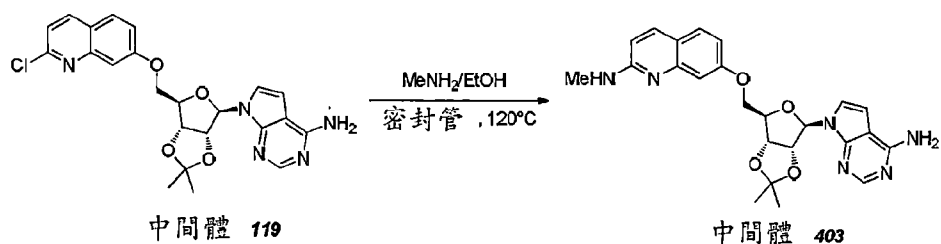
表38：

中間體	結構	起始材料
354		中間體248
355		中間體268
356		中間體159
357		中間體266
358		中間體272

中間體	結構	起始材料
359		中間體259
360		中間體275
361		中間體254
362		中間體254
401		中間體264
402		中間體270

實例A73

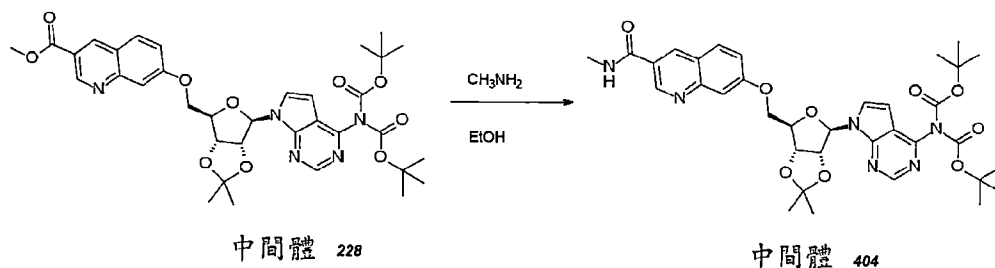
製備 中間體403



在120°C將**中間體119** (600 mg, 0.82 mmol) 和 $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{EtOH}$ (25 mL) 在EtOH (25 mL) 中的混合物在密封管中攪拌過夜。將該反應混合物進行濃縮以給出**中間體403** (600 mg)，將其用於下一反應而無需進一步純化。

實例A74

製備**中間體404**

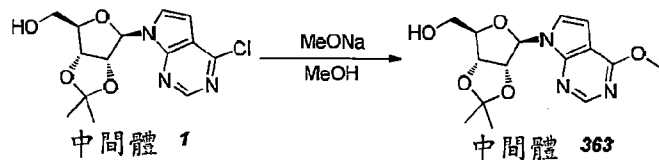


在120°C將**中間體228** (350 mg, 0.5 mmol) 和甲胺 (15 ml, 2 M) 在微波中攪拌1.5小時。將該混合物在真空下進行濃縮以給出呈黃色固體的**中間體404**。該粗產物不經純化直接用於下一步驟。

實例A75

步驟1

製備**中間體363**

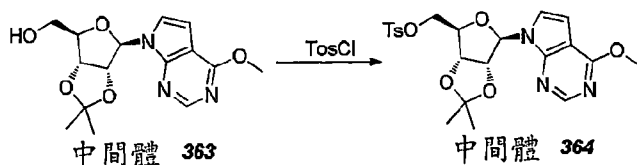


將**中間體1** (250 mg, 0.77 mmol) 和 MeONa (331.5 mg, 6.14 mmol) 在MeOH中的混合物在室溫攪拌1 h。將該混合物用水 (20 mL) 稀釋，並且用 CH_2Cl_2 (50 mL x 3) 萃取。將該有機相用鹽水 (10 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且濃縮以給出不經進一步純化而直接用於接下來的反應步驟

中的**中間體363** (250 mg, 96% 產率)。

步驟2

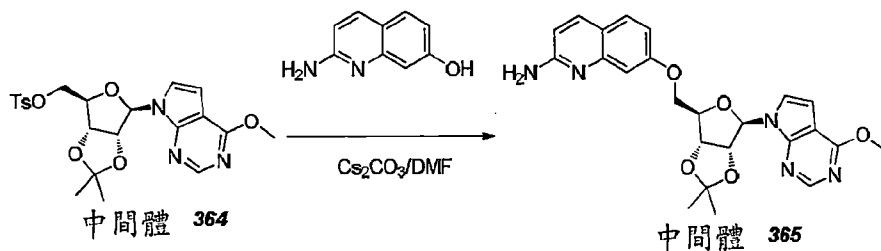
製備**中間體364**



在冰冷卻下將**TosCl** (0.415 g, 2.18 mmol) 滴加至**中間體363** (0.35 g, 1.1 mmol), **三乙胺** (0.455 mL, 3.27 mmol) 以及**4-二甲胺基吡啶** (67 mg, 0.545 mmol) 在二氯甲烷 (5 mL) 中的混合物中。將該混合物在室溫攪拌3 h。將該混合物用水 (10 mL) 淬滅並且用 CH_2Cl_2 (30 mL x 3) 萃取。將該有機相用鹽水 (10 mL) 洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥並且濃縮。然後將殘餘物藉由柱層析 (洗提: 石油醚/乙酸乙酯比例1/0至3/1) 進行純化。將該等產物級分進行收集並且將該溶劑蒸發以得到呈油狀的**中間體364** (446 mg, 86% 產率)。

步驟3

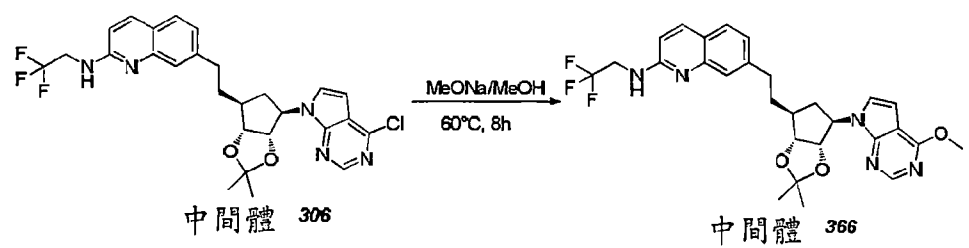
製備**中間體365**



將**中間體364** (446 mg, 0.94 mmol), **2-胺基-7-羥基喹啉** (167 mg, 1.04 mmol) 以及 Cs_2CO_3 (1.02g, 3.13 mmol) 在DMF (5 mL) 中的混合物在室溫攪拌過夜。將該混合物過濾, 並且將該溶劑蒸發。將該殘餘物藉由柱層析 (洗提: 乙酸乙酯) 進行純化。將該等產物級分進行收集並且將該溶劑蒸發以得到呈固體狀的**中間體365** (257.3 mg, 53.3%產率)。

實例A76

製備 中間體366



將**中間體306**（400 mg，0.73 mmol）和**MeONa**（158.2 mg，2.93 mmol）在MeOH（10 mL）中的混合物在60°C攪拌10 h。將該混合物用水（20 mL）稀釋，用CH₂Cl₂（50 mL x 3）萃取。將該有機相用鹽水（10 mL）洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且濃縮以給**中間體366**，將其用於下一步驟而無需進一步純化。

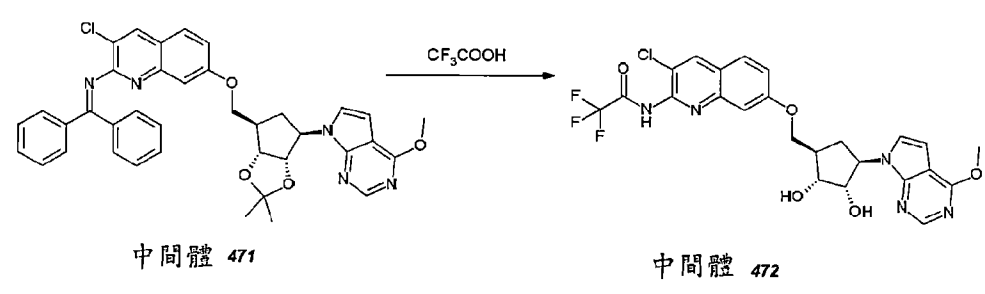
下面的中間體係藉由與製備**中間體366**所使用的類似的反應方案，使用適當的起始材料製備的（表39）。

表39：

中間體	結構	起始材料
367		中間體248
368		中間體309
369		中間體162
366		中間體306

中間體	結構	起始材料
371		中間體183
372		中間體327
373		中間體315
374		中間體330
375		中間體159
471		中間體469
475		中間體473

實例A76
製備 中間體472



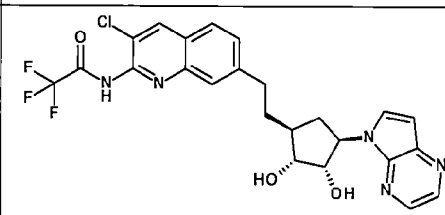
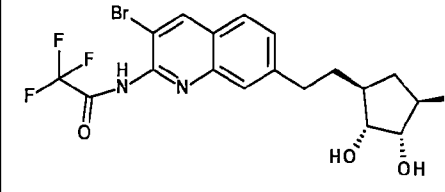
將**中間體471**（900 mg，1.36 mmol）溶解在TFA（3 ml）中。

將該反應混合物在50°C下攪拌7小時。

將該溶劑蒸發以給出所希望的呈油狀的**中間體472**。

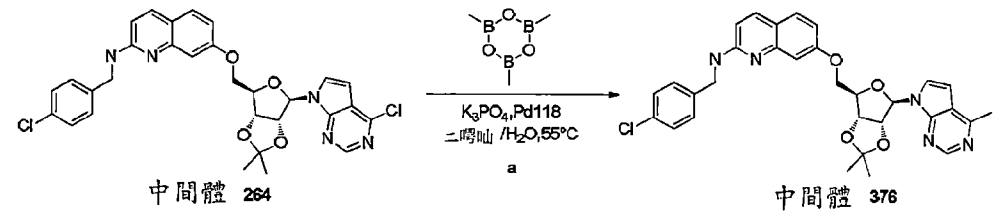
下面的中間體係藉由與製備**中間體472**所使用的類似的反應方案，使用適當的起始材料製備的（表49）。

表49：

中間體	結構	起始材料
527		中間體526
535		中間體534

實例A77

製備**中間體376**

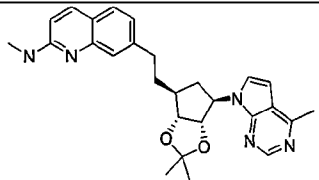
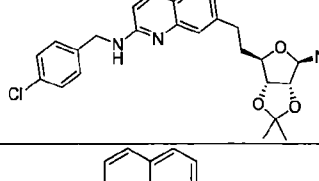
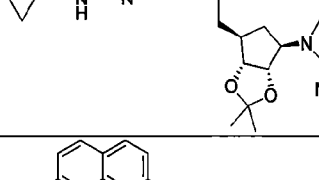
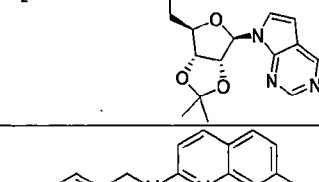
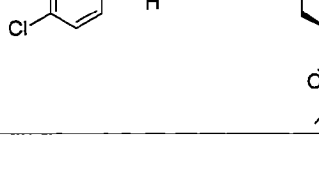


向**中間體264**（330 mg，0.44 mmol）和C₉H₃B₃O₃（164 mg，1.3 mmol）在二噁咭/H₂O（6 ml，二噁咭/H₂O比例5/1）中添加K₃PO₄（277 mg，1.3 mmol）和1,1'-雙(二-三級-丁基膦基)二茂鐵二氯化鈾（28.3 mg，0.04 mmol）。將

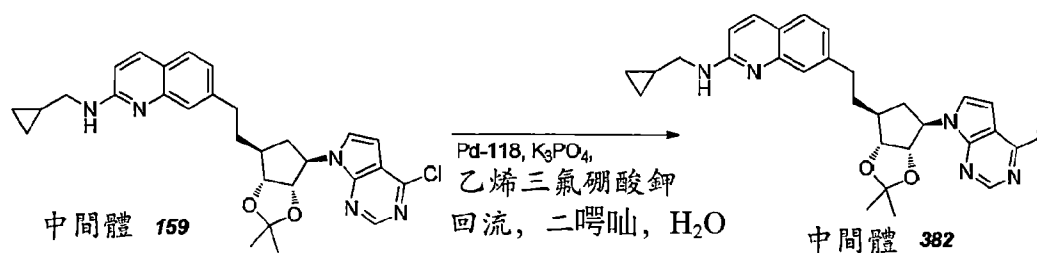
混合物在80°C下攪拌過夜。將該混合物用水（30 mL）處理並且用乙酸乙酯（40 mL x 3）萃取，乾燥（Na₂SO₄），過濾並且在真空下濃縮以給出呈棕色油狀的粗產物。將該粗產物藉由快速柱層析（梯度洗提：石油醚:乙酸乙酯從20/1至3/1）以給出呈黃色油狀的**中間體376**（170 mg，69%產率）。

下面的中間體係藉由與製備 **中間體376**所使用的類似的反應方案，使用合適的起始材料製備的（表40）。

表40：

中間體	結構	起始材料
377		中間體248
378		中間體268
379		中間體159
380		中間體266
381		中間體245

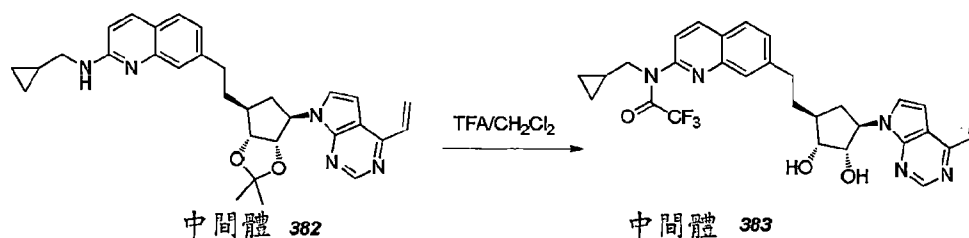
實例A78
步驟1
製備 **中間體382**



在室溫向**中間體159** (0.85 g, 1.28 mmol) 在二噁咻 (20 ml) 和 H_2O (5 ml) 中的溶液裡添加乙烯三氟硼酸鉀 (223 mg, 1.67 mmol) 和磷酸三鉀 (544 mg, 2.57 mmol)。將1,1'-雙(二-三級-丁基膦基)二茂鐵二氯化鈮 (42 mg, 0.064 mmol) 在氮氣氣氛下添加至上述溶液裡。將該反應混合物在 80°C 在氮氣氣氛下攪拌過夜。將該混合物用乙酸乙酯 (20 ml x 2) 萃取，將該等有機層合併並且在真空下進行濃縮。將該殘餘物藉由層析柱 (梯度洗提：乙酸乙酯/石油醚從1/10至1/1) 進行純化。將該等所希望的級分進行收集並且進行濃縮以給出呈油狀的產物**中間體382** (400 mg, 產率：60%)。

步驟2

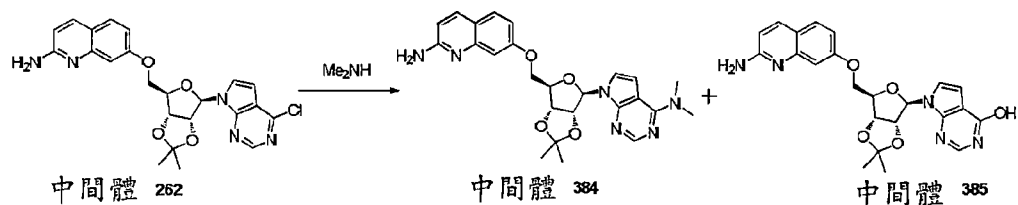
製備**中間體383**



將三氟乙酸 (0.5 ml) 添加至**中間體382** (400 mg, 0.78 mmol) 在 CH_2Cl_2 (10 ml) 中的溶液裡。將該混合物在室溫攪拌3 h。將該混合物在真空下蒸發以給出**中間體383** (300 mg; 產率：48%)。

實例A79

製備**中間體384**和**385**

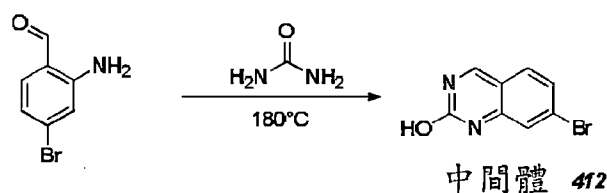


將 Me_2NH (20 mL) 添加至 **中間體262** (200 mg, 0.43mmol) 在二噁咄 (20 mL) 中的混合物中並且在密封管中在 110°C 攪拌過夜。將該反應混合物進行濃縮以給出呈固體狀的 **中間體384**和 **中間體385** (210 mg) 的混合物。

實例A80

步驟1

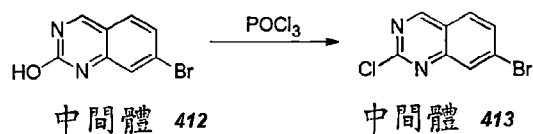
製備 **中間體412**



在油浴中將2-氨基-4-溴-苯甲醛 (13 g, 65 mmol) 和尿素 (54.6 g, 910 mmol) 加熱至 180°C 2小時。然後將該反應物冷卻至室溫並且添加 H_2O (500 mL)。將該反應混合物在室溫攪拌1小時。將該固體藉由過濾進行收集以得到呈白色固體狀的 **中間體412** (16 g, 93% 產率)。

步驟2

製備 **中間體413**

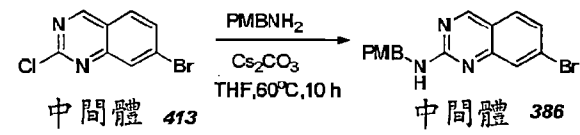


在 N_2 下在油浴中將 **中間體412** (16 g, 71 mmol) 和 POCl_3 (280 g, 1.84 mol) 加熱至 110°C 持續3小時。然後將該反應物冷卻至室溫並且倒入冰/水 (4000 g) 中。將該反應混合物在室溫攪拌1小時並且用乙酸乙酯 (2000 mL x 2) 萃取。將該有機層用鹽水洗滌並且經無水 Na_2SO_4 進行乾燥。將該溶劑

在真空下進行蒸發以給出粗產物。將該粗產物藉由層析（乙酸乙酯/石油醚 0/1至1/5）進行純化以得到呈白色固體狀的**中間體413**（10g，53% 產率）。

步驟3

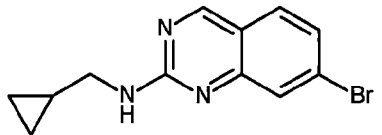
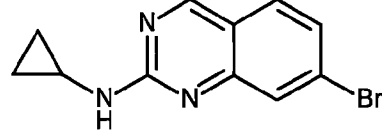
製備 **中間體386**



在室溫將**中間體413**（4 g，16.5 mmol），4-甲氧苄胺（3.4 g，24.6 mmol）以及碳酸鉯（15 g，49.3 mmol）在THF（100 mL）中的混合物攪拌12小時。將該反應混合物過濾並且將該濾液在真空下蒸發以給出粗產物。將該粗產物藉由層析（乙酸乙酯/石油醚0/1至1/10）進行純化以得到呈油狀的**中間體386**（2.3 g，29%產率）。

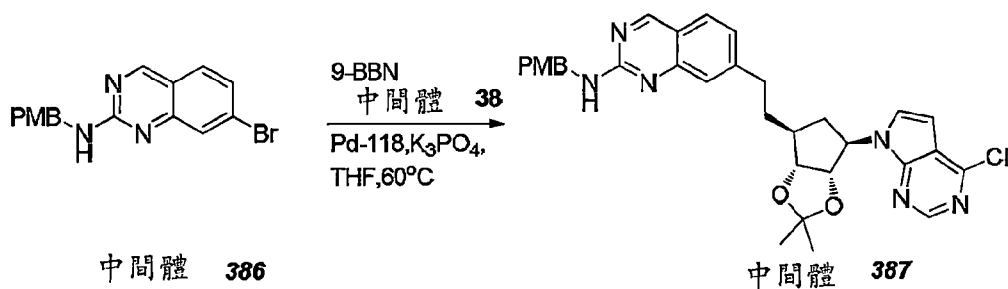
下面的中間體係藉由與製備**中間體386**所使用的類似的反應方案，使用適當的起始材料製備的（表42）。

表42：

中間體	結構	起始材料
276		中間體413 環丙基甲胺
287		中間體413 環丙胺

步驟4

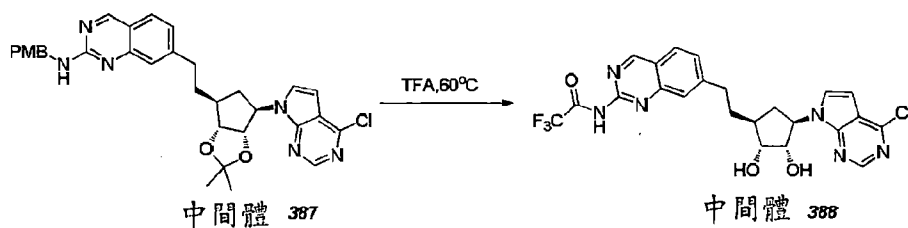
製備 **中間體387**



將在9-BBN (0.5 M, 在THF中, 56.3 mL, 47.5 mmol) 中的**中間體38** (1.5 g, 4.69 mmol) 在N₂下回流1 h。將該混合物冷卻至室溫, 然後添加在H₂O (5 mL) 中的K₃PO₄ (2.98 g, 14.1 mmol), 隨後添加THF (40 mL), **中間體386** (2.1 g, ≈6.1 mmol) 以及Pd-118 (61.1 mg, 0.094 mmol)。將所得混合物回流過夜。將該混合物用H₂O (50 mL) 稀釋, 用乙酸乙酯 (150 mL) 萃取, 將該有機相經Na₂SO₄進行乾燥, 然後過濾並且在真空下濃縮以給出粗產物。將該粗產物藉由層析 (乙酸乙酯/石油醚0/1至1/10) 進行純化以給出呈黃色油狀的**中間體387** (1.3 g, 產率: 47%)。

步驟5

製備**中間體388**

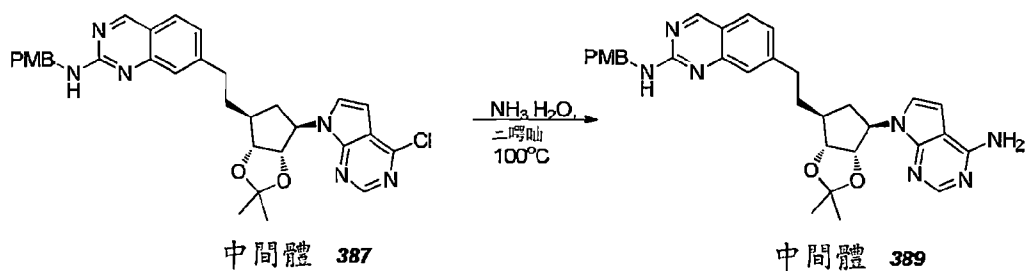


將**中間體387** (500 mg, 0.85 mmol) 溶解在TFA (10 mL) 中並且在60°C 攪拌1小時。將該混合物進行濃縮以得到呈固體的粗**中間體388** (1 g)。

實例A81

步驟1

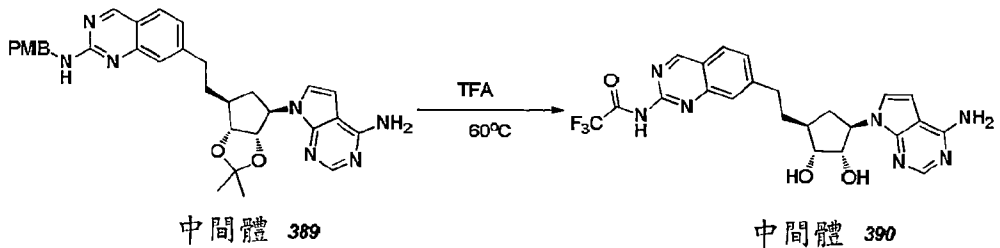
製備**中間體389**



將**中間體387** (450 mg, 0.77 mmol) 和 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 mL) 在二噁咻 (10 mL) 中的混合物在密封管中加熱至 80°C 持續24小時。將該反應混合物用乙酸乙酯 (50 ml x 3) 萃取。將該等有機層分離，用 Na_2SO_4 乾燥並且將該溶劑蒸發以得到呈油狀的**中間體389** (290 mg, 66.6% 產率)。

步驟2

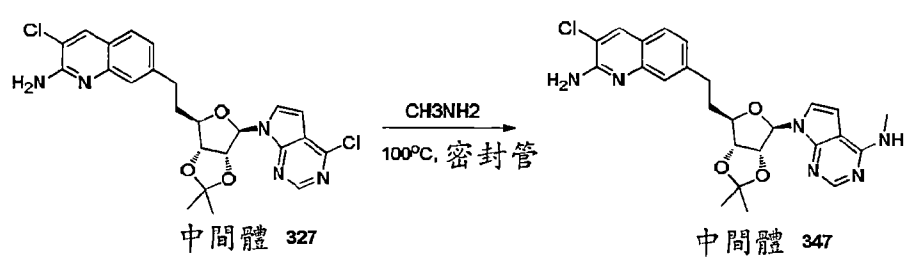
製備**中間體390**



將**中間體389** (290 mg, 0.51 mmol) 溶解在TFA (10 mL) 中並且在 60°C 攪拌1小時。將該混合物進行濃縮以得到呈油狀的粗**中間體390** (300 mg)。

實例A82

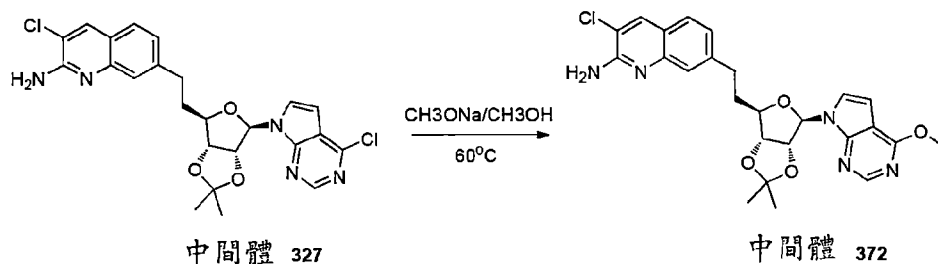
中間體347的製備



將**中間體327** (1100 mg, 2.20 mmol) 在甲胺/乙醇 (30 ml, 40%) 中的混合物在密封管中在 80°C 加熱24 h。將該有機相進行濃縮以得到**中間體347** (1.2 g, 99%產率)。

實例A83

製備 中間體372

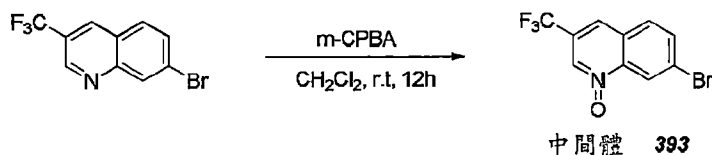


將**中間體327** (550 mg, 1.1 mmol), 甲醇鈉 (356.3 mg, 6.60 mmol) 在甲醇 (10 ml) 中的混合物在60°C回流12 h。將該反應混合物在真空下進行蒸發。添加水 (10 ml) 並且將該混合物用乙酸乙酯 (10mL x 2) 萃取, 將該等有機層合併並且在真空下進行蒸發以得到呈油狀的**中間體372** (510 mg, 75%產率)。

實例A84

步驟1

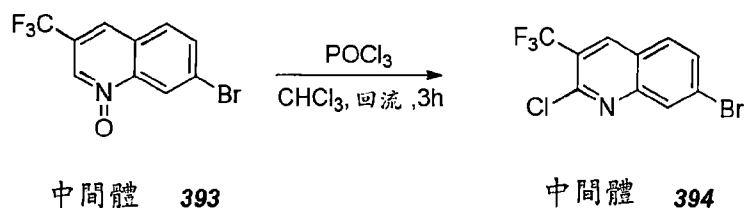
製備 中間體393



將7-溴-3-(三氟甲基)喹啉) (1.0 g, 3.62 mmol) 溶解在DCM (30 mL) 中, 將m-CPBA (1.25 g, 7.25 mmol) 分批添加至該混合物。將所得混合物在室溫下攪拌過夜。將該反應混合物倒入飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50.0 mL) 和1N NaOH (50 mL) 水溶液的混合物中。將該混合物用DCM (200 mL x 2) 萃取, 並且將該等合併的有機相用鹽水 (100 mL) 洗滌, 經無水 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並且濃縮以得到呈棕色固體狀的產物**中間體393** (1.0 g, 80%產率), 將其用於下一步驟而無需進一步純化。

步驟2

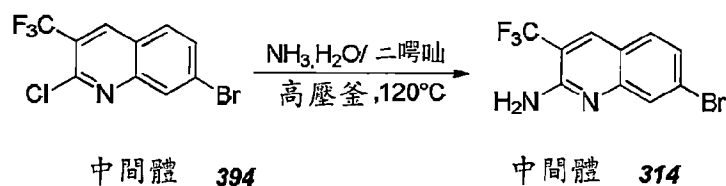
製備 中間體394



將**中間體393** (200 mg, 0.685 mmol) 吸收於於CHCl₃ (10 mL) 中。在室溫添加POCl₃ (1.0 mL)。將該反應混合物在80°C攪拌12小時。將該溶劑在減壓下去除，將該殘餘物用乙酸乙酯 (50 mL) 和飽和的Na₃CO₃ (50 mL) 研製，將該有機層分離，將該有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌並且經無水Na₂SO₄ 乾燥。將該溶劑在減壓下去除以給出呈棕色油狀的**中間體394** (200 mg, 83%)。

步驟3

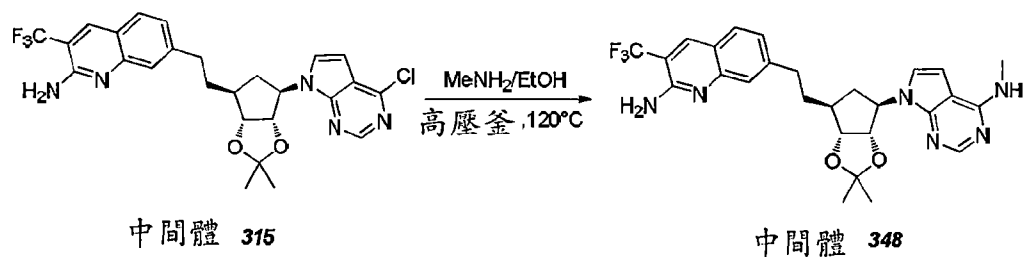
製備**中間體314**



將**中間體394** (2.2 g, 5.43 mmol) 溶解在二噁咻 (30 mL) 中並且添加NH₃H₂O (30 mL)。將該反應混合物在120°C在高壓釜中攪拌過夜。將該溶劑在減壓下去除，將該殘餘物藉由柱層析 (EtOAc/石油醚比例：0/10至1/10) 進行純化以得到呈白色固體狀的**中間體314** (1.4 g, 88.6% 產率)。

實例A85

製備**中間體348**

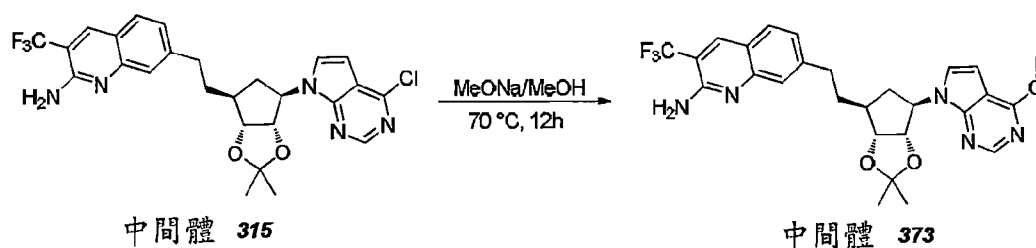


將**中間體315** (420 mg, 0.79 mmol) 溶解在MeNH₂ (30%, 30 mL) 和 EtOH (30 mL) 中的乙醇溶液裡。將該反應混合物在100°C在高壓釜中攪拌12小時。將該溶劑在減壓下去除以得到呈棕色固體狀的**中間體348** (450 mg, 粗品), 將其用於下一步驟而無需進一步純化。

實例A86

步驟1

製備**中間體373**

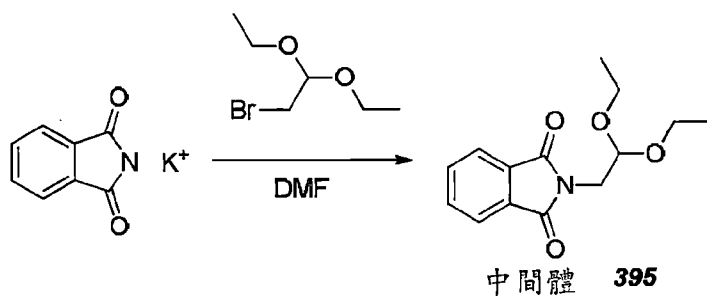


將**中間體315** (300 mg, 0.56 mmol) 溶解在MeOH (20 ml) 中, 添加 MeONa (483 mg, 4.46 mmol)。將該反應混合物在70°C攪拌12小時。將該溶劑在減壓下去除以得到呈棕色固體狀的**中間體373** (340 mg, 粗品), 將其用於下一步驟而無需進一步純化。

實例A87

步驟1

製備**中間體395**

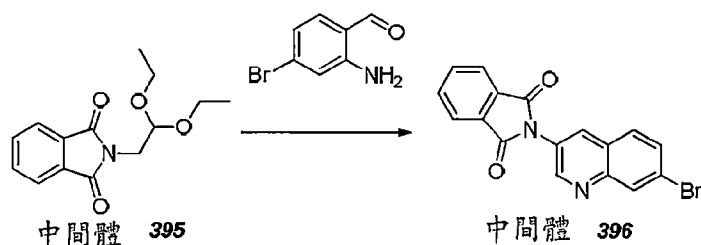


將在DMF中的1H-異吡啶-1,3(2H)-二酮, 鉀鹽(1 : 1) (50 g, 221.9 mmol) 以及2-溴-1,1-二乙氧基-乙烷 (54.7 g, 277.4 mmol) 在150°C攪拌4小時。將該DMF在減壓下去除。將該殘餘物藉由柱層析 (洗提: 石油醚/乙酸乙酯比

例5/1) 進行純化以得到呈白色固體狀的**中間體395** (40 g, 產率: 64%)。

步驟2

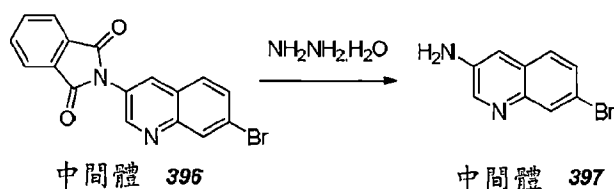
製備**中間體396**



將**中間體395** (22.1 g, 84.0 mmol), 4-溴-2-胺基-苯甲醛 (14 g, 70.0 mmol) 以及p-MeC₆H₄SO₃H.H₂O (13.3 g, 70.0 mmol) 在PhMe (200 mL) 中的混合物回流4小時。將該混合物冷卻並且過濾。將該固體用甲苯進行洗滌以給出呈棕色固體狀的粗PTSA-鹽產物。將該固體在飽和水性碳酸氫鈉裡攪拌並且用二氯甲烷萃取。將該溶劑蒸發並且將該殘留固體在乙醇中漿化並且收集以得到**中間體396** (14.2 g, 56%產率)。

步驟3

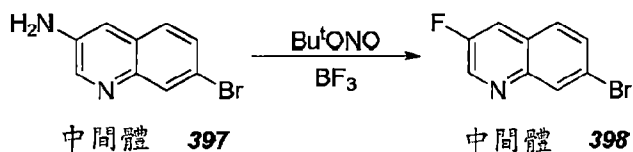
製備**中間體397**



用NH₂NH₂.H₂O (4.5 g, 76.9 mmol) 對**中間體396** (14 g, 38.5 mmol) 在乙醇 (150 mL) 中的懸浮液進行處理並回流1小時。讓該混合物冷卻並且過濾。將該濾液收集並且蒸發以得到**中間體397** (8.6 g, 94%產率)。

步驟4

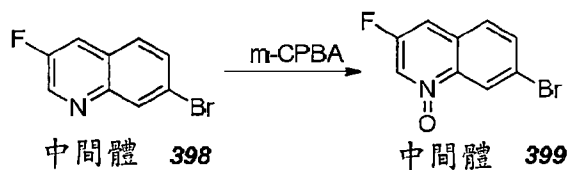
製備**中間體398**



將**中間體397** (8 g, 35.86 mmol) 溶解在PhCl (80 mL) 中。經10 min 逐滴加入三氟化硼二乙醚合物 (4.45 mL)。將該混合物加熱至60°C。在此溫度下經20 min逐滴添加三級-亞硝酸丁酯 (6.1 mL)。將該反應溶液加熱至100°C並且攪拌1小時。將該混合物冷卻並且倒入冰/碳酸氫鈉水溶液中。將該混合物用CH₂Cl₂ (500 mL x 2) 萃取。將該等合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄) 並且在真空下進行濃縮以給出該粗產物。將該粗產物藉由柱層析 (梯度洗提：石油醚/乙酸乙酯從1/0至20/1) 進行純化以得到**中間體398** (1.57 g, 19%產率)。

步驟5

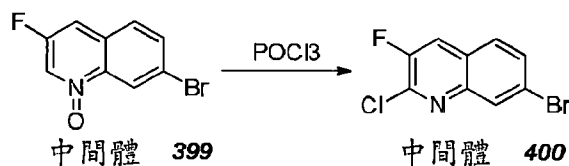
製備**中間體399**



將**中間體398** (1.57 g, 6.95 mmol) 和m-CPBA (2.1 g, 10.4 mmol) 在CHCl₃ (30 mL) 中的混合物在50°C攪拌過夜。將該反應物溶液用Na₂SO₃ (50 mL) 溶液淬滅並且用NaHCO₃ (50 mL) 溶液鹼化。將該混合物用CH₂Cl₂ (300 mL x 3) 萃取。將該等合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並且在真空下進行濃縮以得到呈棕色固體狀的**中間體399** (2 g, 97.2%產率)。

步驟6

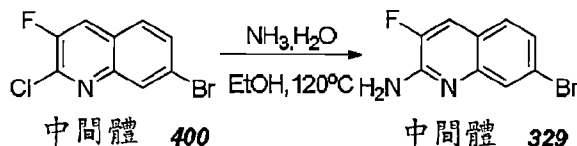
製備**中間體400**



將**中間體399**（2 g，6.75 mmol）和 POCl_3 （10.6 g，69 mmol）在 CHCl_3 （40 mL）中的混合物回流3小時。將該反應物溶液傾倒入水（100 mL）中，用 NaHCO_3 （80 mL）溶液鹼化至 $\text{pH} > 7$ 並且攪拌5 min。將該混合物用DCM（500 mL x 3）萃取。將該等合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥（ Na_2SO_4 ），過濾並且在真空下進行濃縮以給出呈黃色固體狀的粗產物。將該粗產物藉由柱層析經矽膠（石油醚/乙酸乙酯：比例1/0至石油醚/乙酸乙酯10/1）進行純化。將該等純級分進行收集並且將該溶劑在真空下蒸發以給出呈白色固體狀的**中間體400**（1.4 g，78%產率）。

步驟7

製備 **中間體329**

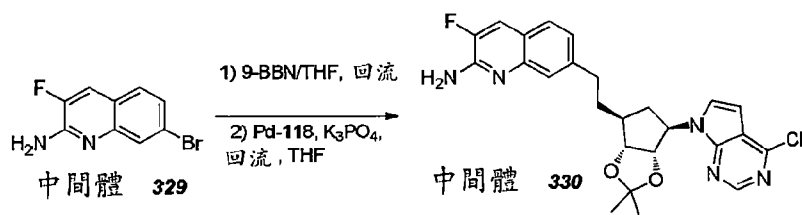


將**中間體400**（600 mg，2.3 mmol）和 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ （15 mL）在 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ （15 mL）中的混合物在密封管中在 120°C 加熱過夜。將該混合物在真空下進行濃縮。將該殘餘物藉由柱層析經矽膠（石油醚/乙酸乙酯從20/1至石油醚/乙酸乙酯1/1）進行純化。將該等純級分進行收集並且將該溶劑在真空下蒸發以給出呈白色固體狀的**中間體329**（390 mg，67%產率）。

實例A88

步驟1

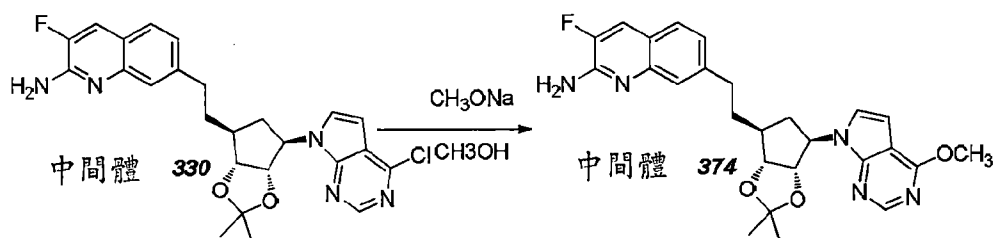
製備 **中間體330**



將在9-BBN (0.5 M, 在THF中, 11.8 mL, 5.9 mmol) 中的**中間體38** (470 mg, 1.47 mmol) 在 N_2 下回流1 h。將該混合物冷卻至室溫, 然後添加在 H_2O (2 mL) 中的 K_3PO_4 (936.6 mg, 4.41 mmol), 隨後添加THF (20 mL), **中間體329** (390 mg, 1.62 mmol) 以及Pd-118 (19.2 mg, 0.029 mmol)。將所得混合物回流過夜。將該混合物用 H_2O (80 mL) 稀釋, 並且用乙酸乙酯 (150 mL) 萃取。將該有機相藉由 Na_2SO_4 乾燥, 然後過濾並且在真空下進行濃縮以給出該粗產物。將該粗產物藉由層析 (乙酸乙酯/石油醚從0/1至1/3) 進行純化以給出呈黃色油狀的**中間體330** (460 mg, 55%產率)。

步驟2

製備**中間體374**

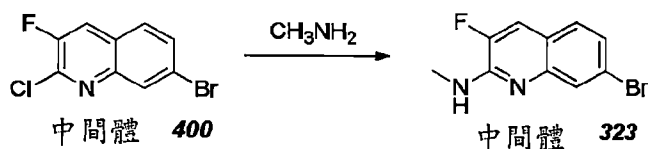


將**中間體330** (400 mg, 0.70 mmol) 和 CH_3ONa (380.17 mg, 7.04 mmol) 在 CH_3OH (15 mL) 中的混合物回流過夜。將該混合物在真空下進行濃縮。將該殘餘物用水 (60 mL) 處理並且用EtOAc (100 mL x 3) 萃取。將該等合併的有機層用鹽水洗滌, 乾燥 (Na_2SO_4), 過濾並且在減壓下進行濃縮以給出呈棕色油狀的**中間體374** (350 mg, 87%產率)。

實例A89

步驟1

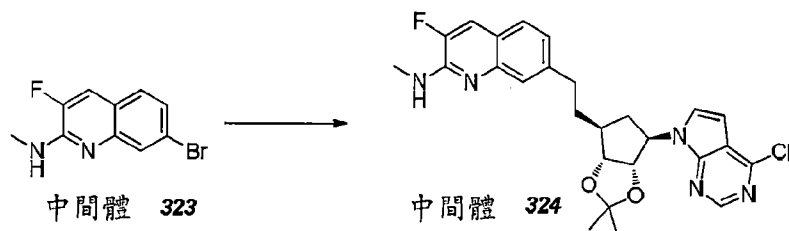
製備**中間體323**



將**中間體400** (400 mg, 1.54 mmol) 在 CH_3NH_2 (40%溶液, 在20 ml $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 中) 中的溶液在密封管中在 120°C 加熱過夜。將該混合物在真空下進行濃縮。將該粗產物藉由柱層析 (梯度洗提: 石油醚/乙酸乙酯從20/1至5/1) 純化以給出呈黃色固體的**中間體323** (350 mg, 89%產率)。

步驟2

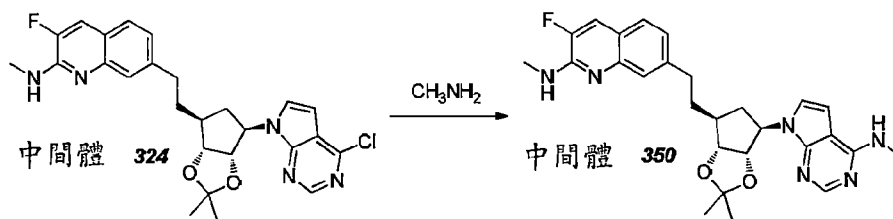
製備**中間體324**



將在9-BBN (0.5 mol/L, 在THF中, 11.4 mL, 5.72 mmol) 中的**中間體38** (365 mg, 1.14 mmol) 在 N_2 下回流1 h。將該混合物冷卻至室溫, 然後添加在 H_2O (2 mL) 中的 K_3PO_4 (728 mg, 3.43 mmol), 隨後添加THF (20 mL), **中間體323** (350 mg, 1.37 mmol) 以及Pd-118 (14.90 mg, 0.023 mmol)。將所得混合物回流過夜。將該混合物用 H_2O (80 mL) 稀釋, 並且用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取。將該有機相用 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並且在真空下進行濃縮以給出粗產物。將該粗產物藉由層析 (乙酸乙酯/石油醚從1/10至1/5) 進行純化以給出呈黃色油狀的**中間體324** (350 mg, 61%產率)。

步驟3

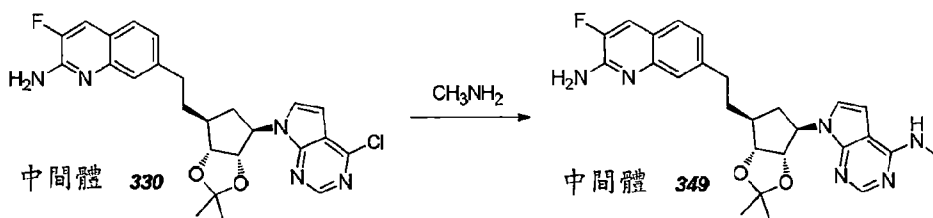
製備**中間體350**



將**中間體324** (350 mg, 0.71 mmol) 在 CH_3NH_2 (在10 ml EtOH中的40%溶液) 中的溶液在密封管中在 120°C 加熱過夜。將該混合物在真空下進行濃縮以給出**中間體350** (350 mg, 97%產率)。

實例A90

製備**中間體349**

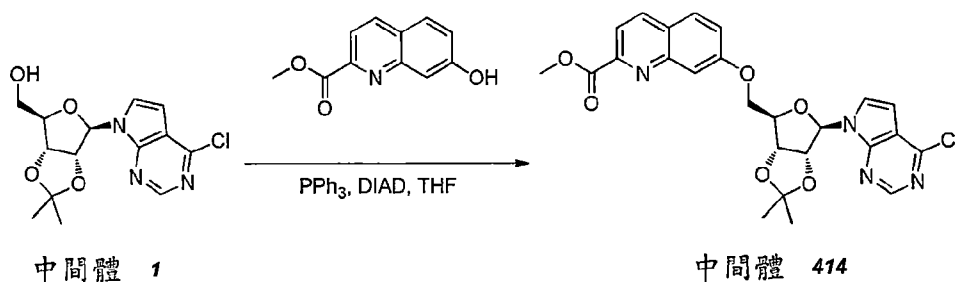


將**中間體330** (350 mg, 0.726 mmol) 在 CH_3NH_2 (在15 ml $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 中的40%溶液) 中的溶液在密封管中在 120°C 加熱過夜。將該混合物在真空下進行濃縮以給出**中間體349** (350 mg, 99.9%產率)。

實例A91

步驟1

製備**中間體414**

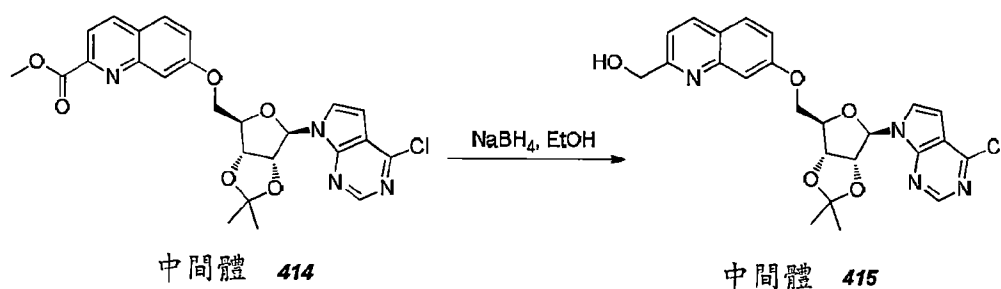


在 0°C 向**中間體1** (1.0 g, 4.9 mmol), 7-羥基喹啉-2-甲酸甲酯 (1.36 g, 4.18 mmol) 以及 PPh_3 (2.58 g, 9.84 mmol) 在THF (10 mL) 中的溶液裡添加**DIAD** (1.99 g, 9.84 mmol)。將該混合物在室溫在 N_2 下攪拌過夜。添

加水 (25 mL) 並且將該混合物用乙酸乙酯 (100 mL x 3) 萃取。將該等合併的有機層用鹽水 (1000 mL) 洗滌。將該有機相經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且進行濃縮以給出呈油狀的該粗產物。將該粗產物藉由柱層析經矽膠 (洗提：石油醚/乙酸乙酯比例 1/1) 進行純化。將該等所希望的級分進行收集並且進行濃縮以給出呈固體狀的產物 **中間體414** (1.2 g, 31% 產率)。

步驟2

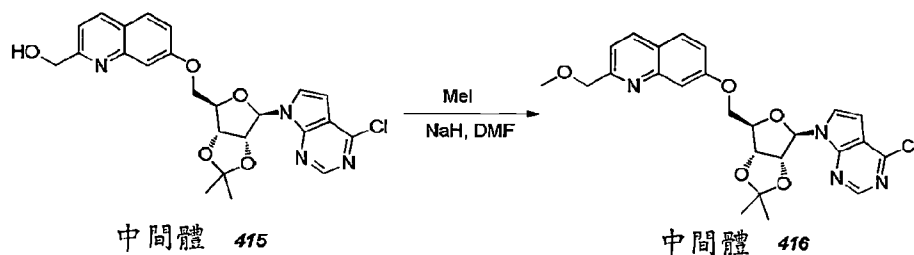
製備 **中間體415**



在室溫在 N_2 下向 **中間體414** (600 mg, 1.18 mmol) 在 EtOH (5 mL) 中的溶液裡添加 NaBH_4 (0.132 g, 3.53 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 3 小時。添加水 (20 mL) 並且將該混合物用 CH_2Cl_2 (50 x 3 mL) 萃取。將該等有機層合併，乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並且進行濃縮以給出所希望的呈油狀的產物。將該粗產物藉由柱層析經矽膠 (洗提：乙酸乙酯) 進行純化。將該等所希望的級分進行濃縮以給出呈固體狀的 **中間體415** (0.27 g, 54.3% 產率)。

步驟3

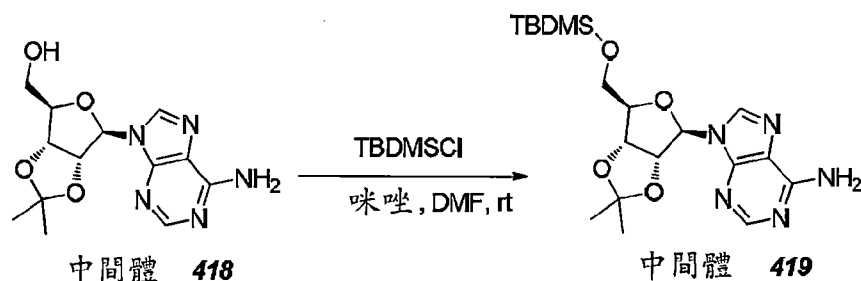
製備 **中間體416**



中的溶液裡添加**2,2-二甲氧基丙烷** (35.1 g, 336.8 mmol) 以及**甲磺酸** (40.5 g, 421 mmol)。將該反應混合物在60°C攪拌6 h。將該反應混合物用水性NaHCO₃ (pH至7-8) 處理並且然後在減壓下進行濃縮。將該殘餘物用H₂O (1200 mL) 稀釋並且用乙酸乙酯 (1500 x 3 mL) 萃取。將該等有機層合併，用鹽水 (500 mL) 洗滌，乾燥並且在減壓下進行濃縮以給出呈白色固體狀的**中間體418** (85 g, 96.3%產率)。

步驟2

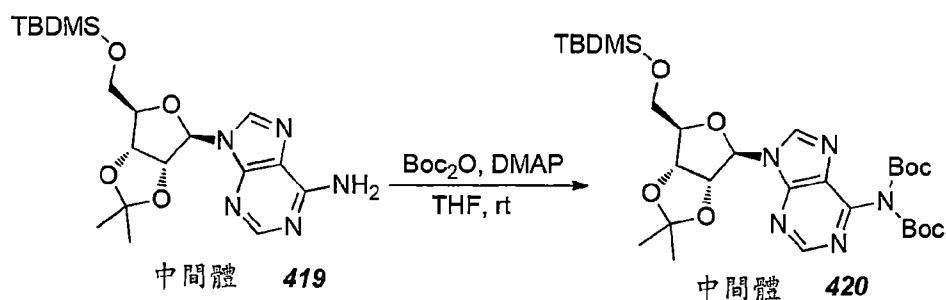
製備 **中間體419**



在室溫在N₂下向**中間體418** (87.8 g, 286 mmol) 和**咪唑** (38.9 g, 571.4 mmol) 在DMF (800 mL) 中的溶液裡添加**TBDMSCl** (51.67 g, 342.8 mmol)。將該反應在室溫攪拌過夜。在室溫下添加水 (1000 ml)，然後形成白色固體並且過濾。將該固體進行收集並且溶解在乙酸乙酯 (1500 ml) 中並且用鹽水 (500 ml) 洗滌。將該有機相經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且進行濃縮以給出呈白色固體狀的**中間體419** (120 g, 99%產率)。

步驟3

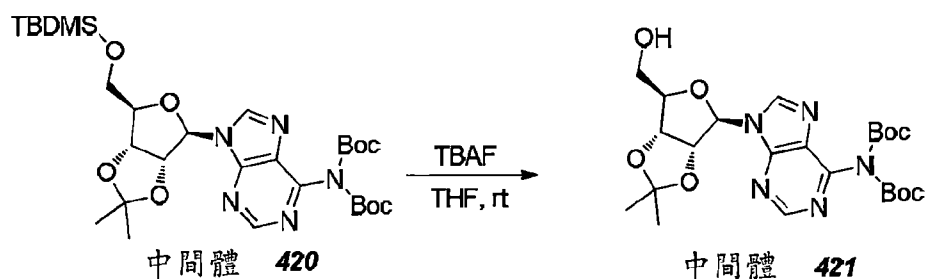
製備 **中間體420**



將**中間體419**（116.3 g，275.9 mmol），**DMAP**（3.37g，27.6 mmol）和THF（1500 mL）的混合物在室溫進行攪拌。逐滴添加**Boc₂O**（150.5 g，689.7 mmol）。將混合物在室溫下攪拌2小時。將該混合物在真空下蒸發。將該殘餘物溶解在乙酸乙酯（1500 ml）中並且用鹽水（1000 ml）洗滌。將該有機相合併，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且濃縮以給出呈白色固體狀的**中間體420**（170 g，83%產率）。

步驟4

製備中間體421



在室溫在N₂下向**中間體420**（176 g，238.8 mmol）在THF（2000 mL）中的溶液裡逐滴添加**TBAF**（1 M，在THF中，238.8 mL，238.8 mmol）。將該反應混合物在室溫攪拌1小時。將該混合物倒入水（2000 mL）中並且用乙酸乙酯（2000 x 3 mL）萃取。將該等合併的有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且蒸發以給出該粗產物。將該殘餘物藉由快速柱層析經矽膠（洗提：石油醚/乙酸乙酯10/1至1/1）進行純化。將該等所希望的級分進行收集並且將該溶劑蒸發以給出呈黃色油狀的**中間體421**（85 g，72.5%）。

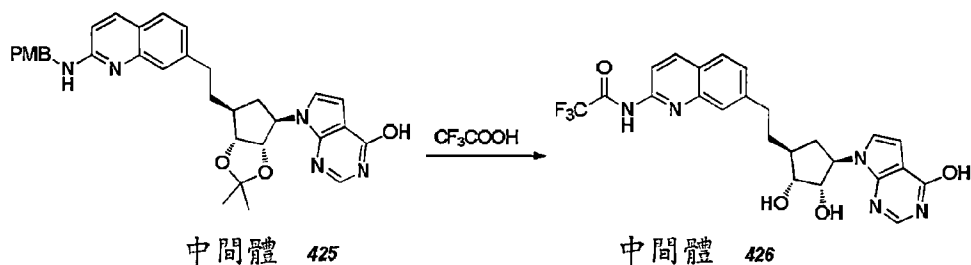
步驟5

製備中間體422

2M) 在二噁咻 (5 ml) 中的混合物在 60°C 回流 48 h。將該混合物用乙酸乙酯 (10 ml x 3) 萃取，將該等有機層合併並且在真空下進行蒸發以得到粗產物 **中間體425** (300 mg, 42% 產率)。

步驟2

製備 **中間體426**

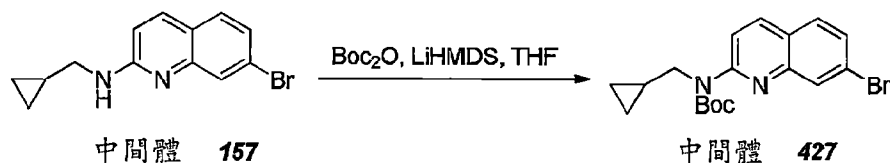


將 **中間體425** (300 mg, 0.164 mmol) 在三氟乙酸 (5 ml) 中的溶液在 50°C 攪拌 1 h。將該混合物在真空下進行蒸發以得到呈粗產物的 **中間體426** (150 mg, 75% 產率)。

實例A95

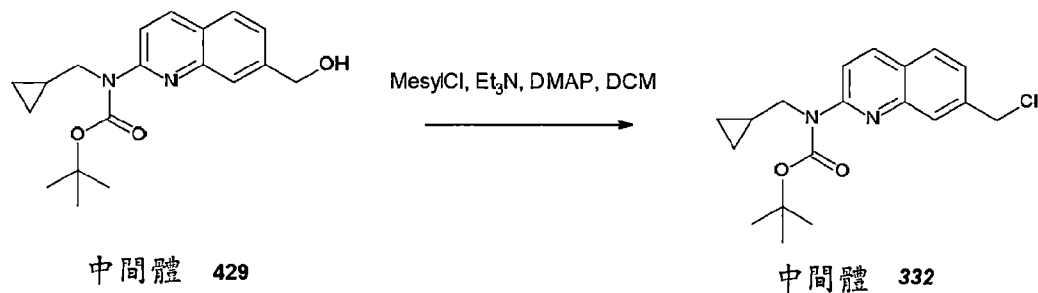
步驟1

製備 **中間體427**



向 **中間體157** (4 g, 14.4 mmol) 在 THF (100 mL) 中的溶液裡添加 LiHMDS (28.8 mL, 1 M)。將該反應混合物在 0°C 攪拌 15 min，然後添加 Boc₂O (6.3 g, 28.8 mmol)。將該反應混合物在室溫再攪拌 30 min。將該反應混合物用飽和水性 NH₄Cl (50 ml) 淬滅並且用乙酸乙酯 (50 ml x 2) 萃取。將該等有機層合併並且在真空下蒸發以得到 **中間體427** (5 g)，為粗產物。

步驟2



向**中間體429**（1.3 g，3.96 mmol）在DCM（20 ml）中的溶液裡添加甲磺醯氯（0.907 g，7.92 mmol），DMAP（96.7 mg，0.792 mmol）以及Et₃N（1.2 g，11.88 mmol）。將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。

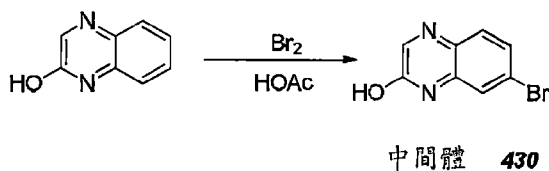
將該反應混合物用DCM（100 mL）稀釋並且將該有機相用K₃CO₃（50 mL x 3）水溶液洗滌。將該有機相用Na₂SO₄乾燥並且之後在減壓下進行濃縮以給出呈黃色油狀的**中間體332**。

將產物用於下一反應步驟，無需進一步純化。

實例A96

步驟1

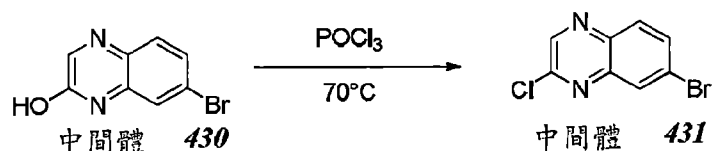
製備**中間體430**



將Br₂（0.89 mL）添加至2-羥基喹啉（1.5 g，10.2 mmol）在HOAc（15 mL）中的溶液裡並且將該反應在室溫攪拌6小時。將該固體過濾並且用乙酸乙酯洗滌以給出呈白色固體狀的**中間體430**（2.2 g，產率：產率：95%）。

步驟2

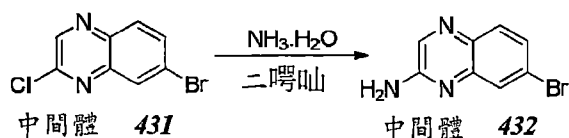
製備**中間體431**



將 POCl_3 (48.5 g, 316 mmol) 添加至 **中間體430** (2.2 g, 9.7 mmol) 中。將該混合物在 70°C 下攪拌2小時。將該混合物緩慢倒入水中。將 NaHCO_3 水溶液添加至該混合物中直至不再逸出氣體。將該混合物用 EtOAc 進行萃取。將該有機相過濾並且用鹽水洗滌。將該有機相經 Na_2SO_4 乾燥並且濃縮以給出 **中間體431** (2 g, 產率：81%)。

步驟3

製備 **中間體432**

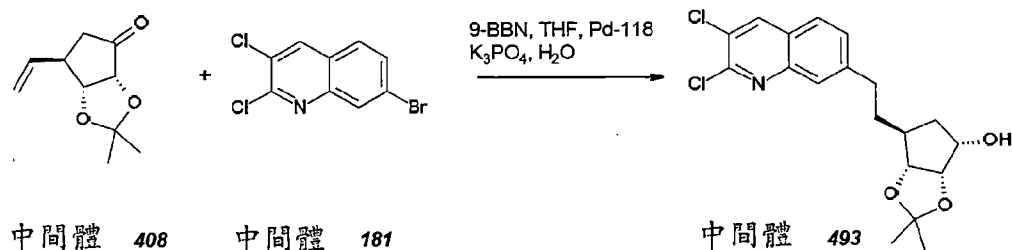


將 **中間體431** (100 mg, 0.41 mmol) 在二噁咻 (4 mL) 和 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 mL, 25%) 中的溶液在密封管中在 110°C 攪拌過夜。將該混合物進行濃縮以給出呈黃色固體狀的粗 **中間體432** (108 mg)。

實例A97

步驟1

製備 **中間體493**



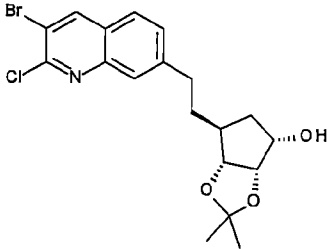
將在9-BBN 0.5 M溶液裡的 **中間體408** (10 g, 54.88 mmol) 在THF (439 mL, 219.5 mmol) 中的混合物在 50°C 在 N_2 下攪拌1h。將該混合物冷卻至室

溫，然後添加在H₂O（20 mL）中的K₃PO₄（34.9 g，164.6 mmol），隨後添加THF（110 ml），**中間體181**（15.19 g，54.88 mmol）以及Pd-118（1788 mg，2.74 mmol）。將所得混合物在50°C攪拌0.5 h。

將該混合物濃縮。將該殘餘物溶解在乙酸乙酯（400 ml）中，用水（400 ml）洗滌，並且用鹽水（400 ml）洗滌。將該有機相經Na₂SO₄乾燥、過濾並濃縮。將該粗產物藉由柱層析經矽膠（石油醚/乙酸乙酯10/1至石油醚/乙酸乙酯1/1）進行純化。將該等純級分進行收集並且將該溶劑在真空下蒸發以給出呈固體狀的**中間體393**（19 g，82%產率）。

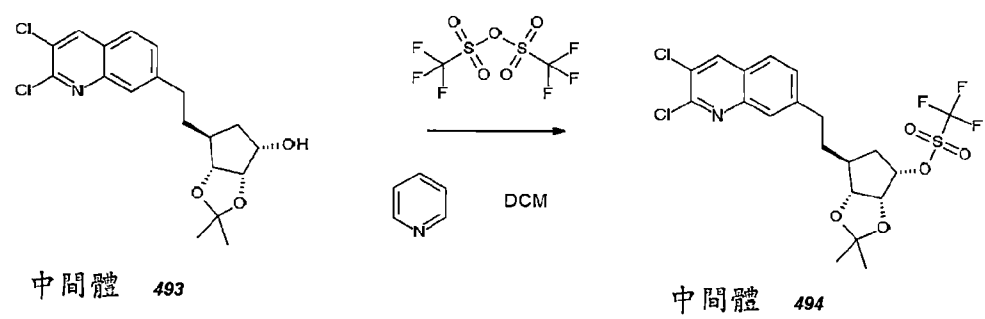
下面的中間體係藉由與製備**中間體393**所使用的類似的反應方案，使用適當的起始材料製備的（表50）。

表50：

中間體	結構	起始材料
530		中間體408 中間體175

步驟2

製備**中間體494**

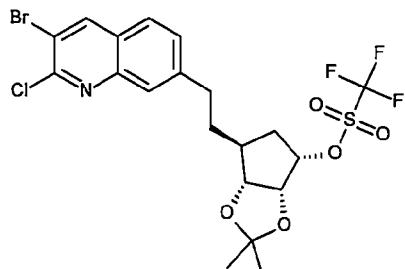


在N₂下將**中間體493**（4 g，10.46 mmol）和吡啶（2.48 g，31.39 mmol）溶解在DCM（50 ml）中。在0°C添加三氟甲磺酸酐（5.9 g，20.93 mmol）

並且將該反應混合物攪拌0.5小時。然後將該反應混合物在25°C攪拌1小時。將該溶劑在真空中去除。將該殘餘物藉由柱層析經矽膠（石油醚/乙酸乙酯比例10/0至石油醚/乙酸乙酯比例4/1）進行純化。將該等純級分進行收集並且將該溶劑在真空中蒸發以給出呈白色固體狀的**中間體494**（3.5 g，65%產率）。

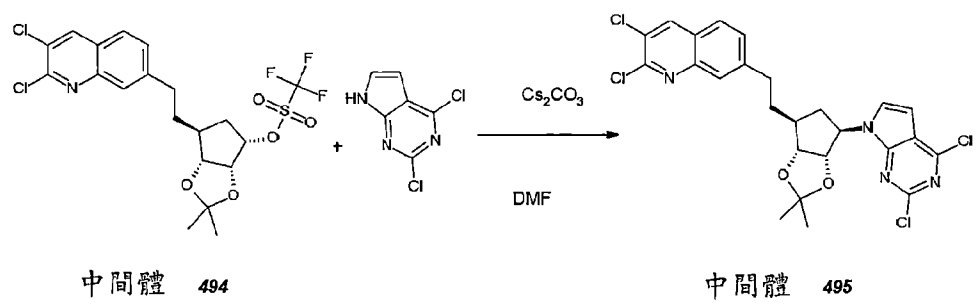
下面的中間體係藉由與製備**中間體394**所使用的類似的反應方案，使用適當的起始材料製備的（表51）。

表51：

中間體	結構	起始材料
531		中間體530

步驟3

製備**中間體495**

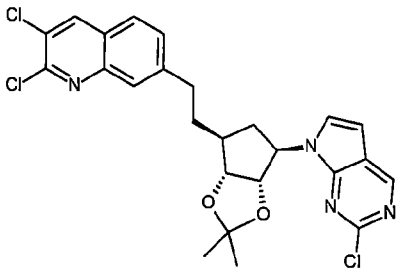
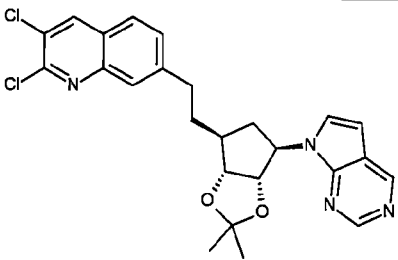
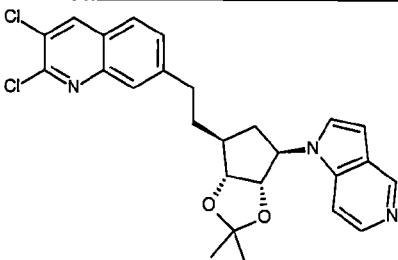
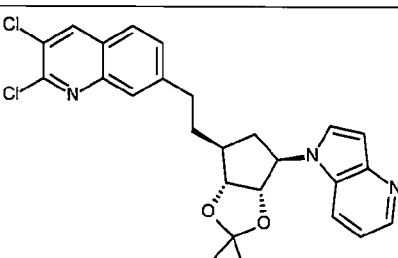


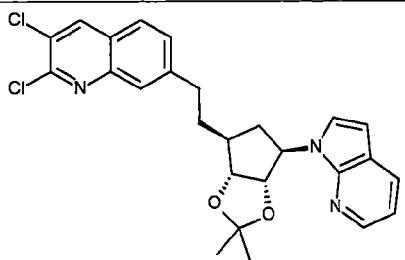
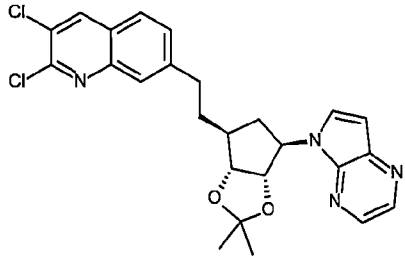
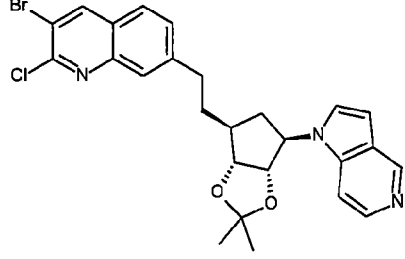
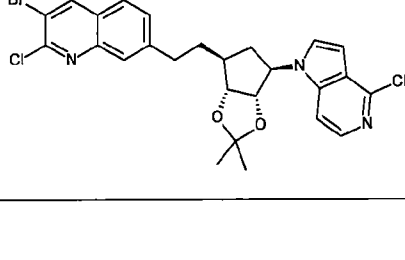
在N₂下將7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶,2,4-二氯-(1.24 g, 6.61 mmol)和Cs₂CO₃ (3.23 g, 9.91 mmol) 溶解在DMF (20 ml) 中。然後添加**中間體494**。將該反應混合物在25°C攪拌12小時。向該混合物中添加乙酸乙酯 (50 mL) 和水 (50 mL)。將該有機層分離，用H₂O洗滌，並且乾燥 (Na₂SO₄)。將溶劑在減壓下去除。將該粗產物藉由柱層析經矽膠（石油醚/乙酸乙酯比例

10/1至石油醚/乙酸乙酯比例4/1) 進行純化。將該等純級分進行收集並且將該溶劑在真空下蒸發以給出呈黃色固體狀的**中間體495** (900 mg, 37% 產率)。

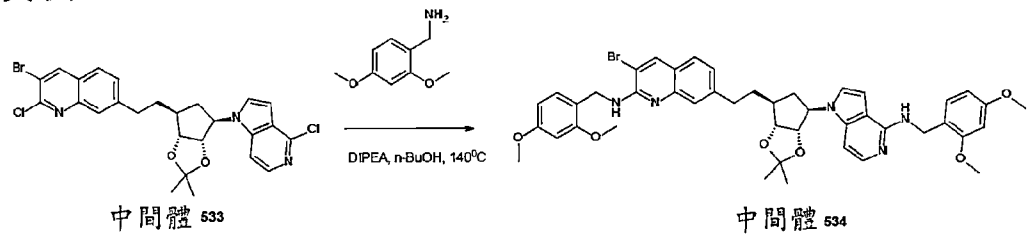
下面的中間體係藉由與製備中間體495所使用的類似的反應方案，使用適當的起始材料製備的 (表43)。

表43：

中間體	結構	起始材料
497		<i>中間體494</i> 7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶,2-氯
499		<i>中間體494</i> 7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶
519		<i>中間體494</i> 1 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>c</i>]吡啶
521		<i>中間體494</i> 1 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>b</i>]吡啶

中間體	結構	起始材料
523		中間體494 1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶
525		中間體494 5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡嗪
532		中間體531 2 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>c</i>]吡啶
533		中間體531 1 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>c</i>]嘧啶, 4-氯-

實例 A100

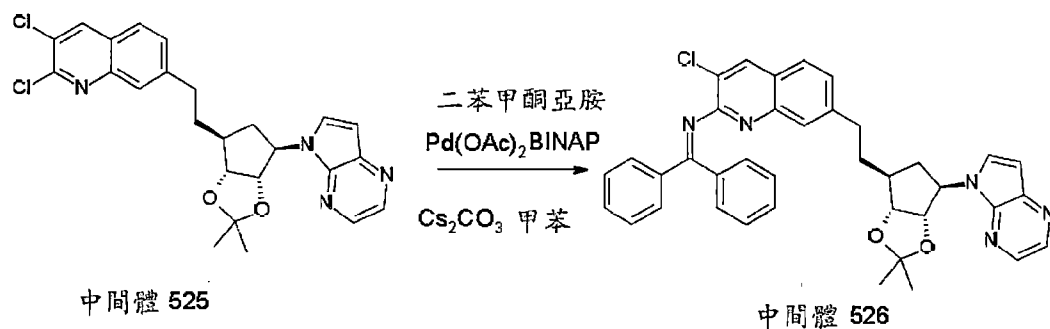


將中間體533 (1.75 g, 3.1 mmol), 2,4-二甲基苄胺鹽酸鹽 (2.6 g, 15.6 mmol) 以及DIPEA (1.2 g, 9.3 mmol) 在n-BuOH (5 mL) 中的溶液在140°C 攪拌3天。將該反應混合物用CH₂Cl₂ (30 mL) 稀釋並且用H₂O (20 mL x 2) 洗滌。將該有機相分離並且用Na₂SO₄乾燥並且在真空下將該溶劑去除。將該粗產物藉由柱層析經矽膠 (石油醚/乙酸乙酯比例10/1至石油醚/乙酸乙酯

比例1/2) 純化以給出呈黃色固體狀的**中間體534** (1.1 g, 產率81%)。

實例A98

製備**中間體526**



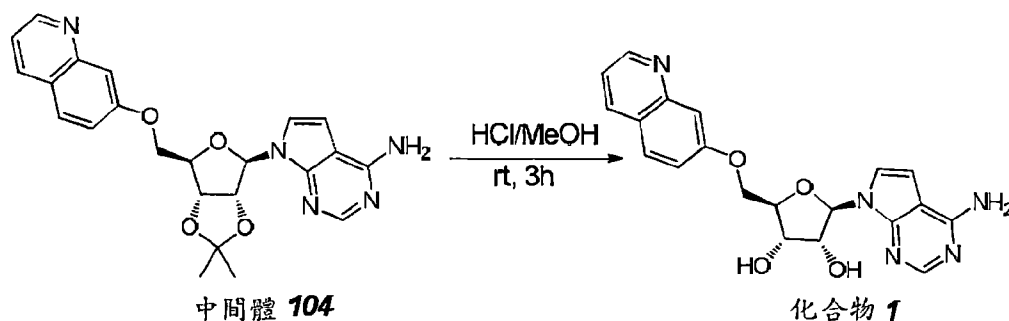
將**中間體525** (900 mg, 1.862 mmol), 二苯甲酮亞胺 (354.3 mg, 1.95 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (41.8 mg, 0.186 mmol), BINAP (115.9 mg, 0.186 mmol) 以及 Cs_2CO_3 (1213 mg, 3.72 mmol) 溶解在甲苯 (20 ml) 中。將該混合物在 110°C 在 N_2 下攪拌14小時。將該催化劑過濾並且將該溶劑蒸發。

將該殘餘物藉由快速柱層析經矽膠 (梯度洗提: EtOAc/石油醚從1/15至1/1) 進行純化。將該等產物級分進行收集並且將溶劑蒸發以得到呈黃色固體狀的**中間體526** (660 mg, 51%)。

【0354】 B.化合物的製備

實例B1

製備**化合物1**

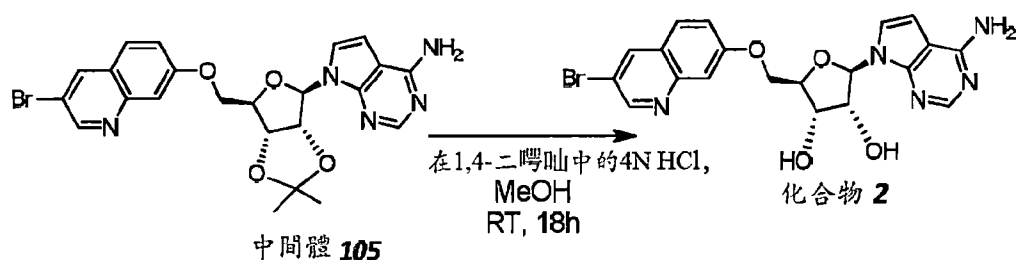


將**中間體104** (300 mg, 粗, ≈ 0.568 mmol) 溶解在5 ml的4M HCl/MeOH中。將混合物在室溫下攪拌3小時。將該溶劑在真空下進行濃縮。將該殘餘

物溶解在4 ml MeOH中並且用飽和 Na_2CO_3 溶液將該pH調節至大約pH = 9。將該溶劑藉由製備型-HPLC (HPLC條件：柱：Gemini 150*25 mm*5 μM ；梯度洗提：0.05%氨/ CH_3CN ，從81/19至71/29) 純化以給出呈白色固體狀的化合物1 (70 mg, 30%產率)。

實例B2

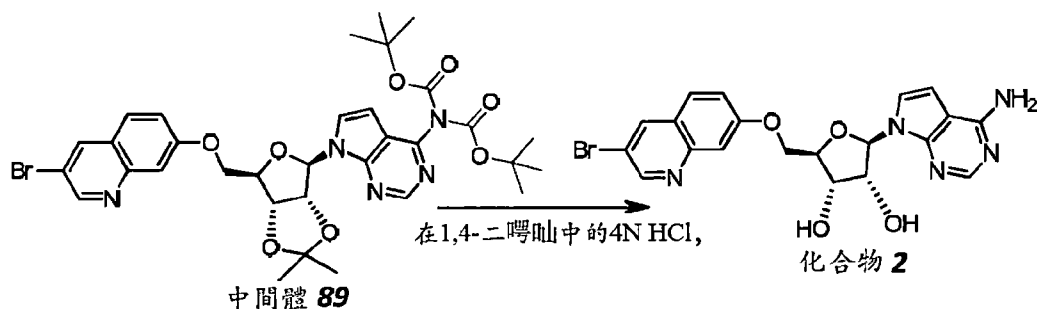
製備化合物2



在室溫將在二噁呋喃 (0.7 mL, 2.9 mmol) 中的4M HCl添加至 **中間體105** (175.1 mg, 粗, ≈ 0.29 mmol) 在MeOH (10 mL) 中的攪拌溶液裡。在室溫下將反應混合物攪拌18小時。藉由添加1.5 mL的 NH_3 在MeOH中的7 N溶液將該反應淬滅。將溶劑蒸發。將該殘餘物溶解於DCM中。過濾出沈澱。將該濾液用DCM和MeOH作為洗提液 (梯度從100% DCM開始並以40% MeOH和60% DCM結束) 在Armen Spot II極限淨化系統上經 SiO_2 柱 (類型 Grace Reveleris (SRC), 12 g, Si 40) 進行純化。將該等包含產物的級分合併並且將該溶劑蒸發產生24.5 mg的**化合物2**。

實例B3

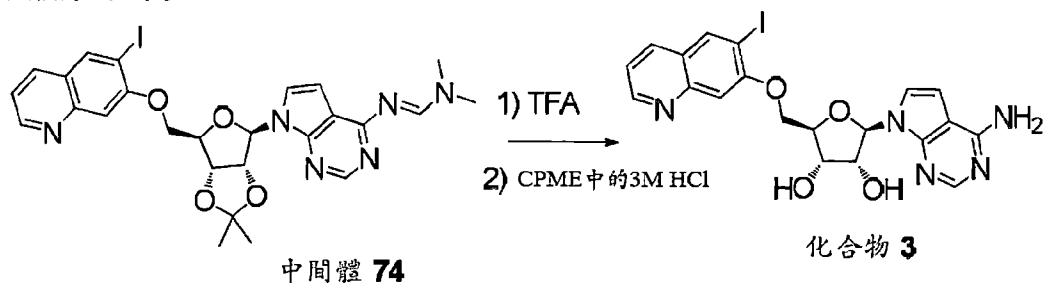
製備化合物2



將**中間體89** (12.2 g, ≈ 15.751 mmol) 溶解在HCl/MeOH (220 ml, 4M) 中。在室溫下將該混合物攪拌3天。反應18小時後將固體沈澱出。將該反應混合物與另一批反應混合物 (1 g **中間體89**) 合併。將所得固體藉由收集漏斗過濾。將該殘餘物用水研磨，並且藉由逐漸添加固體 K_2CO_3 將pH調節至約8。將所得固體藉由用水 (100 mL*5) 清洗的布氏漏斗過濾並且收集，將其凍乾以給出呈白色固體狀的**化合物2** (5.95 g, 73%產率)。

實例B4

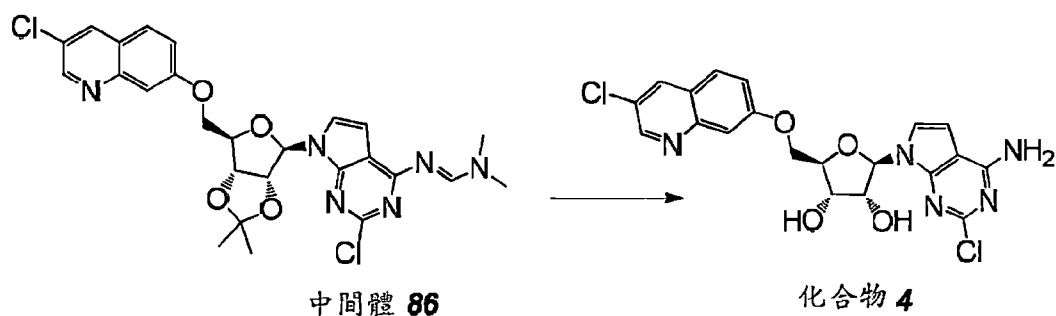
製備**化合物3**



向**中間體74** (249 mg, 0.405 mmol) 在DCM (3.5 mL) 中的溶液裡添加TFA (0.8 mL, 10.5 mmol) 並且將該混合物在室溫攪拌5天。將該混合物在真空下蒸發。將該殘餘物溶解在MeOH (6 mL) 中並且添加HCl (3M, 在CPME中) (1.5 mL, 4.5 mmol) 並且將該混合物在室溫攪拌過夜。將該混合物用在MeOH (7N) 中的 NH_3 淬滅並且在真空下蒸發。將該殘餘物吸收於DCM/MeOH (1/1) 中，過濾出來並且將該濾液在真空下蒸發。將該殘餘物藉由製備型LC (不規則SiOH, 15-40 μm , 10 g, 默克 (Merck), 乾法載入 (矽藻土®), 流動相梯度洗提: 從DCM : MeOH/ NH_3 水溶液 (9 : 1) 從97.5 : 2.5至87.5 : 12.5) 進行純化以給出呈白色固體狀的**化合物3** (156 mg, 73%產率)。

實例B5

製備**化合物4**

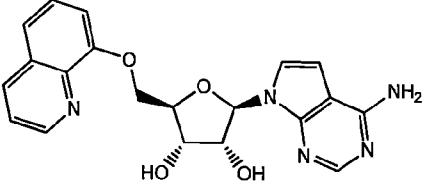
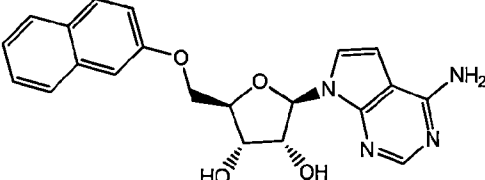
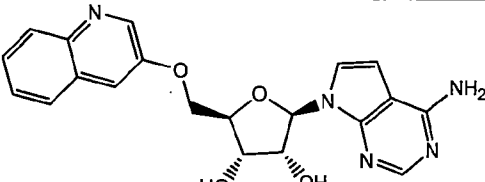
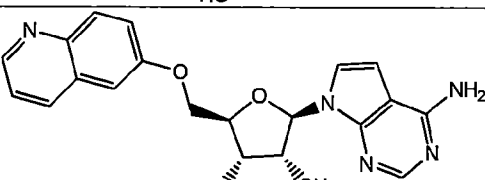
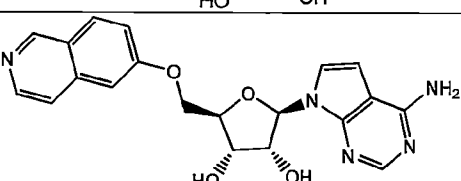
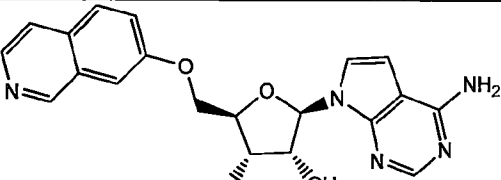
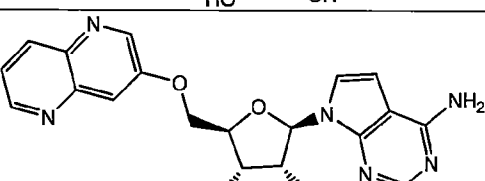
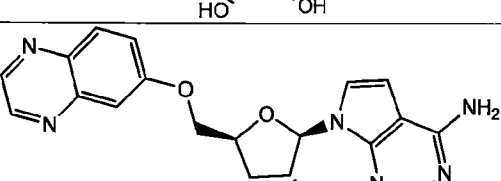
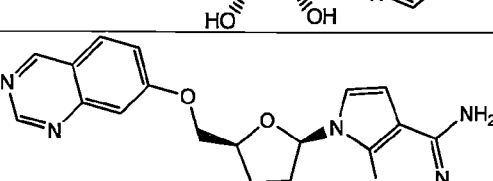


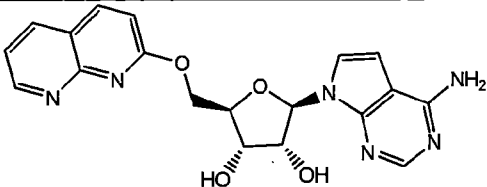
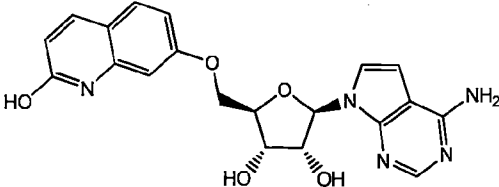
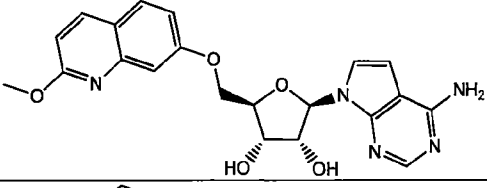
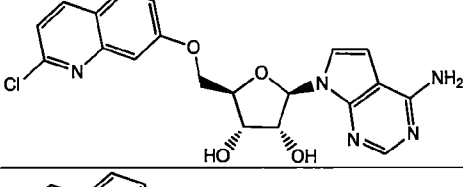
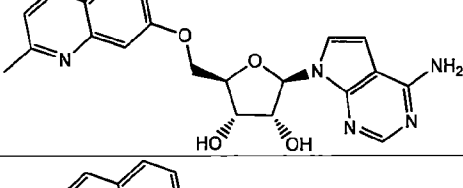
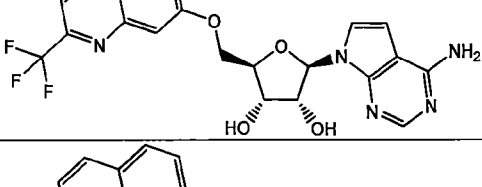
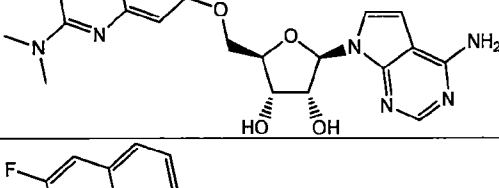
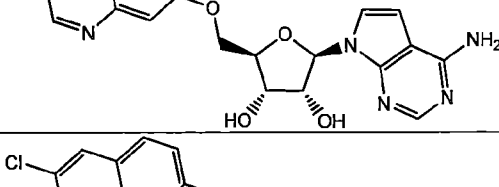
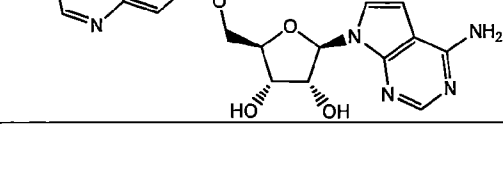
在室溫向**中間體86**（750 mg， ≈ 0.71 mmol）在MeOH（40 mL）中的溶液裡添加在MeOH（20 mL）中的4M HCl。隨後將該混合物在50°C攪拌12小時。將該溶劑在真空下濃縮。將該殘餘物溶解在10 mL的MeOH中並且用NaHCO₃將該pH調節至約8。將該混合物過濾並且將該溶劑藉由製備型-HPLC（梯度洗提：0.05% NH₃·H₂O，在MeOH中/0.05%NH₃·H₂O，在H₂O中）進行純化。將該等所希望的級分合併並且將該溶劑蒸發以給出呈白色固體狀的化合物4（207 mg，61%）。

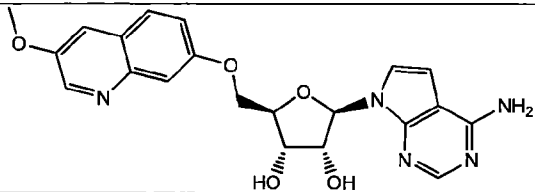
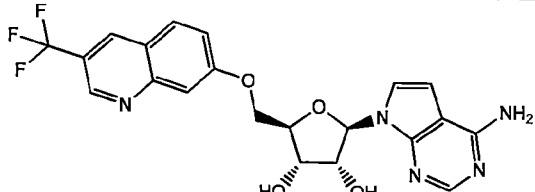
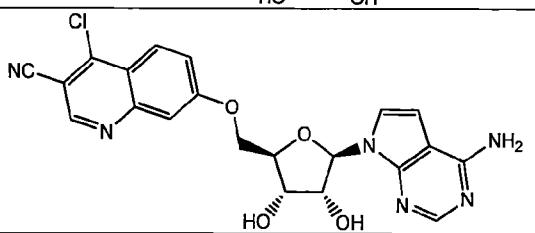
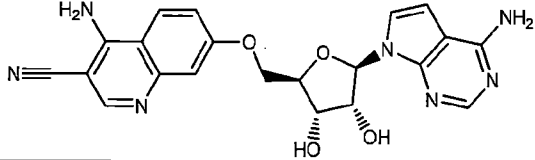
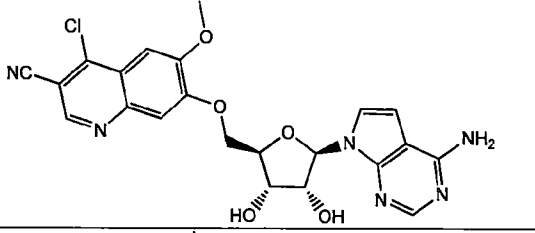
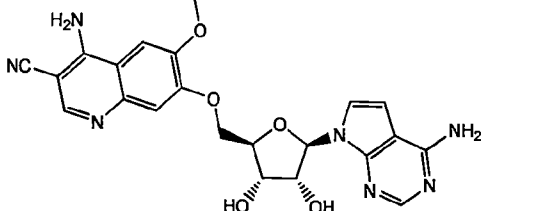
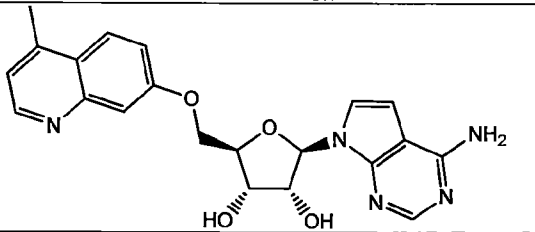
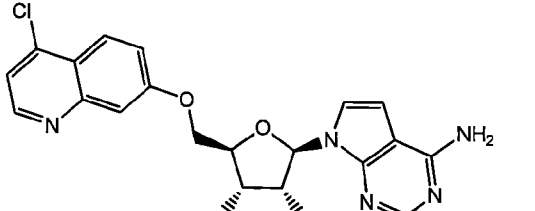
下列化合物係藉由與實例B1、B2、B4、B5或B20（在進一步的實驗部分）類似的反應方案，使用適當的起始材料製備的（表21）。獲得處於E-組態的化合物55，57，57a和61。

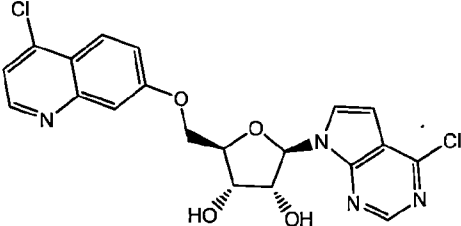
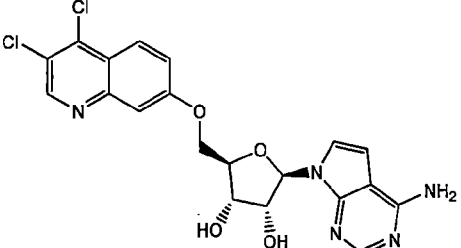
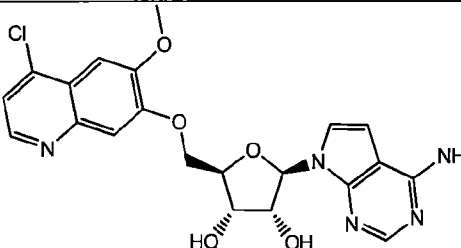
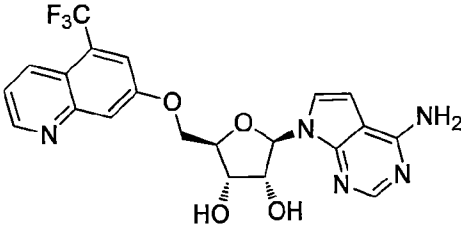
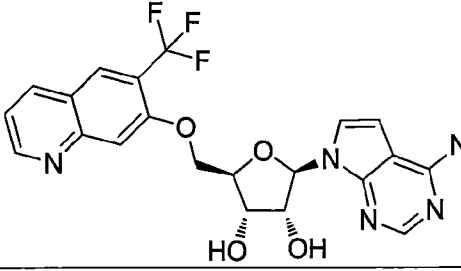
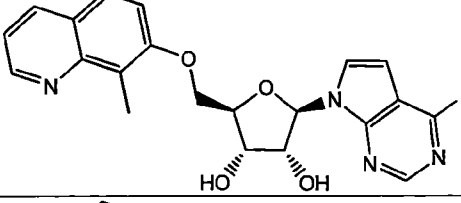
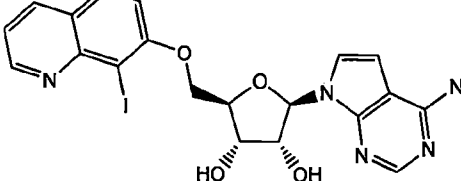
表21：

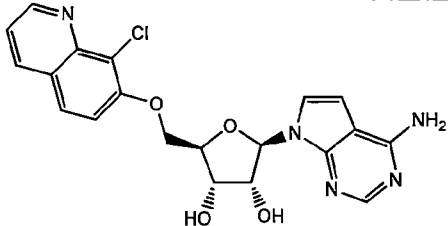
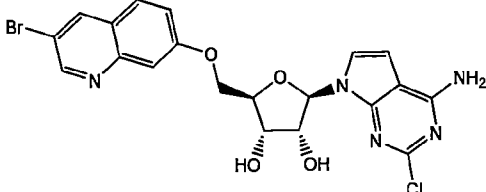
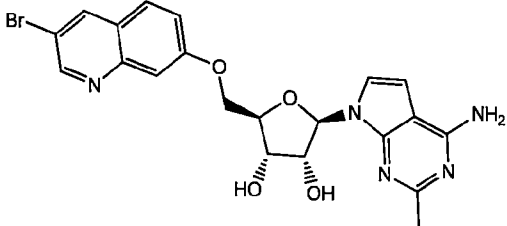
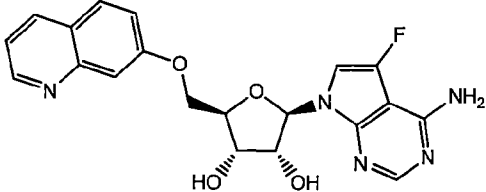
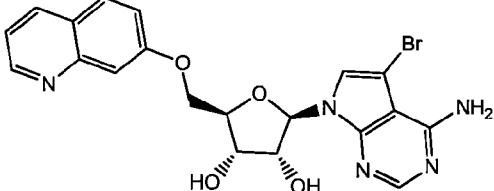
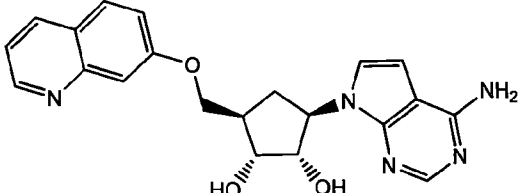
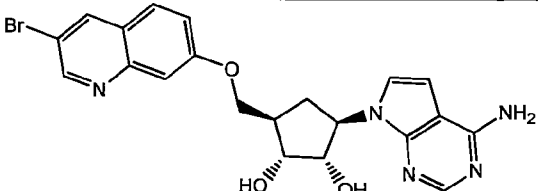
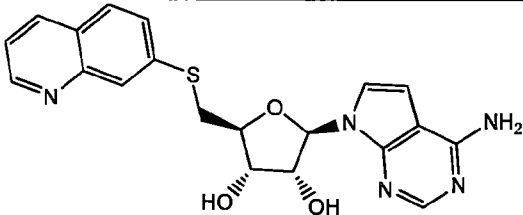
化合物	結構	反應方案	起始材料
5		B1	中間體106
6		B1	中間體107
7		B1	中間體108

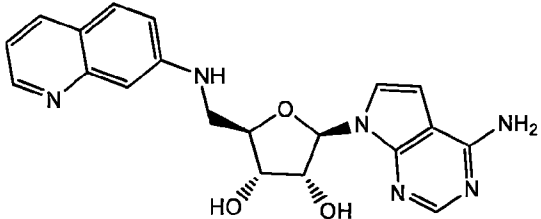
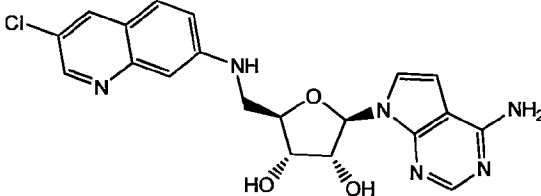
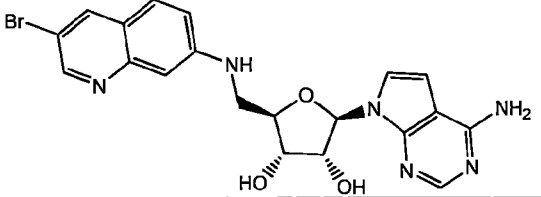
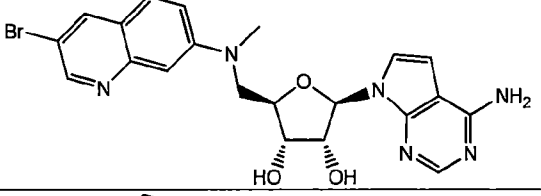
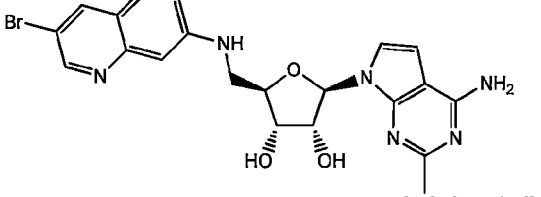
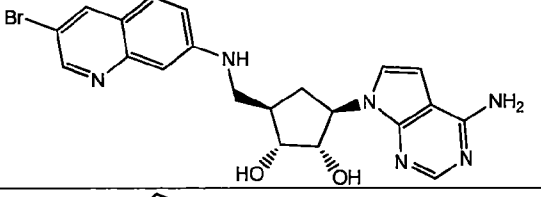
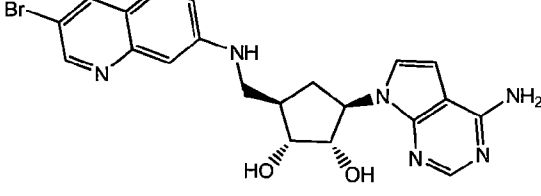
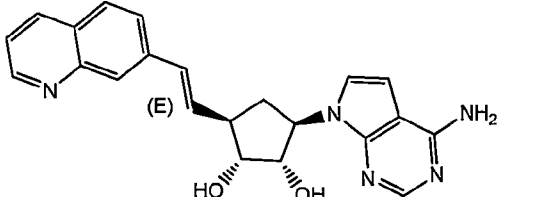
化合物	結構	反應方案	起始材料
8		B1	中間體109
9		B4	中間體110
10		B1	中間體111
11		B1	中間體112
12		B1	中間體113
13		B1	中間體114
14		B1	中間體115
15		B1	中間體116
16		B2	中間體117

化合物	結構	反應方案	起始材料
17		B1	中間體118
18		B1	中間體154
19		B1	中間體155
20		B1	中間體119
21		B1	中間體120
22		B2	中間體121
23		B2	中間體 154a
24		B2	中間體80
25		B2	中間體122

化合物	結構	反應方案	起始材料
26		B1	中間體79
27		B1	中間體123
28		B2	中間體144
29		B2	中間體 144a
30		B2	中間體145
31		B2	中間體 145a
32		B4	中間體73
33		B2	中間體124

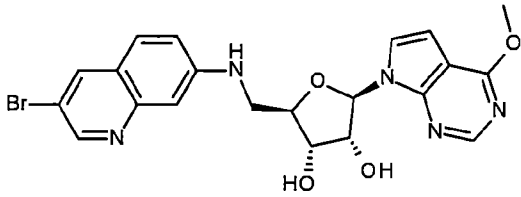
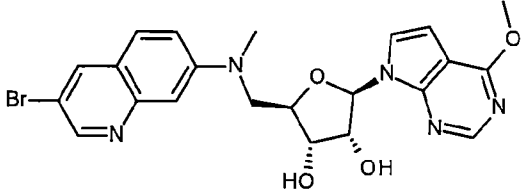
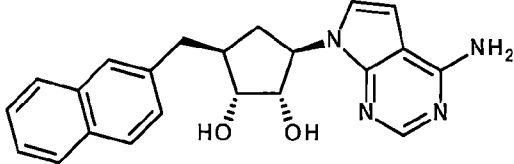
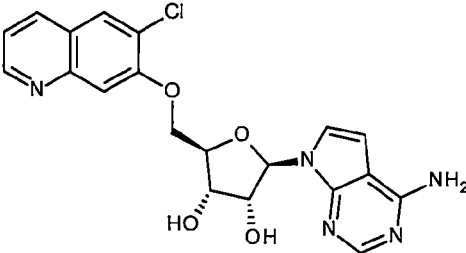
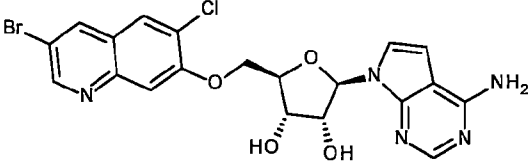
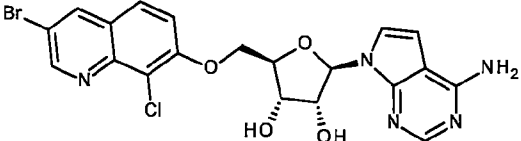
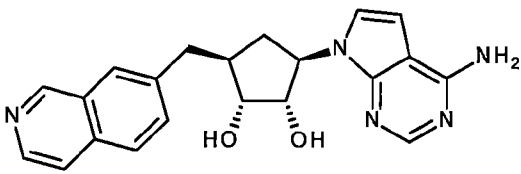
化合物	結構	反應方案	起始材料
34		B2	中間體54
35		B1	中間體84
36		B2	中間體125
37		B5	中間體81
38		B5	中間體82
39		B4	中間體75
40		B4	中間體76

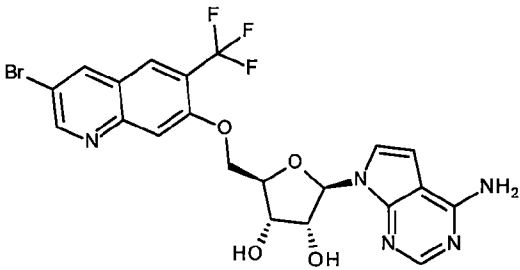
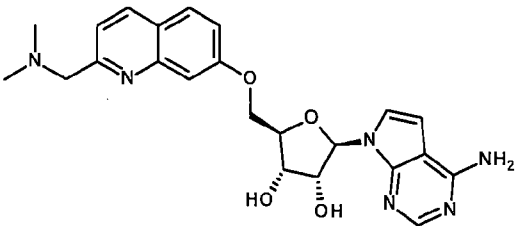
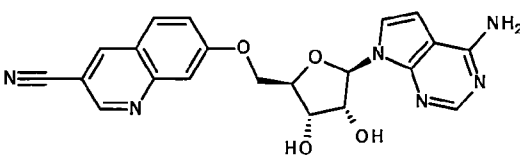
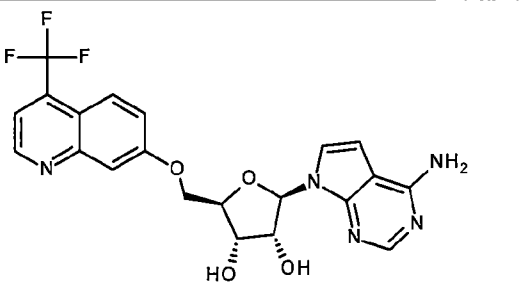
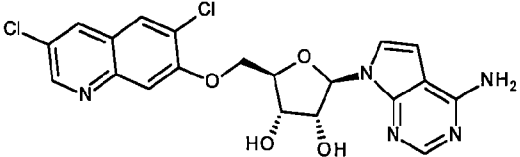
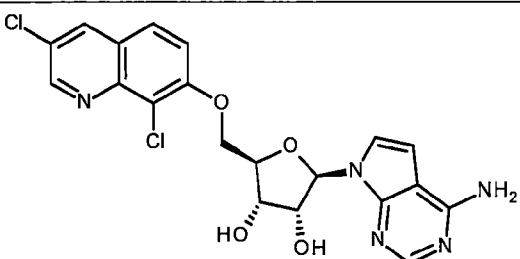
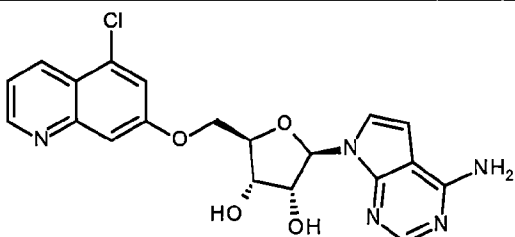
化合物	結構	反應方案	起始材料
41		B5	中間體83
42		B5	中間體87
43		B5	中間體88
44		B3	中間體126
45		B2	中間體153
46		B1	中間體127
47		B1	中間體128
48	 .HCl	B1	中間體129

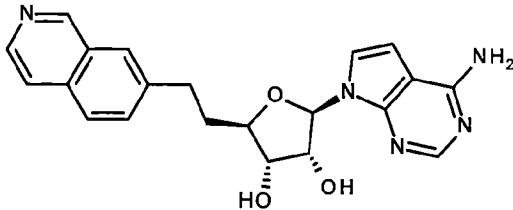
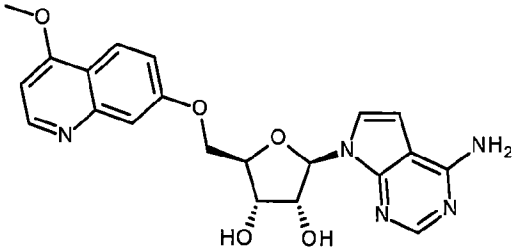
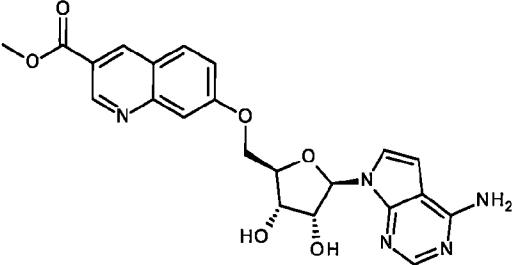
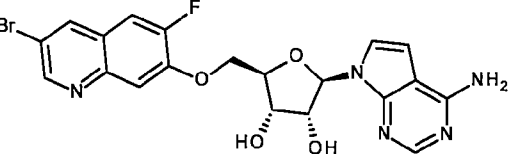
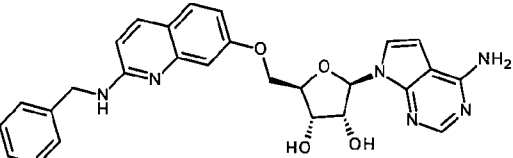
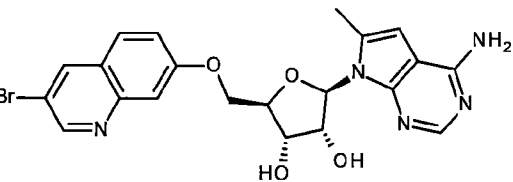
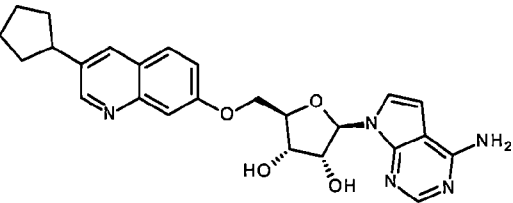
化合物	結構	反應方案	起始材料
49		B1	中間體130
50		B1	中間體131
51		B1	中間體132
52		B1	中間體133
53		B1	中間體134
54		B1	中間體135
54a	 .2HCl	B1	中間體135
55		B1	中間體137

化合物	結構	反應方案	起始材料
56		B1	中間體146
57		B1	中間體138
57a		B1	中間體136
58		B1	中間體147
59		B1	中間體148
60		B1	中間體149
61		B1	中間體150
62		B1	中間體150
63		B2	中間體139

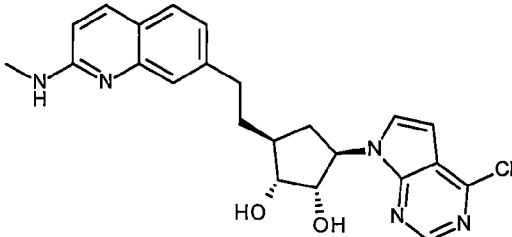
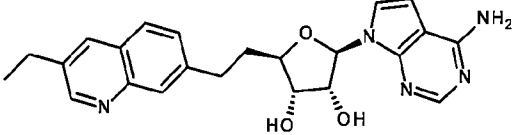
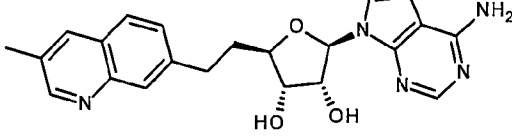
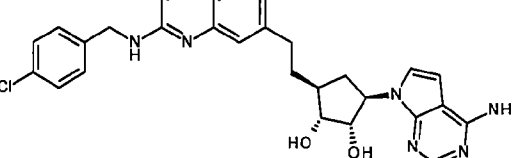
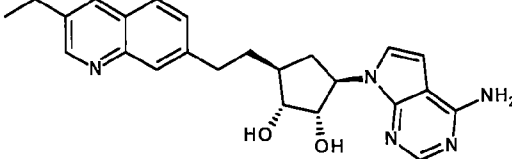
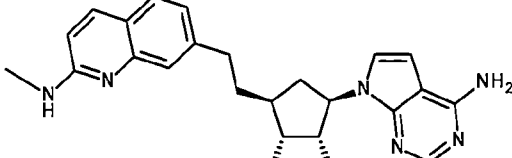
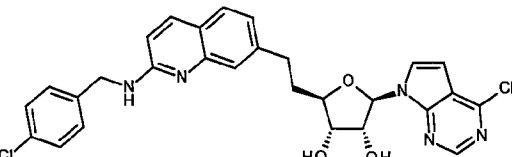
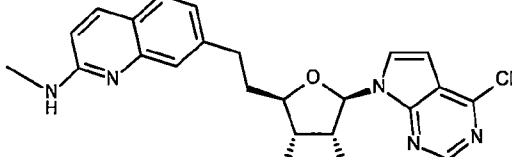
化合物	結構	反應方案	起始材料
64		B1	中間體141
65		B1	中間體142
66		B1	中間體143
82		B1	中間體188
83		B1	中間體192
84		B20	中間體193
85		B1	中間體194
86		B2	中間體96

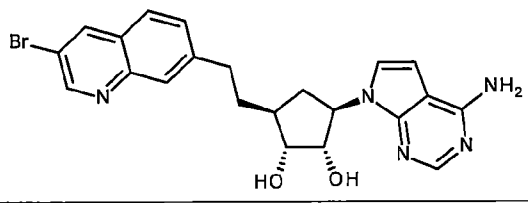
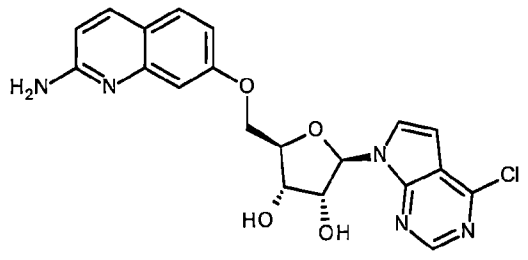
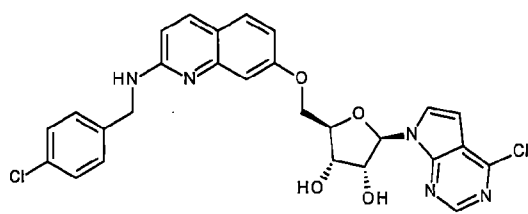
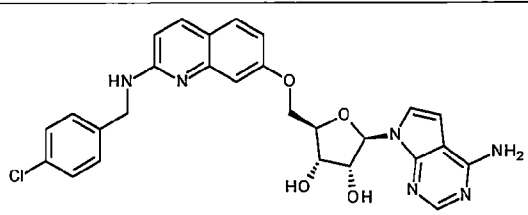
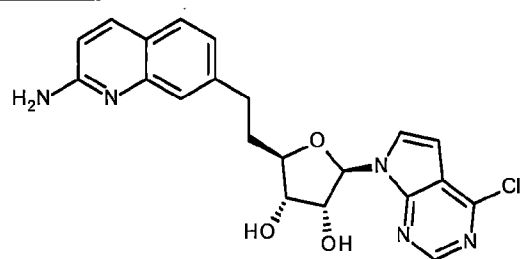
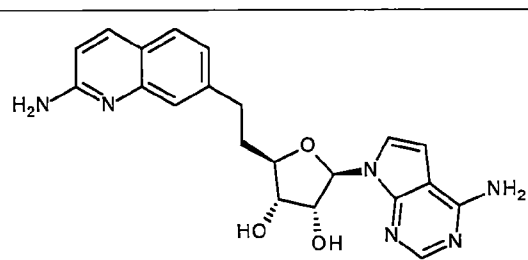
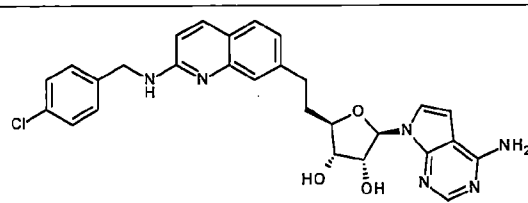
化合物	結構	反應方案	起始材料
87		B2	中間體195
88		B2	中間體196
90		B1	中間體198
91		B5	中間體199
92		B3	中間體201
94		B3	中間體206
95		B1	中間體209

化合物	結構	反應方案	起始材料
96		B3	中間體211
97		B3	中間體213
98		B2	中間體214
99		B3	中間體215
100		B3	中間體217
101		B3	中間體219
102		B3	中間體221

化合物	結構	反應方案	起始材料
103		B1	中間體226
104		B3	中間體227
105		B3	中間體228
106		B3	中間體230
107		B3	中間體232
108		B20	中間體234
109		B3	中間體236

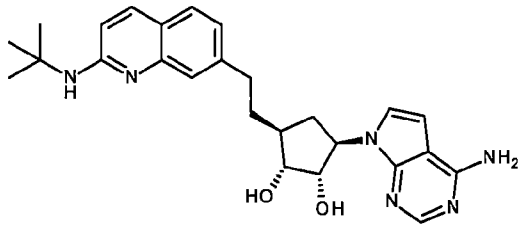
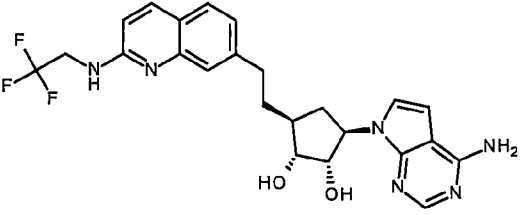
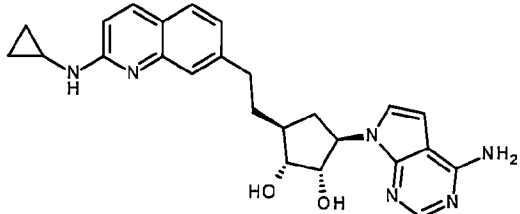
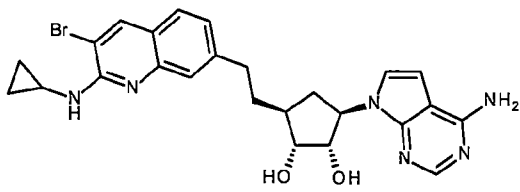
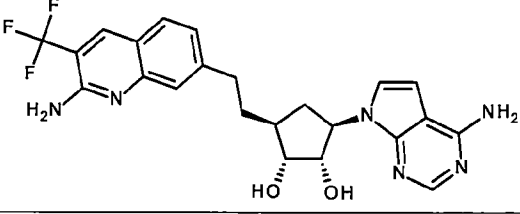
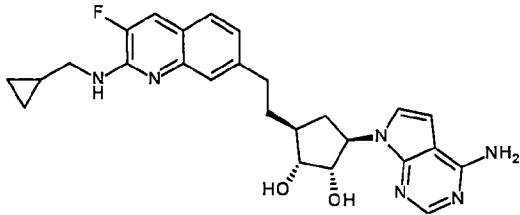
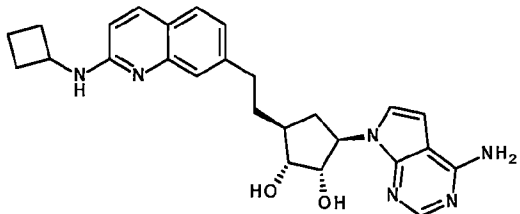
化合物	結構	反應方案	起始材料
110		B1	中間體237
111		B20	中間體239
112		B3	中間體241
113		B1	中間體243
114		B1	中間體245
115		B1	中間體159
120		B3	中間體247

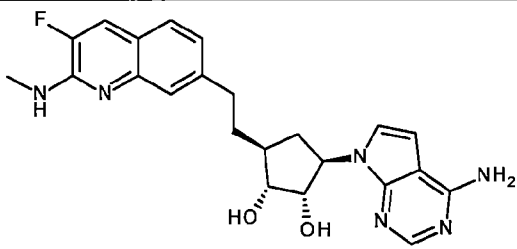
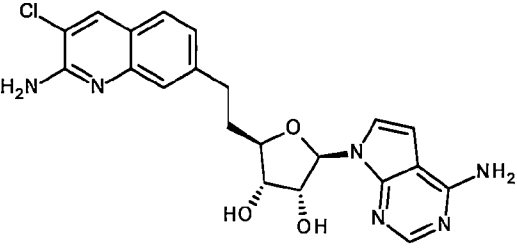
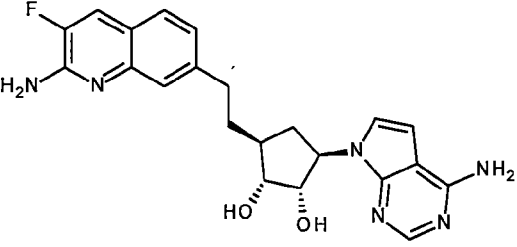
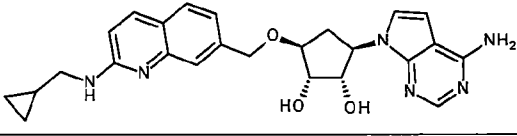
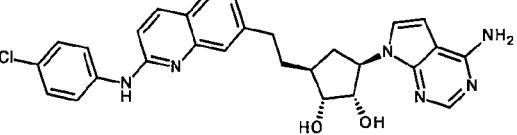
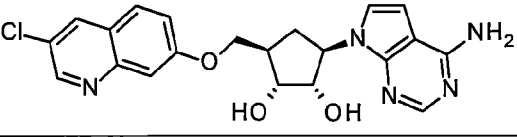
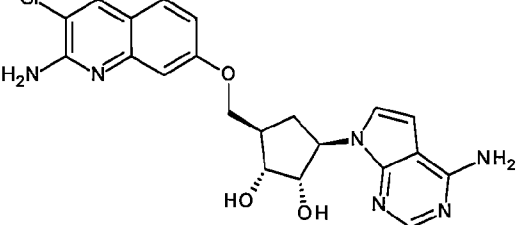
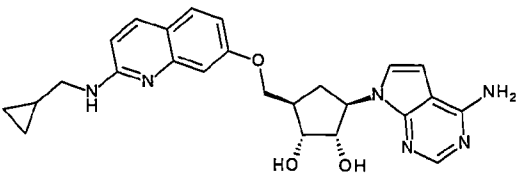
化合物	結構	反應方案	起始材料
121		B1	中間體248
122		B1	中間體250
123		B1	中間體252
124		B1	中間體255
125		B1	中間體257
126		B1	中間體258
127		B1	中間體254
128		B1	中間體259

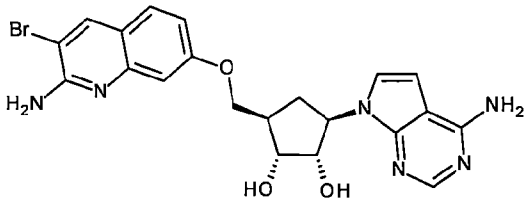
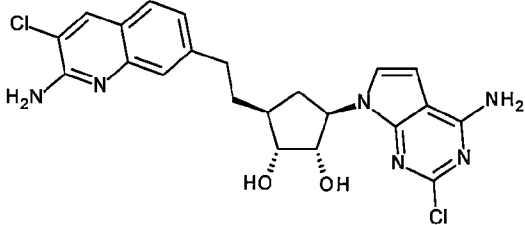
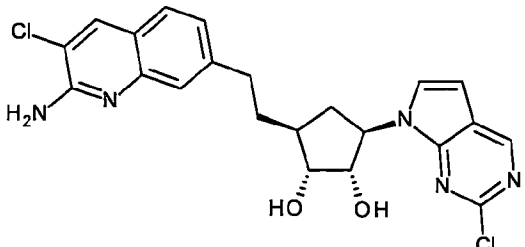
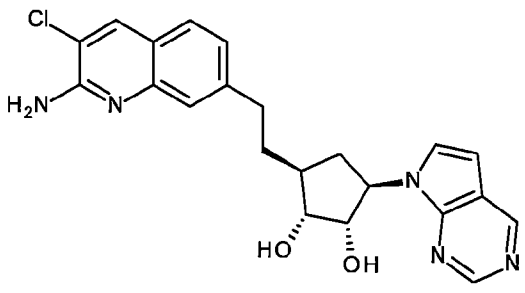
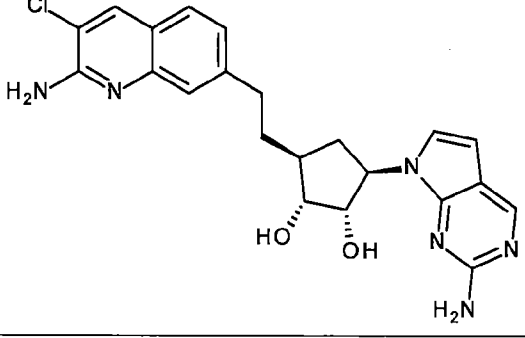
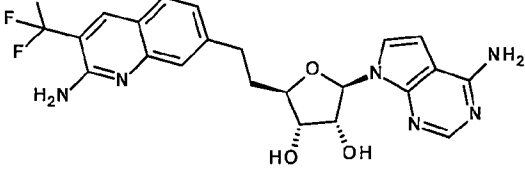
化合物	結構	反應方案	起始材料
129		B20	中間體261
130		B2	中間體262
131		B2	中間體264
132		B2	中間體265
133		B1	中間體266
134		B1	中間體267
135		B1	中間體269

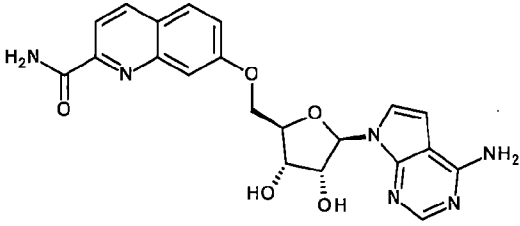
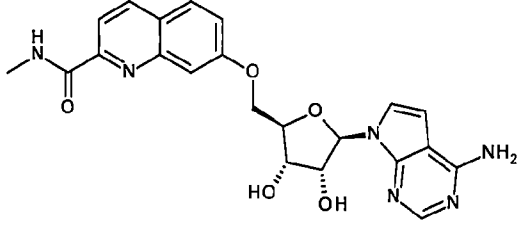
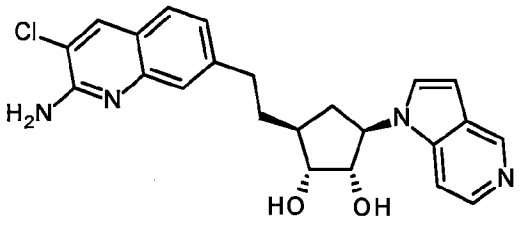
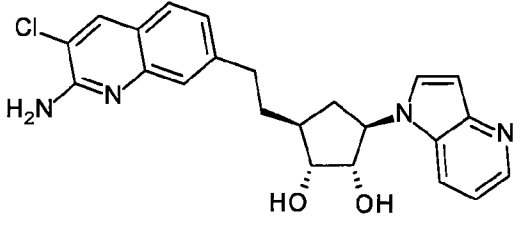
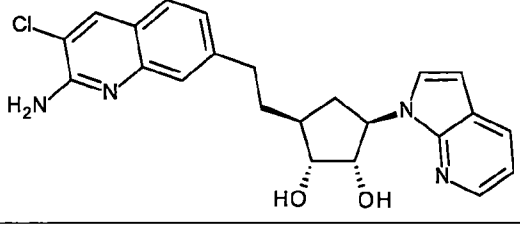
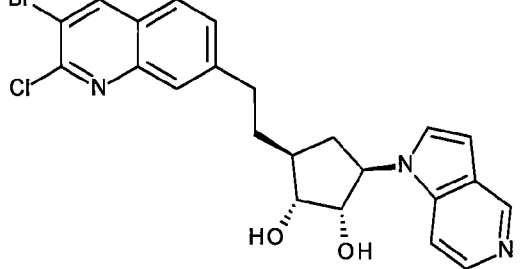
化合物	結構	反應方案	起始材料
136		B2	中間體270
137		B2	中間體271
138		B2	中間體272
139		B1	中間體273
140		B1	中間體275
141		B1	中間體278
142		B3	中間體279

化合物	結構	反應方案	起始材料
143		B1	中間體281
144		B20	中間體286
145		B1	中間體289
146		B1	中間體292
147		B1	中間體295
148		B1	中間體298
149		B2	中間體301

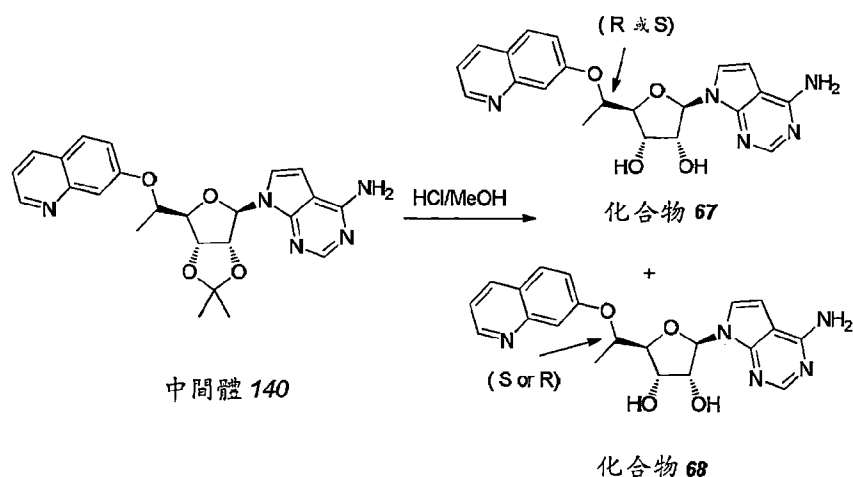
化合物	結構	反應方案	起始材料
150		B2	中間體304
151		B1	中間體307
152		B1	中間體310
153		B1	中間體313
154		B1	中間體316
155		B1	中間體319
156		B1	中間體322

化合物	結構	反應方案	起始材料
157		B1	中間體325
158		B1	中間體328
159		B1	中間體331
160		B1	中間體334
161		B1	中間體337
222		B1	中間體504
223		B1	中間體462
224		B1	中間體464

化合物	結構	反應方案	起始材料
236		B1	中間體484
240		B1	中間體496
241		B1	中間體498
242		B1	中間體500
243		B1	中間體501
244		B20	中間體514

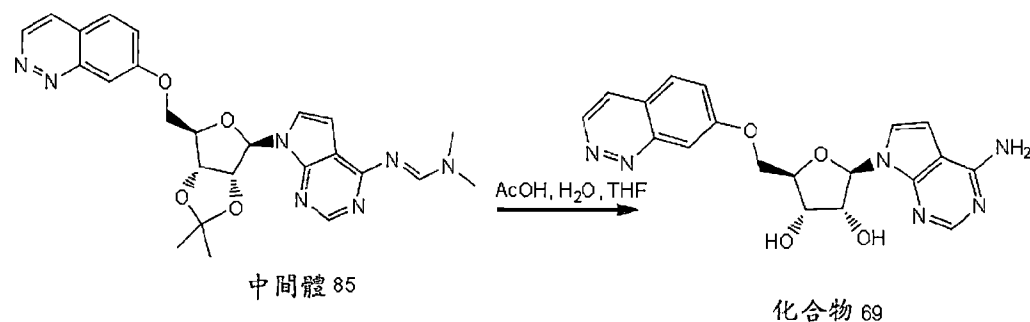
化合物	結構	反應方案	起始材料
245		B2	中間體516
246		B1	中間體518
247		B1	中間體520
248		B1	中間體522
249		B2	中間體524
251		B2	中間體532

實例B6
製備化合物67和化合物68



將**中間體140** (210 mg, 粗, ≈ 0.399 mmol) 溶解在5 ml的HCl/MeOH中。將混合物在室溫下攪拌7小時。在0°C藉由添加NH₃/MeOH使該反應淬滅以調節pH至約8。然後將所得固體藉由過濾去除並且用CH₂Cl₂ (10 ml) 洗滌並且將該合併的有機濾液在減壓下進行濃縮以給出該粗產物。將殘餘物藉由製備型-HPLC (HPLC條件：柱：Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μ m；用在ACN中的21%水作為流動相梯度洗提；) 進行純化以產生呈白色固體狀的**化合物67** (40 mg) 和**化合物68** (52 mg)。

實例B7

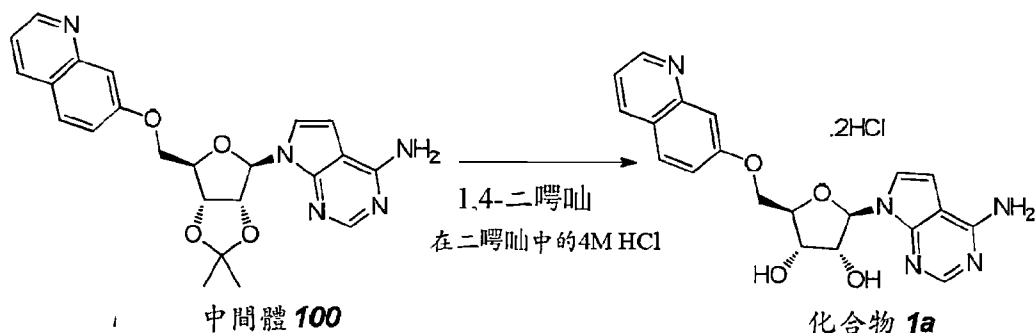


將**中間體85** (150 mg, ≈ 0.233 mmol) 在5 mL的AcOH、水和THF (比例為13 : 7 : 3) 的混合溶劑中的反應混合物在60°C攪拌過夜。然後將該混合物在80°C攪拌1天。將該溶劑在真空下濃縮。將該殘餘物溶解在4 ml的MeOH中並且用Na₂CO₃固體將pH調節至約9。將該溶劑藉由製備型-HPLC (HPLC條件：柱：Gemini 150*25 mm*5 μ M；用水 (0.05%氫氧化氨v/v) : ACN從97 : 3至67 : 33梯度洗提) 進行純化以給出呈白色固體狀的**化合物69** (13

物。將該粗產物藉由製備型HPLC（固定相：RP Xbridge製備型C18 OBD-10 μm ，30 x 150 mm，流動相：0.25% NH_4HCO_3 溶液，在水中， CH_3CN ）進行純化產生化合物71（5.5 mg，6%產率）。

實例B10

製備化合物1a

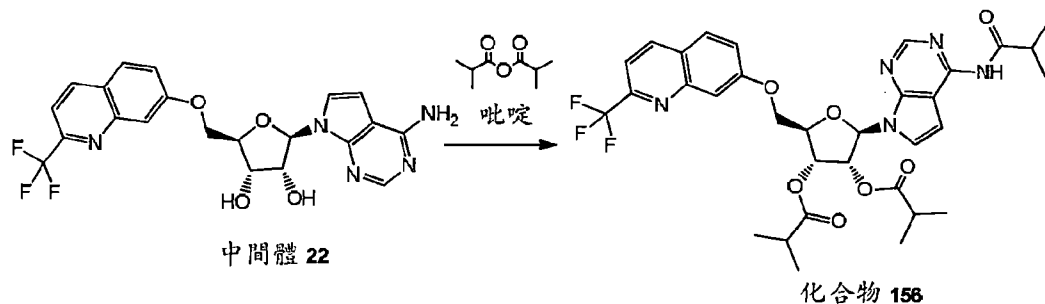


向**中間體100**（9.26 g， ≈ 17.5 mmol）在1,4-二噁啉（300 mL）中的溶液裡添加在1,4-二噁啉（43.8 mL，175 mmol）中的4M HCl。將該反應混合物在室溫攪拌4小時。將該反應混合物倒入具有DIPE（1 L）的燒杯中。將該懸浮液攪拌20分鐘並且然後將該溶劑濾去。將該剩餘的沈澱物用EtOH再結晶。過濾出該沈澱，用DIPE洗滌並且在真空中在50°C乾燥產生呈鹽狀的**化合物1a**和2當量的HCl（8.33 g，定量產量）。

實例B11

製備化合物72（經由**中間體156**）

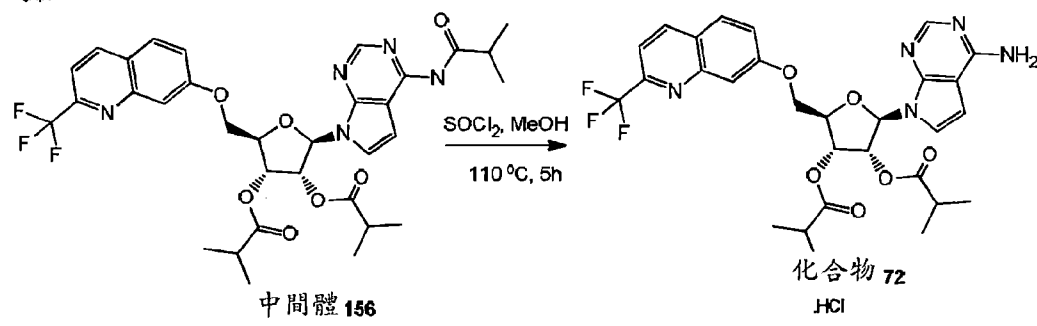
步驟a：



在室溫將異丁酸酐（2.36 mL，14.2 mmol）添加至**化合物22**（688.3 mg，

1.418 mmol) 在吡啶 (25 mL, 310.361 mmol) 中的攪拌溶液中。添加之後將該反應混合物在50°C攪拌18小時。將溶劑蒸發。將該殘餘物與甲苯進行共-蒸發。將該殘餘物溶解在DCM中並且在Armen Spot II極性淨化系統上使用DCM和MeOH作為洗提液以起始於5個柱體積的100% DCM和結束於30個柱體積的40% MeOH和60% DCM的梯度，經SiO₂柱（類型Grace Reveleris (SRC)，40 g，Si 40）進行純化。將該等所希望的級分合併並且將該溶劑蒸發產生0.94 g **中間體156**。

步驟b：

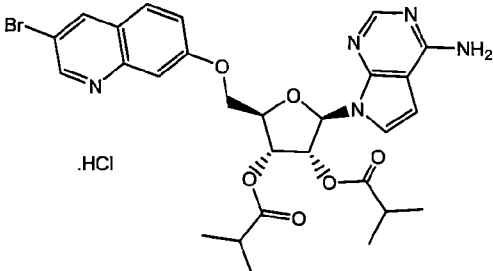
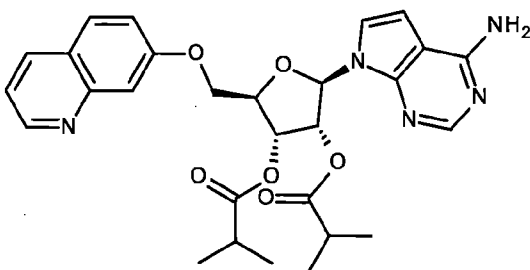


在110°C使用微波輻射將**中間體156** (0.94 g, 1.372 mmol) 和SOCl₂ (99.493 μL, 1.372 mmol) 在MeOH (20 mL, 0.791 g/mL, 493.725 mmol) 中的溶液進行攪拌並且微波輻射5小時。將溶劑蒸發。將該殘餘物溶解在DCM中並且在Armen Spot II極性淨化系統上使用DCM和MeOH作為洗提液以起始於10個柱體積的100% DCM和結束於30個柱體積的20% MeOH和80% DCM的梯度，經SiO₂柱（類型Grace Reveleris (SRC)，12 g，Si 40）進行純化。將該等包含產物的級分合併並且將該溶劑蒸發產生**化合物72** (.HCl) (0.66 g, 74%產率)。

下列化合物藉由與實例B11類似的反應方案使用適當的起始材料製備的 (表22)。

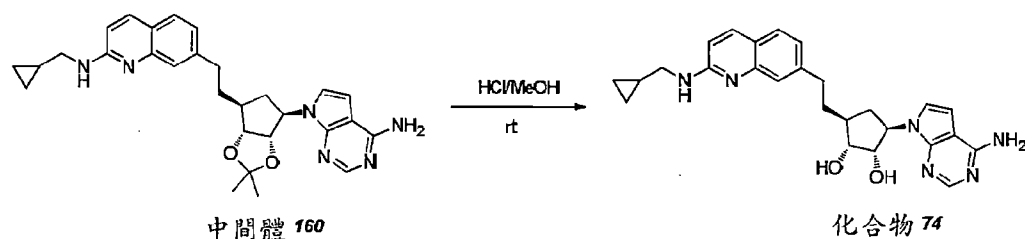
表22：

化合物	結構	起始材料
-----	----	------

73		化合物2
89		化合物1

實例B12

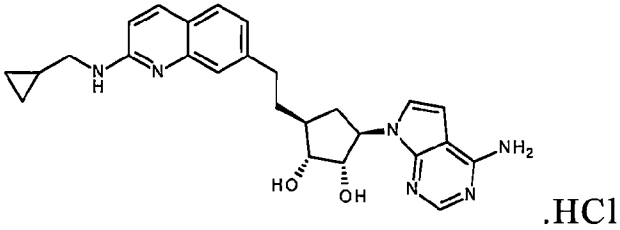
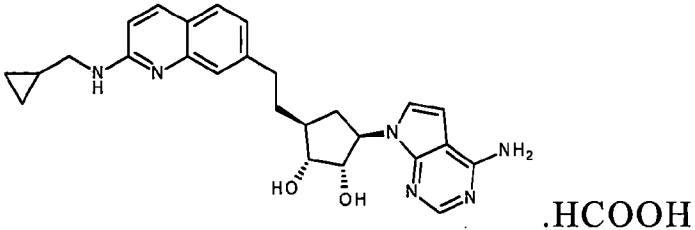
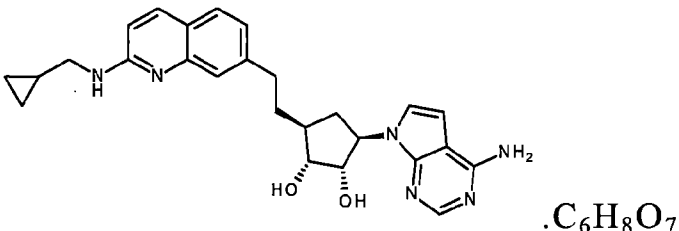
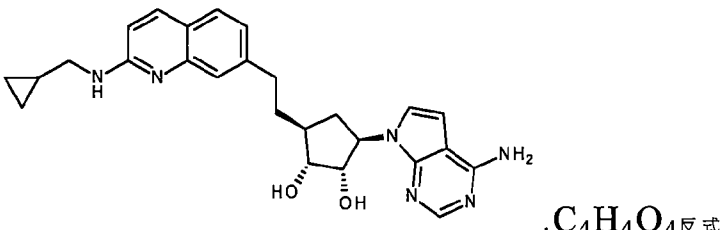
製備化合物74



向**中間體160** (3.45 g, 6.9 mmol) 在MeOH (10 mL) 中的溶液裡添加 HCl/MeOH (4N, 10 mL), 並且將該混合物在室溫攪拌1小時。將該混合物凍乾以給出藉由製備型-HPLC (柱: Phenomenex Synergi Max-RP 250*80 mm 10 μ m, 條件: 水 (0.05% 氫氧化氨v/v) -ACN, 開始B: 30%, 結束B: 60, 梯度時間 (min): 22, 流速 (ml/min): 120) 進行純化的粗化合物74級分1。將該等所希望的級分收集並且凍乾以給出藉由製備型-HPLC (柱 Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μ m, 條件: 梯度水 (0.05% 氫氧化氨v/v) -ACN) 進行進一步純化的**粗化合物74級分2**。將該等所希望的級分進行收集並且凍乾以給出呈固體狀的**化合物74** (1383 mg, 產率: 43.1%)。

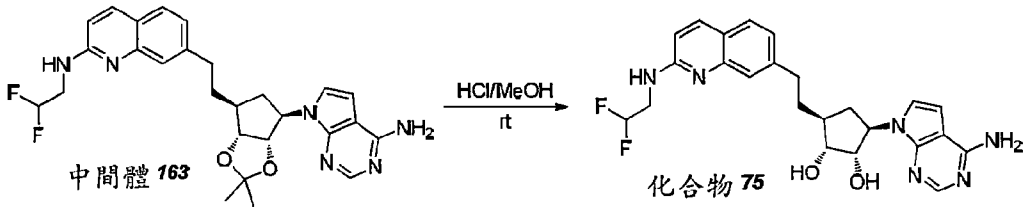
化合物74的鹽形式係根據先前技術程序製備的, 對於技術人員係已知的 (表44)。

表44：

化合物	結構	起始材料
116	 .HCl	化合物74
117	 .HCOOH	化合物74
118	 .C ₆ H ₈ O ₇	化合物74
119	 .C ₄ H ₄ O ₄ 反式	化合物74

實例B13

製備化合物75

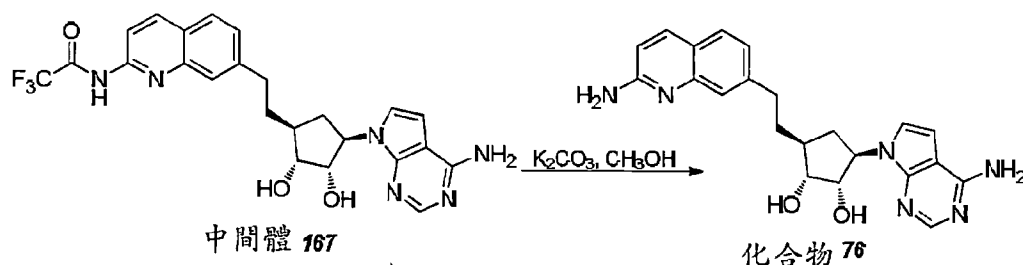


將中間體163（680 mg， ≈ 1.04 mmol）在MeOH（適量）中的溶液溶解在HCl/MeOH（4M，15 mL）中，並且在室溫攪拌2小時。將該混合物用

$\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 鹼化至 $\text{pH} > 7$ 。將該溶液用 H_2O (100 mL) 洗滌，用乙酸乙酯 (150 mL x 3) 萃取。將該等合併的有機層乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並且在真空下進行濃縮以給出呈棕色固體狀的粗產物。將該粗產物藉由製備型-HPLC (柱：Waters Xbridge製備型OBD C18 150x30 mm, 5 μm ；條件：梯度水 (0.05% 氫氧化氨v/v) -MeOH) 純化。將該等所希望的級分進行收集並且凍乾以給出呈白色固體狀的**化合物75** (129.8 mg, 產率：26.4%)。

實例B14

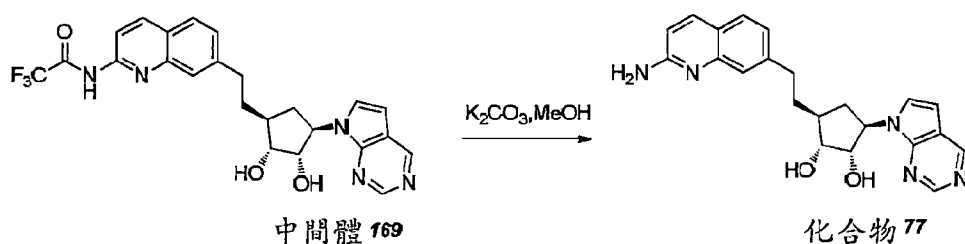
製備**化合物76**



將**中間體167** (250 mg) 和 K_2CO_3 (185.3 mg, 1.34 mmol) 在 MeOH (3 ml) 中的混合物在 60°C 攪拌 1 h。將該混合物過濾並且在真空下蒸發以得到粗產物。將其藉由製備型-HPLC (柱：Waters Xbridge製備型OBD C18 150 x 30 mm, 5 μm ，條件：梯度水 (0.05% 氫氧化氨v/v) -MeOH) 進行純化。將該等所希望的級分進行收集並且將該溶劑蒸發以給出呈白色固體狀的**化合物76** (82.2 mg, 45.3%產率)。

實例B15

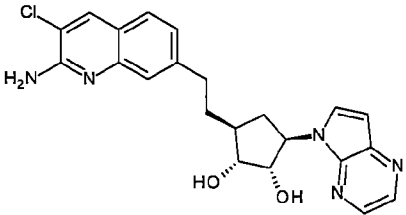
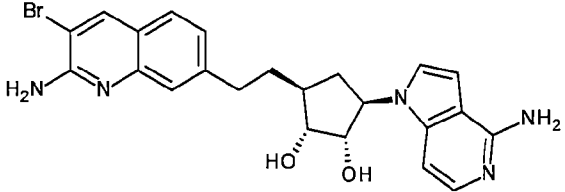
製備**化合物77**



將**中間體169** (120 mg, ≈ 0.185 mmol) 和 K_2CO_3 (76.40 mg, 0.554 mmol) 在甲醇 (3 ml) 中的混合物在60°C攪拌1 h。將該混合物過濾並且在真空下蒸發以得到粗產物。將該粗產物藉由製備型-HPLC (柱: Waters Xbridge製備型OBD C18 150 x 30 mm, 5 μ m, 條件: 梯度水 (0.05%氫氧化氨v/v) -MeOH) 進行純化。將該等所希望的級分進行收集並且將該溶劑蒸發以給出呈白色固體狀的**化合物77** (21.4 mg, 29.4%產率)。

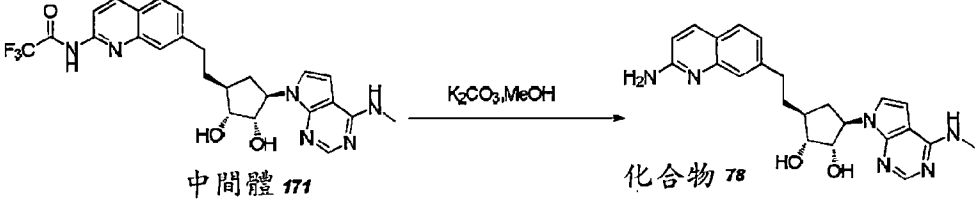
下面的化合物係藉由與製備**化合物77**所使用的類似的反應方案, 使用適當的起始材料製備的 (表48)。

表48:

化合物	結構	起始材料
250		中間體527
252		中間體535

實例B16

製備**化合物78**

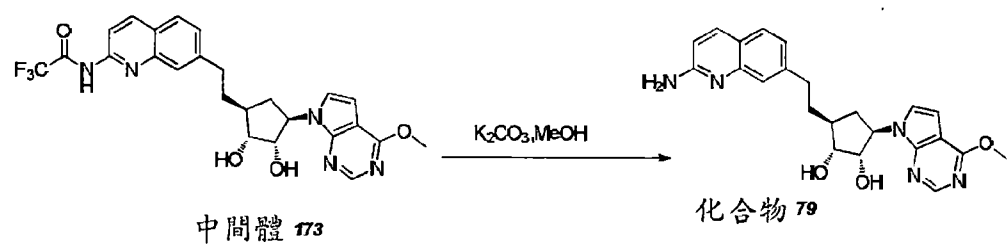


將**中間體171** (160 mg, ≈ 0.273 mmol) 和 K_2CO_3 (113.073 mg, 0.819 mmol) 在甲醇 (3 ml) 中的混合物在50°C攪拌1 h。將該混合物過濾並且在真空下蒸發以得到粗產物。將其藉由製備型-HPLC (柱: Waters Xbridge製備型OBD C18 150 x 30 mm, 5 μ m, 條件: 梯度水 (0.05%氫氧化氨v/v)

-MeOH) 進行純化。將該等所希望的級分進行收集並且將該溶劑蒸發以給出呈白色固體狀的**化合物78** (87.2 mg, 75.3%產率)。

實例B17

製備**化合物79**



將**中間體173** (250 mg, ≈ 0.241 mmol) 和 K_2CO_3 (99.6 mg, 0.72 mmol) 在甲醇 (3 ml) 中的混合物在50°C攪拌1h。將該混合物過濾並且在真空下蒸發以得到粗產物。將其藉由製備型-HPLC(柱: Waters Xbridge製備型OBD C18 150 x 30 mm, 5 μ m, 條件: 梯度水 (0.05%氫氧化氨v/v) -MeOH) 進行純化。將該等所希望的級分進行收集並且將該溶劑蒸發以給出呈白色固體狀的**化合物79** (96.1 mg, 94.5%產率)。

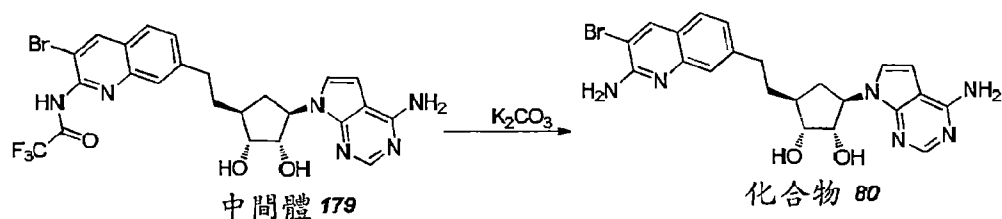
下列化合物藉由與**化合物79**類似的反應方案, 使用適當的起始材料製備的 (表45)。

表45:

化合物	結構	起始材料
228		中間體472

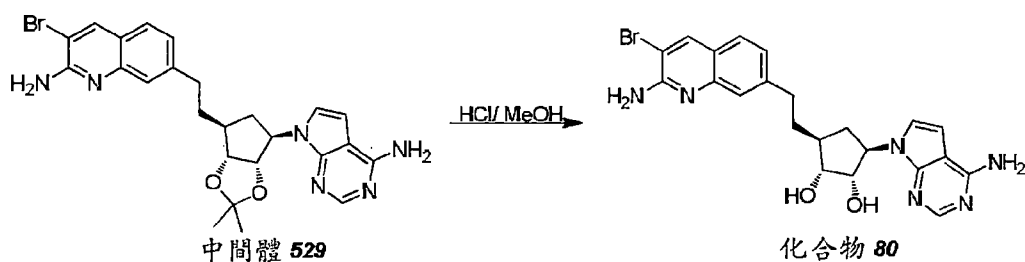
實例B18

製備**化合物80**



將**中間體179** (350 mg) 和 K_2CO_3 (102 mg, 0.74 mmol) 在甲醇 (3 mL) 中的混合物在 $60^\circ C$ 攪拌1 h。將該混合物過濾並且在真空下蒸發以得到粗產物。將該粗產物藉由製備型-HPLC (柱: Waters Xbridge製備型OBD C18 150 x 30 mm, 5 μm , 條件: 梯度水 (0.05%氫氧化氨v/v) -ACN) 進行純化。將該等所希望的級分進行收集並且將該溶劑蒸發以給出呈白色固體狀的**化合物80** (113.3 mg, 94.9%產率)。

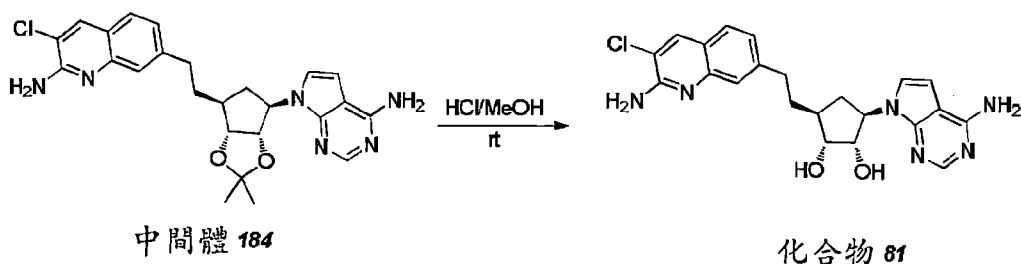
化合物80的替代性製備



將**中間體529** (21 g, 40.12 mmol) 溶解在HCl/MeOH (250 mL) 中。將混合物在室溫下攪拌2小時。將該溶劑在真空下進行濃縮。然後添加 H_2O (100 mL)。藉由逐漸添加 Na_2CO_3 (800 mL) 水溶液將pH調節至約9。將該沈澱物過濾以給出粗產物。將該粗產物從EtOH (250 mL) 再結晶以給出呈白色固體狀的11.4 g**化合物80**。將再結晶的濾液在真空下進行濃縮。將該殘餘物添加至EtOH (50 mL) 中並且回流3小時。將該反應冷卻並且將沈澱物過濾以給出產物2.2g的**化合物80**。將第二次再結晶的濾液在真空下進行濃縮以給出另外的2.2g的**化合物80**。

實例B19

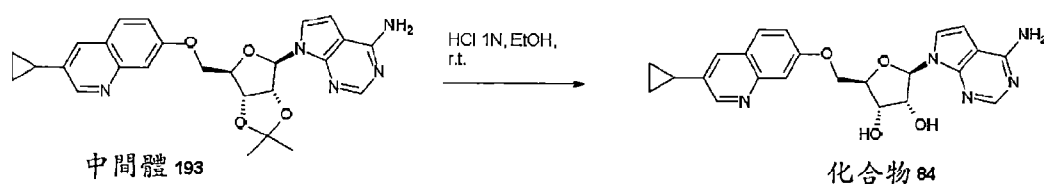
製備**化合物81**



將**中間體184** (800 mg, 1.67 mmol) 和HCl在甲醇 (15 ml) 中的混合物在室溫下攪拌2 h。將該混合物用NH₄OH中和。將該混合物藉由EtOAc (20mL x 3) 萃取。將該有機相蒸發並且將該粗產物藉由製備型-HPLC (梯度：水 (10 mM NH₄HCO₃) -ACN) 進行純化。將該合併的溶劑蒸發以給出呈白色固體狀的**化合物81** (280 mg, 38%產率)。

實例B20

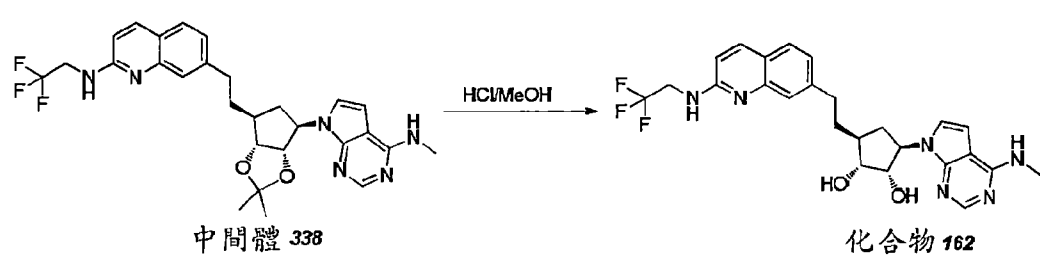
製備**化合物84**



將在EtOH (3.5 ml) 中的**中間體193** (110 mg, 0.23 mmol) 在室溫進行攪拌。逐滴添加HCl 1N (2.3 ml, 2.3mmol)。繼續攪拌72 h。然後將該反應混合物用在水 (0.235 ml, 3.5 mmol) 中的NH₃ 28%處理。該產物開始沈澱。將該產物過濾並且用EtOH/H₂O比例9至1洗滌並且乾燥產生**化合物84** (90 mg, 89%產率)。

實例B21

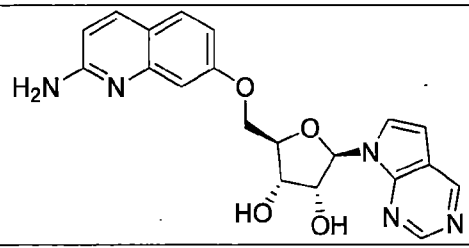
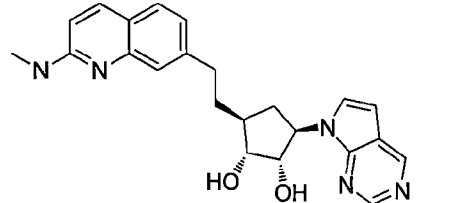
製備**化合物162**



將**中間體338** (520 mg, 0.96 mmol) 在**HCl/MeOH** (4 N, 7 mL) 和MeOH (2 mL) 中溶液在室溫攪拌1h。將該反應濃縮。將該殘餘物溶解在H₂O (3 mL) 中並且藉由NH₃.H₂O水溶液鹼化。形成沈澱並且收集。將該固體藉由製備型-HPLC：條件；A：(水 (0.05%氫氧化氨v/v) -B：ACN，開始時B 30%結束時B 60%) 進行純化。將該等所希望的級分進行收集並且凍乾以給出產物 (250mg)。將該產物藉由製備型-SFC (柱OD (250 mm x 30 mm, 10 μm)；條件A：(0.1%氫氧化氨v/v)，B：EtOH；開始時35%，結束時B 35%；流速 (ml/min) 60) 進行純化。將該等所希望的級分進行收集並且凍乾以給出呈固體狀的**化合物162** (206 mg, 43%產率)。

下面的化合物係藉由與製備**化合物162**所使用的類似的反應方案，使用適當的起始材料製備的 (表46)。

表46：

化合物	結構	起始材料
163		中間體353
164		中間體354

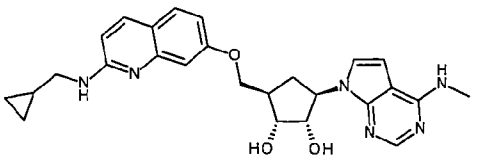
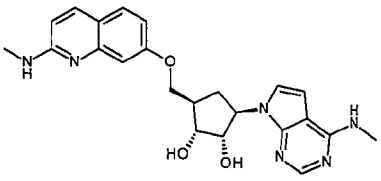
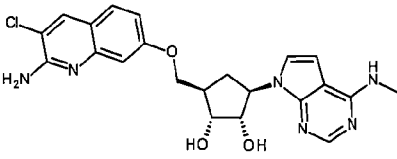
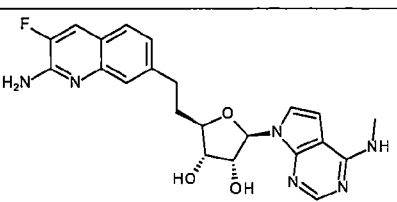
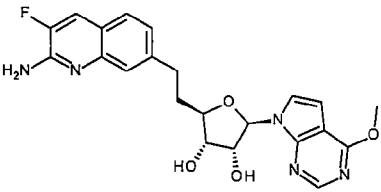
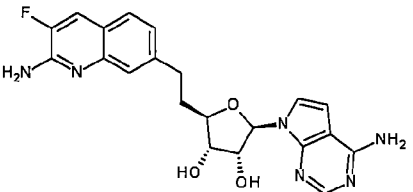
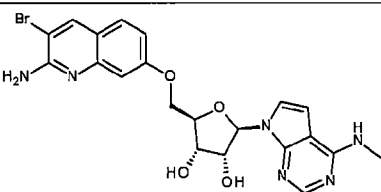
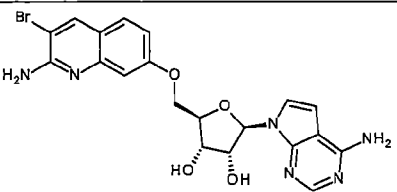
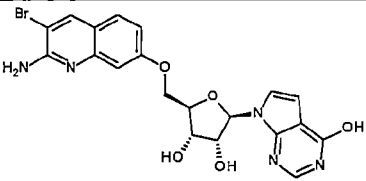
化合物	結構	起始材料
165		中間體355
166		中間體356
167		中間體357
168		中間體358
169		中間體359
170		中間體360
171		中間體361
172		中間體362
173		中間體401

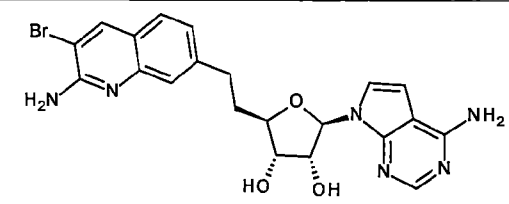
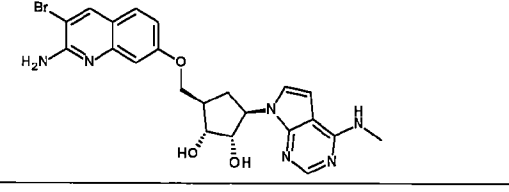
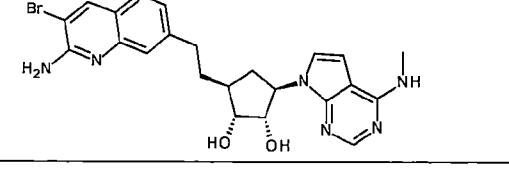
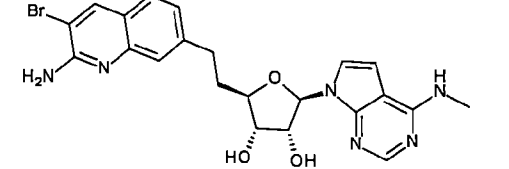
化合物	結構	起始材料
174		中間體402
175		中間體417
176		中間體377
177		中間體378
178		中間體339
179		中間體340
180		中間體367
181		中間體368
182		中間體369

化合物	結構	起始材料
183		中間體341
184		中間體342
185		中間體403
186		中間體343
187		中間體365
188		中間體366
189		中間體404
190		中間體379
191		中間體375

化合物	結構	起始材料
192		中間體380
193		中間體381
194		中間體344
195		中間體371
196		中間體345
197		中間體346
198		中間體347
199		中間體372
200		中間體373

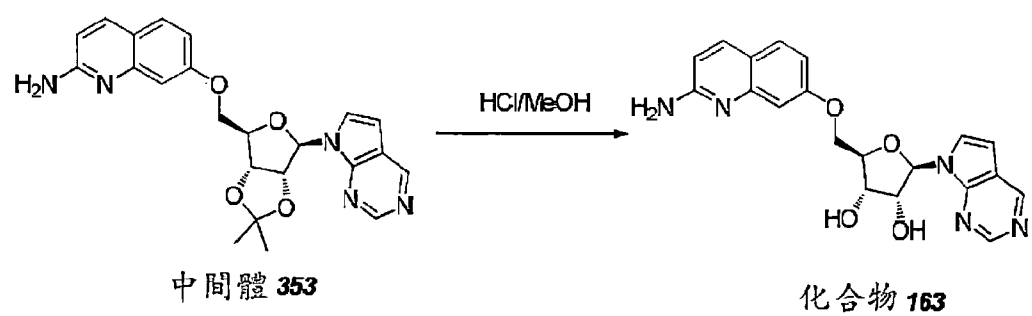
化合物	結構	起始材料
201		中間體348
202		中間體349
203		中間體350
204		中間體374
205		中間體376
206		中間體351
208		中間體385
209		中間體405
210		中間體375

化合物	結構	起始材料
225		中間體465
226		中間體467
227		中間體470
229		中間體474
230		中間體475
231		中間體476
232		中間體479
233		中間體480
234		中間體481

化合物	結構	起始材料
235		中間體483
237		中間體486
238		中間體489
239		中間體492

實例B22

製備**化合物163**

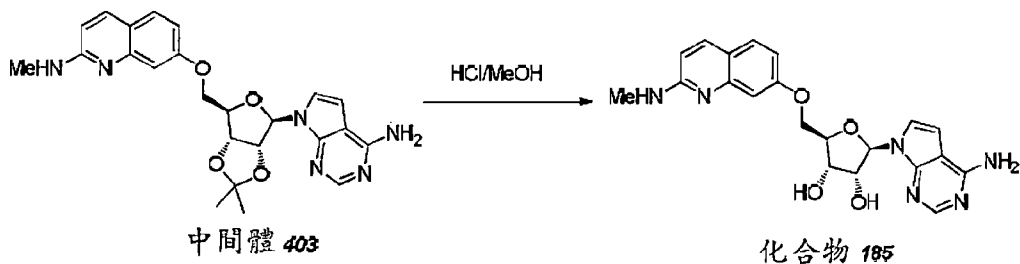


將**中間體353**（260 mg，0.49 mmol）在**HCl/MeOH**（4N，1 mL）和MeOH（1 mL）中的混合物在室溫攪拌1 h。將該反應濃縮。將該殘餘物藉由NH₃.H₂O鹼化至pH > 8。將該殘餘物藉由HPLC：柱：Gemini 150 x 25 mm 5 μm；條件：A：水（0.05%氫氧化氨v/v），B：MeCN；在開始時：A（89%）和B（11%），在結束時：A（59%）和B（41%）；梯度時間（min）10；100% B保留時間（min）2；流速（ml/min）25進行純化。將所希望的部分

收集並且濃縮。將該殘餘物凍乾以給出呈固體狀的**化合物163**（93.4 mg，48.6%產率）。

實例B23

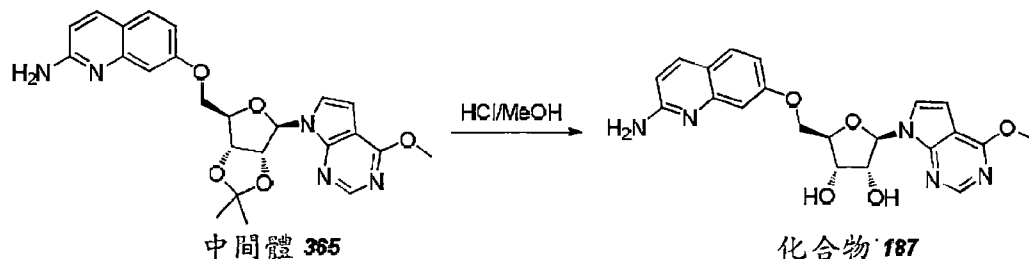
製備**化合物185**



將**中間體403**（600 mg，1.28 mmol）在**HCl/MeOH**（4N，2.7 mL）和MeOH（1 mL）中的溶液在室溫攪拌4 h。將該反應濃縮。將該殘餘物藉由 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 鹼化至 $\text{pH} > 8$ 。形成沈澱並且藉由過濾收集。將該沈澱物用水和MTBE洗滌。將該沈澱物凍乾以給出呈固體狀的**化合物185**（345 mg，61%產率）。

實例B24

製備**化合物187**

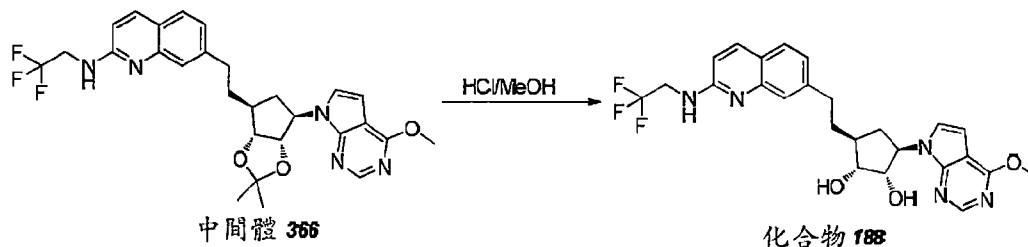


將**中間體365**（250 mg，0.54 mmol）在**HCl/MeOH**（4N，1.52 mL）和MeOH（1 mL）中的溶液在室溫攪拌1 h。將該反應濃縮。將該殘餘物藉由 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 鹼化至 $\text{pH} > 8$ 並且濃縮。將該殘餘物藉由HPLC：柱：Gemini 150 x 25 mm，5 μm ；條件：A：水（0.05%氫氧化氨v/v），B：ACN）；在開始時：A（89%）和B（11%），在結束時：A（59%）和B（41%）；梯度時間（min）10；100% B保留時間（min）2；流速（ml/min）25進行純化。將所希望的部分收集並且濃縮。將該殘餘物凍乾以給出呈固體狀的**化合物**

187 (29.4 mg, 13%產率)。

實例B25

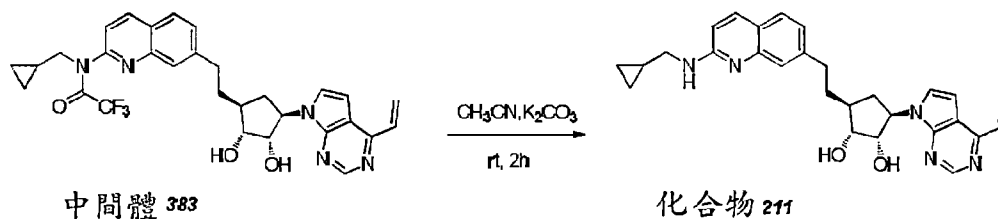
製備**化合物188**



將**中間體366** (410 mg, 0.76 mmol) 在**HCl/MeOH** (4N, 7 mL) 和MeOH (2 mL) 中溶液在室溫攪拌1 h。將該反應濃縮。將該殘餘物溶解在H₂O (3 mL) 中並且藉由NH₃·H₂O水溶液鹼化。形成沈澱並且收集。將該固體藉由製備型-HPLC(Phenomenex Gemini 150 x 25 mm, 10 μm; 條件:A:水(0.05% 氫氧化氨v/v), B:ACN); 在開始時:A (70%) 和B (30%), 在結束時:A (40%) 和B (60%); 梯度時間 (min) 10; 100% B 保留時間 (min) 3; 流速 (ml/min) 25進行純化。將該等所希望的級分進行收集並且凍乾以給出呈固體狀的**化合物188** (131.3mg, 34.5%)。

實例B26

製備**化合物211**



將碳酸鉀 (155 mg, 1.1 mmol) 添加至在CH₃CN (10 ml) 中的**中間體383** (0.3 g, 0.376 mmol) 中。將該混合物在室溫攪拌3h。將該混合物在真空下蒸發。將該殘餘物藉由製備型-HPLC(柱:Waters Xbridge製備型OBD C18 150 x 30 mm, 5 μm; 條件:水 (0.05%氫氧化氨v/v) -ACN, 開始:B 35%, 結束:B 65%, 梯度時間 (min): 10, 100% B保留時間 (min): 3, 流速

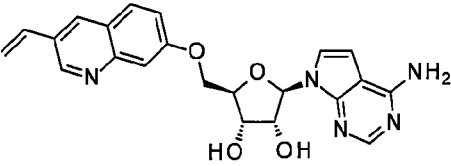
(ml/min)：25) 進行純化。將合併的溶劑蒸發以給出呈白色固體狀的產物。將該產物藉由SFC分離(柱：OJ (250 mm x 30 mm, 10 μm)，條件；A：(0.1%氫氧化氨v/v) -B：EtOH，開始：B 50%，結束：B 50%，流速 (ml/min)：80) 進行純化。將合併的溶劑蒸發以給出呈白色固體狀的**化合物211**(76 mg，產率：39%)。

實例B27

製備**化合物253**

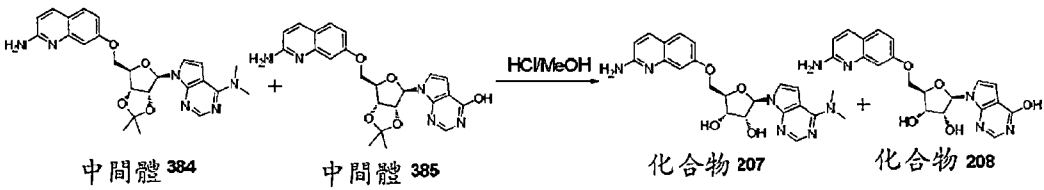
化合物253係藉由與A78(步驟1)中所描述的中間體382所使用的類似的反應方案，使用適當的起始材料製備的(表41)。

表41：

化合物	結構	起始材料
253		化合物2

實例B28

化合物207和208的製備

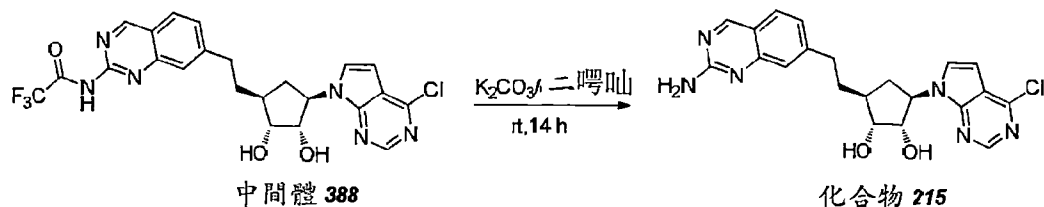


將HCl/MeOH (1 mL，4 mol/L) 添加至**中間體384**和**中間體385**(200 mg) 在MeOH (1 mL) 中的混合物中並且在室溫攪拌30 min。將該反應混合物逐滴添加至NH₃.H₂O (2 mL) 水溶液裡並且在真空下濃縮至乾燥以給出該粗產物。將該粗產物藉由製備型高效液相層析經柱：Phenomenex Gemin 150 x 25 mm 10 μm；條件：A：水(0.05%氫氧化氨v/v)，B：MeCN；在開始時：A (85%) 和B (15%)，在結束時：A：(55%) 和B (45%) 進行純

化。將該等純級分進行收集並且將該溶劑在真空下蒸發。將該殘餘物凍乾以給出呈白色固體狀的**化合物207** (32mg) 和**化合物208** (41mg)。

實例B29

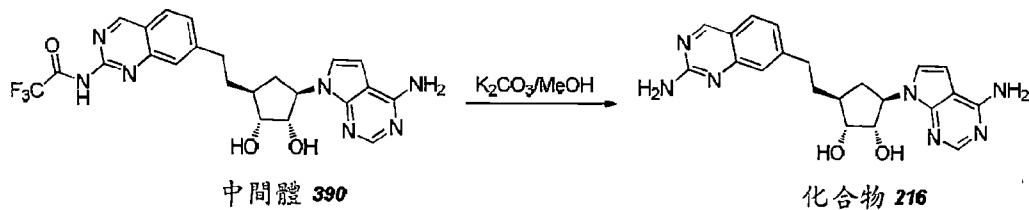
製備**化合物215**



將**中間體388** (1g, 0.67 mmol) 和 K_2CO_3 (1 g, 7.25 mmol) 在 CH_2Cl_2 (10 mL) 和二嗪山 (10 mL) 中的混合物在 50°C 攪拌2小時。將該混合物過濾並且將該濾液濃縮以給出粗產物。將該粗產物藉由製備型-HPLC (梯度洗提: 0.05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$, 在 CH_3OH 中/0.05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$, 在 H_2O 中; 柱: Kromasil 150 x 25 mm, 10 μm) 進行純化以得到呈白色固體狀的**化合物215** (102 mg, 34% 產率)。

實例B30

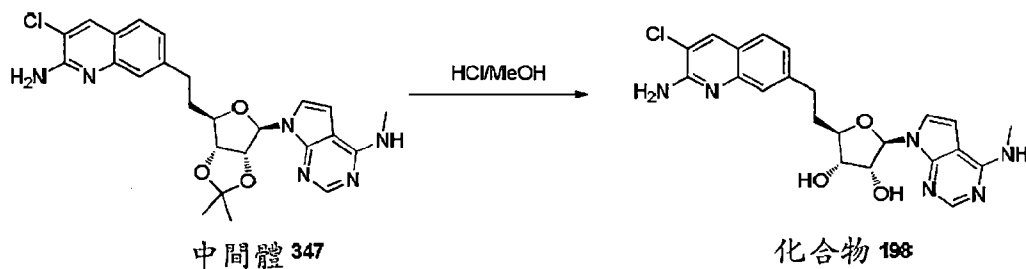
製備**化合物216**



將**中間體390** (300 mg, 0.60 mmol) 和 K_2CO_3 (0.25g, 1.80 mmol) 在甲醇 (10 mL) 中的混合物在 50°C 攪拌2小時。將該混合物過濾並且濃縮以給出粗產物。將該粗產物藉由製備型-HPLC (梯度洗提: 0.05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$, 在 CH_3OH 中/0.05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$, 在 H_2O 中; 柱: Kromasil 150 x 25 mm, 10 μm) 進行純化以得到呈白色固體狀的**化合物216** (37.9 mg, 15.5% 產率)。

實例B31

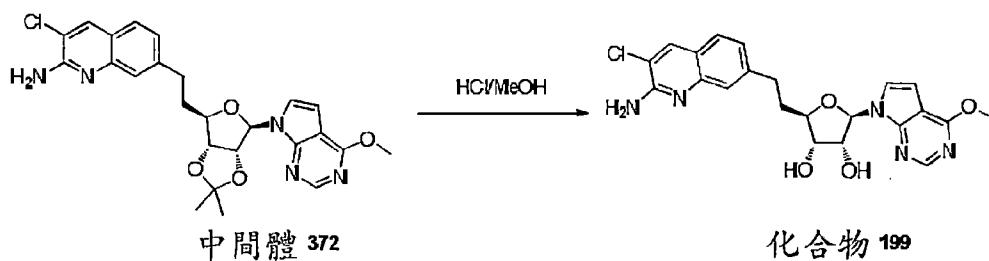
製備化合物198



將**中間體347** (1.2 g, 2.42 mmol) 在HCl/MeOH (20 mL, 4M) 中的混合物在室溫攪拌2小時。將該溶劑在真空下進行濃縮。然後添加H₂O (50 ml) 並且藉由逐漸添加固體NaHCO₃將該pH調節至9。將該固體過濾並且用H₂O (100 mL x 6) 洗滌，用甲醇 (100 mL x 2) 和二異丙基醚 (100 mL x 2) 洗滌。將該濾餅在真空下乾燥以給出呈白色固體狀的**化合物198** (273.7 mg, 24%產率)。

實例B32

製備化合物199

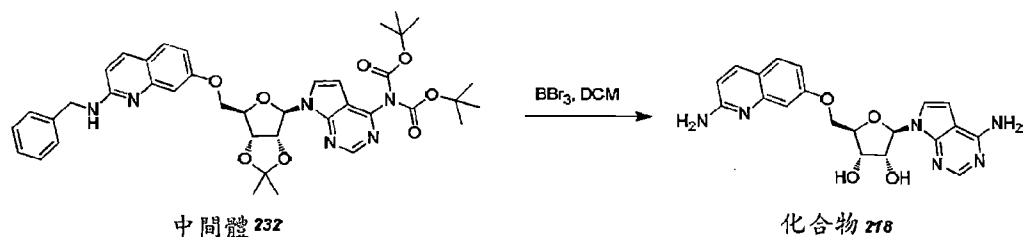


將**中間體372** (510 mg, 0.824 mmol) 在HCl/MeOH (10 mL, 4M) 中的混合物在室溫攪拌2小時。將該溶劑在真空下進行濃縮。然後添加H₂O (50 ml) 並且藉由逐漸添加固體NaHCO₃將該pH調節至9。然後添加乙酸乙酯 (50 mL)。將該有機層分離並且將該水相用乙酸乙酯 (50 mL x 2) 萃取。將該合併的有機相用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下進行濃縮以給出粗產物。將該粗產物藉由製備型-HPLC (柱: Waters Xbridge製備型OBD C18 150 x 30 mm, 5 μm, 條件: A: 水 (0.05% 氫氧化氨 v/v) - B: ACN, 開始: B 13%,

結束：B 43%，梯度時間（min）：10，100% B保留時間（min）：3，流速（ml/min）：25）進行純化以得到呈白色固體狀的**化合物199**（84.7 mg，22%產率）。

實例B33

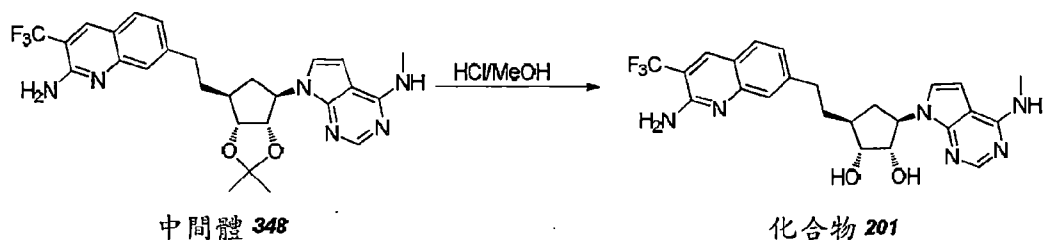
製備**化合物218**



在-78°C在N₂下向**中間體232**（500 mg，0.677 mmol，1.0當量）在DCM（15 mL）中的溶液裡添加BBr₃（0.64 mL，6.77 mmol，10.0當量）。將得到的混合物在20°C攪拌過夜。將該固體過濾，用CH₂Cl₂清洗並收集以給出粗產物。將該殘餘物用水研磨，並且藉由逐漸添加固體K₂CO₃將pH調節至約8。將所得固體藉由用水（20 mL x 5）清洗的漏斗過濾並且進行收集。將該殘餘物藉由製備型-HPLC（HPLC條件；A：水（0.05%氫氧化氨v/v）-B：ACN；柱：Gemini 150 x 25 mm，5 μm；開始B：9%，結束B：39%）以得到呈白色固體狀的產物**化合物218**（79 mg，0.193 mmol，29%產率）。

實例B34

製備**化合物201**

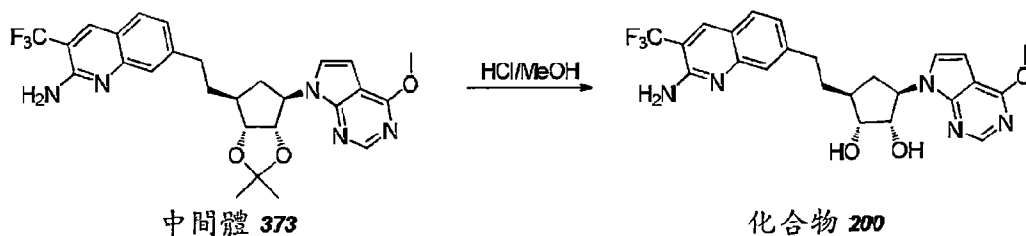


將**中間體348**（450 mg，0.855 mmol）溶解在MeOH（15 mL）中，添加HCl/MeOH（4N，15 mL）。在室溫下將反應混合物攪拌2小時。將該溶劑

藉由蒸發去除。將該殘餘物用EtOAc (100 mL) 和飽和Na₃CO₃ (30 mL) 研磨。將該有機層分離並且藉由鹽水 (30 mL) 洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且濃縮。將該殘餘物藉由製備型HPLC (Waters Xbridge製備型OBD C18 150 x 30 mm 5 μm，條件：A：水 (0.05% NH₄OHv/v) -B：ACN，流速：25 ml/min，梯度從B 35%至B 65%) 進行純化以得到呈白色固體狀的化合物 201 (148 mg，35%產率)。

實例B35

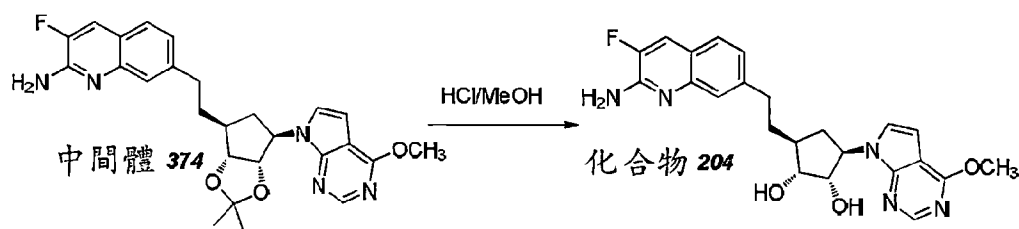
製備化合物200



將**中間體373** (340 mg, 0.595 mmol) 溶解在MeOH (50 mL) 中並且添加4N HCl/MeOH (10 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌2小時。將該溶劑藉由蒸發去除。將該殘餘物用EtOAc (100 mL) 和飽和Na₂CO₃ (30 mL) 研磨，將該分離的有機層藉由鹽水 (30 mL) 洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且濃縮。將該殘餘物藉由製備型HPLC (Waters Xbridge製備型OBD C18 150 x 30 mm 5 μm, 條件; A: 水 (0.05% NH₄OHv/v) -B: ACN, 流速: 25 ml/min, 梯度從B 35%至B 65%) 進行純化以得到呈白色固體狀的化合物**200** (135 mg, 46%產率)。

實例B36

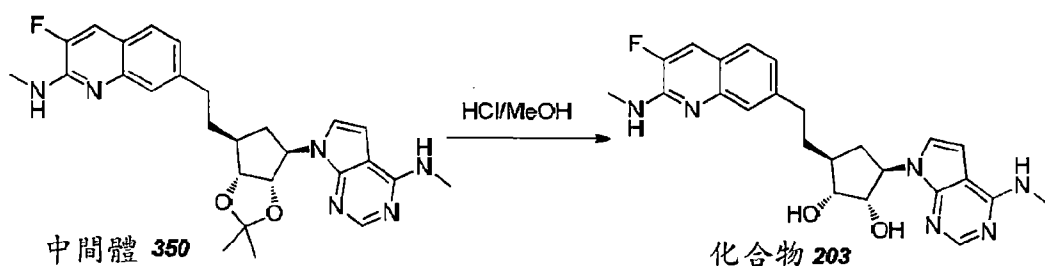
製備化合物204



將**中間體374** (350 mg, 0.73 mmol) 在HCl/MeOH (4 M, 10 mL) 中的溶液在室溫攪拌2小時。將該混合物用NH₃.H₂O (20 mL) 鹼化至pH > 7。將該溶液用水 (60 mL) 洗滌並且用EtOAc (80 mL x 3) 萃取。將該等合併的有機層用鹽水 (80 mL) 洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾在真空下進行濃縮以給出呈棕色固體狀的粗產物。將該粗產物藉由HPLC (柱：Waters Xbridge製備型OBD C18 150 x 30 mm 5 μm；條件；A：(0.05%氫氧化氨v/v) -B：ACN；開始B：25%；結束B：55%；梯度時間 (min)：10；100% B 保留時間 (min)：3；流速 (ml/min)：25) 進行純化以給出呈白色固體狀的化合物204 (102.9 mg, 32%產率)。

實例B37

製備**化合物203**

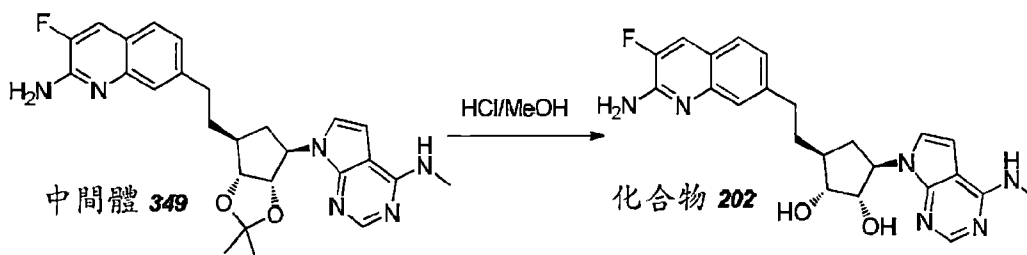


將**中間體350** (300 mg, 0.61 mmol) 在HCl/CH₃OH (4 mol/L, 10 mL) 中的溶液在室溫攪拌2小時。將該混合物用NH₃.H₂O (8 mL) 鹼化至pH > 7。將該溶液用水 (100 mL) 處理並且用乙酸乙酯 (150 mL x 3) 萃取。將該等合併的有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並且在真空下進行濃縮以給出呈棕色固體狀的粗產物。將該粗產物藉由HPLC (柱：Waters Xbridge製備型OBD C18 150 x 30 mm, 5 μm；條件；A：水 (0.05%

氫氧化氨(v/v) -B: ACN; 開始B: 25%; 結束B: 55%; 梯度時間 (min): 10; 100% B保留時間 (min): 3; 流速 (ml/min): 25) 進行純化以給出呈白色固體狀的化合物203 (129.8 mg, 47%產率)。

實例B38

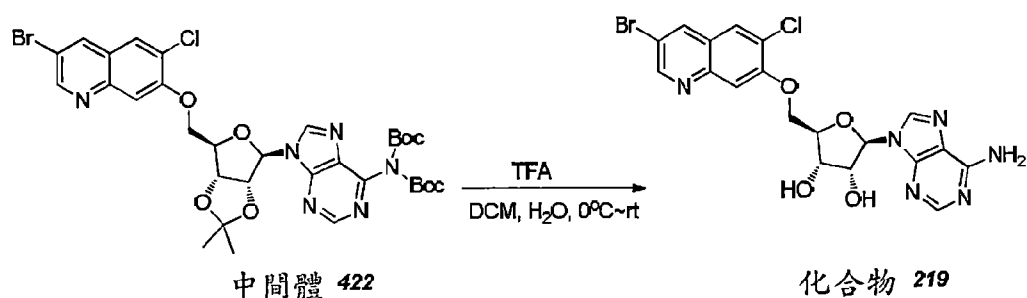
製備化合物202



將中間體349 (350 mg, 0.734 mmol) 在HCl/CH₃OH (4M, 10 mL) 中的溶液在室溫攪拌2小時。將該混合物用NH₃·H₂O (10 mL) 鹼化至pH > 7。將該溶液用水 (100 mL) 洗滌並且用乙酸乙酯 (150 mL x 3) 萃取。將該等合併的有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌, 乾燥 (Na₂SO₄), 過濾並且在真空下進行濃縮以給出呈棕色固體狀的粗產物。將該粗產物藉由HPLC進行純化以給出呈白色固體狀的化合物202 (149 mg, 46%產率)。

實例B39

製備化合物219

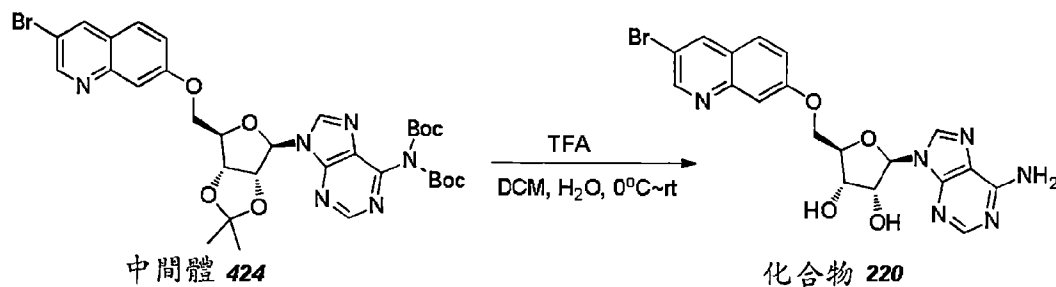


在N₂下在0°C, 向中間體422 (600 mg, 0.80 mmol) 在DCM (11 mL) 中的溶液逐滴添加TFA (12 mL, 163 mmol)。將該反應混合物在0°C攪拌30分鐘, 然後添加H₂O (3 mL)。將該反應混合物在室溫攪拌過夜。在真空

下將溶劑去除。將該殘餘物溶解在水（30 ml）中並且將該pH調節至8並且然後過濾。將該固體收集，在真空下乾燥以給出呈白色固體狀的**化合物219**（326 mg，86.5%產率）。

實例B40

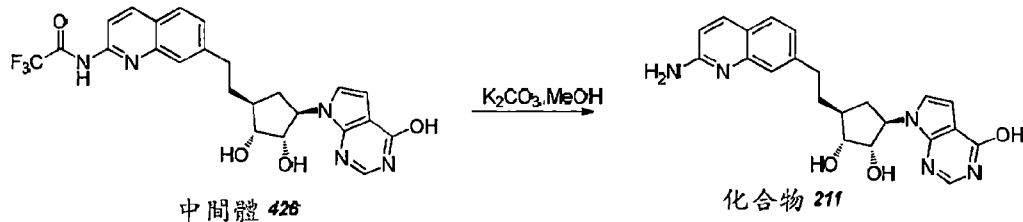
製備**化合物220**



在 N_2 下在 0°C ，向**中間體424**（1 g，1.20 mmol）在DCM（10 mL）中的溶液逐滴添加**TFA**（10 mL，135 mmol）。將該反應混合物在 0°C 攪拌30分鐘，然後添加**H₂O**（3 mL）。在室溫下將反應混合物攪拌4小時。在真空下將溶劑去除。將該殘餘物溶解在MeOH（10 ml）中並且調節pH至8，然後過濾並且將該濾液濃縮以給出粗產物。將該粗產物藉由HPLC柱：DuraShell 150 x 25 mm，5 μm ；條件：A：水（0.05% NH_4OH v/v），B：MeOH；開始：A（60%）和B（40%），結束：A（30%）和B（70%）；梯度時間（min）10；100% B保留時間（min）3；流速（ml/min）25進行純化以給出呈白色固體狀的**化合物220**（106 mg，19%產率）。

實例B42

製備**化合物221**



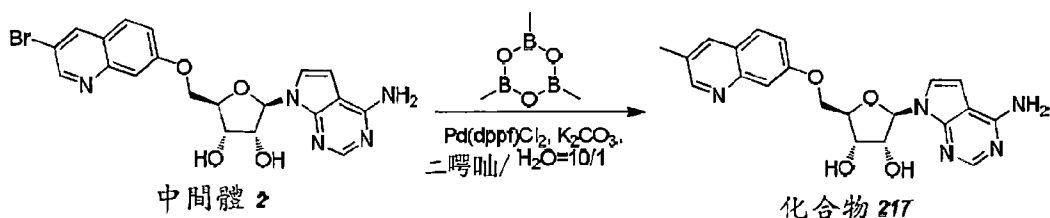
將**中間體426**（150 mg，0.123 mmol）和碳酸鉀（51 mg，0.369 mmol）

在甲醇（3 ml）中的混合物在60°C攪拌1h。將該混合物過濾並且將該濾液在真空下蒸發以得到呈固體狀的粗產物。將殘餘物藉由製備型-HPLC（柱：Waters Xbridge製備型OBD C18 150 x 30 mm，5 μm，條件；A：水（0.05% 氫氧化氨v/v）-B：ACN，開始時：B 13%，結束時：B 43%，梯度時間（min）：10，100% B保留時間（min）：3，流速（ml/min）：25）進行純化。將合併溶劑蒸發以給出呈白色固體狀的**化合物221**（39 mg）。

【0355】 C.化合物的轉化

實例C1

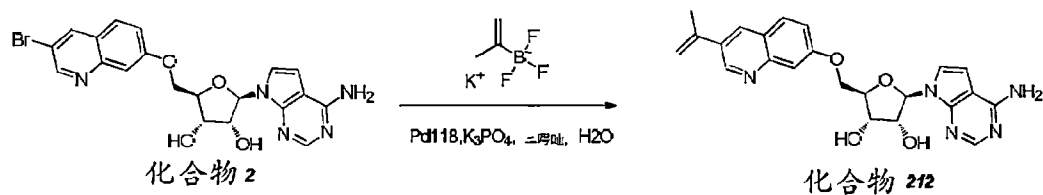
製備化合物217



向化合物2 (1.6 g, 2.88 mmol, 1.0當量), 2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三環己硼烷 (0.72 g, 5.76 mmol, 2.0當量) 和 K_2CO_3 (0.796 g, 5.76 mmol, 2.0當量) 在二噁咻/ H_2O 比例10/1 (30 mL) 中的溶液添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (210 mg, 0.288 mmol, 0.1當量)。將所得混合物在90°C 在 N_2 下攪拌16小時。將所得固體過濾。將該濾液濃縮。將該殘餘物用水 (30 ml) 研磨, 並且添加 DCM (30 ml)。從該反應中沈澱出固體。將所得固體過濾以給出粗產物。將該殘餘物柱層析 (梯度: 石油醚/乙酸乙酯/MeOH 比例20/1/0至0/20/1) 進行純化。將該等產物級分收集並且將該溶劑蒸發以給出呈固體狀的產物。將該產物藉由製備型-HPLC (HPLC條件: A: 水 (0.05% 氫氧化氨 v/v) -B: ACN; 柱: Gemini 150 x 25 mm, 5 μm ; 開始B: 15%, 結束B: 45%) 進行純化以得到呈白色固體狀的化合物217 (300 mg, 0.73 mmol, 25%產率)。

實例C2

製備化合物212

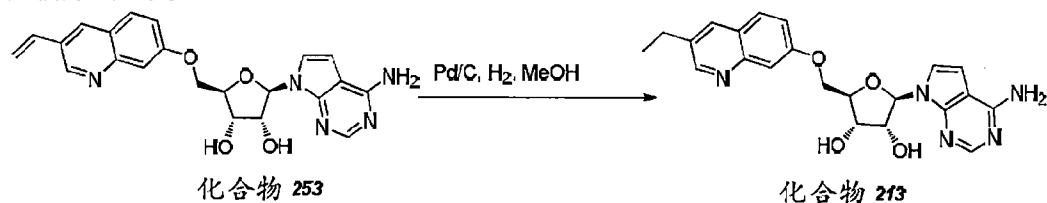


在室溫向**化合物2** (1g, 1.8 mmol) 在二噁咻 (40 ml) 和H₂O (10 ml) 中的溶液裡添加異丙烯基三氟鉀 (319 mg, 2.16 mmol) 和K₃PO₄ (764 mg, 3.6 mmol)。將1,1'-雙(二-三級-丁基膦基)二茂鐵二氯化鈣 (58 mg, 0.09 mmol) 在氮氣氣氛下添加至上述溶液裡。將該反應混合物在80°C在氮氣氣氛下攪拌過夜。將該混合物用乙酸乙酯萃取，將該等有機層合併並且濃縮以給出粗產物。

將粗產物藉由製備型-HPLC (梯度洗提: 0.05% NH₃.H₂O, 在CH₃CN中/0.05% NH₃.H₂O, 在H₂O中; 柱: DuraShell 150 x 25mm, 5 μm) 進行純化。將合併的溶劑蒸發以給出所希望的呈白色固體狀的產物 (300 mg, 產率 35%)。將100 mg該產物藉由SFC分離 (AD (250 mm x 30 mm, 10 μm)) 進行純化。將合併的溶劑在真空下蒸發以給出所希望的產物、呈白色固體狀的**化合物212** (71.9 mg)。

實例C3

製備**化合物213**

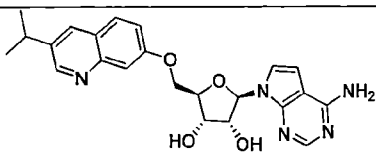


將Pd/C (20 mg) 添加至將**化合物253** (200 mg, 0.429 mmol) 在MeOH (20 ml) 中的混合物中。將該混合物在25°C在H₂氣氛下氫化24 h。將該混合物過濾並且在真空下蒸發以得到粗產物。將該粗產物藉由製備型-HPLC (梯度洗提: 0.05% NH₃.H₂O, 在CH₃CN中/0.05% NH₃.H₂O, 在H₂O中; 柱: Waters Xbridge製備型OBD C18 150 x 30 mm, 5 mm) 進行純化。將該合併

的溶劑蒸發以給出呈白色固體狀的**化合物213**（132 mg，產率 73%）。

下列化合物係藉由與製備**化合物213**所使用的類似的反應方案，使用適當的起始材料製備的（表47）。

表47：

化合物	結構	起始材料
214		化合物212

分析部分

NMR

【0356】 對於許多化合物來說，將¹H NMR光譜在以360 MHz操作的Bruker DPX-360上，在以600 MHz操作的Bruker Avance 600上，在以400 MHz操作的Bruker Avance 400上，或者在以400 MHz操作的Varian 400 MR上進行記錄。使用氯仿-*d*（氘化的氯仿，CDCl₃），甲醇-*d*₄或DMSO-*d*₆（氘化的DMSO，二甲基-*d*₆亞砜）作為溶劑。化學位移（δ）被報導為相對於四甲基矽烷（TMS）（將其用作內標）的百萬分率（ppm）。

化合物217：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.44 (s, 3 H) 4.21 - 4.34 (m, 3 H) 4.34 - 4.43 (m, 1 H) 4.50 (q, *J*=5.7 Hz, 1 H) 5.37 (d, *J*=5.0 Hz, 1 H) 5.44 (d, *J*=6.3 Hz, 1 H) 6.17 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H) 6.61 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H) 7.01 (br s, 2 H) 7.27 (dd, *J*=8.8, 2.5 Hz, 1 H) 7.37 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H) 7.41 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H) 7.81 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H) 8.05 (br s, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.70 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H)。

化合物218：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4.14 - 4.34 (m, 4 H) 4.48 (q, *J*=5.7 Hz, 1 H) 5.36 (d, *J*=5.0 Hz, 1 H) 5.44 (d, *J*=6.3 Hz, 1 H) 6.15 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H) 6.33 (br s, 2 H) 6.58 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 6.61 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H) 6.83 (dd, *J*=8.7, 2.4 Hz, 1 H) 6.91 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H) 7.02 (br s, 2 H) 7.35 (d,

$J=3.8$ Hz, 1 H) 7.53 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H)。

化合物74： ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.24 - 0.27 (m, 2 H) 0.45 - 0.48 (m, 2 H) 1.08 - 1.14 (m, 1 H) 1.52 (dt, $J=12.4, 10.3$ Hz, 1 H) 1.67 - 1.74 (m, 1 H) 1.84 - 1.92 (m, 1 H) 1.96 (ddt, $J=13.0, 9.3, 6.4, 6.4$ Hz, 1 H) 2.25 (dt, $J=12.7, 7.9$ Hz, 1 H) 2.65 - 2.72 (m, 1 H) 2.72 - 2.79 (m, 1 H) 3.26 (dd, $J=6.5, 5.6$ Hz, 2 H) 3.75 (q, $J=4.9$ Hz, 1 H) 4.21 (dt, $J=7.6, 6.2$ Hz, 1 H) 4.63 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H) 4.77 (d, $J=6.3$ Hz, 1 H) 4.81 (dt, $J=10.5, 8.0$ Hz, 1 H) 6.55 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 6.72 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H) 6.91 (br s, 2 H) 6.99 - 7.03 (m, 2 H) 7.26 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.50 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 7.76 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H)。

化合物129： ^1H NMR (360 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.53 (dt, $J=12.3, 10.2$ Hz, 1 H) 1.69 - 1.81 (m, 1 H) 1.82 - 1.93 (m, 1 H) 1.95 - 2.05 (m, 1 H) 2.25 (dt, $J=12.4, 7.9$ Hz, 1 H) 2.78 - 2.93 (m, 2 H) 3.76 (q, $J=5.0$ Hz, 1 H) 4.21 (q, $J=5.9$ Hz, 1 H) 4.66 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H) 4.73 - 4.86 (m, 2 H) 6.55 (d, $J=3.3$ Hz, 1 H) 6.95 (br s, 2 H) 7.27 (d, $J=3.7$ Hz, 1 H) 7.59 (dd, $J=8.4, 1.8$ Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.91 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.68 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H) 8.91 (d, $J=2.6$ Hz, 1 H)。

化合物130： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.22 - 4.39 (m, 3 H) 4.59 (q, $J=5.0$ Hz, 1 H) 5.49 (br d, $J=4.5$ Hz, 1 H) 5.60 (d, $J=6.0$ Hz, 1 H) 6.29 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H) 6.64 (m, $J=9.0$ Hz, 2 H) 6.78 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H) 6.90 (dd, $J=8.7, 1.9$ Hz, 1 H) 6.97 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 7.58 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.87 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H) 7.97 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H) 8.69 (s, 1 H)。

化合物176： ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 2.32 - 2.45 (m, 1 H) 2.48 - 2.62 (m, 1 H) 2.65 - 2.83 (m, 2 H) 3.01 - 3.12 (m, 1 H) 3.45 (s, 3 H) 3.49 - 3.63 (m, 2 H) 3.69 (d, $J=4.8$ Hz, 3 H) 4.53 - 4.61 (m, 1 H) 5.05 - 5.11 (m, 1 H) 5.51

(d, $J=4.8$ Hz, 1 H) 5.60 (d, $J=6.3$ Hz, 1 H) 5.70 - 5.81 (m, 1 H) 7.47 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.50 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H) 7.73 (br q, $J=5.0$ Hz, 1 H) 7.84 (dd, $J=8.0$, 1.5 Hz, 1 H) 8.17 (br s, 1 H) 8.32 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H) 8.53 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 8.58 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 9.43 (s, 1 H)。

化合物80： ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.50 - 1.56 (m, 1 H) 1.68 - 1.75 (m, 1 H) 1.85 - 1.92 (m, 1 H) 1.96 (ddt, $J=13.0$, 9.0, 6.5, 6.5 Hz, 1 H) 2.25 (dt, $J=12.7$, 7.9 Hz, 1 H) 2.69 - 2.80 (m, 2 H) 3.76 (br t, $J=4.7$ Hz, 1 H) 4.21 (dd, $J=7.6$, 6.0 Hz, 1 H) 4.57 (br s, 1 H) 4.72 (br s, 1 H) 4.80 (dt, $J=10.5$, 7.9 Hz, 1 H) 6.50 (br s, 2 H) 6.59 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 7.07 (br s, 2 H) 7.12 (dd, $J=8.2$, 1.6 Hz, 1 H) 7.29 (d, $J=3.6$ Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.58 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.31 (s, 1 H)。

化合物185： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.96 (br d, $J=3.5$ Hz, 3 H) 4.16 - 4.36 (m, 4 H) 4.44 - 4.55 (m, 1 H) 5.38 (br d, $J=5.3$ Hz, 1 H) 5.47 (br d, $J=6.2$ Hz, 1 H) 6.16 (d, $J=5.7$ Hz, 1 H) 6.63 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H) 6.70 (br d, $J=9.3$ Hz, 1 H) 6.89 - 6.97 (m, 1 H) 7.05 - 7.23 (m, 3 H) 7.37 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 7.63 (br d, $J=9.3$ Hz, 1 H) 7.84 - 7.95 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

化合物75： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.45 - 1.59 (m, 1 H) 1.65 - 1.77 (m, 1 H) 1.83 - 2.02 (m, 2 H) 2.25 (dt, $J=12.5$, 7.9 Hz, 1 H) 2.63 - 2.83 (m, 2 H) 3.72 - 3.89 (m, 3 H) 4.16 - 4.24 (m, 1 H) 4.64 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H) 4.77 (d, $J=6.3$ Hz, 1 H) 4.79 - 4.84 (m, 1 H) 6.22 (tt, $J=56.7$, 4.1 Hz, 1 H) 6.54 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 6.78 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.91 (br s, 2 H) 7.09 (dd, $J=8.2$, 1.6 Hz, 1 H) 7.26 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 7.36 (t, $J=6.0$ Hz, 1 H) 7.40 (br s, 1 H) 7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.87 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H)。

化合物81： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.42 - 1.60 (m, 1 H) 1.62 - 1.77 (m, 1 H) 1.81 - 2.00 (m, 2 H) 2.24 (dt, $J=12.7$, 7.8 Hz, 1 H) 2.64 - 2.83 (m,

2 H) 3.70 - 3.79 (m, 1 H) 4.16 - 4.25 (m, 1 H) 4.62 (br d, $J=4.9$ Hz, 1 H) 4.71 - 4.87 (m, 2 H) 6.54 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 6.65 (br s, 2 H) 6.90 (br s, 2 H) 7.12 (br d, $J=7.5$ Hz, 1 H) 7.25 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.58 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.14 (s, 1 H)。

化合物151： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.45 - 1.57 (m, 1 H) 1.62 - 1.77 (m, 1 H) 1.82 - 2.01 (m, 2 H) 2.25 (dt, $J=12.4, 7.9$ Hz, 1 H) 2.65 - 2.82 (m, 2 H) 3.75 (q, $J=4.8$ Hz, 1 H) 4.20 (dt, $J=7.6, 6.2$ Hz, 1 H) 4.26 - 4.39 (m, 2 H) 4.64 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H) 4.73 - 4.87 (m, 2 H) 6.54 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 6.82 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.91 (br s, 2 H) 7.12 (dd, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1 H) 7.26 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.54 (br t, $J=6.4$ Hz, 1 H) 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.91 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H)。

化合物152： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.39 - 0.62 (m, 2 H) 0.67 - 0.84 (m, 2 H) 1.46 - 1.62 (m, 1 H) 1.64 - 1.78 (m, 1 H) 1.82 - 2.02 (m, 2 H) 2.25 (dt, $J=12.6, 8.0$ Hz, 1 H) 2.63 - 2.83 (m, 3 H) 3.70 - 3.79 (m, 1 H) 4.15 - 4.25 (m, 1 H) 4.63 (d, $J=4.9$ Hz, 1 H) 4.73 - 4.86 (m, 2 H) 6.54 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 6.75 (br d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.90 (br s, 2 H) 7.05 (dd, $J=8.2, 1.5$ Hz, 1 H) 7.13 (br d, $J=2.6$ Hz, 1 H) 7.26 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 7.37 (br s, 1 H) 7.54 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H)。

化合物146： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.38 - 1.63 (m, 5 H) 1.65 - 1.75 (m, 3 H) 1.82 - 2.04 (m, 4 H) 2.25 (dt, $J=12.5, 7.9$ Hz, 1 H) 2.63 - 2.80 (m, 2 H) 3.71 - 3.78 (m, 1 H) 4.14 - 4.25 (m, 1 H) 4.33 (dq, $J=13.6, 6.7$ Hz, 1 H) 4.63 (d, $J=4.9$ Hz, 1 H) 4.73 - 4.86 (m, 2 H) 6.54 (d, $J=3.1$ Hz, 1 H) 6.66 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.76 - 6.97 (m, 3 H) 7.01 (dd, $J=7.9, 1.3$ Hz, 1 H) 7.26 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.49 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H) 7.74 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H)。

化合物76：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.43 - 1.57 (m, 1 H) 1.62 - 1.76 (m, 1 H) 1.79 - 2.01 (m, 2 H) 2.18 - 2.29 (m, 1 H) 2.65 - 2.79 (m, 2 H) 3.70 - 3.78 (m, 1 H) 4.14 - 4.25 (m, 1 H) 4.63 (br d, *J*=4.9 Hz, 1 H) 4.73 - 4.86 (m, 2 H) 6.42 (br s, 2 H) 6.54 (br d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 6.69 (br d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 6.92 (br s, 2 H) 7.05 (br d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.26 (br d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 7.28 (br s, 1 H) 7.54 (br d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 7.84 (br d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H)。

化合物121：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.56 - 1.68 (m, 1 H) 1.69 - 1.82 (m, 1 H) 1.84 - 2.05 (m, 2 H) 2.24 - 2.37 (m, 1 H) 2.63 - 2.81 (m, 2 H) 2.88 (d, *J*=4.4 Hz, 3 H) 3.73 - 3.81 (m, 1 H) 4.25 - 4.35 (m, 1 H) 4.73 (d, *J*=4.4 Hz, 1 H) 4.86 (d, *J*=6.6 Hz, 1 H) 4.93 - 5.04 (m, 1 H) 6.66 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 6.69 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 6.87 - 6.94 (m, 1 H) 7.03 (br dd, *J*=7.9, 1.3 Hz, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.51 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.77 (br d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 7.95 (d, *J*=4.0 Hz, 1 H) 8.63 (s, 1 H)。

化合物113：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.48 - 1.58 (m, 1 H) 1.70 - 1.80 (m, 1 H) 1.82 - 1.94 (m, 1 H) 1.95 - 2.04 (m, 1 H) 2.25 (dt, *J*=12.5, 8.1 Hz, 1 H) 2.46 (s, 3 H) 2.75 - 2.90 (m, 2 H) 3.71 - 3.80 (m, 1 H) 4.20 (br dd, *J*=14.1, 6.2 Hz, 1 H) 4.65 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H) 4.73 - 4.86 (m, 2 H) 6.54 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 6.92 (br s, 2 H) 7.26 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 7.47 (dd, *J*=8.4, 1.8 Hz, 1 H) 7.76 - 7.85 (m, 2 H) 8.02 (s, 1 H) 8.07 (br s, 1 H) 8.72 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H)。

OR (旋光度)

【0357】 在具有鈉燈的帕金-埃爾默公司 (Perkin-Elmer) 341旋光計上 (使用的光波長係589 nm (鈉D線)) 測量旋光度。(‘T’ 意指溫度)。

表：鏡像異構物純的化合物的旋光度值

化合物編號	α_D (°)	波長 (nm)	濃度 (w/v%)	溶劑	T (°C)
129	-8.6	589	0.3835	DMF	20

化合物編號	α_D (°)	波長 (nm)	濃度 (w/v%)	溶劑	T (°C)
130	-84.95	589	0.3555	DMF	20
151	-11.15	589	0.5380	DMF	20
113	-8	589	0.5125	DMF	20
176	-20.63	589	0.2715	DMF	20
74	-9.7	589	0.3610	DMF	20
75	-11.97	589	0.5345	DMF	20
146	-10.19	589	0.5005	DMF	20
217	-92.69	589	0.5265	DMF	20
185	-88.93	589	0.5195	DMF	20
80	-1.88	589	0.5315	DMF	20
121	-18.82	589	0.3560	DMF	20
76	-3.37	589	0.2670	DMF	20
218	-79.03	589	0.3505	DMF	20
152	-8.19	589	0.5370	DMF	20
81	-2.48	589	0.3625	DMF	20

LCMS (液相層析/質譜)

【0358】 使用LC泵、二極體陣列 (DAD) 或UV檢測器以及如在對應的方法中所指定的柱進行高效液相層析 (HPLC) 測量。如果必要的話，包括另外的檢測器 (參見以下的方法表格)。

【0359】 將來自柱的流帶至配置有大氣壓離子源的質譜儀 (MS)。設置調諧參數 (例如掃描範圍、保留時間等) 以便獲得允許鑒別化合物的標稱單一同位素分子量 (MW) 的離子在技術人員的知識內。使用適當的軟體進行數據採集。

【0360】 藉由其實驗保留時間 (R_t) 和離子描述化合物。如果未在數據表中不同地指定，那麼報導的分子離子對應於 $[M+H]^+$ (質子化的分子) 和/或 $[M-H]^-$ (去質子的分子)。在該化合物不是直接可電離的情況下，指定加合物類型 (即 $[M+NH_4]^+$ 、 $[M+HCOO]^-$ 等)。對於具有多種同位素模式

的分子（Br、Cl），所報告值係針對最低同位素質量所獲得的值。所獲得的所有結果均具有實驗不確定性，這通常與所使用方法相關。

【0361】 下文中，“SQD”意指單四極檢測器，“MSD”質量選擇性檢測器，“RT”室溫，“BEH”橋連乙基矽氧烷/二氧化矽雜化，“DAD”二極體陣列檢測器，“HSS”高強度二氧化矽，“Q-Tof”四極飛行時間質譜儀，“CLND”，化學發光氮檢測器，“ELSD”蒸發光掃描檢測器，

表：LCMS方法代碼（以mL/min表示流量；以°C表示柱溫度（T）；以分鐘表示執行時間）。

方法代碼	儀器	柱	流動相	梯度	流量 ----- 柱溫度	執行時間
1	沃特斯：Acquity® UPLC®-D AD和SQD	沃特斯：BEH C18（1.7 μm，2.1*50 mm）	A：10 mM CH ₃ COONH ₄ 於90% H ₂ O + 10% CH ₃ CN中 B：MeOH	在1.3 min內從95% A至5% A，保持0.2 min，在0.2 min內至95% A保持0.1 min。	0.7 ----- 70	1.8
2	沃特斯：Acquity® UPLC®-D AD和SQD	沃特斯：BEH C18（1.7 μm，2.1*50 mm）	A：10 mM CH ₃ COONH ₄ 於95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN中 B：CH ₃ CN	在1.3 min內從95% A至5% A，保持0.7 min。	0.8 ----- 55	2
3	沃特斯（Waters）：Acquity® UPLC®-D AD和SQD	沃特斯：HSS T3（1.8 μm，2.1*100 mm）	A：10 mM CH ₃ COONH ₄ 於95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN中 B：CH ₃ CN	在2.10 min內從100% A至5% A，在0.90 min內至0% A，在0.5 min內至5% A	0.7 ----- 55	3.5
4	沃特斯：Acquity® UPLC®-D AD和SQD	沃特斯：HSS T3（1.8 μm，2.1*100 mm）	A：10 mM CH ₃ COONH ₄ 於95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN中 B：CH ₃ CN	在2.10 min內從100% A至5% A，在0.90 min內至0% A，在0.5 min內至5% A	0.7 ----- 55	3.5
5	沃特斯：Acquity UPLC®-D AD和Quattro Micro™	沃特斯：BEH C18（1.7 μm，2.1 x 100 mm）	A：95% CH ₃ COONH ₄ 7 mM/5% CH ₃ CN，B：CH ₃ CN	84.2% A持續0.49 min，2.18 min內至10.5% A，保持1.94 min，0.73 min內回到84.2% AB，保持0.73	0.343 ----- 40	6.2

				min °		
6	安捷倫： 1100/1200- DAD和 MSD	沃特斯： XBridge™ Shield RP18 (5 µm , 2.1 x 50 mm)	A : NH ₄ OH 0.05%於水中， B : CH ₃ CN	100% A持續1 min， 在4 min內至40% A，保持2.5 min，在2 min內回到100% A。	0.8 ----- 40	10.5
7	安捷倫： 1200-DAD 和 MSD6110	Phenomenex： Luna-C18 (5 µm , 2 x 50 mm)	A : CF ₃ COOH 0.1%於水中， B : CF ₃ COOH 0.05%於CH ₃ CN 中	100% A持續1min， 在4 min內至40% A，在2.5 min內至 15% A，在2 min內回 到100% A。	0.8 ----- 50	10
8	沃特斯： Acquity® UPLC®-D AD和SQD	沃特斯：HSS T3 (1.8 µm， 2.1*100 mm)	A : 10mM CH ₃ COONH ₄ 於 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN中 B : CH ₃ CN	在2.10 min內從 100% A至5% A，在 0.90 min內至0% A，在0.5 min內至5% A	0.7 ----- 55	3.5
9	安捷倫： 1100/1200- DAD和 MSD	安捷倫： TC-C18 (5 µm，2.1 x 50 mm)	A : CF ₃ COOH 0.1%於水中， B : CF ₃ COOH 0.05%於CH ₃ CN 中	100% A持續1min， 在4 min內至40% A，在2.5 min內至 15% A，在2 min內回 到100% A。	0.8 ----- 50	10.5
10	安捷倫： 1100/1200- DAD和 MSD	安捷倫： TC-C18 (5 µm，2.1 x 50 mm)	A : CF ₃ COOH 0.1%於水中， B : CF ₃ COOH 0.05%於CH ₃ CN 中	90% A持續0.8min， 在3.7 min內至20% A，保持3 min，在2 min內回到90% A。	0.8 ----- 50	10.5
11	安捷倫： 1200-DAD 和 MSD6110	Phenomenex： Luna-C18 (5 µm，2 x 50 mm)	A : CF ₃ COOH 0.1%於水中， B : CF ₃ COOH 0.05%於CH ₃ CN 中	90% A持續0.8 min，在3.7 min內至 20% A，保持3 min， 在2 min內回到90% A。	0.8 ----- 50	10
12	沃特斯： Acquity® UPLC®-D AD和SQD	沃特斯：BEH C18 (1.7 µm， 2.1*50 mm)	A : 10 mM CH ₃ COONH ₄ 於 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN中 B : CH ₃ CN	在1.3 min內從95% A至5% A，保持0.2 min，在0.2 min內至 95% A保持0.1 min	0.7 ----- 70	1.8

表：Co. No.意指化合物編號；保留時間（R_t）（以分鐘計）；n.d.表示未確定。

化合物 編號	R _t	[M+H] ⁺	LCMS 方法
1	0.71	394	1
1a	0.60	394	2
2	1.41	472	4
3	2.00	520	5
4	0.98	462	1
5	0.66	394	1
6	0.70	394	1
7	0.76	394	1
8	0.77	394	1
9	2.31	393	5
10	0.74	394	1
11	0.65	394	1
12	0.62	394	1
13	0.66	394	1
14	0.96	395	4
15	1.02	395	4
16	0.44	395	2
17	0.58	395	1
18	0.55	410	1
19	0.91	424	1
20	0.89	428	1
21	0.83	408	1
22	1.51	462	4
23	0.88	437	1
24	0.80	412	1
25	1.39	428	4
26	0.79	424	1
27	0.97	462	1
28	0.66	453	2

化合物 編號	R _t	[M+H] ⁺	LCMS 方法
29	0.47	434	2
30	0.69	483	2
31	0.50	464	2
32	1.91	408	5
33	1.36	428	3
34	0.91	447	2
35	1.11	462	1
36	0.69	458	2
37	0.96	462	1
38	0.86	462	1
39	2.00	408	5
40	1.90	520	5
41	0.70	428	1
42	1.01	506	1
43	0.98	486	1
44	1.24	412	4
45	0.97	472	1
46	0.84	392	1
47	1.49	470	4
48	0.79	410	1
49	1.61	393	5
50	1.36	427	4
51	1.39	471	3
52	1.43	485	4
53	0.99	485	1
54	1.04	469	1
55	1.29	388	4
56	0.91	390	1
57	1.12	422	1

化合物 編號	R _t	[M+H] ⁺	LCMS 方法
57a	1.44	424	4
58	1.77	424	6
59	1.45	426	4
60	0.69	394	1
61	0.76	390	1
62	0.81	392	1
63	1.97	388	5
64	0.82	392	1
65	0.76	392	1
66	1.24	376	3
67	0.79	408	1
68	0.82	408	1
69	0.50	395	1
70	0.74	419	1
71	0.95	487	2
72	1.22	602	2
73	1.17	612	2
74	0.80	459	2
75	4.23	469	6
76	3.65	405	6
77	0.90	390	1
78	2.77	419	7
79	3.59	420	7
80	2.99	483	7
81	3.08	439	7
245	3.06	437	9
246	3.41	451	6
85	3.50	392	6
175	3.52	438	6

化合物 編號	R _t	[M+H] ⁺	LCMS 方法
82	1.24	408	4
83	1.26	408	4
54a	1.43	469	4
91	2.80	428	9
86	1.84	504	4
87	0.89	486	2
88	0.94	500	2
84	1.38	434	4
89	1.02	534	2
90	1.57	375	4
92	1.52	506	8
94	1.43	506	8
217	0.87	408	1
222	3.64	426	9
95	1.21	376	3
96	3.98	540	9
97	3.51	451	6
98	1.16	419	4
99	3.68	462	9
100	1.49	462	8
219	1.43	507	8
213	2.82	422	9
101	1.40	462	8
220	1.34	473	8
102	1.35	428	8
212	4.04	434	6
214	2.99	436	9
103	1.21	392	4
104	2.89	424	6

化合物 編號	R _t	[M+H] ⁺	LCMS 方法
105	3.65	452	6
218	3.39	409	6
106	1.45	490	8
107	3.25	499	7
108	1.49	486	4
109	3.24	462	7
110	3.72	424	7
185	3.60	423	6
111	1.49	470	4
112	3.19	450	7
113	2.92	404	7
114	2.17	548	8
115	2.90	478	11
116	0.79	459	2
117	1.60	459	8
118	1.60	459	8
119	1.60	459	8
120	2.75	438	7
121	1.71	438	8
122	2.97	420	7
123	3.82	406	6
124	2.53	529	11
189	3.16	451	6
166	3.01	444	7
125	3.10	418	7
126	2.98	419	7
127	3.14	550	11
128	3.55	440	7
171	2.55	514	11

化合物 編號	R _t	[M+H] ⁺	LCMS 方法
164	2.93	404	7
129	1.58	468	4
130	3.13	428	7
131	2.01	552	8
132	3.44	533	7
176	3.01	418	7
190	3.02	458	7
172	3.42	480	7
193	2.35	528	11
133	3.29	426	7
134	2.58	407	7
167	2.87	392	7
135	1.74	531	8
136	3.20	442	7
187	1.36	424	8
137	2.89	421	7
169	3.83	406	6
138	3.82	480	7
191	3.79	476	7
139	3.13	461	7
165	2.55	516	11
140	1.81	482	8
192	3.77	406	6
168	3.20	446	7
186	2.78	423	7
163	3.48	394	6
177	2.54	530	11
141	3.24	460	7
142	3.06	463	7

化合物 編號	R _t	[M+H] ⁺	LCMS 方法
205	2.48	532	11
208	1.03	410	8
143	3.74	425	7
174	3.71	408	6
170	3.09	448	7
173	4.76	518	6
144	1.34	520	4
215	3.96	425	6
216	4.67	406	6
145	3.85	446	6
146	3.38	473	7
147	2.26	493	11
148	1.96	537	8
149	3.22	447	7
150	3.36	461	7
221	3.14	406	7
151	3.07	487	7
152	3.17	445	7
153	4.75	523	6
154	1.54	473	8
155	1.75	477	8
178	3.06	433	7
179	3.20	459	7
194	3.09	453	7
156	3.28	459	7
211	4.80	470	6
180	3.72	434	7
181	3.89	460	7
188	5.10	502	6

化合物 編號	R _t	[M+H] ⁺	LCMS 方法
182	4.91	484	6
195	4.61	454	6
196	2.30	481	11
157	3.03	437	7
183	2.32	473	11
209	2.30	473	11
184	3.16	483	7
197	4.45	479	6
210	2.91	474	11
158	3.90	441	6
198	4.03	455	6
200	4.67	488	6
161	1.85	515	8
202	4.01	437	6
203	4.24	451	6
162	4.66	501	6
206	4.55	461	6
201	4.34	487	6
159	3.80	423	6
204	4.31	438	6
199	3.66	456	7
160	4.27	461	6
223	3.03	441	7
224	3.18	461	7
225	3.30	475	7
226	3.00	435	7
227	1.47	455	8
228	1.69	456	8
229	1.35	439	8

化合物 編號	R _t	[M+H] ⁺	LCMS 方法	化合物 編號	R _t	[M+H] ⁺	LCMS 方法
230	1.56	440	8	240	3.59	473	7
231	1.24	425	8	250	3.49	424	7
232	3.99	501	6	241	3.79	458	7
233	2.88	487	7	242	3.07	424	7
234	0.87	488	1	248	3.10	423	7
235	2.98	485	7	243	3.14	439	7
236	3.06	485	7	244	1.47	475	8
237	3.11	499	7	247	3.13	423	7
238	1.57	497	8	251	3.09	467	7
239	1.48	499	8	252	1.48	482	4
249	3.59	423	7	253	3.80	420	6

體外測定實驗程序（測定1a和1b）

【0362】 試劑。從查理斯河（阿根塔）（CharlesRiver（Argenta））購得PRMT5-MEP50酶。該酶複合物產生於同時用兩種桿狀病毒感染的昆蟲細胞（Sf9）中。一種病毒表現在N-端具有Flag標籤的全長人PRMT5，第二種病毒表現在N-端具有His6-TEV切割的全長MEP50。使用以3xFLAG肽洗提的抗-Flag（M2）珠球對該蛋白質進行親和純化，隨後用以0.5M咪唑洗提的His-Select進行親和純化。然後將洗提的蛋白質相對含有20%甘油和3 mM二硫蘇糖醇（DTT）的tris-緩衝鹽水（TBS）（pH 8.0）進行透析。

【0363】 從反應生物公司（Reaction Biology Corporation，目錄號HMT-11-146.）購買在大腸桿菌中表現的全長未標記的人類重組組蛋白H2A（殘基1-130，Genbank登錄號NM_021052，MW = 14.1 kDa）。用於使反應緩衝或停止反應的試劑係購買的，該等試劑包括Tris鹼（西格瑪公司（Sigma），目錄號T-1503），NaCl（西格瑪公司，目錄號RGF-3270），MgCl₂（西格瑪公司，目錄號M0250），DTT（英傑公司（Invitrogen），目

錄號15508-013)以及甲酸(卡爾-菲修(Riedel deHaen)公司,目錄號33015)

【0364】 高流通量質譜儀測定PRMT5在蛋白質內的精胺酸殘基的
胍基上使用共-底物S-腺苷-L-甲硫胺酸(AdoMet, SAM)對末端氮原子的
順序甲基化進行催化,形成單-甲基(MMA),對稱-二甲基精胺酸(sDMA)
和S-腺苷-L-高半胱胺酸(AdoHcy, SAH)。藉由下列使用高通量質譜法(安
捷倫 Rapidfire 300系統偶聯至Sciex 4000系列QTrap®三級四極MS/MS)形
成產物SAH來測定酶活性。該反應緩衝液為20 mM Tris-HCl, pH 8.5, 50 mM
NaCl, 5 mM MgCl₂以及1 mM DTT。使用1%的甲酸(終濃度)終止該反應
活性。

【0365】 抑制作用研究。使用十一點給藥系列方法進行IC₅₀研究,每
一種化合物在二甲亞砜中1:2逐級稀釋,點12係DMSO對照。將化合物首先
點樣在板上,隨後添加2 μM SAM和0.6 μM H2A(組蛋白H2A)的溶液混
合物。添加相同體積的酶溶液以啟動該酶促反應。該反應的最終濃度為1
μM SAM, 0.3 μM H2A和10 nM酶(測定1a)或1.25 nM酶(測定1b)。將
該反應在30°C進行培養,使用10 nM的酶時持續60分鐘(min),使用1.25 nM
的酶時持續120分鐘(min)。隨後,藉由添加甲酸將該反應淬滅以得到最
終濃度為1%。在該等化合物的存在下將SAH形成的抑制作用計算為相對於
未受抑制的反應為抑制劑濃度函數的對照的百分比。數據擬合如下:

$$Y = \text{底部} + (\text{頂部} - \text{底部}) / (1 + 10^{-(\log \text{IC}_{50} - X) * h})$$

其中IC₅₀係在50%抑制時的抑制劑濃度(與X單位相同)並且h係Hill斜
率。Y係抑制百分比, X係化合物濃度的對數。底部和頂部係與Y具有同樣
單位的平臺。

PD測定實驗程序(測定2)

試劑

【0366】 將A549細胞(ATCC, 目錄號CCL-185)培養在杜氏改良培

養基 (DMEM) (西格瑪公司, 目錄號D5796) 中, 補充有10%的胎牛血清 (FCS) (HyClone™, 目錄號SV30160.03), 100 mM丙酮酸鈉 (西格瑪公司, 目錄號S8636), 200 mM L-穀胺醯胺 (西格瑪公司, 目錄號G7513) 以及50 mg/mL正大黴素 (Gentamycin) (Gibco, 目錄號15750-037)。

【0367】 用於緩衝的試劑係可購買的: 杜氏磷酸緩衝鹽溶液 (DPBS), 不含Ca/Mg (西格瑪公司, 目錄號D8537), 磷酸緩衝鹽溶液 (PBS) 10X (羅氏公司 (Roche), 目錄號11 666 789 001), 福馬林溶液 10% (西格瑪公司, HT50-1-128-4L), 甲醇100% (西格瑪公司, 目錄號32213-2.5L), Triton X-100 (安可樂斯公司 (Acros), 目錄號215680010), 牛血清白蛋白 (BSA) (西格瑪公司, 目錄號A2153), 亞曆克薩螢光染料 (Alexa fluor) 488山羊抗兔抗體 (生物技術公司 (Life Technologies), 目錄號A11034), HCS 細胞罩深紅染色劑 (CellMask Deep Red Stain) (生物技術公司, 目錄號H32721), 赫斯特染色劑 (Hoechst Stain) (生物技術公司, 目錄號33258), 抗-二甲基-精胺, sym (SYM10) 抗體 (密理博公司 (Millipore), 07-412)。

免疫組織化學流程

【0368】 將細胞種於在384孔黑色板μclear底 (帕金-埃爾默公司) 中的400細胞/40 μL/孔上並且在37°C, 5% CO₂下培養過夜。使用從10 μM至1 pM範圍的九點給藥系列方法對每一種化合物進行IC₅₀研究。使用Labcyte POD 810 (Labcyte公司) 添加該等化合物的各稀釋液中的80 nL, 達到在細胞培養基中0.2% DMSO的終濃度。在37°C和5% CO₂培養48 h後, 在室溫下將細胞固定在10%的福馬林溶液15 min以及冰冷甲醇中20 min, 然後將其在DPBS中洗滌3次。隨後, 將該等細胞在阻斷緩衝液 (PBS + 1% BSA和0.5% Triton X-100) 中阻斷1 h並且在4°C用1/2000稀釋於阻斷緩衝液中的SYM10抗體培養過夜。將該等細胞用洗滌緩衝液 (PBS + 0.1% Triton X-100) 洗滌

3次並且在室溫下用1/200稀釋於阻斷緩衝液中的亞曆克薩螢光染料488山羊抗-兔抗體進行培養。隨後，將其用洗滌緩衝液洗滌3次並且在室溫下用含有以1/5000稀釋的赫斯特染色劑和以1/5000稀釋的HCS細胞罩深紅染色劑的PBS培養30 min。最後一次用PBS洗滌後，將該等板使用10xW鏡片的Opera®系統（帕金-埃爾默生物科學公司（Perkin Elmer Life Sciences））成像，該系統使用下列設置（值以nm計）：

雷射	過濾器相機	原發性二色視覺 (dichrome)	探測二色視覺
488	540/75	405/488/561/635	510
405	450/50	405/488/561/635	510
635	690/50	405/488/561/635	510

分析：

【0369】 在化合物（作用%）的存在下將核對稱性精胺酸二甲基化的抑制作用計算為“中值核SYM10強度” / “中值細胞質SYM10強度”，藉由如下方程進行標準化：

標準化 = 100 - $\frac{\text{原始} - \text{低中值}}{\text{高中值} - \text{低中值}} * 100$

在上述方程序中，使用下列變數名稱：

標準化	標準化特徵值
原始	原始特徵值
低中值	低對照孔的原始值的中值
高中值	高對照孔的原始值的中值

在上述方程序中，下面對照用於標準化：

低對照：對稱二甲基化精胺酸的最低水平（在10 μM處用參比化合物處理的細胞）。

高對照：對稱二甲基化精胺酸的最高水平（DMSO處理的細胞）。

使用適當的軟體測定IC₅₀和pIC₅₀（-logIC₅₀）值。

下表中的pIC₅₀值係平均值（Co. No.意指化合物編號；n.d.表示未確定）。

化合物編號	pIC ₅₀ 測定1a	pIC ₅₀ 測定1b	pIC ₅₀ 測定2
5	5.7	5.3	< 5
1	7.8	7.9	7.1
1a	n.d.	n.d.	n.d.
10	5.5	5.4	約5.15
6	5.5	5.3	< 5
11	5.5	5.1	< 5
12	5.8	5.4	< 5
8	5.2	4.9	< 5
7	5.9	5.6	約4.76
13	6.1	5.7	4.8
14	5.9	5.6	< 4.7
33	6.8	6.1	6.3
22	5.2	4.6	約4.75
2	8.1	7.6	7.4
15	6.0	n.d.	< 5.4
66	5.7	5.3	< 4.7
45	6.6	n.d.	6.2
44	7.2	6.9	6.6
25	7.9	7.4	6.9
9	5.5	n.d.	< 4.7
60	6.6	6.4	5.9
46	7.7	7.2	6.9
48	7.0	n.d.	6.4
68	5.6	< 4	約5.14
67	7.0	n.d.	6.5
17	6.0	5.8	5.1
245	5.7	5.5	< 4.7
49	8.4	8.0	8.0
16	6.6	5.9	5.3
61	6.4	6.0	約5.88
55	8.1	7.5	約7.29
246	5.5	n.d.	< 4.7
71	5.5	5.7	5.0
3	7.4	6.8	6.2
32	7.4	6.9	6.3
21	5.9	5.8	5.3
20	5.7	5.6	5.2
64	6.9	6.1	約5.97
39	5.6	5.6	5.7
40	5.6	5.8	約4.92
27	6.4	6.1	約5.94
19	5.8	5.5	< 4.7
65	5.5	6.0	4.8

化合物編號	pIC ₅₀ 測定1a	pIC ₅₀ 測定1b	pIC ₅₀ 測定2
85	< 5	5.1	4.9
63	7.6	6.9	6.7
56	8.2	7.8	8.1
28	< 5	5.1	< 4.7
31	5.5	5.4	< 4.7
30	< 5	4.4	< 5
36	5.1	5.6	< 4.7
34	5.1	< 4	< 4.7
29	6.3	5.9	4.8
62	6.2	6.1	5.8
69	6.2	5.5	< 4.7
35	6.4	6.1	6.4
23	6.3	6.5	6.4
24	7.4	6.9	6.1
18	7.1	6.5	約5
175	< 5	5.5	< 5
51	8.0	7.8	約7.81
26	7.2	6.7	約6.6
70	6.2	5.8	5.2
4	7.2	6.7	約6.21
42	7.3	6.9	6.5
41	5.2	5.0	< 5
43	7.1	6.7	6.5
37	6.0	6.2	5.3
82	6.7	6.3	5.9
83	7.4	6.9	6.7
54	7.8	7.8	7.5
54a	8.1	7.8	7.4
91	6.9	6.3	6.4
57a	7.5	7.3	7.2
47	7.6	7.2	7.3
86	5.6	6.0	5.3
72	< 5	< 4	< 5
50	8.0	8.1	7.6
38	6.7	6.4	6.1
52	7.2	6.8	6.4
87	6.3	6.0	5.8
88	< 5	5.1	< 5
53	7.4	7.3	7.3
73	< 5	< 4	7.0
84	7.8	7.1	6.7
89	< 5	4.5	7.2
90	7.0	6.2	< 5

化合物編號	pIC ₅₀ 測定1a	pIC ₅₀ 測定1b	pIC ₅₀ 測定2
57	7.5	n.d.	約6.82
92	7.2	n.d.	6.1
94	6.0	n.d.	約6
217	8.3	7.7	7.4
222	7.5	7.2	約6.76
95	6.5	6.3	< 5
59	7.6	7.1	6.9
96	6.7	6.3	6.7
97	< 5	4.8	< 5
58	7.9	7.7	7.4
98	6.2	5.8	5.0
99	< 5	< 4	< 5
100	6.9	6.7	6.1
219	5.4	< 4	5.1
213	8.1	7.8	7.2
101	6.0	6.1	5.7
220	6.5	6.3	5.6
102	7.0	6.3	< 5
212	7.7	7.3	6.7
214	7.5	7.0	6.4
103	6.4	5.9	5.1
104	5.3	4.8	< 5
105	6.8	6.0	5.6
218	8.6	8.3	8.3
106	7.2	6.8	6.4
107	8.9	8.4	8.4
108	7.4	7.0	7.2
109	6.9	6.7	6.0
110	8.7	8.8	9.3
185	8.4	8.1	7.3
111	7.9	7.4	7.2
112	7.3	6.7	6.4
113	8.3	8.0	8.3
114	7.8	7.6	7.9
115	8.0	8.3	約8.26
74	9.1	9.9	9.4
116	n.d.	n.d.	n.d.
117	n.d.	n.d.	n.d.
118	n.d.	n.d.	n.d.
119	n.d.	n.d.	n.d.
120	7.1	6.5	6.5
121	8.4	8.4	7.7
122	7.9	7.3	7.1

化合物編號	pIC ₅₀ 測定1a	pIC ₅₀ 測定1b	pIC ₅₀ 測定2
123	8.3	7.4	7.5
124	8.7	8.3	9.2
189	6.5	6.0	6.6
166	9.0	8.3	9.0
125	8.4	7.6	7.7
126	9.3	8.6	9.5
127	7.9	7.0	6.9
128	8.1	7.2	6.7
171	9.1	8.2	8.5
164	9.4	8.0	>8.93
129	8.6	7.8	7.9
130	9.2	8.1	7.9
131	8.1	7.2	約7.18
132	9.1	8.6	8.6
76	9.6	n.d.	9.8
176	9.3	8.4	8.5
190	9.3	8.3	約8.73
172	9.3	8.4	> 8.93
193	9.0	8.1	8.5
133	9.2	8.2	8.2
134	9.4	8.5	8.8
167	9.1	8.3	8.5
135	9.0	8.2	約8.55
136	8.1	7.3	6.3
187	8.0	7.1	7.6
137	8.8	7.7	8.2
169	8.0	7.2	7.3
138	8.1	7.1	6.9
191	6.7	6.2	5.9
139	8.9	8.0	8.2
165	8.4	7.5	7.7
140	8.2	7.3	6.1
192	9.2	8.0	8.5
168	8.4	7.3	6.9
186	8.7	7.8	7.1
163	9.3	8.3	8.2
177	8.0	7.5	7.2
141	8.1	7.3	7.2
142	8.9	8.1	7.8
205	8.5	7.6	7.3
208	5.6	5.9	< 5
143	8.0	7.3	5.6
174	8.0	7.3	6.9

化合物編號	pIC ₅₀ 測定1a	pIC ₅₀ 測定1b	pIC ₅₀ 測定2
170	8.2	7.2	7.1
173	8.7	7.8	7.4
77	9.3	n.d.	> 8.93
78	8.9	n.d.	9.5
144	n.d.	n.d.	n.d.
79	9.4	n.d.	> 8.93
215	8.1	7.4	5.9
216	9.0	8.1	8.0
145	7.8	7.1	7.1
146	9.6	8.6	> 8.93
147	6.6	6.6	7.5
80	9.9	9.7	9.6
148	6.4	6.1	6.7
75	9.6	9.3	8.8
149	9.5	8.3	9.0
150	9.0	7.8	7.5
221	7.6	6.8	7.3
81	9.6	n.d.	9.7
151	9.1	7.8	8.3
152	9.3	8.4	> 8.93
153	n.d.	6.7	7.5
154	n.d.	9.5	8.6
155	n.d.	6.8	6.6
178	n.d.	9.1	8.0
179	n.d.	9.2	8.3
194	n.d.	9.2	8.8
156	n.d.	9.5	> 8.93
211	n.d.	8.5	約5.59
180	n.d.	8.9	7.4
181	n.d.	8.9	7.4
188	n.d.	7.4	6.2
182	n.d.	8.2	6.5
195	n.d.	9.3	7.6
196	n.d.	8.7	7.0
157	n.d.	6.2	6.3
183	n.d.	9.3	8.2
209	n.d.	9.5	7.8
184	n.d.	8.7	7.2
197	n.d.	9.2	7.5
210	n.d.	8.6	6.9
158	n.d.	9.9	8.5
198	n.d.	8.4	7.2

化合物編號	pIC ₅₀ 測定1a	pIC ₅₀ 測定1b	pIC ₅₀ 測定2
200	n.d.	8.2	6.0
161	n.d.	8.8	7.4
202	n.d.	8.8	7.8
203	n.d.	< 5.6	5.2
162	n.d.	8.1	6.8
206	n.d.	8.8	7.6
201	n.d.	8.8	7.4
159	n.d.	9.9	> 8.93
204	n.d.	8.4	7.2
199	n.d.	7.4	6.6
160	n.d.	9.1	7.8
223	n.d.	9.7	8.9
224	n.d.	> 9.7	n.d.
225	n.d.	8.2	n.d.
226	n.d.	8.2	7.0
227	n.d.	8.9	n.d.
228	n.d.	8.3	n.d.
229	n.d.	7.4	n.d.
230	n.d.	6.2	n.d.
231	n.d.	9.2	n.d.
232	n.d.	8.4	n.d.
233	n.d.	> 9.7	n.d.
234	n.d.	6.1	n.d.
235	n.d.	9.7	n.d.
236	n.d.	> 9.7	n.d.
237	n.d.	8.8	8.2
238	n.d.	9.1	8.9
239	n.d.	8.0	7.6
249	n.d.	7.7	6.3
240	n.d.	> 9.7	> 8.93
250	n.d.	7.5	6.7
241	n.d.	8.6	> 8.93
242	n.d.	9.0	> 8.93
248	n.d.	7.3	6.8
243	n.d.	9.1	> 8.93
244	n.d.	8.5	n.d.
247	n.d.	9.1	n.d.
251	n.d.	n.d.	n.d.
252	n.d.	n.d.	n.d.
253	7.68	n.d.	n.d.

組成物實例

【0370】 如在所有該等實例中使用的“活性成分”(a.i.)涉及具有式 (I) 之化合物，及其藥學上可接受的加成鹽和溶劑合物；尤其涉及示例性化合物中的任何一項。

【0371】 用於本發明的配製物的配方的典型實例如下：

1. 片劑

活性成分	5至50 mg
磷酸二-鈣	20 mg
乳糖	30 mg
滑石	10 mg
硬脂酸鎂	5 mg
馬鈴薯澱粉	補足到200 mg

2. 懸浮液

製備用於經口給予的水性懸浮液，以使得每毫升含有1到5 mg活性成分、50 mg羧甲基纖維素鈉、1 mg苯甲酸鈉、500 mg山梨糖醇以及水（加到1 ml）。

3. 可注射劑

藉由在0.9% NaCl溶液中或在按體積計10%丙二醇的水溶液中攪拌1.5%（重量/體積）的活性成分來製備腸胃外組成物。

4. 軟膏

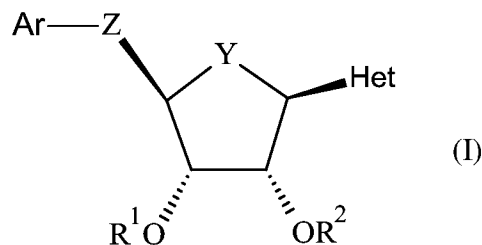
活性成分	5至1000 mg
硬脂醇	3 g
羊毛脂	5 g
白凡士林	15 g
水	補足到100 g

在此實例中，可以將活性成分替代為相同量的根據本發明的任何化合

物，特別是相同量的任何示例性化合物。

申請專利範圍

1. 一種具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的加成鹽



其中

R^1 代表氫或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷基；

R^2 代表氫或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷基；

Y 代表 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CF}_2-$ ；

Z 代表 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ 、 $-\text{CR}^{5c}=\text{CR}^{5d}-$ 、 $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ 、或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ；並且當 Y 代表 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CF}_2-$ 時，則 Z 還可以代表 $-\text{O}-$ 或 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{X}-$ ；

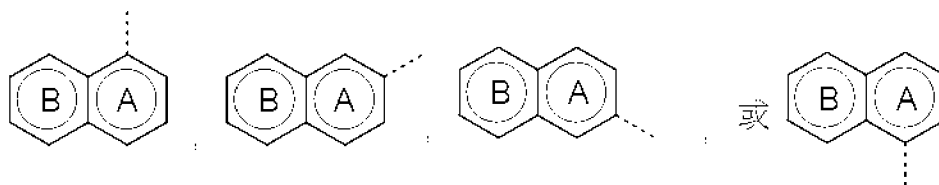
R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 和 R^{5h} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

X 代表 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{NR}^{11}-$ ；

R^{11} 代表氫、 C_{1-4} 烷基、或被一個取代基取代的 C_{1-4} 烷基，該取代基選自下組，該組由 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 R^{12} 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、和 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 組成；

R^{12} 代表4、5、6或7員雜環，該雜環含有一個氮原子和視情況一個氧原子；所述4、5、6或7員雜環藉由環氮原子附接至該分子的剩餘部分；

Ar 代表10員二環芳環系統，該系統由兩個稠合的6員環組成：



其中B環中至少1個環碳原子經氮原子取代；

其中視情況環A或環B的一個另外的環碳原子被氮原子取代；其條件係當氮原子取代這兩個稠合的碳原子中的一個時，羰基存在於所述二環芳環系統中；

Ar視情況被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NHR^{10d}、-NR^{10c}R^{10d}、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(=O)-O-C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、-O-C₃₋₆環烷基、-NH-C₃₋₆環烷基、-N(C₃₋₆環烷基)₂、C₂₋₆烯基、被一個C₁₋₄烷氧基取代的C₁₋₄烷基、和視情況被一個-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基；

R^{10a}和R^{10b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

R^{10c}和R^{10d}各自獨立地代表C₃₋₆環烷基；R¹³；R¹⁴；被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代的C₃₋₆環烷基，該組由鹵素、-OH和-O-C₁₋₄烷基組成；被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由鹵素、-OH和-O-C₁₋₄烷基組成；或者被選自下組的一個取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由C₃₋₆環烷基、R¹³和R¹⁴組成；

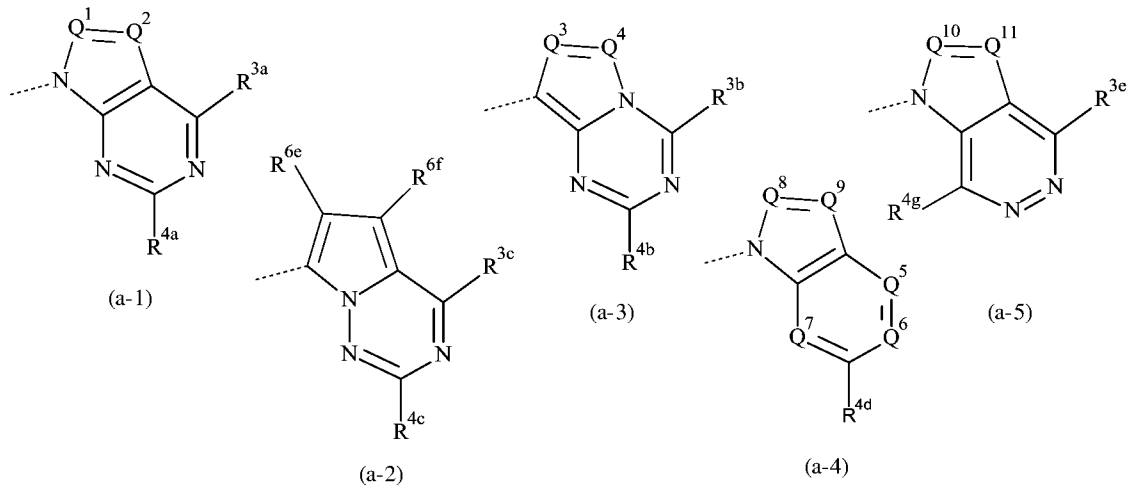
R¹³代表4至7員單環芳環，該單環芳環含有一個、兩個或三個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自O、S、S(=O)_p和N；或者代表6至11員二環稠合的芳環，該芳環含有一個、兩個或三個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自O、S、S(=O)_p和N；

所述4至7員單環芳環或6至11員二環稠合的芳環視情況被一個或兩個取代基取代，該等取代基選自下組，該組由C₁₋₄烷基組成；

p代表1或2；

R¹⁴代表視情況被一個、兩個或三個各自獨立地選自下組的取代基取代的苯基，該組由鹵素組成；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-4) 和 (a-5) 組成：



R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}和R^{3e}各自獨立地代表氫、鹵素、-NR^{7a}R^{7b}、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₃₋₆環烷基、-OH、或-O-C₁₋₄烷基；

R^{7a}代表氫；

R^{7b}代表氫、C₃₋₆環烷基、或C₁₋₄烷基；

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R^{4e}、R^{4f}和R^{4g}各地獨立地代表氫、鹵素、-NR^{8a}R^{8b}、或C₁₋₄烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

Q¹代表N或CR^{6a}；

Q²代表N或CR^{6b}；

Q³代表N或CR^{6c}；

Q⁴代表N或CR^{6d}；

其條件係Q³和Q⁴中的最多一個代表N；

Q⁸代表N或CR^{6g}；

Q^9 代表N或 CR^{6h} ；

Q^{10} 代表N或 CR^{6i} ；

Q^{11} 代表N或 CR^{6j} ；

Q^5 代表 CR^{3d} ； Q^6 代表N；並且 Q^7 代表 CR^{4f} ；或者

Q^5 代表 CR^{3d} ； Q^6 代表 CR^{4e} ；並且 Q^7 代表N；或者

Q^5 代表N； Q^6 代表 CR^{4e} ；並且 Q^7 代表 CR^{4f} ；或者

Q^5 代表N； Q^6 代表 CR^{4e} ；並且 Q^7 代表N；或者

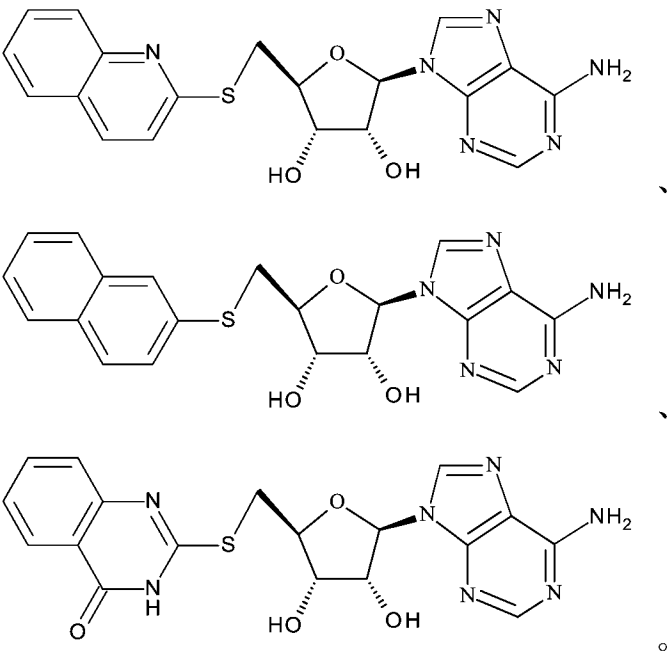
Q^5 代表N； Q^6 代表N；並且 Q^7 代表 CR^{4f} ；或者

Q^5 代表N； Q^6 代表N；並且 Q^7 代表N；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} 、 R^{6i} 和 R^{6j} 各自獨立地代表
氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、或者被一個、兩個或三個鹵素原子取
代的 C_{1-4} 烷基；

R^{9a} 和 R^{9b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

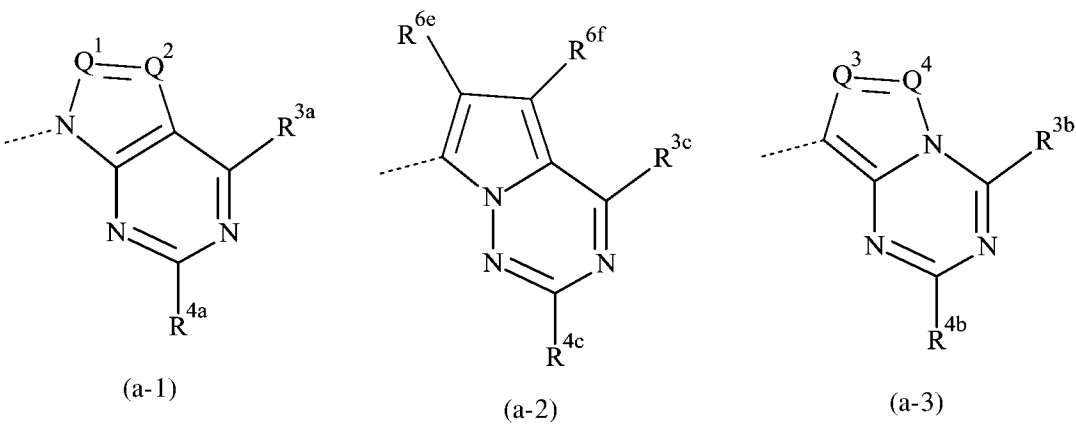
其條件係以下化合物，及其藥學上可接受的加成鹽被排除在外：



2. 如申請專利範圍第1項所述之化合物或其藥學上可接受的加成鹽，其中
Ar視情況被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自下組的取代

基取代，該組由以下各項組成：鹵素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和視情況被一個-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1)、(a-2) 和 (a-3) 組成：

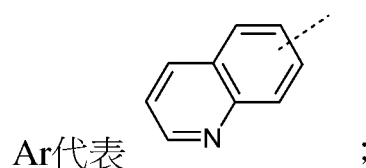


R^{3a}、R^{3b}和R^{3c}各自獨立地代表氫、鹵素、-NR^{7a}R^{7b}、或-O-C₁₋₄烷基；
R^{7b}代表氫或C₁₋₄烷基；
R^{4a}、R^{4b}和R^{4c}各自獨立地代表氫、鹵素、-NR^{8a}R^{8b}、或C₁₋₄烷基；
Q¹代表N或CR^{6a}；
Q²代表N或CR^{6b}；
Q³代表N或CR^{6c}；
Q⁴代表N或CR^{6d}；
其條件係Q³和Q⁴中的最多一個代表N；
R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}、R^{6e}和R^{6f}各自獨立地代表氫、鹵素、C₁₋₄烷基、-NR^{9a}R^{9b}、或被一個、兩個或三個鹵素原子取代的C₁₋₄烷基。

3. 如申請專利範圍第1項所述之化合物或其藥學上可接受的加成鹽，其中
- R¹代表氫或-C(=O)-C₁₋₄烷基；
 - R²代表氫或-C(=O)-C₁₋₄烷基；
 - Y代表-O-；Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-；

R^{5a} 和 R^{5b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

X代表-O-、-S-或-NR¹¹-；R¹¹代表氫；



Ar視情況被一個或兩個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由鹵素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和視情況被一個-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基組成；

R^{10a} 和 R^{10b} 各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1) 組成；

R^{3a} 代表氫、鹵素、-NR^{7a}R^{7b}、或-O-C₁₋₄烷基；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫；

R^{4a} 代表氫、鹵素、-NR^{8a}R^{8b}、或C¹⁻⁴烷基；

R^{8a} 和 R^{8b} 各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

Q¹代表CR^{6a}；

Q²代表CR^{6b}；

R^{6a} 和 R^{6b} 各自獨立地代表氫、鹵素、C₁₋₄烷基、-NR^{9a}R^{9b}、或被一個、兩個或三個鹵素原子取代的C₁₋₄烷基；

R^{9a} 和 R^{9b} 各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基。

4. 如申請專利範圍第1項所述之化合物或其藥學上可接受的加成鹽，其中

R¹表示氫；

R²表示氫；

Y代表-O-或-CH₂-；

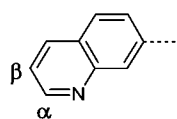
Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-或-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-；

而且當Y代表-CH₂-時，那麼Z還可以代表-CR^{5a}R^{5b}-X-；

R^{5a}、R^{5b}、R^{5e}、R^{5f}、R^{5g}、和R^{5h}代表氫；

X代表-O-；

Ar代表



其中Ar在由α表示的位置上視情況被選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、和-NHR^{10d}；並且

其中Ar在由β表示的位置上視情況被選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素和CF₃；

然而其條件係Ar在由α或β表示的至少一個位置上被取代；

R^{10d}代表C₃₋₆環烷基；被一個、兩個或三個鹵素取代基取代的C₁₋₄烷基；或者被一個C₃₋₆環烷基取代基取代的C₁₋₄烷基；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自下組，該組由 (a-1) 和 (a-4) 組成；

R^{3a}和R^{3d}各自獨立地代表氫、鹵素、-NR^{7a}R^{7b}、C₁₋₄烷基、或-O-C₁₋₄烷基；

R^{7a}代表氫；

R^{7b}代表氫或C₁₋₄烷基；

R^{4a}、R^{4d}和R^{4f}各自獨立地代表氫或鹵素；

Q¹代表CR^{6a}；

Q²代表CR^{6b}；

Q⁸代表CR^{6g}；

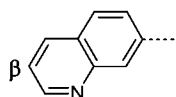
Q^9 代表 CR^{6h} ；

Q^5 代表 CR^{3d} ； Q^6 代表N；並且 Q^7 代表 CR^{4f} ；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6g} 、和 R^{6h} 代表氫。

5. 如申請專利範圍第1至3項中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的加成鹽，其中 R^1 和 R^2 代表氫。
6. 如申請專利範圍第1、2和4項中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的加成鹽，其中Y代表-O-。
7. 如申請專利範圍第1、2和4項中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的加成鹽，其中Het代表具有式 (a-1) 之二環芳香族雜環系統。
8. 如申請專利範圍第7項所述之化合物或其藥學上可接受的加成鹽，其中 R^{3a} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$ ；並且 R^{7a} 和 R^{7b} 代表氫。
9. 如申請專利範圍第1、2和4項中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的加成鹽，其中

Ar代表



其中Ar在由 β 表示的位置上被鹵素取代基取代。

10. 如申請專利範圍第1項所述之化合物或其藥學上可接受的加成鹽，其中

Y代表-O-、-CH₂-或-CF₂-；

Ar視情況被一個、兩個、三個或四個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由以下各項組成：鹵素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和視情況被一個-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自(a-1)；

R^{3a} 代表氫、鹵素、-NR^{7a}R^{7b}、或-O-C₁₋₄烷基；

R^{7a} 代表氫；

R^{7b} 代表氫、或 C_{1-4} 烷基；

R^{4a} 代表氫、鹵素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、或 C_{1-4} 烷基；

R^{8a} 和 R^{8b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

Q^1 代表N、或 CR^{6a} ；

Q^2 代表N、或 CR^{6b} ；

R^{6a} 和 R^{6b} 各自獨立地代表氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、或者被一個、兩個或三個鹵素原子取代的 C_{1-4} 烷基；

R^{9a} 和 R^{9b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基。

11. 如申請專利範圍第10項所述之化合物或其藥學上可接受的加成鹽，其中Y代表 $-CH_2-$ 。

12. 如申請專利範圍第10或11項所述之化合物或其藥學上可接受的加成鹽，其中 Q^1 和 Q^2 代表CH。

13. 如申請專利範圍第1項所述之化合物或其藥學上可接受的加成鹽，其中

R^1 代表氫；

R^2 代表氫；

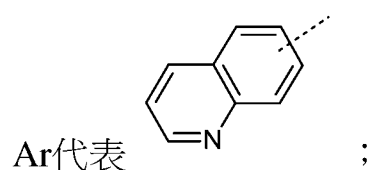
Y代表-O-、 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$ ；

Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-CH_2CH_2-$ ；

R^{5a} 和 R^{5b} 各自獨立地代表氫或 C_{1-4} 烷基；

X代表-O-、-S-或 $-NR^{11}-$ ；

R^{11} 代表氫；



Ar視情況被一個或兩個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組

由鹵素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和視情況被一個-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基組成；

Het代表二環芳香族雜環系統，該系統選自由 (a-1) 組成的組；

R^{3a}代表氫、鹵素、-NR^{7a}R^{7b}、或-O-C₁₋₄烷基；

R^{7a}代表氫；

R^{7b}代表氫；

R^{4a}代表氫、鹵素、-NR^{8a}R^{8b}、或C¹⁻⁴烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基；

Q¹代表CR^{6a}；

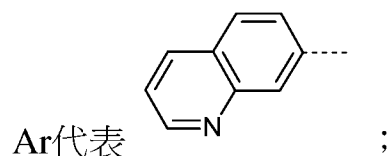
Q²代表CR^{6b}；

R^{6a}和R^{6b}各自獨立地代表氫、鹵素、C₁₋₄烷基、-NR^{9a}R^{9b}、或被一個、兩個或三個鹵素原子取代的C₁₋₄烷基；

R^{9a}和R^{9b}各自獨立地代表氫或C₁₋₄烷基。

14. 如申請專利範圍第13項所述之化合物或其藥學上可接受的加成鹽，其中Y代表-CH₂-。

15. 如申請專利範圍第13或14項所述之化合物或其藥學上可接受的加成鹽，其中



Ar視情況被一個或兩個各自獨立地選自下組的取代基取代，該組由鹵素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和視情況被一個-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基組成。

16. 如申請專利範圍第1、2、10、11、13及14項中任一項所述之化合物或

其藥學上可接受的加成鹽，其中X代表-O-或-NR¹¹-。

17. 如申請專利範圍第16項中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的加成鹽，其中X代表-NR¹¹-。
18. 一種醫藥組成物，該醫藥組成物包括一種藥學上可接受的載體以及作為活性成分的、治療有效量的如申請專利範圍第1至17項中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的加成鹽。
19. 如申請專利範圍第1至4、10、11、13及14項中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的加成鹽，用作一種藥劑。
20. 如申請專利範圍第1至4、10、11、13及14項中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的加成鹽，用於治療或預防一種疾病或病狀，該疾病或病狀選自血液紊亂、代謝失調、自體免疫疾病、癌症、炎性疾病、心血管疾病、神經退行性疾病、胰腺炎、多器官衰竭、腎病、血小板凝集、精子運動、移植排斥、移植物排斥、和肺損傷。
21. 如申請專利範圍第20項所述之化合物或其藥學上可接受的加成鹽，其中該疾病或病狀係自體免疫疾病、癌症、炎性疾病、或神經退行性疾病。
22. 如申請專利範圍第21項所述之化合物或其藥學上可接受的加成鹽，其中該疾病或病狀係癌症。