



(21) 申請案號：112107272

(22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 03 月 01 日

(51) Int. Cl. :

C07D471/04 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D487/08 (2006.01)

A61K31/4545(2006.01)

A61K31/4709(2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61K31/4995(2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P31/12 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2022/03/01

世界智慧財產權組織

PCT/CN2022/078653

2022/05/07

世界智慧財產權組織

PCT/CN2022/091497

2022/10/24

世界智慧財產權組織

PCT/CN2022/127020

2023/01/12

世界智慧財產權組織

PCT/CN2023/071857

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

香港

(72) 發明人：陸洪福 LU, HONGFU (CN)；余華星 YU, HUAXING (CN)；丁曉 DING, XIAO (CN)；任峰 REN, FENG (CN)

(74) 代理人：陳長文；朱淑尹；許文亭

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：40 項 圖式數：0 共 155 頁

(54) 名稱

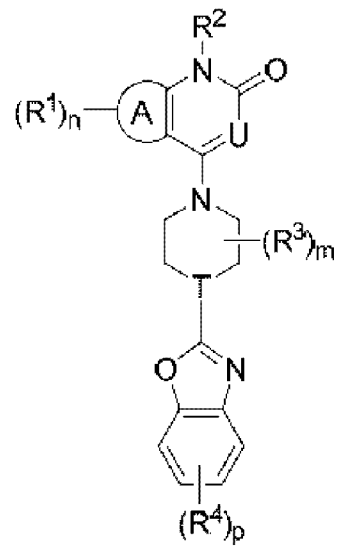
二醯基甘油激酶(DGK) α 抑制劑及其用途

(57) 摘要

本文闡述 DGK α 抑制劑及包括該等抑制劑之醫藥組合物。該等標的化合物及組合物可用於治療與 DGK α 有關之疾病或病症。

Described herein are DGK α inhibitors and pharmaceutical compositions comprising said inhibitors. The subject compounds and compositions are useful for the treatment of a disease or disorder associated with DGK α .

特徵化學式：



式(I)



【發明摘要】

【中文發明名稱】

二醯基甘油激酶(DGK) α 抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

DIACYLGLYCEROL KINASE (DGK) ALPHA INHIBITORS AND
USES THEREOF

【中文】

本文闡述DGK α 抑制劑及包括該等抑制劑之醫藥組合物。該等標的化合物及組合物可用於治療與DGK α 有關之疾病或病症。

【英文】

Described herein are DGK α inhibitors and pharmaceutical compositions comprising said inhibitors. The subject compounds and compositions are useful for the treatment of a disease or disorder associated with DGK α .

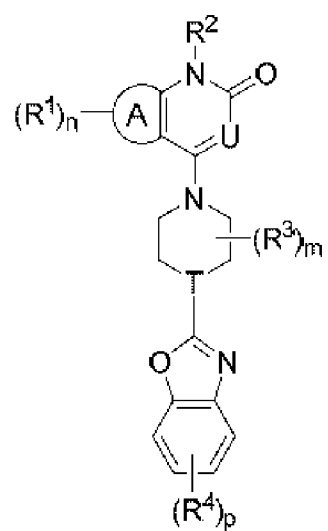
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

二醯基甘油激酶(DGK) α 抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

DIACYLGLYCEROL KINASE (DGK) ALPHA INHIBITORS AND
USES THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

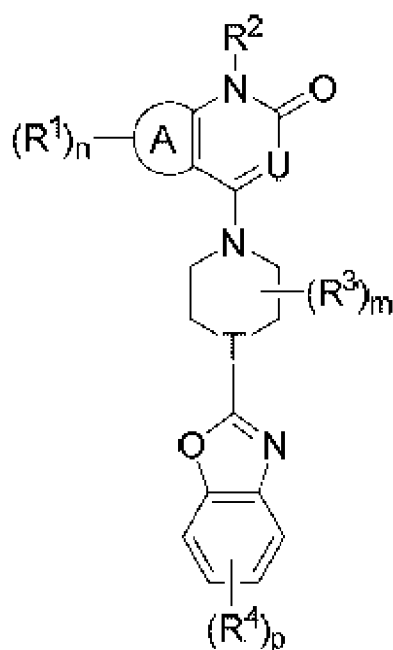
【0001】二醯基甘油激酶(DGK)代表催化膜脂質sn-1,2二醯基甘油(DAG)之磷酸化以形成磷脂酸(PA)之酶家族。在T細胞中，在活化磷脂酶C之 γ 1同種型(PLC γ 1)並將磷脂醯肌醇4,5-磷酸氫鹽(PIP₂)裂解成DAG及另一第二信使肌醇1,4,5-三磷酸鹽(IP₃)之後，DAG形成於T細胞受體(TCR)之下游。IP₃對於促進鈣自內質網之釋放較為重要，而DAG與TCR信號轉導中之其他重要蛋白質(例如蛋白質激酶C及Ras活化蛋白RasGRP1)相互作用。儘管已知三種DGK同種型存在於T細胞內(DGK α 、DGK δ 及DGK ζ)，但僅兩種(DGK α 及DGK ζ)可視為在促進TCR下游之DAG代謝中發揮重要作用。

【0002】支持性證據包含DGK α 或DGK ζ 之敲除小鼠模型，該等模型展示高反應性T細胞表型及改良之抗腫瘤免疫活性(Riese M.J.等人，Journal of Biological Chemistry, (2011) 7: 5254-5265；Zha Y等人，Nature Immunology, (2006) 12:1343；Olenchok B.A.等人，(2006) 11: 1174-81)。另外，據觀察，自人類腎細胞癌患者分離之腫瘤浸潤淋巴球過度表現DGK α ，此可抑制T細胞功能(Prinz, P.U.等人，J Immunology

(2012) 12:5990-6000)。因此，DGK α 及DGK ζ 可視為癌症免疫療法之靶 (Riese M.J.等人，Front Cell Dev Biol. (2016) 4: 108；Chen, S.S.等人，Front Cell Dev Biol. (2016) 4: 130；Avila-Flores, A.等人，Immunology and Cell Biology (2017) 95: 549-563；Noessner, E., Front Cell Dev Biol. (2017) 5: 16；Krishna, S., 等人，Front Immunology (2013) 4:178；Jing, W.等人，Cancer Research (2017) 77: 5676-5686。仍需要可用作DGK α 及DGK ζ 中之一或兩者之抑制劑之化合物，尤其係較其他二醯基甘油激酶、蛋白質激酶及/或其他脂質激酶具有選擇性之化合物。仍需要安全且有效地恢復T細胞活化、降低抗原臨限值、增強抗腫瘤功能性及/或克服一或多種內源免疫檢查點(例如PD-1、PD-L1及CTLA-4)之抑制效應之化合物，此將成為治療患有增殖性病症(例如癌症)以及病毒感染之患者之重要補充。

【發明內容】

【0003】本文揭示式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽：



式(I)，

第 2 頁(發明說明書)

其中：

環A係苯基或6員雜芳基；

每一 R^1 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

n為0-4；

R^2 係氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基或雜環烷基；

U係N或 CR^U ；

R^U 係氫、鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

每一 R^3 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、

$C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R 取代；

或同一原子上之兩個 R^3 一起形成側氧基；

或毗鄰碳上之兩個 R^3 一起形成伸烯基；

或相同或不同碳上之兩個 R^3 一起形成各自視情況經一或多個 R 取代之環烷基或雜環烷基；

m 為0-8；

T 係 N 或 CR^T ；

R^T 係氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基或 C_1-C_6 雜烷基；

每一 R^4 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R 取代；

p 為0-4；

每一 R^a 獨立地係 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、

芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)，其中每一烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或兩個R^a與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；

每一R^b獨立地係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)，其中每一烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或兩個R^b與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；

R^c及R^d各自獨立地係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)，其中每一烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

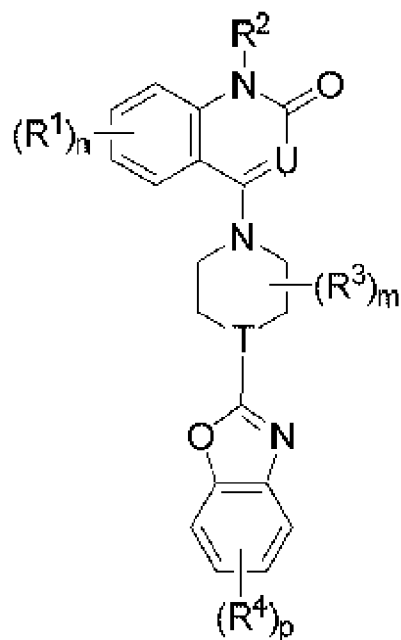
或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；且

每一R獨立地係鹵素、-CN、-OH、-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHCH₃、-S(=O)₂N(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-

$N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基或 C_3-C_6 環烷基；

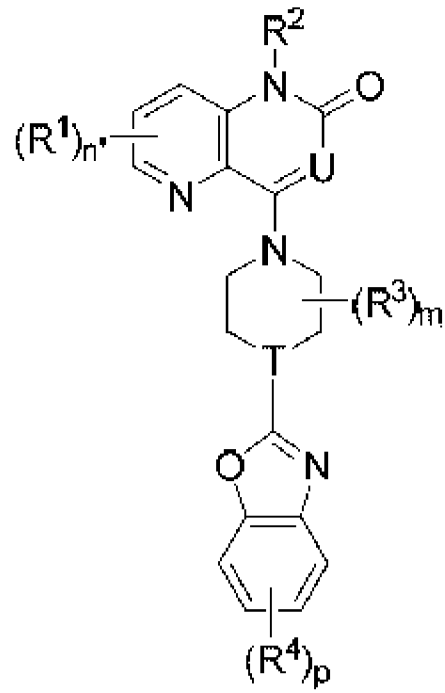
或同一原子上之兩個R形成側氧基。

【0004】在式(I)化合物之一些實施例中，化合物具有式(Ia)：



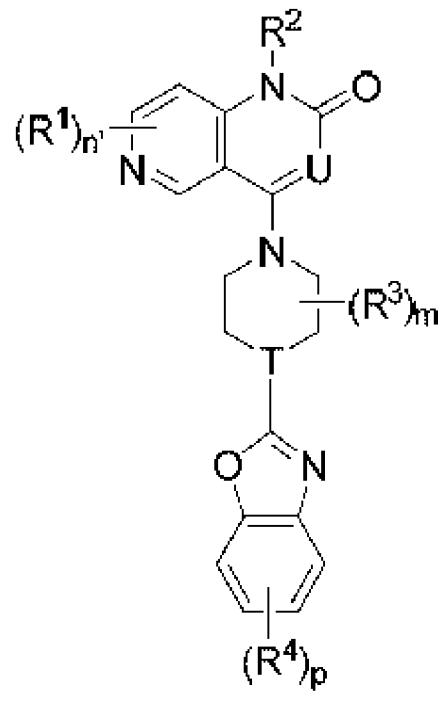
式(Ia)。

【0005】在式(I)化合物之一些實施例中，化合物具有式(Ib)：



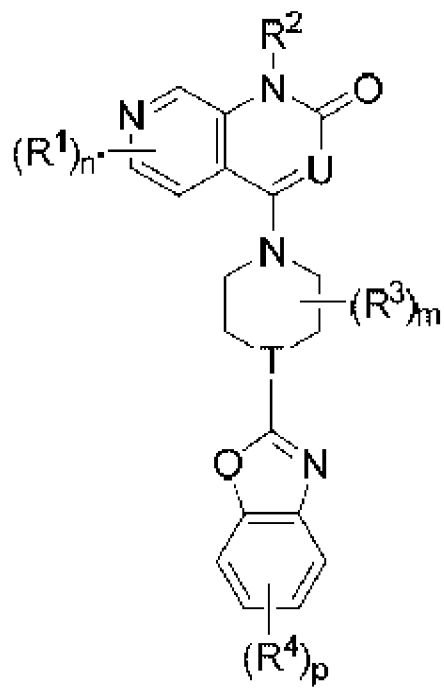
式(Ib)。

【0006】在式(I)化合物之一些實施例中，化合物具有式(Ic)：



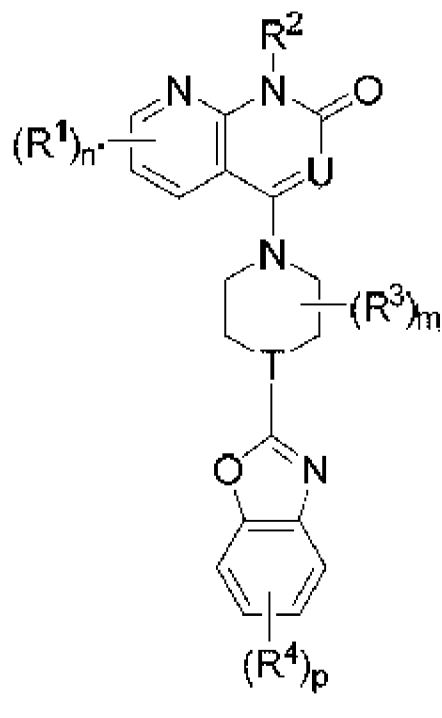
式(Ic)。

【0007】在式(I)化合物之一些實施例中，化合物具有式(Id)：



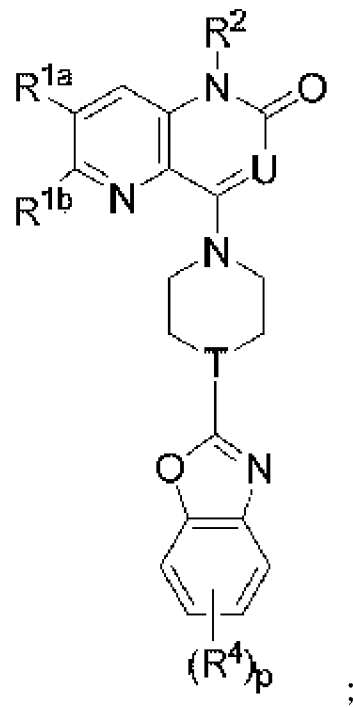
式(Id)。

【0008】在式(I)化合物之一些實施例中，化合物具有式(Ie)：



式(Ie)。

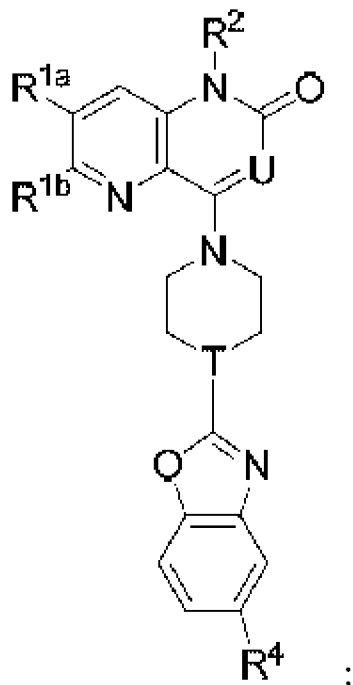
【0009】在式(I)化合物之一些實施例中，化合物具有式(If)：



式(If)；

其中每一 R^{1a} 及 R^{1b} 獨立地選自 R^1 。

【0010】在式(I)化合物之一些實施例中，化合物具有式(Ig)：



式(Ig)；

其中每一 R^{1a} 及 R^{1b} 獨立地選自 R^1 。

基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；

U係N或CR^U；

R^U係氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

環B係雙環；

每一R³獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R³一起形成側氧基；

m為0-8；

每一R⁴獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷

基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

p為0-4；

每一R^a獨立地係C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)，其中每一烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或兩個R^a與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；

每一R^b獨立地係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)，其中每一烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或兩個R^b與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；

R^c及R^d各自獨立地係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)，其中每一烷基、伸烷

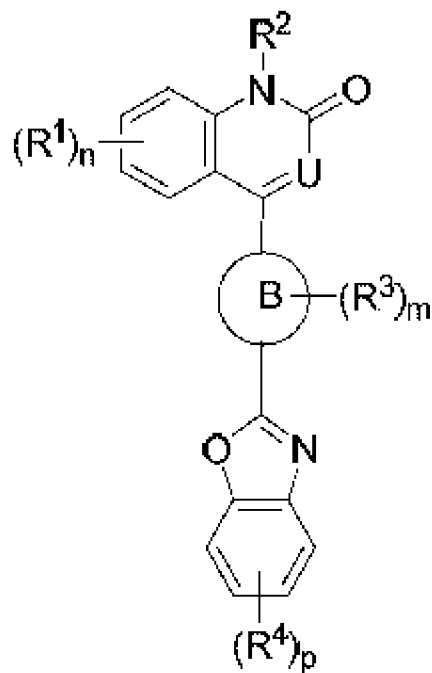
基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

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

每一R獨立地係鹵素、-CN、-OH、-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHCH₃、-S(=O)₂N(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基或C₃-C₆環烷基；

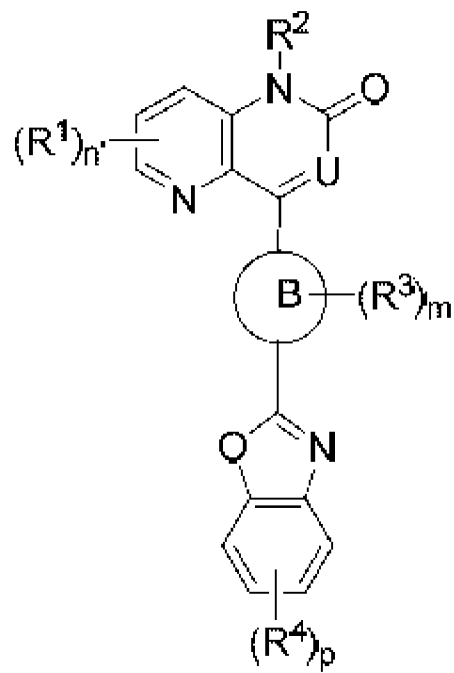
或同一原子上之兩個R形成側氧基。

【0012】 在式(II)化合物之一些實施例中，化合物具有式(IIa)：



式(IIa)。

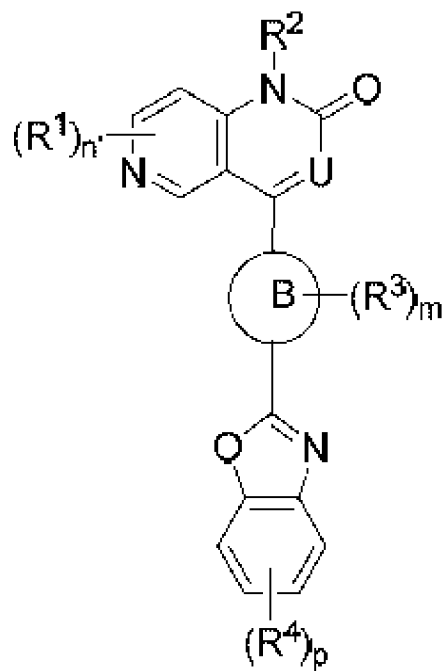
【0013】 在式(II)化合物之一些實施例中，化合物具有式(IIb)：



；其中n'為0-3

式(IIb)。

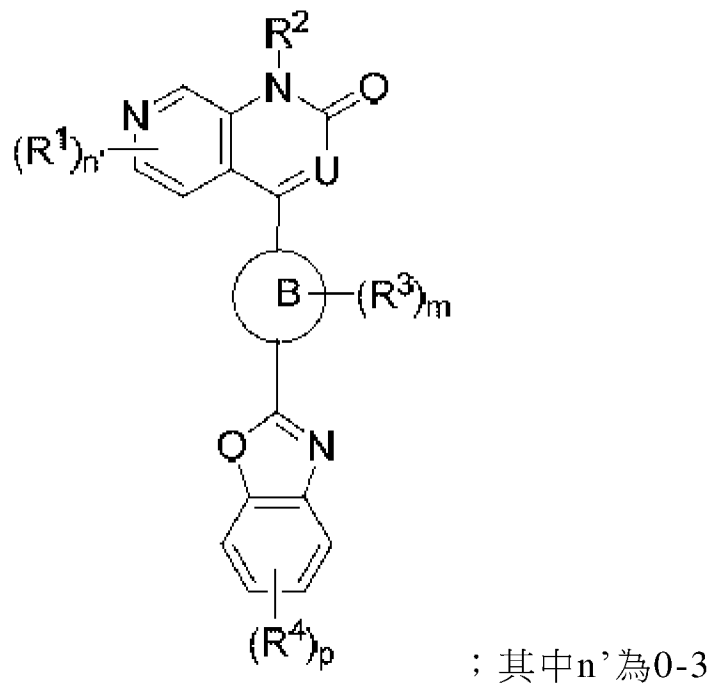
【0014】在式(II)化合物之一些實施例中，化合物具有式(IIc)：



；其中n'為0-3

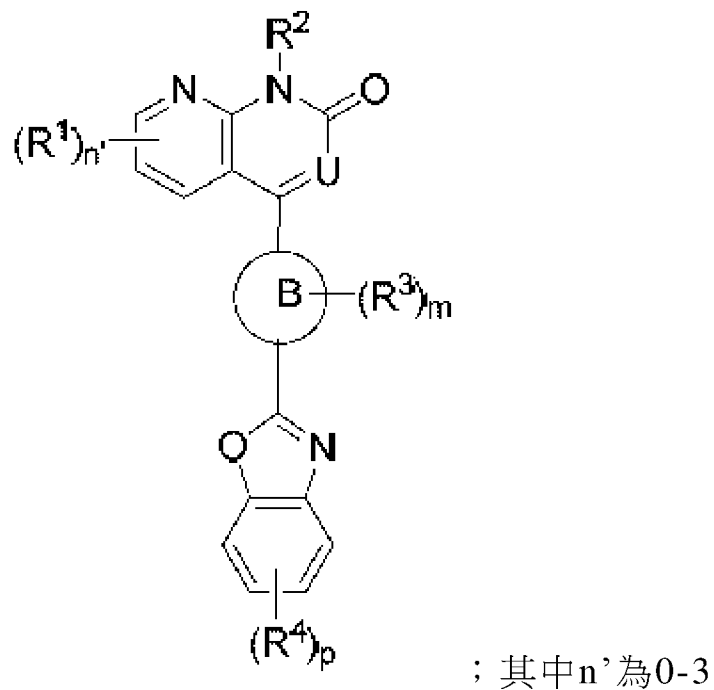
式(IIc)。

【0015】在式(II)化合物之一些實施例中，化合物具有式(II d)：



式(IId)。

【0016】在式(II)化合物之一些實施例中，化合物具有式(IIe)：



式(IIe)。

【0017】本文亦揭示包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。

【0018】本文亦揭示抑制有需要之受試者中至少一種選自二醯基甘油激酶 α (DGK α)及二醯基甘油激酶 ζ (DGK ζ)之二醯基甘油激酶之活性之方法，該方法包括向受試者投與本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0019】本文亦揭示抑制有需要之受試者中二醯基甘油激酶 α (DGK α)之活性之方法，該方法包括向受試者投與本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0020】本文亦揭示治療有需要之受試者中與異常二醯基甘油激酶信號傳導有關之疾病之方法，該方法包括向受試者投與本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0021】在一些實施例中，二醯基甘油激酶係二醯基甘油激酶 α 。在一些實施例中，疾病係癌症或病毒感染。在一些實施例中，該方法進一步包括投與其他治療劑。在一些實施例中，其他治療劑係抗癌劑或抗病毒劑。

以引用方式併入

【0022】本說明書中所提及之所有出版物、專利及專利申請案皆以引用方式併入本文中，其併入程度如同明確地及個別地指出將每一個別出版物、專利或專利申請案以引用方式併入一般。

【實施方式】

交叉參考

【0023】本專利申請案主張以下申請案之權益：2022年3月1日提出申請之國際申請案第PCT/CN2022/078653號；2022年5月7日提出申請之國際申請案第PCT/CN2022/091497號；2022年10月24日提出申請之國際

申請案第PCT/CN2022/127020號；及2023年1月12日提出申請之國際申請案第PCT/CN2023/071857號；該等申請案之全部內容以引用方式併入本文中。

定義

【0024】 在以下說明中，陳述某些特定細節以便透徹理解各個實施例。然而，熟習此項技術者應理解，可在沒有該等細節之情況下實踐本發明。在其他情況中，未詳細展示或闡述熟知的結構以避免不必要地模糊對實施例之說明。除非上下文另有要求，否則在說明書及下文申請專利範圍通篇中，應將詞語「包括(comprise)」及其變化形式(例如「包括(comprises)」及「包括(comprising)」)按開放性涵蓋性意義來理解，亦即理解為「包含(但不限於)」。本文中所提供之標題(若有)僅為了方便起見而未必影響所主張之本發明範圍或意義。

【0025】 本說明書通篇中對「一些實施例」或「一實施例」之提及意指結合該實施例所闡述之一特定特徵、結構或特性包含於至少一實施例中。因此，遍及本說明書之各個地方出現之片語「在一實施例中」或「在一實施例中」未必全部係指相同實施例。另外，特定特徵、結構或特性可以任一適合方式組合於一或多個實施例中。另外，除非上下文另外明確指明，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所用之單數形式「一(a)」、「一(an)」及「該」包含複數含義。亦應注意，除非上下文另外明確指出，否則術語「或」通常係以其包含「及/或」之含義來使用。

【0026】 除非另有指示，否則如本文所使用之下文術語具有以下含義：

【0027】 「側氧基」係指=O。

【0028】「羧基」係指-COOH。

【0029】「氰基」係指-CN。

【0030】「烷基」係指具有一至約十個碳原子、更佳地一至六個碳原子之直鏈或具支鏈飽和烴單價基團。實例包含(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、第三戊基及己基以及更長烷基(例如庚基、辛基及諸如此類)。每當在本文中出現時，諸如「C₁-C₆烷基」或「C₁₋₆烷基」等數值範圍意指，該烷基係由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，但本定義亦涵蓋出現未指定數值範圍之術語「烷基」。在一些實施例中，烷基係C₁₋₁₀烷基。在一些實施例中，烷基係C₁₋₆烷基。在一些實施例中，烷基係C₁₋₅烷基。在一些實施例中，烷基係C₁₋₄烷基。在一些實施例中，烷基係C₁₋₃烷基。除非在本說明書中另有明確說明，否則烷基可視情況經(例如)以下基團取代：側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類。一些實施例中，烷基視情況經以下基團取代：側氧基、鹵素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂。一些實施例中，烷基視情況經以下基團取代：鹵素、-CN、-OH或-OMe。在一些實施例中，烷基視情況經鹵素取代。

【0031】「烯基」係指具有一或多個碳-碳雙鍵且具有二至約十個碳

原子、更佳地二至約六個碳原子之直鏈或具支鏈烴單價基團。該基團可關於雙鍵呈順式或反式構形，且應理解包含兩種異構體。實例包含(但不限於)乙烯基(-CH=CH₂)、1-丙烯基(-CH₂CH=CH₂)、異丙烯基[-C(CH₃)=CH₂]、丁烯基、1,3-丁二烯基及諸如此類。每當在本文中出現時，諸如「C₂-C₆烯基」或「C₂₋₆烯基」等數值範圍意指，該烯基係由2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，但本定義亦涵蓋出現未指定數值範圍之術語「烯基」。除非在本說明書中另有明確說明，否則烯基可視情況經(例如)以下基團取代：側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類。在一些實施例中，烯基視情況經以下基團取代：側氧基、鹵素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂。在一些實施例中，烯基視情況經以下基團取代：鹵素、-CN、-OH或-OMe。在一些實施例中，烯基視情況經鹵素取代。

【0032】「炔基」係指具有一或多個碳-碳三鍵且具有二至約十個碳原子、更佳地二至約六個碳原子之直鏈或具支鏈烴單價基團。實例包含(但不限於)乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基及諸如此類。每當在本文中出現時，諸如「C₂-C₆炔基」或「C₂₋₆炔基」等數值範圍意指，該炔基係由2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，但本定義亦涵蓋出現未指定數值範圍之術語「炔基」。除非在本說明書中另有明確說明，否則炔基可視情況經(例如)以下基團取代：側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類。在一些實施例中，炔基視情況經以下基團取代：側氧基、鹵素、-CN、-COOH、-COOMe、-

OH、-OMe、-NH₂或-NO₂。在一些實施例中，炔基視情況經以下基團取代：鹵素、-CN、-OH或-OMe。在一些實施例中，炔基視情況經鹵素取代。

【0033】「伸烷基」係指直鏈或具支鏈二價烴鏈。除非在本說明書中另有明確說明，否則伸烷基可視情況經(例如)以下基團取代：側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類。在一些實施例中，伸烷基視情況經以下基團取代：側氧基、鹵素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂。在一些實施例中，伸烷基視情況經以下基團取代：鹵素、-CN、-OH或-OMe。在一些實施例中，伸烷基視情況經鹵素取代。

【0034】「烷氧基」係指式-OR_a基團，其中R_a係所定義烷基。除非在本說明書中另有明確說明，否則烷氧基可視情況經(例如)以下基團取代：側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類。在一些實施例中，烷氧基視情況經以下基團取代：鹵素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂。在一些實施例中，烷氧基視情況經以下基團取代：鹵素、-CN、-OH或-OMe。在一些實施例中，烷氧基視情況經鹵素取代。

【0035】「芳基」係指衍生自包括6至30個碳原子及至少一個芳香族環之烴環系統之基團。芳基可為單環、雙環、三環或四環系統，其可包含稠合(在與環烷基或雜環烷基環稠合時，芳基係經由芳香族環原子鍵結)或橋接環系統。在一些實施例中，芳基係6至10員芳基。在一些實施例中，

芳基係6員芳基(苯基)。芳基包含(但不限於)衍生自以下基團之烴環系統之芳基：伸蔥基、伸萘基、伸菲基、蔥、甘菊環、苯、蒽、螢蔥、萸、as-二環戊二烯並苯、s-二環戊二烯並苯、二氫茛、茛、萘、非那烯、菲、七曜烯(pleiadene)、芘及聯伸三苯。除非在本說明書中另有明確說明，否則芳基可視情況經(例如)以下基團取代：鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類。在一些實施例中，芳基視情況經以下基團取代：鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或NO₂。在一些實施例中，芳基視情況經以下基團取代：鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe。在一些實施例中，芳基視情況經鹵素取代。

【0036】「環烷基」係指部分或完全飽和之單環或多環碳環，其可包含稠合(在與芳基或雜芳基環稠合時，環烷基係經由非芳香族環原子鏈結)、螺或橋接環系統。在一些實施例中，環烷基係完全飽和的。代表性環烷基包含(但不限於)具有三至十五個碳原子(C₃-C₁₅完全飽和之環烷基或C₃-C₁₅環烯基)、三至十個碳原子(C₃-C₁₀完全飽和之環烷基或C₃-C₁₀環烯基)、三至八個碳原子(C₃-C₈完全飽和之環烷基或C₃-C₈環烯基)、三至六個碳原子(C₃-C₆完全飽和之環烷基或C₃-C₆環烯基)、三至五個碳原子(C₃-C₅完全飽和之環烷基或C₃-C₅環烯基)或三至四個碳原子(C₃-C₄完全飽和之環烷基或C₃-C₄環烯基)之環烷基。在一些實施例中，環烷基係3至10員完全飽和之環烷基或3至10員環烯基。在一些實施例中，環烷基係3至6員完全飽和之環烷基或3至6員環烯基。在一些實施例中，環烷基係5至6員完全飽和之環烷基或5至6員環烯基。單環環烷基包含(例如)環丙基、環丁基、

環戊基、環己基、環庚基及環辛基。多環環烷基或碳環包含(例如)金剛烷基、降莖基、十氫萘基、雙環[3.3.0]辛烷、雙環[4.3.0]壬烷、順式-十氫萘、反式-十氫萘、雙環[2.1.1]己烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[3.2.2]壬烷及雙環[3.3.2]癸烷以及7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚基。部分飽和之環烷基包含(例如)環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。除非在本說明書中另有明確說明，否則環烷基視情況經(例如)以下基團取代：側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類。在一些實施例中，環烷基視情況經以下基團取代：側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或NO₂。在一些實施例中，環烷基視情況經以下基團取代：側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe。在一些實施例中，環烷基視情況經鹵素取代。

【0037】「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘。在一些實施例中，鹵素係氟或氯。在一些實施例中，鹵素係氟。

【0038】「鹵烷基」係指由一或多個如上文所定義之鹵基取代之如上文所定義之烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基及諸如此類。

【0039】「羥基烷基」係指由一或多個羥基取代之如上文所定義之烷基。在一些實施例中，烷基經一個羥基取代。在一些實施例中，烷基經一個、兩個或三個羥基取代。羥基烷基包含(例如)羥甲基、羥乙基、羥丙基、羥丁基或羥戊基。在一些實施例中，羥基烷基係羥甲基。

【0040】「胺基烷基」係指由一或多個胺取代之如上文所定義之烷基。在一些實施例中，烷基經一個胺取代。在一些實施例中，烷基經一個、兩個或三個胺取代。胺基烷基包含(例如)胺基甲基、胺基乙基、胺基丙基、胺基丁基或胺基戊基。在一些實施例中，胺基烷基係胺基甲基。

【0041】「雜烷基」係指烷基之一或多個骨架原子係選自除碳外之原子(例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫、磷或其組合)之烷基。雜烷基在雜烷基之碳原子處連接至分子之其餘部分。在一態樣中，雜烷基係C₁-C₆雜烷基(其中雜烷基包括1至6個碳原子及一或多個除碳外之原子(例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫、磷或其組合))，其中雜烷基在雜烷基之碳原子處連接至分子之其餘部分。該等雜烷基之實例係(例如) -CH₂OCH₃、 -CH₂CH₂OCH₃、 -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃、 -CH(CH₃)OCH₃、 -CH₂NHCH₃、 -CH₂N(CH₃)₂、 -CH₂CH₂NHCH₃ 或 -CH₂CH₂N(CH₃)₂。除非另外特定陳述於說明書中，否則雜烷基視情況經(例如)側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類取代。在一些實施例中，雜烷基視情況經以下基團取代：側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂。在一些實施例中，雜烷基視情況經以下基團取代：側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe。在一些實施例中，雜烷基視情況經鹵素取代。

【0042】「雜環烷基」係指包括2至23個碳原子及1至8個選自由氮、氧、磷、矽及硫組成之群之雜原子之3至24員部分或完全飽和之環基團。在一些實施例中，雜環烷基係完全飽和的。在一些實施例中，雜環烷基包括一至三個選自由以下組成之群之雜原子：氮、氧及硫。在一些實施例

中，雜環烷基包括一至三個選自由以下組成之群之雜原子：氮及氧。在一些實施例中，雜環烷基包括一至三個氮。在一些實施例中，雜環烷基包括一或兩個氮。在一些實施例中，雜環烷基包括一個氮。在一些實施例中，雜環烷基包括一個氮及一個氧。除非另外特定陳述於說明書中，否則雜環烷基可為單環、雙環、三環或四環環系統，其可包含稠合(在與芳基或雜芳基環稠合時，雜環烷基係經由非芳香族環原子鍵結)、螺或橋接環系統；且雜環烷基中之氮、碳或硫原子可視情況經氧化；氮原子可視情況經四級銨化。代表性雜環烷基包含(但不限於)具有二至十五個碳原子(C₂-C₁₅完全飽和之雜環烷基或C₂-C₁₅雜環烯基)、二至十個碳原子(C₂-C₁₀完全飽和之雜環烷基或C₂-C₁₀雜環烯基)、二至八個碳原子(C₂-C₈完全飽和之雜環烷基或C₂-C₈雜環烯基)、二至七個碳原子(C₂-C₇完全飽和之雜環烷基或C₂-C₇雜環烯基)、二至六個碳原子(C₂-C₆完全飽和之雜環烷基或C₂-C₆雜環烯基)、二至五個碳原子(C₂-C₅完全飽和之雜環烷基或C₂-C₅雜環烯基)或二至四個碳原子(C₂-C₄完全飽和之雜環烷基或C₂-C₄雜環烯基)之雜環烷基。該等雜環烷基之實例包含(但不限於)氮丙啶基、氮雜環丁基、環氧丙烷基、二氧戊環基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啶基、異噻唑啶基、異噁唑啶基、嗎啉基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、2-側氧基六氫吡嗪基、2-側氧基六氫吡啶基、2-側氧基吡咯啶基、噁唑啶基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、4-六氫吡啶酮基、吡咯啶基、吡啶基、奎寧環基、噻唑啶基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫吡喃基、硫嗎啉基、噻嗎啉基、1-側氧基-硫嗎啉基、1,1-二側氧基-硫嗎啉基、1,3-二氫異苯并呋喃-1-基、3-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-1-基、甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基及2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基。術語雜環烷

基亦包含碳水化合物之所有環形式，包含(但不限於)單醣、二醣及寡醣。在一些實施例中，雜環烷基在環中具有2至10個碳。應理解，在提及雜環烷基中之碳原子數時，雜環烷基中之碳原子數與並不構成雜環烷基之原子(包含雜原子，亦即雜環烷基環之骨架原子)之總數相同。在一些實施例中，雜環烷基係3至8員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基係3至7員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基係3至6員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基係4至6員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基係5至6員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基係3至8員雜環烯基。在一些實施例中，雜環烷基係3至7員雜環烯基。在一些實施例中，雜環烷基係3至6員雜環烯基。在一些實施例中，雜環烷基係4至6員雜環烯基。在一些實施例中，雜環烷基係5至6員雜環烯基。除非在本說明書中另有明確說明，否則雜環烷基可視情況如下文所闡述經(例如)以下基團取代：側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類。在一些實施例中，雜環烷基視情況經以下基團取代：側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或NO₂。在一些實施例中，雜環烷基視情況經以下基團取代：鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe。在一些實施例中，雜環烷基視情況經鹵素取代。

【0043】「雜芳基」係指包括一至十三個碳原子、一至六個選自由氮、氧、磷及硫組成之群之雜原子及至少一個芳香族環之5至14員環系統基團。在一些實施例中，雜芳基包括一至三個選自由以下組成之群之雜原子：氮、氧及硫。在一些實施例中，雜芳基包括一至三個選自由以下組成之群之雜原子：氮及氧。在一些實施例中，雜芳基包括一至三個氮。在

基、羧基、羧酸酯基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類。在一些實施例中，雜芳基視情況經以下基團取代：鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或NO₂。在一些實施例中，雜芳基視情況經以下基團取代：鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe。在一些實施例中，雜芳基視情況經鹵素取代。

【0044】術語「可選」或「視情況」意指隨後所闡述之事件或情況可或可不發生，且該闡述包含其中該事件或情況發生之情形及其不發生之情形。舉例而言，「視情況經取代之烷基」意指如上文所定義之「烷基」或「經取代烷基」。另外，視情況經取代之基團可為未取代(例如-CH₂CH₃)、完全取代(例如-CF₂CF₃)、單取代(例如-CH₂CH₂F)或以完全取代與單取代之間之任何程度取代(例如-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CF₂CH₃、-CFHCHF₂等)。熟習此項技術者應理解，對於任一含有一或多個取代基之基團而言，該等基團並不意欲引入任一在空間上不實際及/或在合成上不可行之取代或取代模式。因此，所闡述之任何取代基通常應理解為具有約1,000道爾頓及更通常高達約500道爾頓之最大分子量。

【0045】術語「一或多個」在提及可選取代基時意指，標的基團視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代。在一些實施例中，標的基團視情況經一個、兩個或三個取代基取代。在一些實施例中，標的基團視情況經一或兩個取代基取代。在一些實施例中，標的基團視情況經一個取代基取代。在一些實施例中，標的基團視情況經兩個取代基取代。

【0046】「有效量」或「治療有效量」係指作為單一劑量或作為劑量系列之一部分投與哺乳動物受試者之化合物有效產生期望治療效應之量。

【0047】本文所用之術語「治療(treat、treating或treatment)」包含緩解、減弱或改善疾病或病狀之至少一種症狀、預防額外症狀、抑制疾病或病狀，例如阻止疾病或病狀發展、減輕疾病或病狀、使疾病或病狀消退、減輕由疾病或病狀所引起之狀況或使疾病或病狀之症狀終止。

【0048】如本文中所使用，「與DGK有關之疾病或病症」或替代地「DGK介導之疾病或病症」意指已知或懷疑DGK或其突變體發揮一定作用之任何疾病或其他有害病狀。

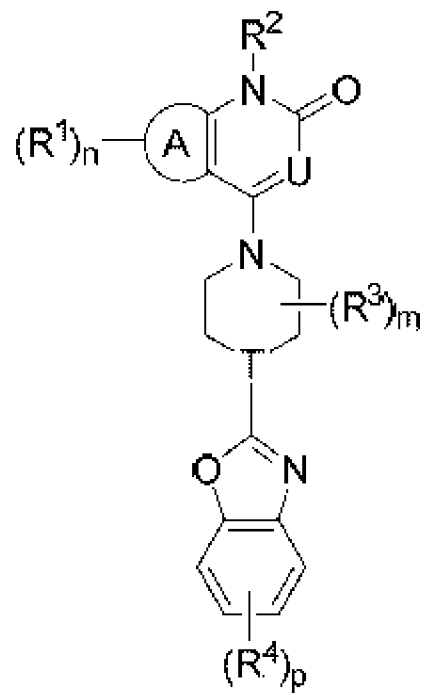
【0049】如本文中所使用，「與DGK α 有關之疾病或病症」或替代地「DGK α 介導之疾病或病症」意指已知或懷疑DGK α 或其突變體發揮一定作用之任何疾病或其他有害病狀。

【0050】如本文中所使用，「與DGK ζ 有關之疾病或病症」或替代地「DGK ζ 介導之疾病或病症」意指已知或懷疑DGK ζ 或其突變體發揮一定作用之任何疾病或其他有害病狀。

化合物

【0051】本文闡述可用於治療與DGK、尤其DGK α 有關之疾病或病症之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0052】本文揭示式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽：



式(I) ,

其中：

環A係苯基或6員雜芳基；

每一R¹獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

n為0-4；

R²係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；

U係N或CR^U；

R^U係氫、鹵素、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

每一R³獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R³一起形成側氧基；

或毗鄰碳上之兩個R³一起形成伸烯基；

或相同或不同碳上之兩個R³一起形成各自視情況經一或多個R取代之環烷基或雜環烷基；

m為0-8；

T係N或CR^T；

R^T係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基或C₁-C₆雜烷基；

每一R⁴獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-

OC(=O)OR^b 、 $-\text{OC(=O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S(=O)R}^a$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C(=O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C(=O)R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C(=O)OR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S(=O)}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C(=O)R}^a$ 、 $-\text{C(=O)OR}^b$ 、 $-\text{C(=O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R 取代；

p 為0-4；

每一 R^a 獨立地係 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基(環烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基(雜環烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基(芳基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基(雜芳基)，其中每一烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個 R 取代；

或兩個 R^a 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 R 取代之雜環烷基；

每一 R^b 獨立地係氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基(環烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基(雜環烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基(芳基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基(雜芳基)，其中每一烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個 R 取代；

或兩個 R^b 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 R 取代之雜環烷基；

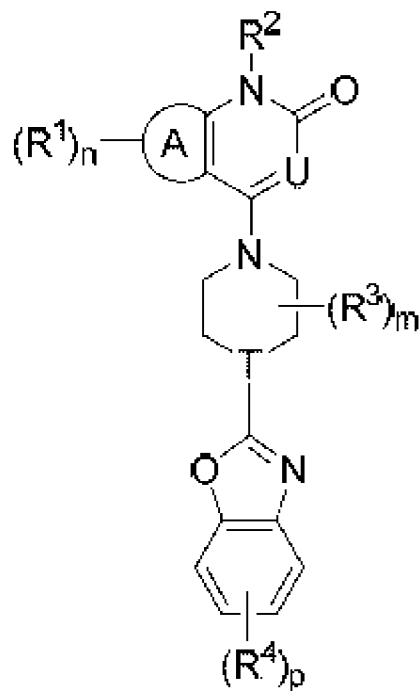
R^c 及 R^d 各自獨立地係氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基(環烷基)、 C_1 - C_6 伸烷基(雜環烷基)、 C_1 - C_6 伸烷基(芳基)或 C_1 - C_6 伸烷基(雜芳基)，其中每一烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個 R 取代；

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

每一 R 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基或 C_3 - C_6 環烷基；

或同一原子上之兩個 R 形成側氧基。

【0053】 本文揭示式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽：



式(I) ,

其中：

環A係苯基或6員雜芳基；

每一R¹獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

n為0-4；

R²係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基；

U係N或CR^U；

R^U係氫、鹵素、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

每一R³獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個R³一起形成側氧基；

或相同或不同碳上之兩個R³一起形成各自視情況經一或多個R取代之環烷基或雜環烷基；

m為0-8；

T係N或CR^T；

R^T係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基或C₁-C₆雜烷基；

每一R⁴獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-

$S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

p為0-4；

每一 R^a 獨立地係 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 伸烷基(環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(芳基)或 C_1-C_6 伸烷基(雜芳基)，其中每一烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或兩個 R^a 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；

每一 R^b 獨立地係氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 伸烷基(環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(芳基)或 C_1-C_6 伸烷基(雜芳基)，其中每一烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或兩個 R^b 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；

R^c 及 R^d 各自獨立地係氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷

基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)，其中每一烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

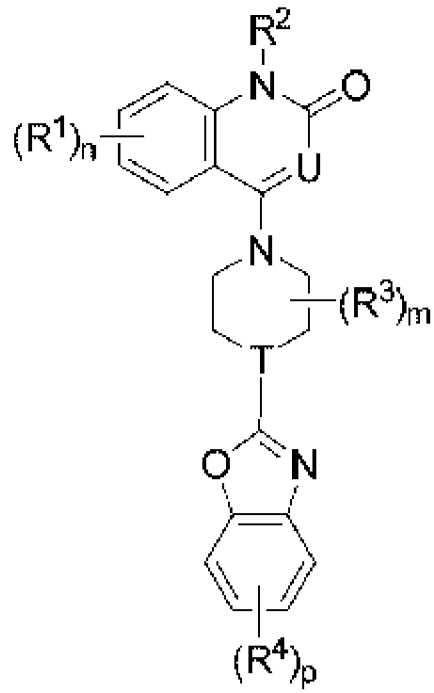
或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；且

每一R獨立地係鹵素、-CN、-OH、-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHCH₃、-S(=O)₂N(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基或C₃-C₆環烷基；

或同一原子上之兩個R形成側氧基。

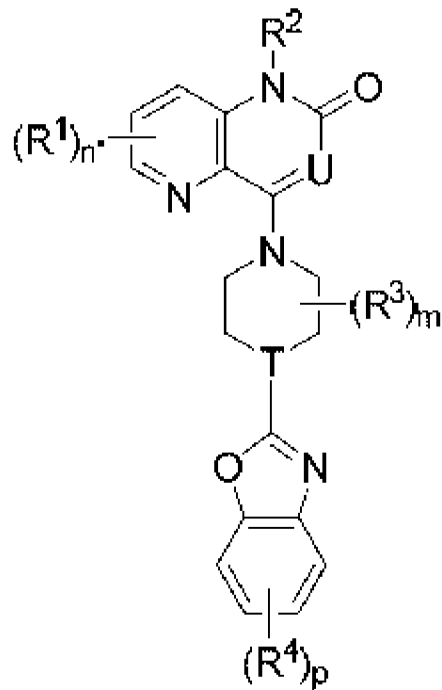
【0054】 在式(I)化合物之一些實施例中，環A係苯基。在式(I)化合物之一些實施例中，環A係6員雜芳基。在式(I)化合物之一些實施例中，環A係吡啶基。

【0055】 在式(I)化合物之一些實施例中，化合物具有式(Ia)：



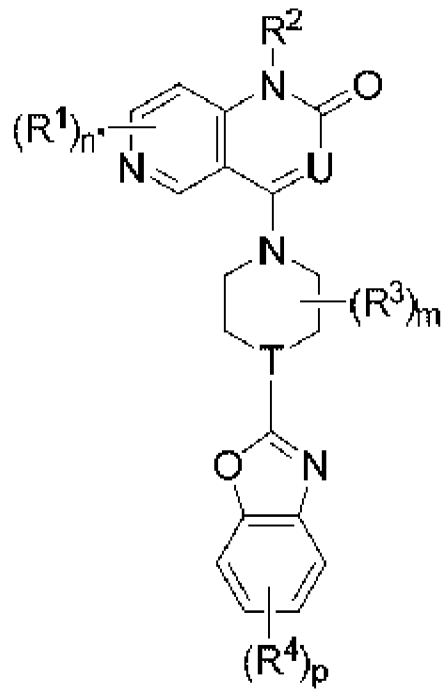
式(Ia)。

【0056】在式(I)化合物之一些實施例中，化合物具有式(Ib)：



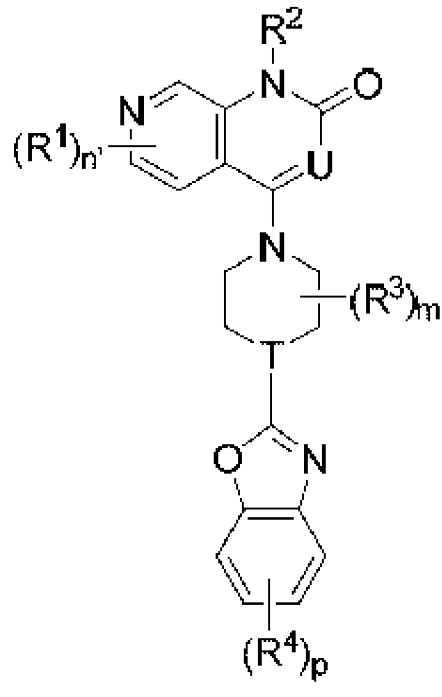
；其中 n' 為0-3

【0057】式(Ib)。在式(I)化合物之一些實施例中，化合物具有式(Ic)：



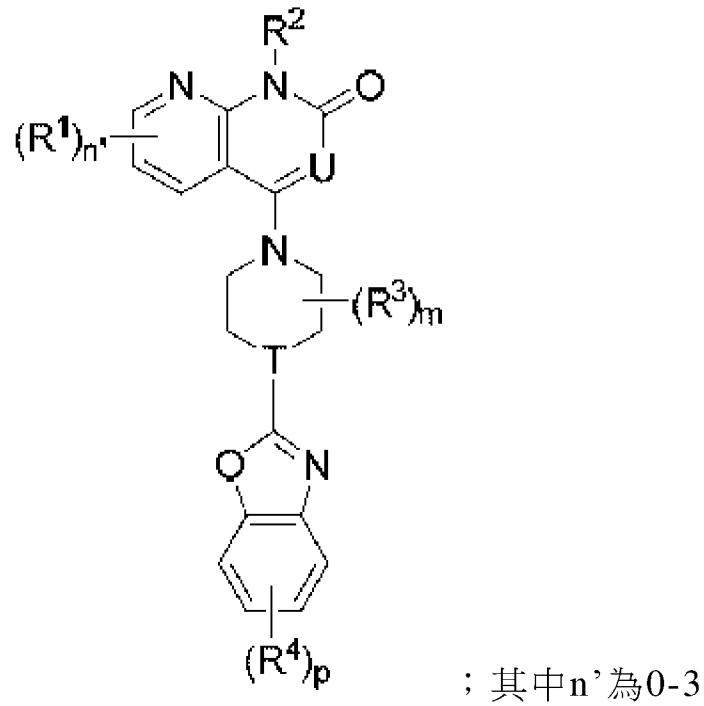
式(Ic)。

【0058】在式(I)化合物之一些實施例中，化合物具有式(Id)：



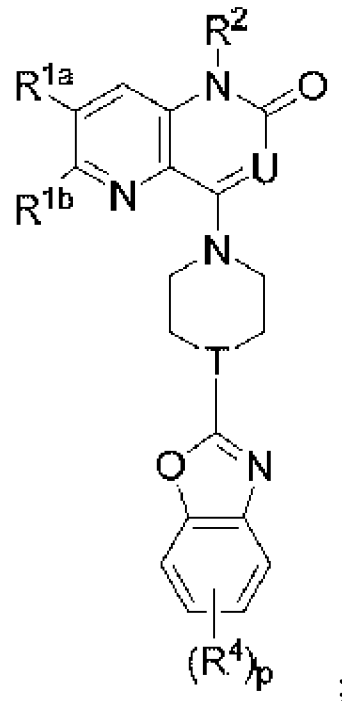
式(Id)。

【0059】在式(I)化合物之一些實施例中，化合物具有式(Ie)：



式(Ie)。

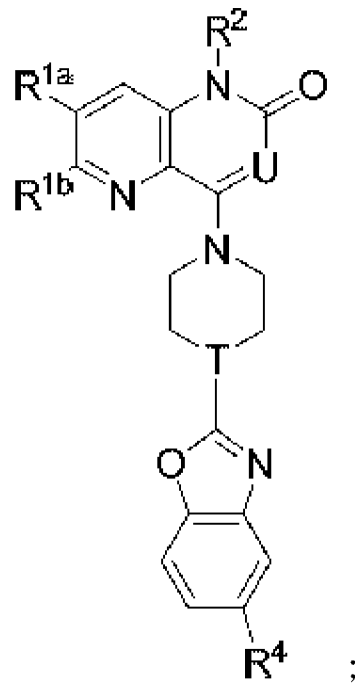
【0060】在式(I)化合物之一些實施例中，化合物具有式(If)：



式(If)；

其中每一R^{1a}及R^{1b}獨立地選自R¹。

【0061】在式(I)化合物之一些實施例中，化合物具有式(Ig)：



其中每一 R^{1a} 及 R^{1b} 獨立地選自 R^1 。

【0062】在式(Ib)化合物之一些實施例中， n' 為1或2；每一 R^1 獨立地係-CN、-O-雜環烷基、-O- C_1 - C_6 烷基、-O- C_1 - C_6 鹵烷基、-O- C_1 - C_6 羥基烷基或-O- C_1 - C_6 胺基烷基； R^2 係 C_1 - C_6 烷基；T係CH；U係N或CH；p為1或2；且每一 R^4 獨立地係鹵素或 C_1 - C_6 烷基。在式(Ib)化合物之一些實施例中，p為1。在式(Ib)化合物之一些實施例中，p為2。在一些實施例中， R^4 係鹵素，例如F。在一些實施例中， R^4 係 C_1 - C_6 烷基。在式(Ib)化合物之一些實施例中， R^4 係 C_1 - C_3 烷基。在式(Ib)化合物之一些實施例中， R^4 係甲基。在一些實施例中， R^2 係 C_1 - C_3 烷基。在式(Ib)化合物之一些實施例中， R^2 係甲基。在式(Ib)化合物之一些實施例中，U係N。在一些實施例中，U係CH。在式(Ib)化合物之一些實施例中，每一 R^1 獨立地係-CN、-O-雜環烷基、-O- C_1 - C_6 鹵烷基、-O- C_1 - C_6 羥基烷基或-O- C_1 - C_6 胺基烷基。在式(Ib)化合物之一些實施例中，每一 R^1 獨立地係-CN或-O-雜環烷基。在

式(Ib)化合物之一些實施例中，每一 R^1 獨立地係-CN或-O- C_1 - C_6 鹵烷基。在式(Ib)化合物之一些實施例中，每一 R^1 獨立地係-CN或-O- C_1 - C_6 羥基烷基。在式(Ib)化合物之一些實施例中，每一 R^1 獨立地係-CN或-O- C_1 - C_3 羥基烷基。在式(Ib)化合物之一些實施例中，每一 R^1 獨立地係-CN或-O- C_1 - C_6 胺基烷基。在式(Ib)化合物之一些實施例中，每一 R^1 獨立地係-CN或-O- CH_2CH_2OH 。在式(Ib)化合物之一些實施例中，至少一個 R^1 係CN。在式(Ib)化合物之一些實施例中， n' 為1。在式(Ib)化合物之一些實施例中， n' 為2。

【0063】在式(If)化合物之一些實施例中，每一 R^{1a} 及 R^{1b} 獨立地係-CN、-O-雜環烷基、-O- C_1 - C_6 烷基、-O- C_1 - C_6 鹵烷基、-O- C_1 - C_6 羥基烷基或-O- C_1 - C_6 胺基烷基； R^2 係 C_1 - C_6 烷基；T係CH；U係N或CH；p為1或2；且每一 R^4 獨立地係鹵素或 C_1 - C_6 烷基。在式(If)化合物之一些實施例中，p為1。在式(If)化合物之一些實施例中，p為2。在式(If)化合物之一些實施例中， R^4 係鹵素，例如F。在式(If)化合物之一些實施例中， R^4 係 C_1 - C_6 烷基。在式(If)化合物之一些實施例中， R^4 係 C_1 - C_3 烷基。在式(If)化合物之一些實施例中， R^4 係甲基。在式(If)化合物之一些實施例中， R^2 係 C_1 - C_3 烷基。在式(If)化合物之一些實施例中， R^2 係甲基。在式(If)化合物之一些實施例中，U係N。在式(If)化合物之一些實施例中，U係CH。在式(If)化合物之一些實施例中，每一 R^{1a} 及 R^{1b} 獨立地係-CN、-O-雜環烷基、-O- C_1 - C_6 鹵烷基、-O- C_1 - C_6 羥基烷基或-O- C_1 - C_6 胺基烷基。在式(If)化合物之一些實施例中，每一 R^{1a} 及 R^{1b} 獨立地係-CN或-O-雜環烷基。在式(If)化合物之一些實施例中，每一 R^{1a} 及 R^{1b} 獨立地係-CN或-O- C_1 - C_6 鹵烷基。在式(If)化合物之一些實施例中，每一 R^{1a} 及 R^{1b} 獨立地係-CN或-O- C_1 - C_6 羥基烷基。

在式(I_f)化合物之一些實施例中，每一R^{1a}及R^{1b}獨立地係-CN或-O-C₁-C₆胺基烷基。在式(I_f)化合物之一些實施例中，R^{1a}係-O-C₁-C₆羥基烷基，R^{1b}係CN。在式(I_f)化合物之一些實施例中，R^{1a}係-O-C₁-C₃羥基烷基，R^{1b}係CN。在式(I_f)化合物之一些實施例中，R^{1a}係-O-CH₂CH₂OH，R^{1b}係CN。

【0064】 在式(I_g)化合物之一些實施例中，每一R^{1a}及R^{1b}獨立地係-CN、-O-雜環烷基、-O-C₁-C₆烷基、-O-C₁-C₆鹵烷基、-O-C₁-C₆羥基烷基或-O-C₁-C₆胺基烷基；R²係C₁-C₆烷基；T係CH；U係N或CH；且R⁴係鹵素或C₁-C₆烷基。在式(I_g)化合物之一些實施例中，R⁴係鹵素，例如F。在式(I_g)化合物之一些實施例中，R⁴係C₁-C₆烷基。在式(I_g)化合物之一些實施例中，R⁴係C₁-C₃烷基。在式(I_g)化合物之一些實施例中，R⁴係甲基。在式(I_g)化合物之一些實施例中，R²係C₁-C₃烷基。在式(I_g)化合物之一些實施例中，R²係甲基。在式(I_g)化合物之一些實施例中，U係N。在式(I_g)化合物之一些實施例中，U係CH。在式(I_g)化合物之一些實施例中，每一R^{1a}及R^{1b}獨立地係-CN、-O-雜環烷基、-O-C₁-C₆鹵烷基、-O-C₁-C₆羥基烷基或-O-C₁-C₆胺基烷基。在式(I_g)化合物之一些實施例中，每一R^{1a}及R^{1b}獨立地係-CN或-O-雜環烷基。在式(I_g)化合物之一些實施例中，每一R^{1a}及R^{1b}獨立地係-CN或-O-C₁-C₆鹵烷基。在式(I_g)化合物之一些實施例中，每一R^{1a}及R^{1b}獨立地係-CN或-O-C₁-C₆羥基烷基。在式(I_g)化合物之一些實施例中，每一R^{1a}及R^{1b}獨立地係-CN或-O-C₁-C₆胺基烷基。在式(I_g)化合物之一些實施例中，R^{1a}係-O-C₁-C₆羥基烷基，且R^{1b}係CN。在式(I_g)化合物之一些實施例中，R^{1a}係-O-C₁-C₃羥基烷基，且R^{1b}係CN。在式(I_g)化合物之一些實施例中，R^{1a}係-O-CH₂CH₂OH，且R^{1b}係CN。

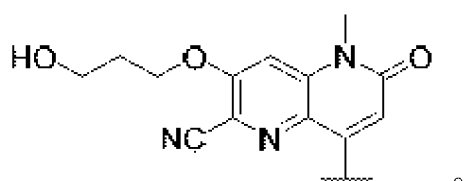
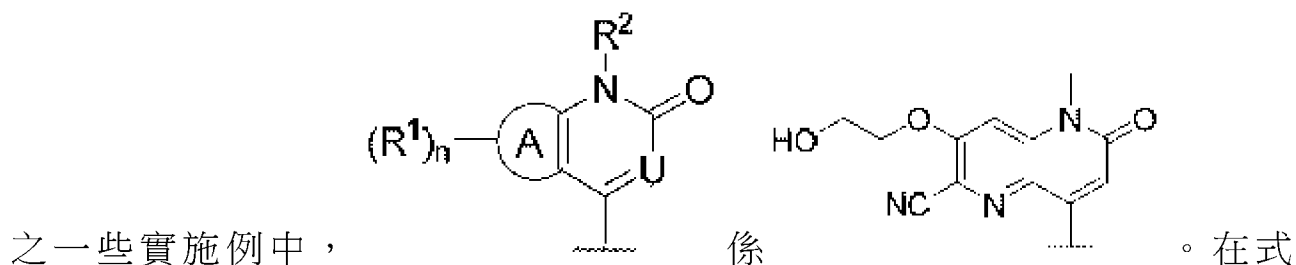
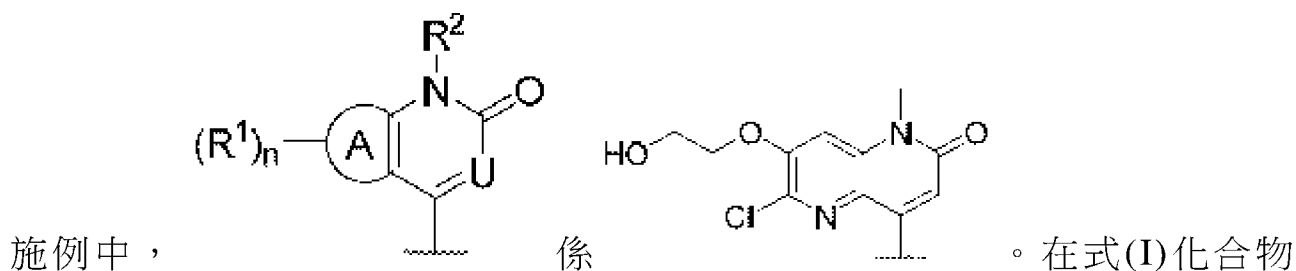
【0065】 在式(I_f)或(I_g)化合物之一些實施例中，R^{1a}係鹵素、-CN、

一些實施例中， $-OR^a$ 係 $-O-C_1-C_6$ 胺基烷基。

【0067】在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，其中 n 為0、1、2、3或4。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中， n 為0-2。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中， n 為0或1。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中， n 為2。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中， n 為1。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中， n 為0。

【0068】在式(Ib)-(Ie)化合物之一些實施例中， n' 為0、1、2或3。在式(Ib)-(Ie)化合物之一些實施例中， n' 為0-2。在式(Ib)-(Ie)化合物之一些實施例中， n' 為0或1。在式(Ib)-(Ie)化合物之一些實施例中， n' 為2。在式(Ib)-(Ie)化合物之一些實施例中， n' 為1。在式(Ib)-(Ie)化合物之一些實施例中， n' 為0。

【0069】在式(I)或(Ia)-(Ig)化合物之一些實施例中，各 R^1 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(I)或(Ia)-(Ig)化合物之一些實施例中，各 R^1 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基。在式(I)或(Ia)-(Ig)化合物之一些實施例中，各 R^1 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基。在式(I)或(Ia)-(Ig)化合物之一些實施例中，各 R^1 獨立地係鹵素或 $-CN$ 。在式(I)或(Ia)-(Ig)化合物之一些實施例中，各 R^1 獨立地係鹵素。在式(I)或(Ia)-(Ig)化合物之一些實施例中，各 R^1 係氟或氯。在式(I)或(Ia)-(Ig)化合物之一些實施例中，各 R^1 係 $-CN$ 。在式(I)或(Ia)-(Ig)化合物之一些實施例中，各 R^1 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 或 $-NR^cR^d$ 。在式(I)或(Ia)-(Ig)化合物之一些實施例中，各 R^1 獨



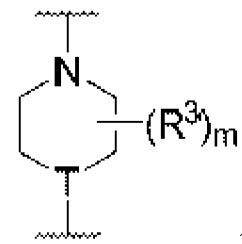
【0078】在式(I)或(Ia)-(Ie)化合物之一些實施例中，每一 R^3 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(I)或(Ia)-(Ie)化合物之一些實施例中，每一 R^3 獨立地係 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基。在式(I)或(Ia)-(Ie)化合物之一些實施例中，每一 R^3 獨立地係 C_1-C_6 烷基。在式(I)或(Ia)-(Ie)化合物之一些實施例中，相同或不同碳上之兩個 R^3 一起形成各自視情況經一或多個R取代之環烷基或雜環烷基。在式(I)或(Ia)-(Ie)化合物之一些實施例中，不同碳上之兩個 R^3 一起形成視情況經一或多個R取代之環烷基。

【0079】在式(I)或(Ia)-(Ie)化合物之一些實施例中，m為0-4。在式

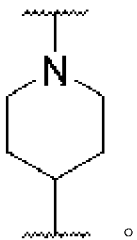
(I)或(Ia)-(Ie)化合物之一些實施例中， m 為0-3。在式(I)或(Ia)-(Ie)化合物之一些實施例中， m 為0-2。在式(I)或(Ia)-(Ie)化合物之一些實施例中， m 為0。在式(I)或(Ia)-(Ie)化合物之一些實施例中， m 為1。在式(I)或(Ia)-(Ie)化合物之一些實施例中， m 為2。在式(I)或(Ia)-(Ie)化合物之一些實施例中， m 為3。在式(I)或(Ia)-(Ie)化合物之一些實施例中， m 為4。在式(I)或(Ia)-(Ie)化合物之一些實施例中， m 為3。在式(I)或(Ia)-(Ie)化合物之一些實施例中， m 為5-8。

【0080】在式(I)或(Ia)-(Ig)化合物之一些實施例中， T 係 N 。在式(I)或(Ia)-(Ig)化合物之一些實施例中， T 係 CR^T 。

【0081】在式(I)或(Ia)-(Ig)化合物之一些實施例中， R^T 係氫或 C_1-C_6 烷基。在式(I)或(Ia)-(Ig)化合物之一些實施例中， R^T 係氫。



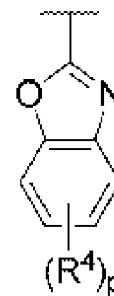
【0082】在式(I)或(Ia)-(Ie)化合物之一些實施例中，



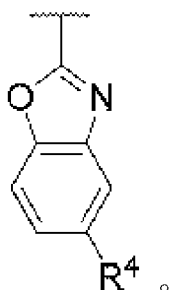
【0083】在式(I)或(Ia)-(Ig)化合物之一些實施例中，每一 R^4 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(I)或(Ia)-(Ig)化合物之一些實施例中，每一 R^4 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基。在式(I)或(Ia)-(Ig)化合物之一些實施例中，每一 R^4 獨

立地係鹵素、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基。在式(I)或(Ia)-(Ig)化合物之一些實施例中，每一 R^4 獨立地係鹵素或 C_1-C_6 烷基。在式(I)或(Ia)-(Ig)化合物之一些實施例中，每一 R^4 獨立地係 C_1-C_6 烷基。在式(I)或(Ia)-(Ig)化合物之一些實施例中，每一 R^4 係甲基。在式(I)或(Ia)-(Ig)化合物之一些實施例中， R^4 係F。

【0084】在式(I)或(Ia)-(If)化合物之一些實施例中， p 為0-2。在式(I)或(Ia)-(If)化合物之一些實施例中， p 為1或2。在式(I)或(Ia)-(If)化合物之一些實施例中， p 為0。在式(I)或(Ia)-(If)化合物之一些實施例中， p 為1。在式(I)或(Ia)-(If)化合物之一些實施例中， p 為2。



【0085】在式(I)或(Ia)-(If)化合物之一些實施例中，



【0086】本文揭示式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽：

R^U 係氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R 取代；

環 B 係雙環；

每一 R^3 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R 取代；

或同一原子上之兩個 R^3 一起形成側氧基；

m 為0-8；

每一 R^4 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中每一烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基

視情況且獨立地經一或多個R取代；

p為0-4；

每一R^a獨立地係C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)，其中每一烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或兩個R^a與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；

每一R^b獨立地係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)，其中每一烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或兩個R^b與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；

R^c及R^d各自獨立地係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)，其中每一烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

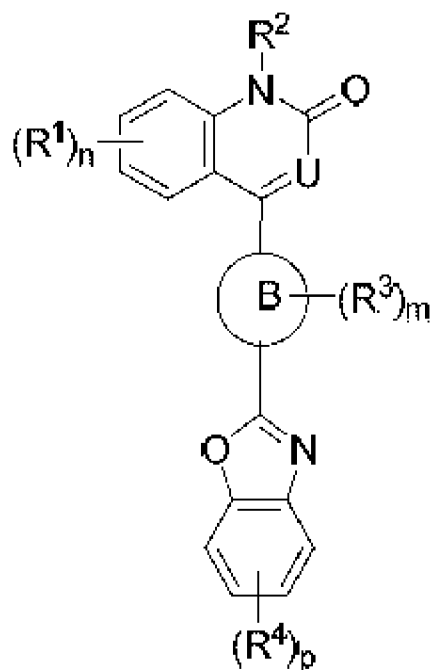
或 R^c 及 R^d 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 R 取代之雜環烷基；且

每一 R 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基或 C_3-C_6 環烷基；

或同一原子上之兩個 R 形成側氧基。

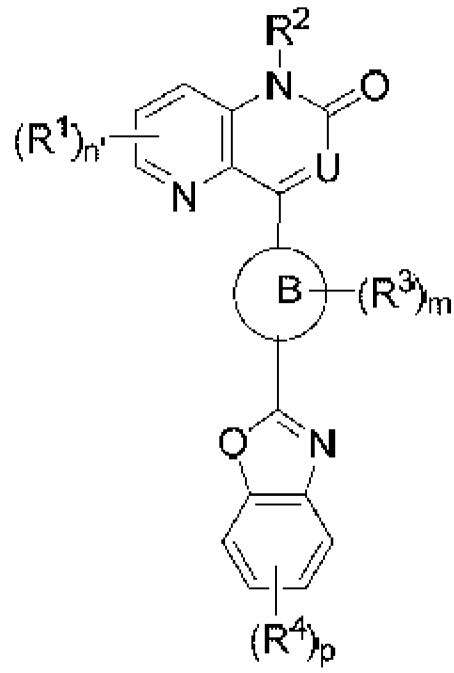
【0087】在式(II)化合物之一些實施例中，環A係苯基。在式(II)化合物之一些實施例中，環A係6員雜芳基。在式(II)化合物之一些實施例中，環A係吡啶基。

【0088】在式(II)化合物之一些實施例中，化合物具有式(IIa)：



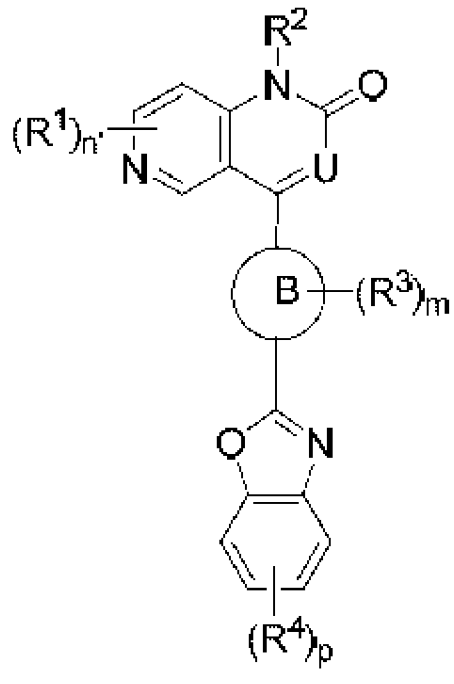
式(IIa)。

【0089】在式(II)化合物之一些實施例中，化合物具有式(IIb)：



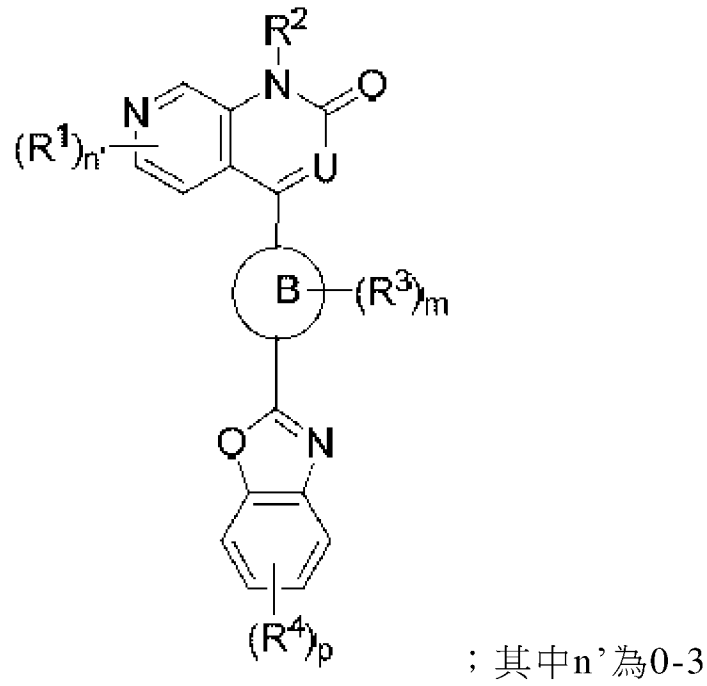
式(IIb)。

【0090】在式(II)化合物之一些實施例中，化合物具有式(IIc)：



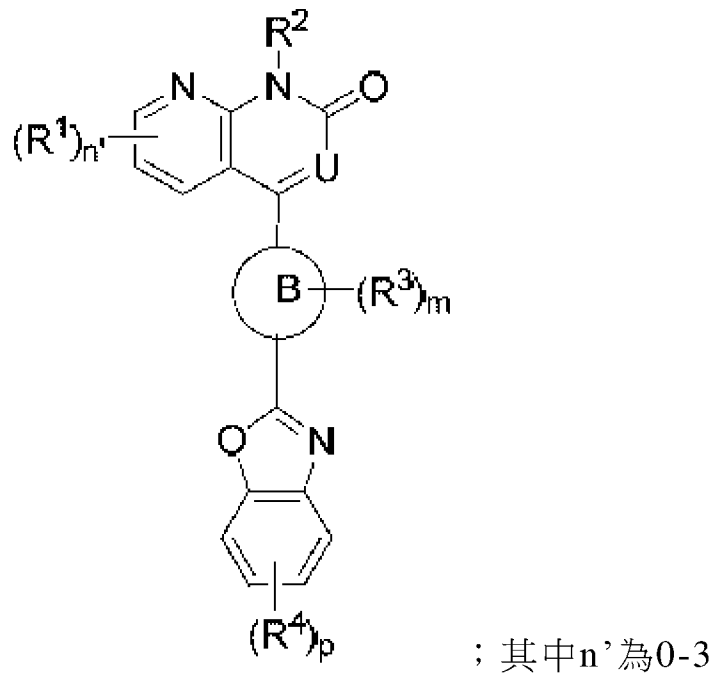
式(IIc)。

【0091】在式(II)化合物之一些實施例中，化合物具有式(II d)：



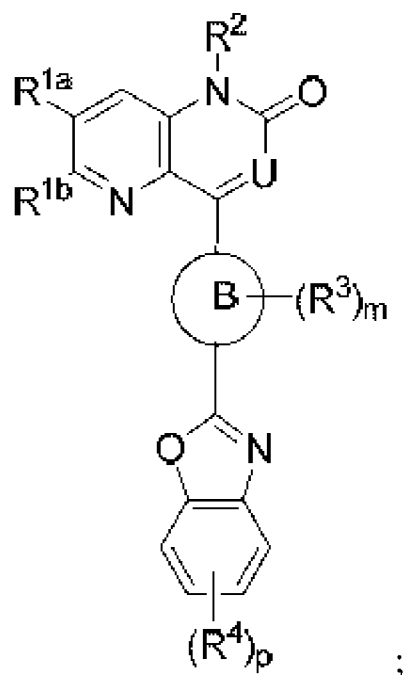
式(IId)。

【0092】在式(II)化合物之一些實施例中，化合物具有式(IIe)：



式(IIe)。

【0093】在式(II)化合物之一些實施例中，化合物具有式(IIf)：



其中每一 R^{1a} 及 R^{1b} 獨立地選自 R^1 。

【0094】在式(II)或(IIa)化合物之一些實施例中，其中 n 為0、1、2、3或4。在式(II)或(IIa)化合物之一些實施例中， n 為0-2。在式(II)或(IIa)化合物之一些實施例中， n 為0或1。在式(II)或(IIa)化合物之一些實施例中， n 為2。在式(II)或(IIa)化合物之一些實施例中， n 為1。在式(II)或(IIa)化合物之一些實施例中， n 為0。在式(IIb)-(IIe)化合物之一些實施例中， n' 為0-2。在式(IIb)-(IIe)化合物之一些實施例中， n' 為0或1。在式(IIb)-(IIe)化合物之一些實施例中， n' 為2。在式(IIb)-(IIe)化合物之一些實施例中， n' 為1。在式(IIb)-(IIe)化合物之一些實施例中， n' 為0。

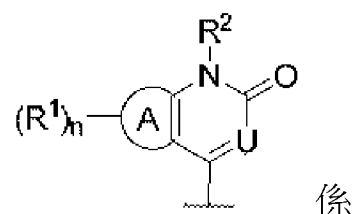
【0095】在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，每一 R^1 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一

烷基。在一些實施例中，每一 R^1 獨立地係-CN或-O-C₁-C₆胺基烷基。在一些實施例中，至少一個 R^1 係-CN。

【0096】在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中， R^2 係氫或C₁-C₆烷基。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中， R^2 係C₁-C₆烷基。

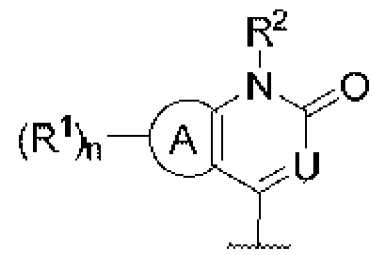
【0097】在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，U係N。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，U係CR^U。

【0098】在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中， R^U 係氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中， R^U 係氫、鹵素、-CN、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中， R^U 係氫、-CN或-C(=O)NR^cR^d。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中， R^U 係氫或-CN。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中， R^U 係-CN。

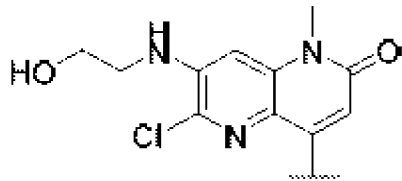


【0099】在式(II)化合物之一些實施例中，

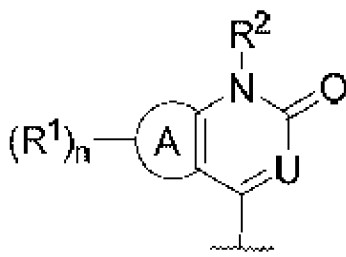
係



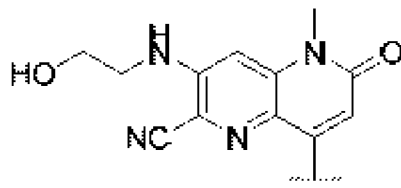
【0103】在式(II)化合物之一些實施例中，



。在式(II)化合物之一些實施例中，

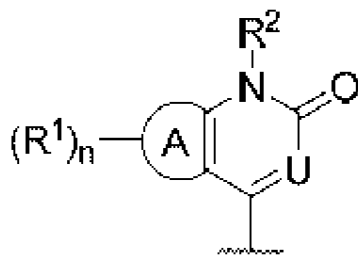


係

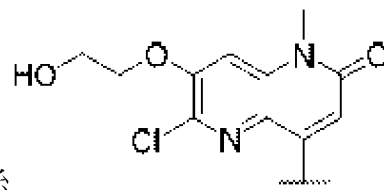


。在式(II)化合物之一些實

施例中，

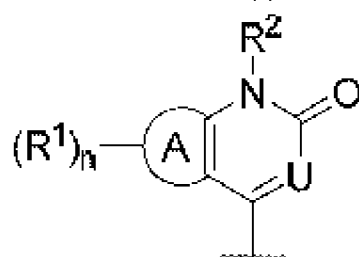


係

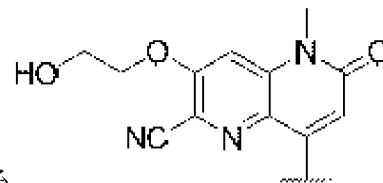


。在式(II)化合物之

一些實施例中，

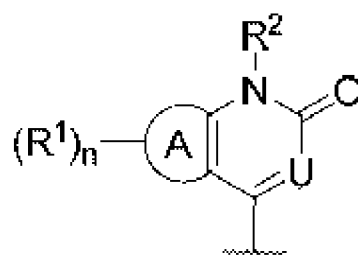


係

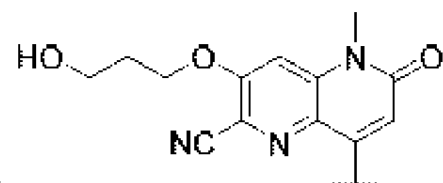


。在式(II)化

合物之一些實施例中，



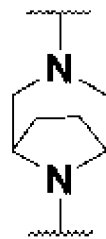
係




。

【0104】在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，環B係雙環雜環烷基。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，環B係雙環6至10員雜環烷基。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，環B係包括1至3個選自由N、O及S組成之群之雜原子之雙環6至10員雜環烷基。在式(II)

或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，環B係包括1至3個選自由N及O組成之群之雜原子之雙環6至10員雜環烷基。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，環B係橋接雙環。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，環B係3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷或2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷。在式



(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，環B係  。

【0105】 在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，每一 R^3 獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，每一 R^3 獨立地係C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，每一 R^3 獨立地係C₁-C₆烷基。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，每一 R^3 獨立地係甲基或乙基。

【0106】 在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，m為0-4。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，m為0-3。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，m為0-2。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，m為2。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，m為1。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，m為2。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，m為3。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，m為4。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，m為5-8。

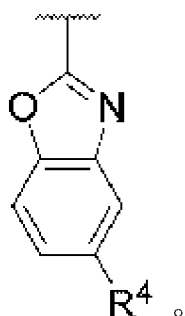
【0107】 在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，每一 R^4 獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-

$C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，每一 R^4 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，每一 R^4 獨立地係氫、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，每一 R^4 獨立地係鹵素或 C_1-C_6 烷基。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，每一 R^4 獨立地係 C_1-C_6 烷基。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，每一 R^4 係甲基。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中， R^4 係F。

【0108】在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中， p 為0-2。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中， p 為1或2。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中， p 為2。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中， p 為1。在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中， p 為0。



【0109】在式(II)或(IIa)-(IIf)化合物之一些實施例中，



【0110】在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一 R^a 獨立地係 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、

環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)；其中每一烷基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^a獨立地係C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或環烷基、雜環烷基；其中每一烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^a獨立地係C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^a獨立地係C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或環烷基、雜環烷基。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^a獨立地係C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^a獨立地係C₁-C₆烷基。

【0111】在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^b獨立地係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)；其中每一烷基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^b獨立地係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或環烷基、雜環烷基；其中每一烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^b獨立地係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳

基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^b獨立地係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或環烷基、雜環烷基。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^b獨立地係氫、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^b獨立地係氫或C₁-C₆烷基。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^b係氫。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^b獨立地係C₁-C₆烷基。

【0112】 在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^c及R^d獨立地係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)；其中每一烷基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^c及R^d獨立地係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或環烷基、雜環烷基；其中每一烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^c及R^d獨立地係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^c及R^d獨立地係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或環烷基、雜環烷基。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^c及R^d獨立地係氫、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^c及R^d獨立地係氫或C₁-C₆烷基。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一R^c及

R^d 係氫。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一 R^c 及 R^d 獨立地係 C_1 - C_6 烷基。

【0113】 在本文所揭示化合物之一些實施例中， R^c 及 R^d 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 R 取代之雜環烷基。

【0114】 在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一 R 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基或 C_3 - C_6 環烷基；或同一原子上之兩個 R 形成側氧基。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一 R 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基或 C_3 - C_6 環烷基；或同一原子上之兩個 R 形成側氧基。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一 R 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 鹵烷基；或同一原子上之兩個 R 形成側氧基。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一 R 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 或 C_1 - C_6 烷基；或同一原子上之兩個 R 形成側氧基。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一 R 獨立地係鹵素、 $-OH$ 或 C_1 - C_6 烷基。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一 R 獨立地係鹵素或 C_1 - C_6 烷基。在本文所揭示化合物之一些實施例中，每一 R 獨立地係鹵素。

【0115】 在本文所揭示化合物之一些實施例中， R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^U 、 R^T 、 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 基團中之一或多者包括高於天然氬豐度之百分比之氬。

【0116】 在本文所揭示化合物之一些實施例中，下列基團 R 、 R^1 、

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^U 、 R^T 、 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 中之一或多者中之一或多個 1H 經一或多個氬代替。

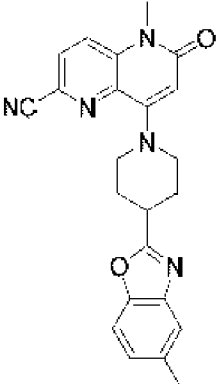
【0117】在本文所揭示化合物之一些實施例中， R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^U 、 R^T 、 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 中之每一者中之氬豐度獨立地係至少1莫耳%、至少10莫耳%、至少20莫耳%、至少30莫耳%、至少40莫耳%、至少50莫耳%、至少60莫耳%、至少70莫耳%、至少80莫耳%、至少90莫耳%或100莫耳%。

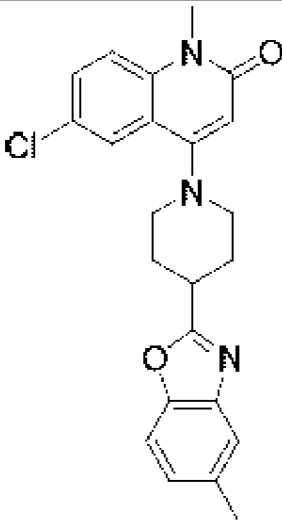
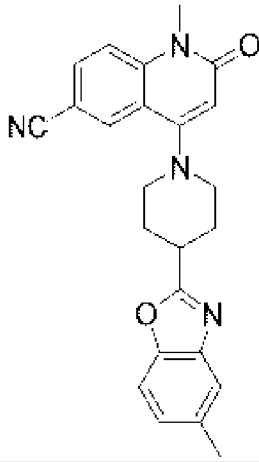
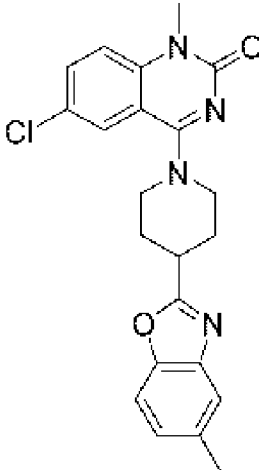
【0118】在本文所揭示化合物之一些實施例中，環A或環B之一或多個 1H 經一或多個氬代替。

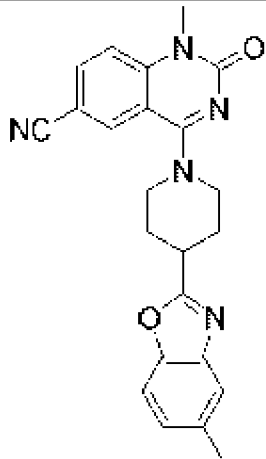
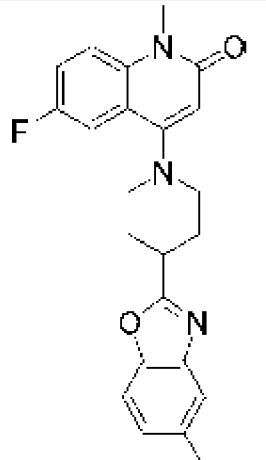
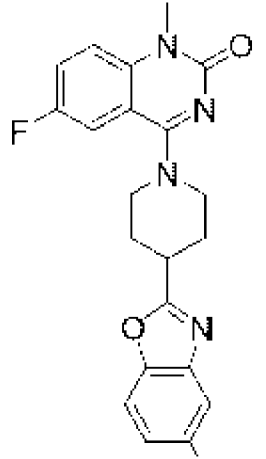
【0119】本文涵蓋上文對於各個變量所述基團的任一組合。在本說明書通篇中，熟習此項技術者選擇基團及其取代基以提供穩定部分及化合物。

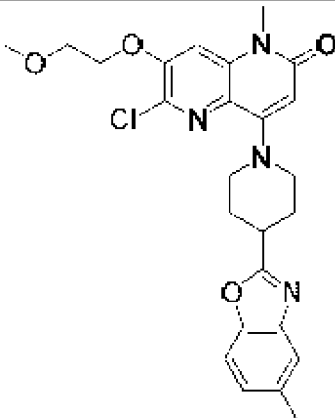
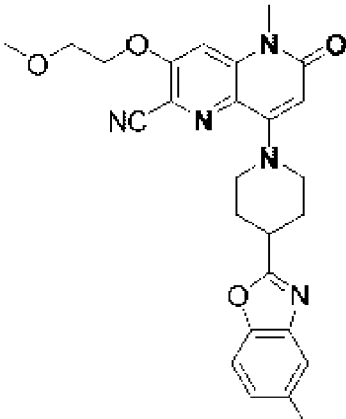
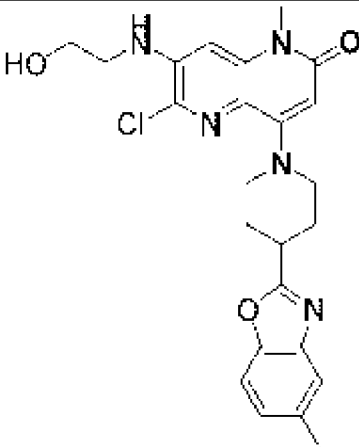
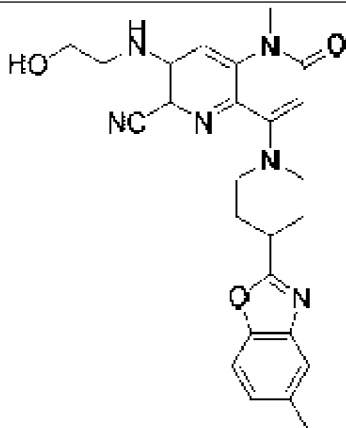
【0120】在一些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係表1中之一種化合物。

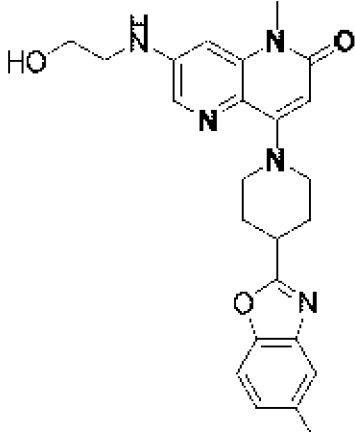
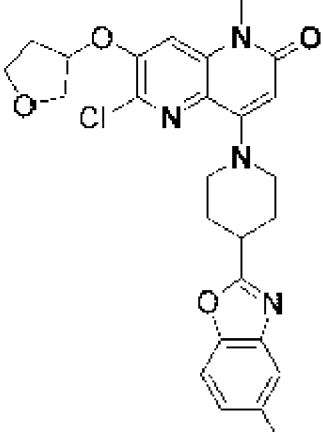
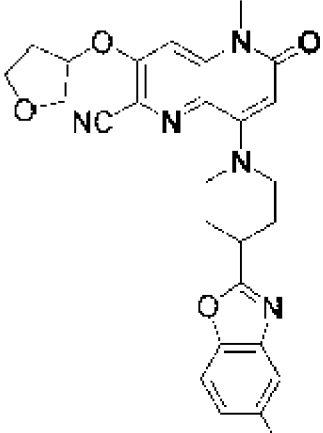
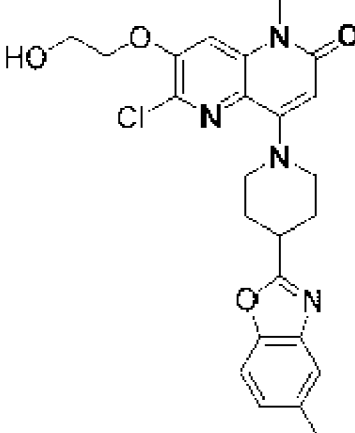
表1

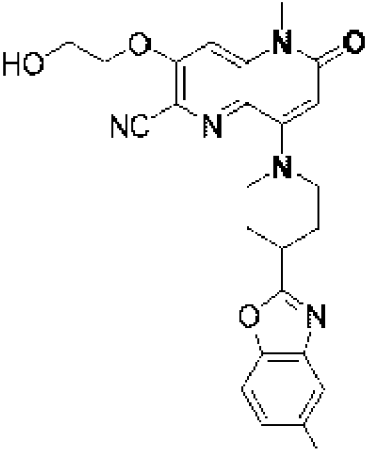
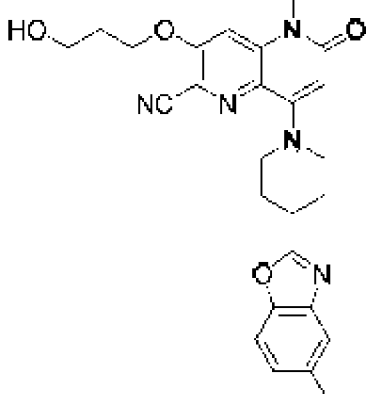
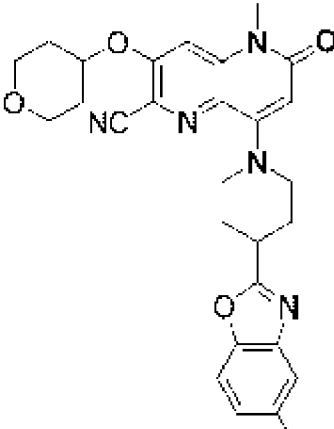
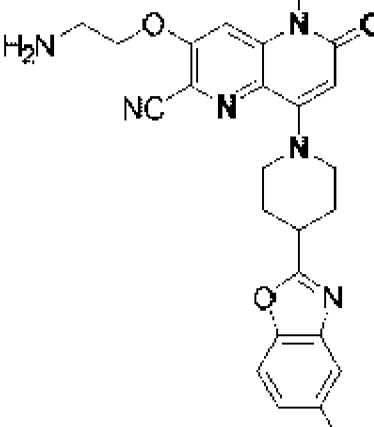
實例	結構
1	

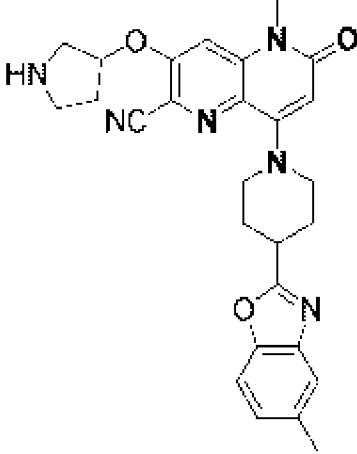
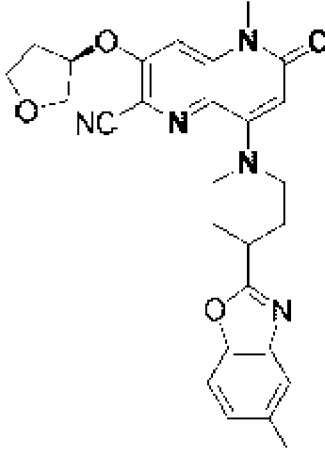
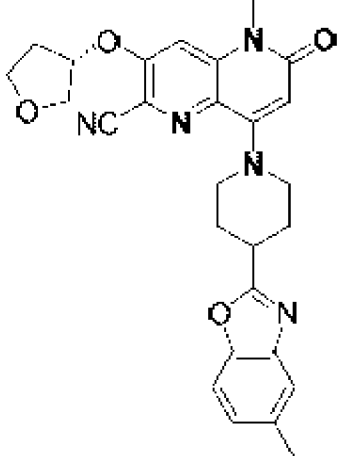
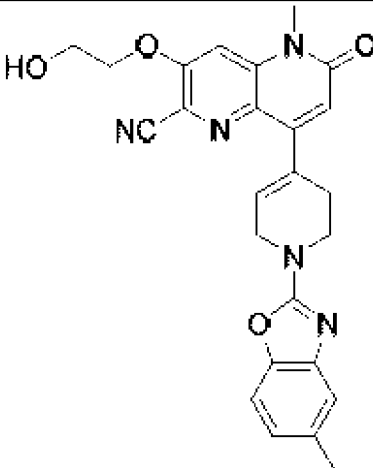
2	 <chem>Cc1ccc2nc(Oc3nc4ccc(C)cc4n3)ccc2n1C5CCNCC5C6=CC=C7C(=O)N(C6)C=C7Cl</chem>
3	 <chem>Cc1ccc2nc(Oc3nc4ccc(C)cc4n3)ccc2n1C5CCNCC5C6=CC=C7C(=O)N(C6)C=C7C#N</chem>
4	 <chem>Cc1ccc2nc(Oc3nc4ccc(C)cc4n3)ccc2n1C5CCNCC5C6=CC=C7C(=O)N(C6)C=C7C(=O)N8C=CC=C(Cl)C=C8</chem>

5	 <chem>C1=CC=C2C(=C1)N(C(=O)N2)N3CCCCC3N4C5=CC=CC=C5O4</chem>
6	 <chem>CCN1CCCCC1N2C(=O)N=C3C=C(C=C3)N2C4=CC=C(F)C=C4</chem>
7	 <chem>C1=CC=C2C(=C1)N(C(=O)N2)N3CCCCC3N4C5=CC=CC=C5O4</chem>

15	
16	
17	
18	

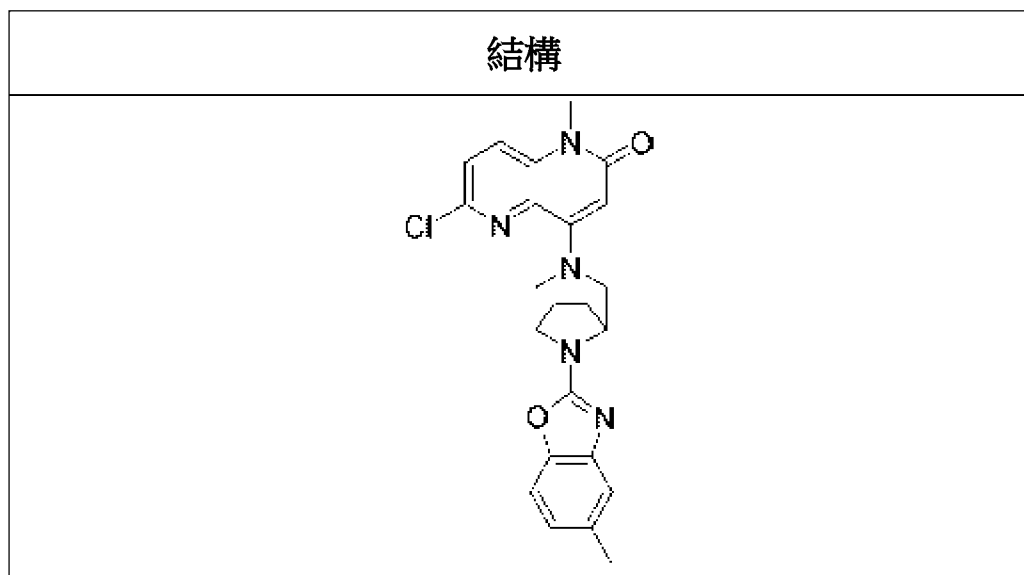
19	
20	
21	
22	

23	
24	
25	
26	

27	
28	
29	
30	

【0121】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽係表2中之一種化合物。

表2



本文所揭示化合物之其他形式

異構體/立體異構體

【0122】 在一些實施例中，本文所闡述之化合物以幾何異構體形式存在。在一些實施例中，本文所闡述之化合物擁有一或多個雙鍵。本文所呈現之化合物包含所有順式、反式、順位、反位、異側(E)及同側(Z)異構體以及其相應混合物。在一些情況下，本文所述化合物具有一或多個對掌性中心且每一中心以R構形或S構形存在。本文所述化合物包含所有非對映異構體、對映異構體及差向異構體形式以及其相應混合物。在本文提供之化合物及方法之其他實施例中，自單一製備步驟、組合或互變產生之對映異構體及/或非對映異構體混合物可用於本文所述應用。在一些實施例中，藉由使本文所述化合物之外消旋混合物與光學活性拆分試劑反應以形成一對非對映異構體化合物、分離該等非對映異構體並回收光學純對映異構體將該化合物製成其個別立體異構體。在一些實施例中，可解離複合物

係較佳的。在一些實施例中，非對映異構體具有不同物理性質(例如熔點、沸點、溶解性、反應性等)且係藉由採用該等不同性來分離。在一些實施例中，非對映異構體係藉由對掌性層析、或較佳藉由基於溶解性差異之分離/拆分技術來分離。在一些實施例中，隨後藉由將不引起外消旋之任何實踐方式與拆分試劑一起回收光學純對映異構體。

同位素富集之化合物

【0123】除非另外陳述，否則本文所述化合物可展現其天然同位素豐度，或可以人工方式使一或多個原子富集具有相同原子序數但原子質量或質量數不同於主要在自然界中發現之原子質量或質量數的具體同位素。本發明化合物之所有同位素變化形式(不論是否為放射性)皆涵蓋於本發明範圍內。舉例而言，氫具有三種天然同位素，表示為 ^1H (氕)、 ^2H (氘)及 ^3H (氚)。氕係自然界中最豐富之氫同位素。富集氘可提供一些治療優點，例如延長活體內半衰期及/或暴露，或可提供可用於研究活體內藥物消除及代謝途徑之化合物。

【0124】舉例而言，可以人工方式使本文所闡述之化合物富集一或多種特定同位素。在一些實施例中，可以人工方式使本文所闡述之化合物富集一或多種主要不在自然界中發現之同位素。在一些實施例中，可以人工方式使本文所闡述之化合物富集一或多種選自氘(^2H)、氚(^3H)、碘-125 (^{125}I)或碳-14 (^{14}C)之同位素。在一些實施例中，以人工方式使本文所闡述之化合物富集一或多種選自 ^2H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}C 、 ^{12}N 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{16}N 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{14}F 、 ^{15}F 、 ^{16}F 、 ^{17}F 、 ^{18}F 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{35}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{79}Br 、 ^{81}Br 、 ^{131}I 及 ^{125}I 之同位素。在一些實施例中，富集同位素之豐度獨立地係至少1莫耳%、至少10莫耳%、至少20莫耳%、至少30

莫耳%、至少40莫耳%、至少50莫耳%、至少60莫耳%、至少70莫耳%、至少80莫耳%、至少90莫耳%或100莫耳%。

【0125】在一些實施例中，化合物在至少一個位置中經氘代。在一些實施例中，本文所揭示化合物之一些或所有¹H原子經²H原子代替。

【0126】含氘化合物之合成方法為業內所已知且包含(僅藉由非限制性實例方式)美國專利第5,846,514號及第6,334,997號中所闡述之程序及下列合成方法。舉例而言，可使用各種方法來合成氘取代化合物，例如以下文獻中所闡述者：Dean, Dennis C. 編輯，Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp；George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21；及 Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32。

氘化起始材料可易於獲得且對其實施本文所闡述之合成方法以合成含氘化合物。大量含氘試劑及結構單元可購自自化學供應商，例如 Aldrich Chemical Co。醫藥上可接受之鹽

【0127】在一些實施例中，本文所述化合物以其醫藥上可接受之鹽形式存在。在一些實施例中，本文揭示之方法包含藉由投與該等醫藥上可接受之鹽治療疾病之方法。在一些實施例中，本文揭示之方法包含藉由投與作為醫藥組合物之該等醫藥上可接受之鹽治療疾病的方法。

【0128】在一些實施例中，本文所述化合物具有酸性或鹼性基團且因此與許多無機或有機鹼及無機及有機酸中之任一者反應以形成醫藥上可

接受之鹽。在一些實施例中，該等鹽係在本文所揭示化合物之最終分離及純化期間原位製備，或藉由使純化化合物以其游離形式與適宜酸或鹼單獨反應並分離由此形成之鹽來製備。

【0129】 醫藥上可接受之鹽之實例包含彼等藉由本文所闡述之化合物與礦物酸、有機酸或無機鹼之反應製得之鹽，該等鹽包含乙酸鹽、丙烯酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸氫鹽、溴化物、丁酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、己酸鹽、辛酸鹽、氯苯甲酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、癸酸鹽、二葡萄糖酸鹽、磷酸二氫鹽、二硝基苯甲酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚酸鹽、甘油磷酸鹽、羥基乙酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、羥基苯甲酸鹽、 γ -羥基丁酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、碘化物、異丁酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、杏仁酸鹽、偏磷酸鹽、甲磺酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、磷酸一氫鹽、1-萘磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、焦硫酸鹽、焦磷酸鹽、丙炔酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯基乙酸鹽、苯基丁酸鹽、丙磺酸鹽、水楊酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、亞硫酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、磺酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一酸鹽及二甲苯磺酸鹽。

【0130】 另外，本文所闡述之化合物可製備為藉由使化合物之游離鹼形式與醫藥上可接受之無機或有機酸進行反應所形成之醫藥上可接受之鹽，該無機或有機酸包含(但不限於)無機酸，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、

硝酸、磷酸、偏磷酸及諸如此類；及有機酸，例如乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、羥乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、馬來酸、富馬酸、對甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、芳基磺酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙烷酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基雙環-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸及黏康酸。在一些實施例中，其他酸(例如草酸)儘管自身並非醫藥可接受，但仍用於在獲得本文所揭示之化合物及其醫藥上可接受之酸加成鹽時製備可用作中間體之鹽。

【0131】 在一些實施例中，本文所闡述包括游離酸基團之彼等化合物與醫藥上可接受之金屬陽離子之適宜鹼(例如氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸鹽)、與氨或與醫藥上可接受之有機一級、二級、三級或四級胺進行反應。代表性鹽包含鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽，如鋰、鈉、鉀、鈣及鎂以及鋁鹽及諸如此類。鹼之闡釋性實例包含氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化膽鹼、碳酸鈉、 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 及諸如此類。

【0132】 可用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包含乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、六氫吡嗪及諸如此類。應理解，本文所闡述之化合物亦包含其所含之任何鹼性含氮基團之四級銨化。在一些實施例中，藉由該四級銨化獲得水或油溶性或可分散產物。

互變異構體

【0133】 在一些情況下，化合物以互變異構體形式存在。本文所闡述之化合物在本文所述式內包含所有可能之互變異構體。互變異構體係可

藉由氫原子遷移互相轉化且伴有單鍵與毗鄰雙鍵之轉變之化合物。在可能發生互變異構化之鍵結排列中，將存在互變異構體之化學平衡。 涵蓋本文所揭示化合物之所有互變異構體形式。互變異構體之確切比率取決於若干因素，包含溫度、溶劑及pH。

治療方法

【0134】 本文揭示治療有需要之受試者中藉由DGK調節之疾病之方法，其包括向受試者投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽。本文揭示治療有需要之受試者之疾病之方法，其包括向受試者投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，疾病係癌症。

【0135】 本文揭示治療有需要之受試者中藉由DGK α 調節之疾病之方法，其包括向受試者投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，疾病係癌症或病毒感染。

【0136】 在一些實施例中，癌症為實體腫瘤。在一些實施例中，癌症為血液癌。在一些實施例中，癌症係乳癌、子宮頸癌、結腸癌、頭頸癌、白血病、肝癌、肺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎癌、甲狀腺癌或泌尿道癌。

【0137】 在一些實施例中，病毒感染係HIV感染、B型肝炎病毒感染、C型肝炎病毒感染、人類乳頭瘤病毒感染、巨細胞病毒感染、單純疱疹病毒感染、艾司坦-巴爾病毒(Epstein-Barr virus)感染或水痘帶狀疱疹病毒感染。

【0138】 本文揭示抑制至少一種二醯基甘油激酶之活性之方法，其包括向受試者投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之

鹽。在一些實施例中，二醯基甘油激酶係二醯基甘油激酶 α (DGK α)。在一些實施例中，二醯基甘油激酶係二醯基甘油激酶 ζ (DGK ζ)。本文揭示調節有需要之受試者中至少一種選自二醯基甘油激酶 α (DGK α)及二醯基甘油激酶 ζ (DGK ζ)之二醯基甘油激酶之活性之方法，該方法包括向受試者投與本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽。本文揭示調節有需要之受試者中二醯基甘油激酶 α (DGK α)之活性之方法，該方法包括向受試者投與本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，受試者患有本文所闡述之疾病。在一些實施例中，受試者患有癌症。

投藥

【0139】 在某些實施例中，投與含有本文所闡述化合物之組合物以供治療性治療。在某些治療性應用中，以足以治癒或至少部分阻止疾病或病狀之至少一種症狀之量向已患有該疾病或病狀之患者投與該等組合物。對於此應用有效之量取決於疾病或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況、體重及對藥物之反應及治療醫師之判斷。視情況藉由包含(但不限於)劑量遞增及/或劑量不等臨床試驗在內之方法來確定治療有效量。

【0140】 在其中患者病狀未改良之某些實施例中，遵醫囑長期(亦即延長時間段，包含貫穿患者生命持續時間)投與化合物以改善或以其他方式控制或限制患者疾病或病狀之症狀。

【0141】 在患者狀況發生改良後，若需要則立即投與維持劑量。隨後，在具體實施例中，隨症狀變化來減小劑量或投與頻率或二者。

【0142】 既定藥劑對應於此一量之量端視諸如以下等因素而變化：特定化合物、疾病狀況及其嚴重程度、需要治療之受試者或宿主之屬性

(例如體重、性別)，但可根據病例之特定情況來確定，包含(例如)所投與具體藥劑、投與途徑、治療病狀及所治療之受試者或宿主。

【0143】 在一些實施例中，用於成人治療之劑量通常在0.01 mg/天-5000 mg/天之範圍內。在一些實施例中，適用於本文所闡述化合物或其醫藥上可接受之鹽之日劑量為約0.01 mg/kg/體重至約50 mg/kg/體重。在各個實施例中，日劑量及單位劑量根據多個變量而變化，該等變量包含(但不限於)所用化合物之活性、所治療之疾病或病狀、投與方式、各別受試者之要求、所治療疾病或病狀之嚴重程度及醫師之判斷。

投與途徑

【0144】 適宜投與途徑包含(但不限於)經口、靜脈內、經直腸、氣溶膠、非經腸、經眼、經肺、經黏膜、經皮、經陰道、經耳、經鼻及局部投與。另外，僅舉例而言，非經腸遞送包含肌內、皮下、靜脈內、髓內注射以及鞘內、直接心室內、腹膜腔內、淋巴管內及鼻內注射。

【0145】 在某些實施例中，如本文所闡述之化合物係以局部而非全身方式經由(例如)將化合物直接注射至器官中、經常以儲積製劑或持續釋放調配物形式投與。在具體實施例中，長效調配物係藉由植入(例如經皮下或肌內)或藉由肌內注射投與。另外，在其他實施例中，藥物係以靶向藥物遞送系統(例如以塗覆有器官特異性抗體之脂質體)遞送。在該等實施例中，脂質體靶向器官並由器官選擇性吸收。在其他實施例中，如本文所表示之化合物係以快速釋放調配物形式、以延遲釋放調配物形式或以即刻釋放調配物形式提供。

醫藥組合物/調配物

【0146】 根據標準醫藥實踐，將本文所闡述之化合物單獨或與醫藥

上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑組合以醫藥組合物形式來投與有需要之受試者。在一些實施例中，將本文所闡述之化合物投與動物。

【0147】 在另一態樣中，本文提供包括本文所闡述之化合物或其醫藥上可接受之鹽及至少一種醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。醫藥組合物係以習用方式使用一或多種生理上可接受且有利於將蛋白質處理成可用於醫藥之製劑的賦形劑加以調配。適宜調配物取決於所選投與途徑。關於本文所述醫藥組合物之概述可參見(例如) Remington: The Science and Practice of Pharmacy，第19版(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)；Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975；Lieberman, H.A.及Lachman, L.編輯，Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems，第7版(Lippincott Williams & Wilkins 1999)，該揭示內容以引用方式併入本文中。

【0148】 在一些實施例中，醫藥上可接受之賦形劑係選自載劑、黏合劑、填充劑、懸浮劑、矯味劑、甜味劑、崩解劑、分散劑、表面活性劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、增溶劑、濕潤劑、增塑劑、穩定劑、滲透增強劑、潤濕劑、消泡劑、抗氧化劑、防腐劑及其任何組合。

【0149】 本文所闡述之醫藥調配物包含(但不限於)水性液體分散液、液體、凝膠、糖漿、醃劑、漿液、懸浮液、自乳化分散液、固體溶液、脂質體分散液、氣溶膠、固體口服劑型、粉劑、立即釋放調配物、受控釋放調配物、速溶調配物、錠劑、膠囊、丸劑、粉劑、糖衣錠、泡騰調配物、凍乾調配物、延遲釋放調配物、延長釋放調配物、脈衝式釋放調配

物、多微粒調配物及立即釋放與受控釋放混合調配物。

組合

【0150】 本文揭示使用本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與其他治療劑之組合來治療與DGK α 有關之疾病或病症的方法。

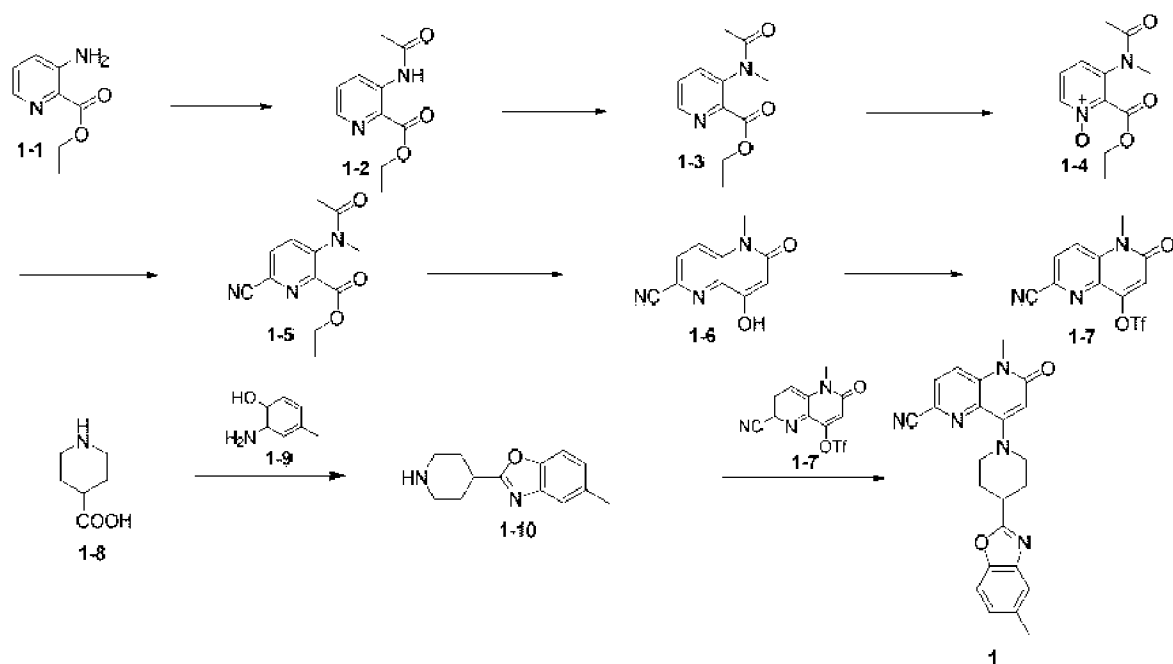
【0151】 在一些實施例中，其他治療劑與本文所揭示之化合物同時投與。在一些實施例中，依序投與其他治療劑及本文所揭示之化合物。在一些實施例中，以小於本文所揭示化合物之頻率來投與其他治療劑。在一些實施例中，以大於本文所揭示化合物之頻率來投與其他治療劑。在一些實施例中，在投與本文所揭示之化合物之前投與其他治療劑。在一些實施例中，在投與本文所揭示之化合物之後投與其他治療劑。

【0152】 在一些實施例中，其他治療劑係抗癌劑。在一些實施例中，抗癌劑係免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑係抗CTLA-4 (細胞毒性T淋巴球抗原4)抗體、抗PD-1 (程式性死亡受體1)抗體或抗PD-L1 (程式性死亡配體1)抗體。

【0153】 在一些實施例中，其他治療劑係抗病毒劑。

實例

實例1：5-甲基-8-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-2-甲腈



【0154】在室溫，向化合物1-1 (10 g, 60.18 mmol)於THF (100 mL)中之混合物中添加Ac₂O (55.29 g, 541.58 mmol)。將反應混合物在60°C及N₂下攪拌18 h。在冷卻至室溫之後，在減壓下濃縮混合物。向所得殘餘物中添加石油醚(500 mL)且將懸浮液在20°C攪拌30 min。過濾混合物且使用石油醚(500 mL)沖洗濾餅。收集濾餅並在真空下乾燥，得到化合物1-2。MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺=209.0。

【0155】在20°C，向化合物1-2 (10.7 g, 51.39 mmol)及碳酸銫(25.11 g, 77.08 mmol)於DMF (200 mL)中之混合物添加碘甲烷(10.94 g, 77.08 mmol)。將混合物在室溫攪拌18 h。使用水(500 mL)稀釋反應混合物並使用DCM (3×200 mL)萃取。使用鹽水(2×100 mL)洗合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。向所得殘餘物中添加石油醚(500 mL)且將懸浮液在20°C攪拌30 min。過濾混合物且使用石油醚(500 mL)沖洗濾餅。收集濾餅並在減壓下乾燥，得到化合物1-3。MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺= 223.1。

【0156】在0-5°C，向化合物1-3 (4 g, 18.00 mmol)於DCM (200

mL)中之混合物中添加過氧化氫脛(2.54 g, 27.0 mmol)，隨後經40 min緩慢添加三氟乙酸酐(5.67 g, 27.00 mmol)。反應混合物在三氟乙酸酐添加期間固化。在完成添加之後，將反應混合物在20°C攪拌18 h。使用10% NaHCO₃溶液(100 mL)淬滅反應混合物並使用DCM (3×100 mL)萃取。使用鹽水(2×100 mL)洗合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，並在減壓下濃縮，得到化合物1-4，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺= 239.1。

【0157】 在20°C，向化合物1-4 (1.8 g, 7.56 mmol)於DCM (150 mL)中之混合物中添加三甲基矽基氰化物(1.23 g, 11.33 mmol)。將反應混合物攪拌10 min並冷卻至-10°C。接下來，經15 min經由10 mL加料漏斗添加苯甲醯氯(1.59 g, 11.33 mmol)，隨後經20 min經由10 mL加料漏斗緩慢添加TEA (1.15 g, 11.33 mmol)。將反應混合物在室溫攪拌18 h。使用10% NaHCO₃溶液(100 mL)淬滅反應混合物並使用DCM (3×100 mL)萃取。使用鹽水(2×100 mL)洗合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析在矽膠上純化所得殘餘物，得到化合物1-5。MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺= 248.1。

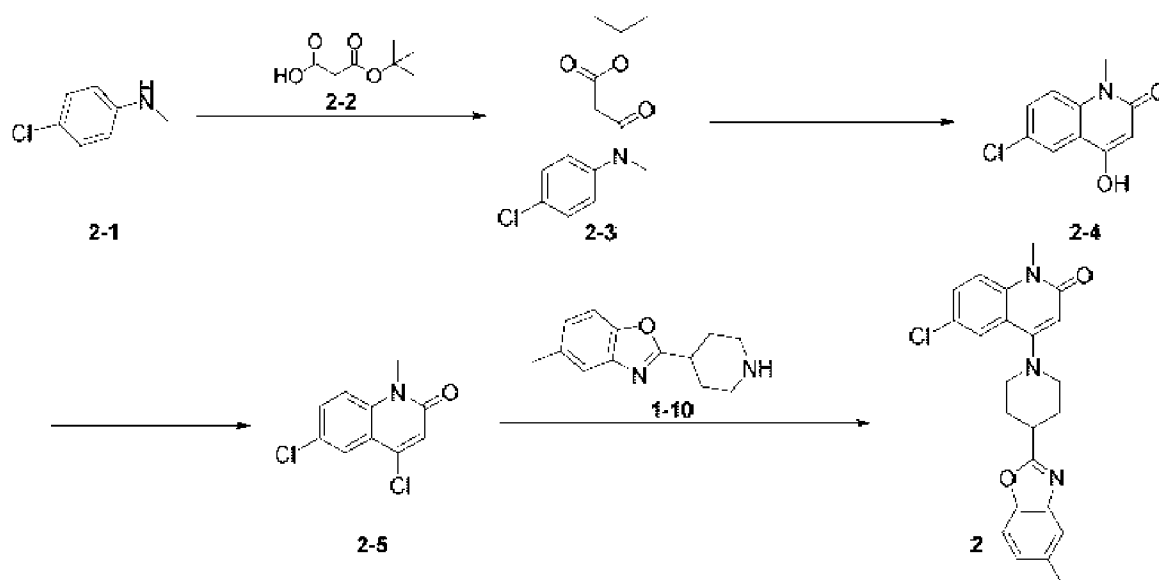
【0158】 在-78°C於N₂下經10 min，向化合物1-5 (1.6 g, 6.47 mmol)於四氫呋喃(100 mL)中之混合物中添加KHMDS (7.76 mL, 7.76 mmol, 1 M)。將反應混合物攪拌15 min。經30 min將反應混合物緩慢升溫至20°C且然後再攪拌18 h。將反應混合物冷卻至0°C。使用飽和碳酸氫鈉溶液(70 mL)淬滅反應。使用乙酸乙酯(2×100 mL)洗混合物。收集水層並使用1.5 N HCl酸化以將pH調節至約3.0。將混合物攪拌15 min，形成沈澱物。藉由過濾收集沈澱物，得到化合物1-6。MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺= 202.1。

【0159】向化合物1-6 (920 mg, 4.57 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加Et₃N (1388 mg, 5.49 mmol)及1,1,1-三氟-*N*-苯基-*N*-((三氟甲基)磺醯基)甲磺醯胺(1.96 g, 5.49 mmol)。將混合物在20°C於N₂下攪拌18 h。將混合物傾倒至水(100 mL)中並使用DCM (30 mL×3)萃取，經Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速管柱層析純化殘餘物，得到化合物1-7。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 334.2。

【0160】向化合物1-8 (5 g, 38.71 mmol)及化合物1-9 (5.01 g, 40.65 mmol)中之混合物中添加PPA (25 g, 73.98 mmol)，且將混合物在180°C下攪拌2小時。在冷卻至20°C之後，使用水淬滅反應。使用50%氫氧化鉀水溶液將混合物調節至pH=12且然後使用二氯甲烷(2×200 mL)萃取。使用飽和鹽水洗滌有機層並藉由Na₂SO₄乾燥，且在減壓下蒸發以提供化合物1-10。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 217.0。

【0161】向化合物1-7 (80 mg, 0.230 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液中添加化合物1-10 (59.56 mg, 0.275 mmol)及乙基二異丙基胺(0.190 mL, 1.148 mmol)。將反應混合物在130°C下攪拌3 h。在減壓下濃縮混合物。藉由製備型HPLC純化殘餘物以得到實例1。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 400.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.05 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.15 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 2H)。

實例2：6-氯-1-甲基-4-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)六氫吡啶-1-基)喹啉-2(1H)-酮



【0162】在0°C下，向化合物2-1 (5 g, 35.31 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液中添加化合物2-2 (5.77 g, 36.02 mmol)，然後分若干批添加EDCI (6.90 g, 36.02 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌1 h。使用1 M NaOH (50 mL×3)洗滌混合物，然後使用1 M HCl (50 mL×3)洗滌。藉由Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，並在減壓下濃縮以得到化合物2-3，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) m/z (M-56+H)⁺= 228.1。

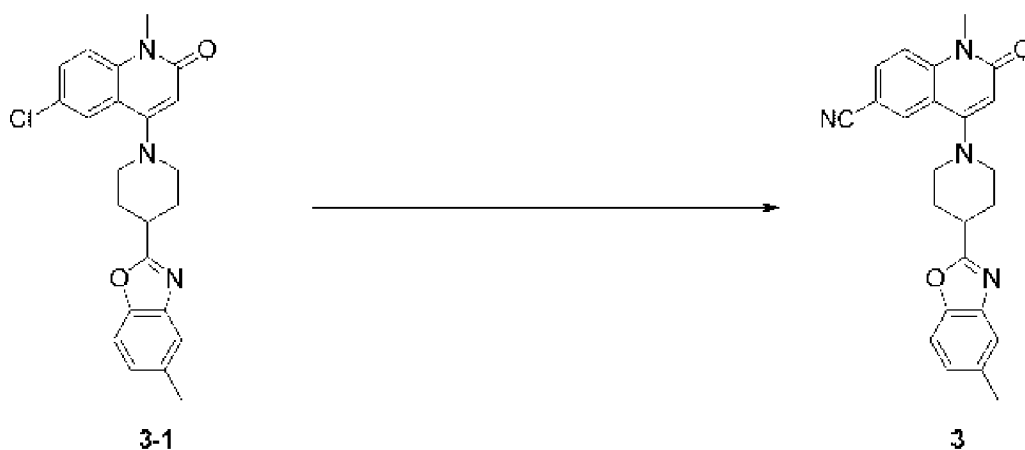
【0163】向化合物2-3 (10 g, 32.72 mmol)於甲磺酸(50 mL)中之溶液中添加五氧化磷(6.97 g, 49.08 mmol)。將反應混合物在60°C下攪拌0.5 h且然後在110°C下再攪拌0.5 h。將混合物冷卻至20°C並傾倒至冰-水(150 mL)中。將混合物攪拌0.5 h且然後過濾。在減壓下乾燥濾餅以得到化合物2-4，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) m/z (M+CH₃CN+H)⁺= 251.1。

【0164】將化合物2-4 (2 g, 9.14 mmol)於POCl₃ (30 mL)中之混合物在100°C下攪拌3 h。蒸發混合物並傾倒至冰-水(20 mL)中。使用飽和碳酸氫鈉溶液將混合物調節至pH=8.0並使用DCM (100 mL×3)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮以得到化合物2-5，其

未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 228.1

【0165】向化合物2-5 (100 mg, 0.438 mmol)及化合物1-10 (142.25 mg, 0.658 mmol)於DMSO (4 mL)中之混合物中添加DIEA (0.362 mL, 2.192 mmol)。將混合物在130°C及N₂下攪拌5 h。使用H₂O (15 mL)將混合物淬滅並使用EtOAc (2×15 mL)萃取。使用鹽水(3×30 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到粗產物。藉由製備型HPLC分離純化所得殘餘物以得到實例2。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 408.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.60 - 7.48 (m, 3H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.46 - 3.38 (m, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.01 - 2.87 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.18 - 2.06 (m, 2H)。

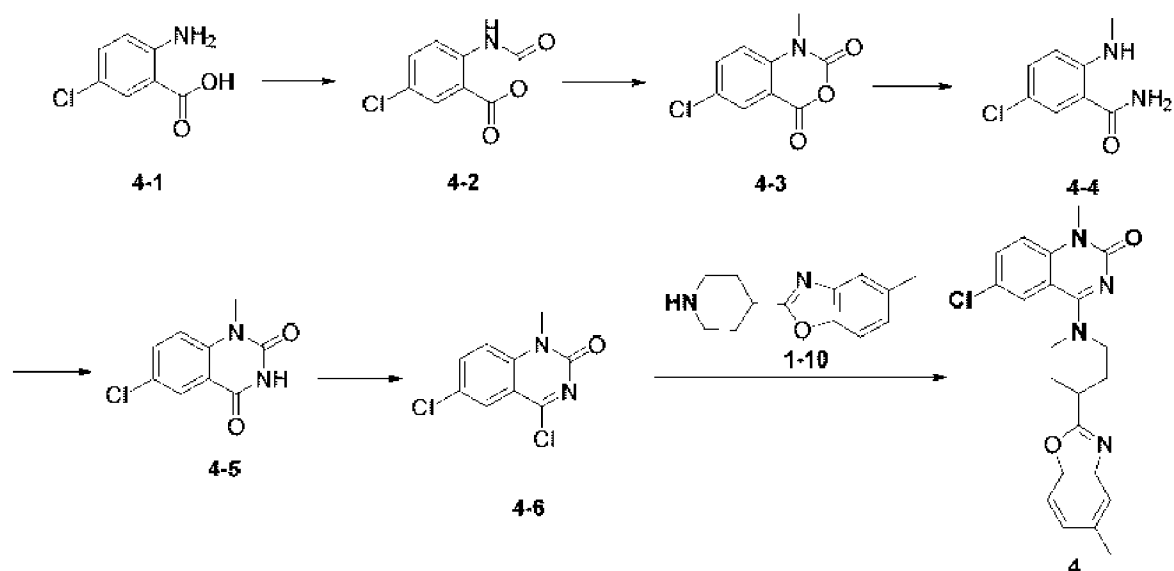
實例3：1-甲基-4-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-甲腈



【0166】向化合物3-1 (實例2) (30 mg, 0.057 mmol)於DMA (1 mL)中之混合物中添加Zn(CN)₂ (13.44 mg, 0.114 mmol)、Zn (3.74 mg, 0.057 mmol)、Pd₂(dba)₃ (10.48 mg, 0.011 mmol)、Zn(OAc)₂ (2.10 mg, 0.011 mmol)及DPPF (6.35 mg, 0.011 mmol)。將反應混合物在150°C及微波下

於密封管中攪拌1 h。使用DCM (50 mL)稀釋混合物並過濾，然後在減壓下濃縮濾液。藉由製備型HPLC分離純化所得殘餘物以得到實例3。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 399.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.44 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.37 - 2.10 (m, 5H)。

實例4：6-氯-1-甲基-4-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)六氫吡啶-1-基)喹啉-2(1H)-酮



【0167】 向化合物4-1 (10 g, 58.28 mmol)於DCM (100 mL)中之混合物中添加氯甲酸三氯甲基酯(86.47 g, 437.11 mmol)。將反應混合物在110°C下攪拌4 h。過濾反應混合物且在減壓下乾燥濾餅以得到化合物4-2，其未經進一步純化即用於下一步驟中。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.86 (s, 1H), 7.87 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。

【0168】 向化合物4-2 (10 g, 50.62 mmol)於DMF (100 mL)中之溶

液中添加 Na_2CO_3 (6.44 g, 60.74 mmol)及 CH_3I (5 mL, 75.91 mmol)。將反應混合物在 20°C 及 N_2 下攪拌12 h。使用水(300 mL)將混合物淬滅。過濾反應混合物且在減壓下乾燥濾餅以得到化合物4-3，其未經進一步純化即用於下一步驟中。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H)。

【0169】向化合物4-3 (1,500 mg, 7.09 mmol)於THF (10 mL)中之混合物中添加氫氧化銨(0.546 mL, 14.178 mmol)。將混合物在 60°C 下攪拌2 h。使用EA (30 ml)稀釋反應混合物。使用水(30 mL)及飽和鹽水(2×30 mL)洗滌有機層，藉由 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到化合物4-4，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 185.2。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.77 (s, 3H)。

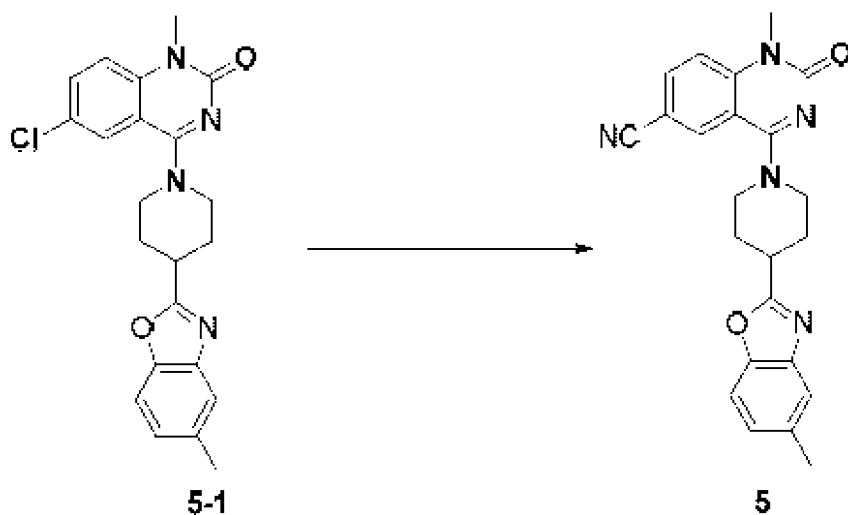
【0170】在 0°C 及 N_2 下，向化合物4-4 (1,000 mg, 5.417 mmol)於DMF (15 mL)中之混合物中添加NaH (1,083.31 mg, 27.08 mmol, 60%於礦物油中)。將反應混合物在 0°C - 20°C 及 N_2 下攪拌1 h。向混合物中添加CDI (1,317.44 mg, 8.125 mmol)。將混合物在 70°C 及 N_2 下攪拌2 h。使用DCM (15 ml)稀釋混合物，使用1 M HCl調節至pH=4-5，並形成沈澱物。過濾混合物且使用 H_2O (20 mL)洗滌濾餅，並在減壓下乾燥以得到化合物4-5，其未經進一步純化即用於下一步驟中。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 7.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H)。

【0171】向化合物4-5 (100 mg, 0.475 mmol)於甲苯(5 mL)中之混合

物中添加 POCl_3 (0.221 mL, 2.374 mmol) 及 DIEA (0.392 mL, 2.374 mmol)。將反應混合物在 110°C 下攪拌 3 h。在減壓下濃縮混合物以得到化合物 4-6，其未經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 228.9。

【0172】向化合物 4-6 (100 mg, 0.437 mmol) 及化合物 1-10 於二噁烷 (5 mL) 中之混合物中添加 DIEA (0.072 mL, 0.437 mmol)。將混合物在 90°C 及 N_2 下攪拌 2 h。在減壓下濃縮反應混合物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以得到實例 4。MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 409.1。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.44 - 3.37 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 2H)。

實例 5：1-甲基-4-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-甲腈



【0173】向化合物 5-1 (實例 4) (100 mg, 0.245 mmol) 及 Zn (15.99 mg, 0.245 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之混合物中添加雙(乙酸)鋅 (4.49 mg,

【0175】向化合物6-2 (500 mg, 2.562 mmol)於NMP (10 mL)中之混合物中添加丙二酸二乙酯(451.41 mg, 2.818 mmol)及NaH (122.98 mg, 3.075 mmol, 60%於礦物油中)。將混合物在120°C及N₂下攪拌2 h。使用PE/EtOAc (150 mL/30 mL)稀釋混合物並使用鹽水(3×150 mL)洗滌。藉由Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，並在減壓下濃縮以得到化合物6-3，其未經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI) m/z (M-H)⁺= 264.0

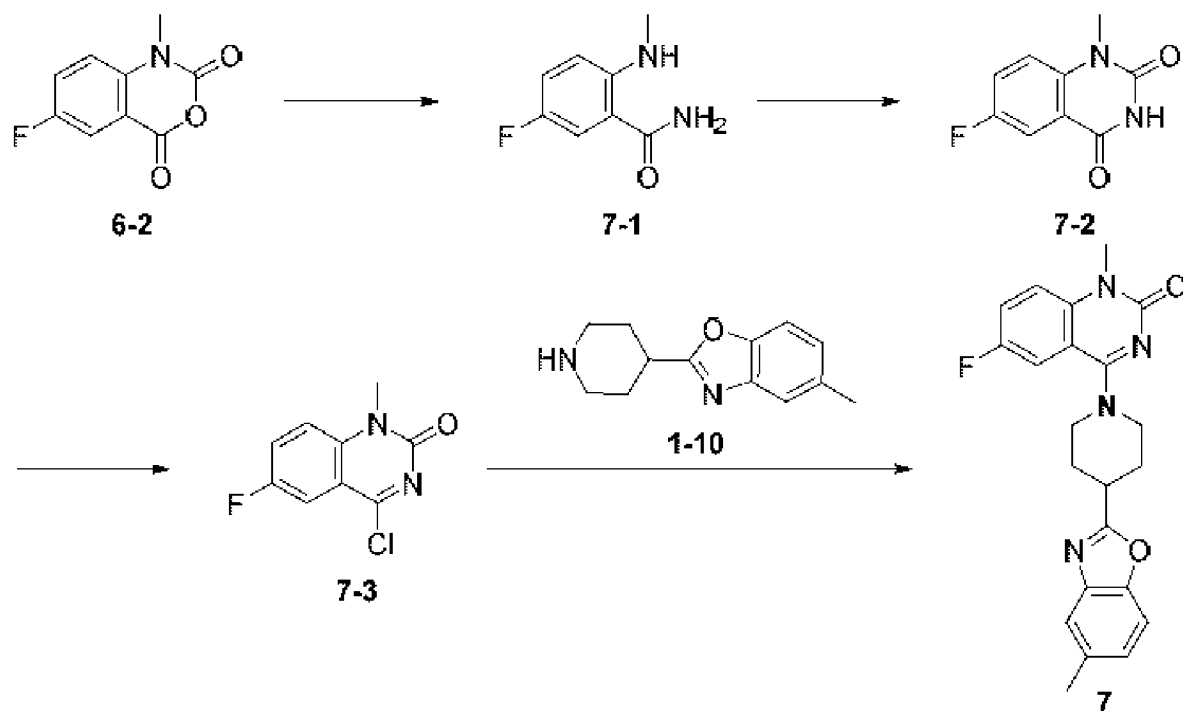
【0176】向化合物6-3 (286 mg, 1.078 mmol)於二噁烷(4 mL)及H₂O (2 mL)中之混合物中添加NaOH (431.31 mg, 10.783 mmol)。將混合物在120°C及N₂下攪拌16 h。在減壓下濃縮混合物。使用HCl水溶液(1 M)將殘餘物調節至pH=4-5並形成沈澱物。過濾該混合物。使用H₂O (20 mL)沖洗濾餅並在減壓下乾燥以得到化合物6-4，其未經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI) m/z (M+H)⁺= 194.0

【0177】將化合物6-4 (193 mg, 0.999 mmol)於POCl₃ (4 mL)中之混合物在90°C及N₂下攪拌2 h。使用NaHCO₃水溶液將殘餘物調節至pH=7-8並使用DCM (150 mL)萃取。使用鹽水(3×150 mL)洗滌有機層，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到化合物6-5，其未經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI) m/z (M+H)⁺= 211.9

【0178】向化合物6-5 (146 mg, 0.69 mmol)於IPA (10 mL)中之混合物中添加化合物 1-10 (149.23mg, 0.69 mmol)及DIEA (445.86 mg, 3.45mmol)。將混合物在90°C及N₂下攪拌16 h。在減壓下濃縮混合物以得到粗產物。藉由製備型HPLC分離純化粗產物以得到實例6。MS (ESI) m/z (M+H)⁺= 392.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.67 - 7.39 (m, 5H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.48 - 3.38 (m, 2H),

3.29 - 3.23 (m, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.34 - 2.05 (m, 4H)。

實例7：6-氟-1-甲基-4-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)喹啉-2(1H)-酮



【0179】 向化合物6-2 (600 mg, 3.08 mmol)於THF (7 mL)中之混合物中添加氫氧化銨(3.5 mL, 25.44 mmol)。將混合物在15°C下攪拌30 min。在減壓下濃縮混合物。將於MeOH中之HCl溶液(4 M)添加至殘餘物中且將混合物在15°C下攪拌16 h。在減壓下濃縮混合物。使用NaHCO₃水溶液將殘餘物調節至pH=8-9並使用DCM (50 mL)萃取。使用鹽水(3 × 50 mL)洗滌有機層，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到化合物7-1，其未經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺= 169.0

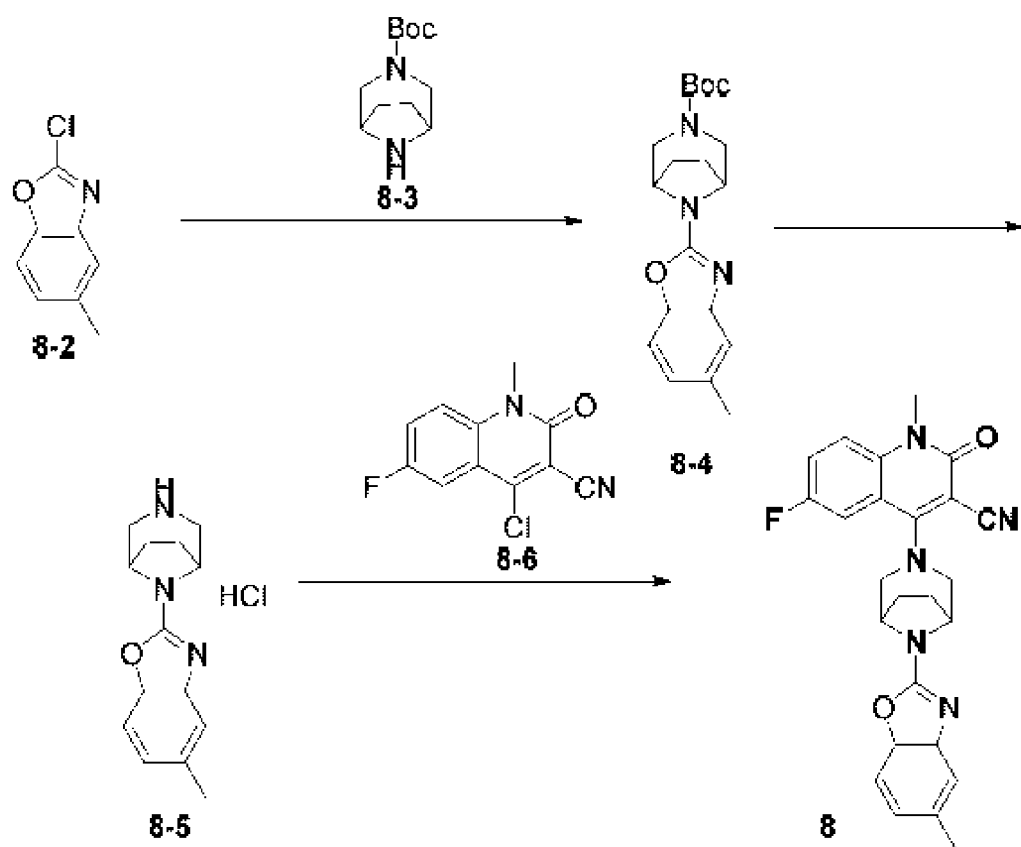
【0180】 向化合物7-1 (440 mg, 2.62 mmol)於THF (5 mL)中之混合物中添加NaH (313.92 mg, 13.08 mmol, 60%於礦物油中)及CDI (636.28 mg, 3.92 mmol)。將混合物在15°C及N₂下攪拌3 h。使用飽和NH₄Cl溶液

(30 mL)將混合物淬滅並形成沈澱物。過濾該混合物。使用DCM (30 mL)沖洗濾餅並在減壓下乾燥以得到化合物7-2。MS (ESI) m/z (M+H)⁺= 195.0。

【0181】向化合物7-2 (356 mg, 1.83 mmol)於甲苯(5 mL)中之混合物中添加DIEA (1.52 mL, 9.17 mmol)及POCl₃ (0.85 mL, 9.17 mmol)。將混合物在110°C及N₂下攪拌3 h。使用NaHCO₃水溶液將殘餘物調節至pH=7-8並使用DCM (30 mL)萃取。使用鹽水(3×30 mL)洗滌有機層，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到化合物7-3，其未經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI) m/z (M+H)⁺= 212.9。

【0182】向化合物7-3 (200 mg, 0.94 mmol)於IPA (5 mL)中之混合物中添加化合物1-10 (122.07mg, 0.56 mmol)及DIEA (607.92 mg, 4.70 mmol)。將混合物在90°C及N₂下攪拌16 h。在減壓下濃縮混合物。藉由製備型HPLC分離純化粗產物以得到實例7。MS (ESI) m/z (M+H)⁺= 393.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.71 - 7.53 (m, 3H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 2H)。

實例8：6-氟-1-甲基-4-((1R,5S)-8-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-3-甲腈



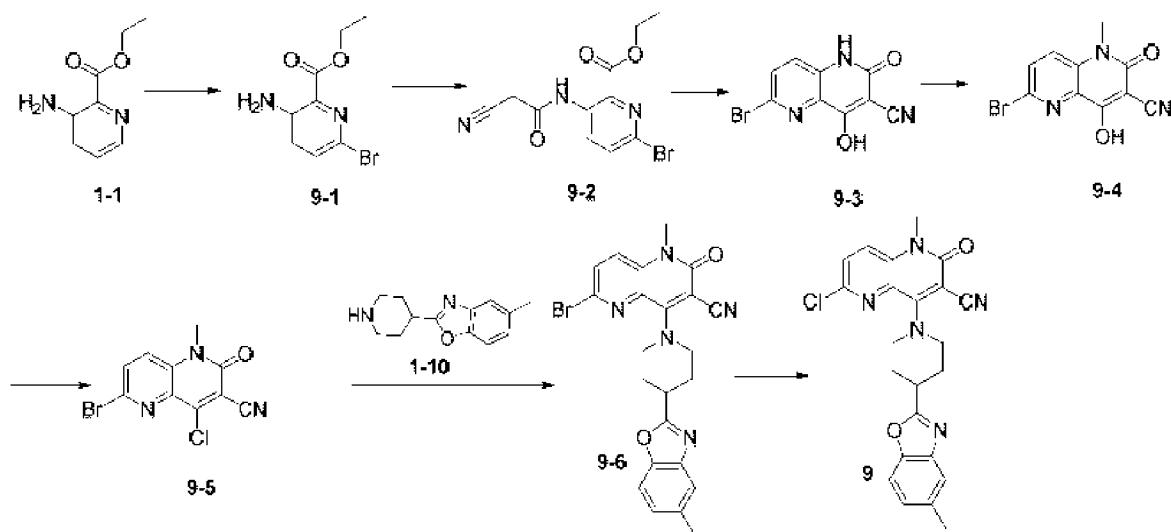
【0183】向化合物8-2 (500 mg, 2.596 mmol)於DMSO (30 mL)中之混合物中添加DIEA (2.145 mL, 12.97 mmol)及化合物8-3 (551.02 mg, 2.596 mmol)。將反應混合物在100°C下攪拌2 h。將混合物傾倒至冰-水 (100 mL)中並使用DCM (3×50 mL)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮以得到粗製物，藉由使用石油醚/乙酸乙酯=1/1洗脫之急速管柱層析純化以得到化合物8-4。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 344.2。

【0184】將化合物8-4 (900 mg, 2.530 mmol)於HCl/二噁烷(50 mL, 4 M)中之混合物在25°C下攪拌2 h。在減壓下濃縮混合物以得到化合物8-5，其未經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 244.1。

【0185】向化合物8-6 (150 mg, 0.628 mmol)於DMSO (20 mL)中之混合物中添加DIEA (1.037 mL, 6.276 mmol)及化合物8-5 (240.15 mg,

0.816 mmol)。將反應混合物在130°C下攪拌2 h。將混合物傾倒至冰-水(100 mL)中並使用DCM (3×50 mL)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮以得到粗製物，藉由製備型HPLC純化以得到實例8。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 444.4。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.88 (dd, J = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.75 - 4.70 (m, 2H), 3.97 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.53 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.46 - 2.39 (m, 5H), 2.37 - 2.25 (m, 2H)。

實例9：6-氯-1-甲基-4-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-2-側氧基-1,2-二氫-1,5-萘啶-3-甲腈



【0186】 將化合物1-1 (10 g, 60.18 mmol)及NBS (10.82 g, 60.78 mmol)於ACN (120 mL)中之混合物在20°C下攪拌1.5小時。使用水(100 mL)稀釋反應混合物並使用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮以得到化合物9-1。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 245。

【0187】 向化合物9-1 (12.065 g, 49.23 mmol)於DMF (100 mL)中之

混合物中添加2-氰基乙酸(5.86 g, 68.92 mmol)、DIEA (24.476 mL, 148.10 mmol)及T₃P (50%於EA中, 62.9 g, 197.69 mmol)。將反應混合物在25°C下攪拌16 h。使用EtOAc (300 mL)稀釋反應混合物並使用鹽水(3×300 mL)洗滌。藉由Na₂SO₄乾燥有機層, 過濾, 並在減壓下濃縮以得到化合物9-2。MS (ESI) m/z (M+H)⁺= 313。

【0188】在-78°C及N₂下, 向化合物9-2 (3.8 g, 12.17 mmol)於THF (100 mL)中之混合物中添加KHMDs (14.2 mL, 14.19 mmol, 1 M)。將反應混合物升溫至20°C並在20°C及N₂下攪拌1.5 h。使用飽和Na₂SO₄溶液(14 mL)將混合物淬滅。過濾混合物且在減壓下濃縮濾液以得到化合物9-3。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.95 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H)。

【0189】在0°C下向化合物9-3 (1000 mg, 3.76 mmol)於DMF (20 mL)中之混合物中添加NaH (601.39 mg, 15.03 mmol, 60%於礦物油中), 然後將混合物在0°C及N₂下攪拌0.5 h。將CH₃I (0.936 mL, 15.03 mmol)添加至混合物中。然後將反應混合物在室溫及N₂下攪拌12 h。使用H₂O (15 mL)稀釋混合物, 使用1 M HCl溶液調節至pH=3, 並形成沈澱物。過濾混合物, 且使用H₂O (20 mL)沖洗濾餅。收集濾餅並在減壓下乾燥以得到化合物9-4, 其未經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI) m/z (M+H)⁺= 279.9。

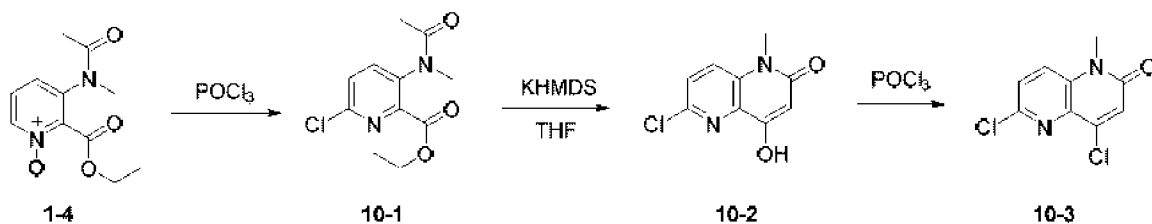
【0190】向化合物9-4 (500 mg, 1.79 mmol)於POCl₃ (10 mL)中之混合物中添加DIEA (1.770 mL, 10.71 mmol)。將反應混合物在120°C及N₂下攪拌4 h。在減壓下濃縮混合物。藉由管柱層析在矽膠上純化殘餘物以提供化合物9-4。MS (ESI) m/z (M+H)⁺= 299.9。¹H NMR (400 MHz,

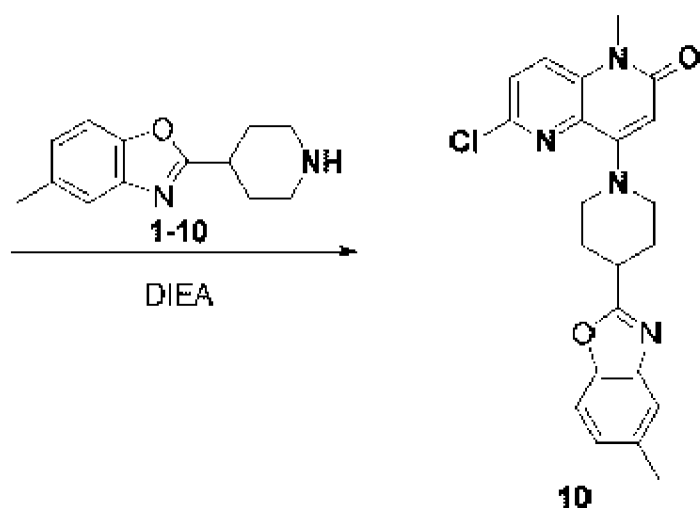
DMSO) δ 8.22 (dd, $J = 47.4, 9.0$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 37.2, 9.0$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H)。

【0191】向化合物9-5 (100 mg, 0.335 mmol)及化合物1-10 (21.54 mg, 0.087 mmol)於IPA (5 mL)中之混合物中添加DIEA (0.332 mL, 2.010 mmol)。將反應混合物在90°C下攪拌2 h。使用H₂O將混合物淬滅並使用EtOAc萃取。藉由Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，並在減壓下濃縮以得到化合物9-6。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 478.2。

【0192】將化合物9-6 (50 mg, 0.108 mmol)於HCl/二噁烷(5 mL, 4 M)中之混合物在85°C下攪拌12 h。在減壓下濃縮混合物。藉由製備型HPLC純化殘餘物以得到實例9。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 434.1。¹H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 8.54 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 10.5$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.47 - 3.43 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.42 - 2.26 (m, 4H)。

實例10：6-氯-1-甲基-4-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮





【0193】將1-4 (2.0 g, 8.40 mmol)於 POCl_3 (15 mL)中之混合物在 65°C 下攪拌2 h。在減壓下濃縮混合物。使用DCM (50 mL)稀釋殘餘物並使用飽和 NaHCO_3 溶液調節至 $\text{pH}=8.0$ 。使用DCM (3×50 mL)萃取混合物。藉由 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速管柱層析純化所得殘餘物以得到10-1。LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 257.2$ 。

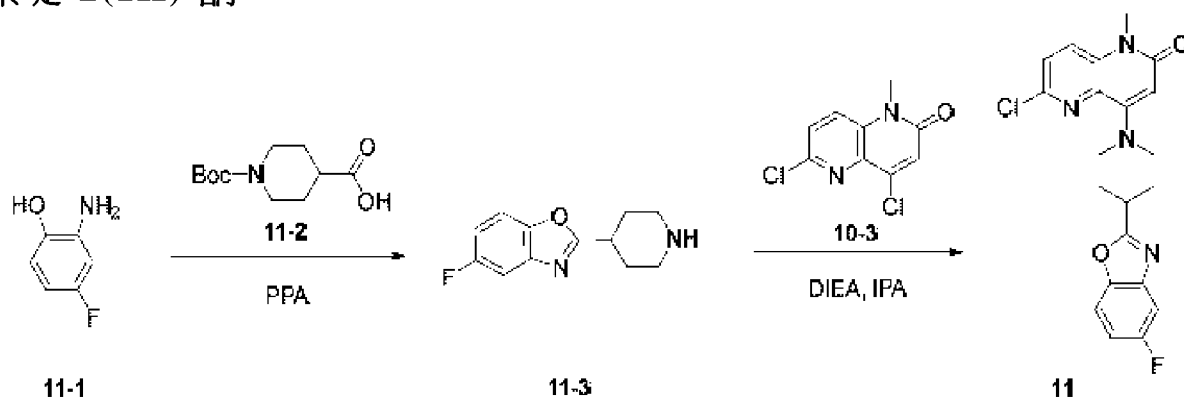
【0194】在 -78°C 及 N_2 下，向KHMDS (10M於THF中) (6.68 mL, 6.68 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中逐滴添加1-1 (1.4 g, 4.45 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。在添加之後，將混合物緩慢升溫至 15°C 並在該溫度下攪拌2 h。使用1 N HCl將混合物調節至 $\text{pH}=6.0$ 。在真空中濃縮混合物。藉由急速管柱層析純化所得殘餘物以得到10-2。LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 211.2$ 。

【0195】將10-2 (680 mg, 2.50 mmol)於 POCl_3 (20 mL)中之混合物在 100°C 下攪拌2 h。在減壓下濃縮混合物。使用DCM (50 mL)稀釋所得殘餘物並使用飽和 NaHCO_3 溶液調節至 $\text{pH}=8.0$ 。使用DCM (3×50 mL)萃取混合物。藉由 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速管柱層析純化所得殘餘物以得到10-3。LCMS: MS m/z (ESI)

$[M+H]^+ = 229.1$ 。

【0196】將10-3 (40 mg, 0.18 mmol)、1-10 (41.6 mg, 0.19 mmol)及DIEA (0.14 mL, 0.87 mmol)於異丙醇(3 mL)中之混合物在90°C下攪拌18 h。在真空中濃縮混合物且藉由製備型HPLC分離純化所得殘餘物以得到實例10。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 409.1$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.06 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.44 - 3.07 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 2H)。

實例11：6-氯-4-(4-(5-氟苯并[d]噁唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-1-甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

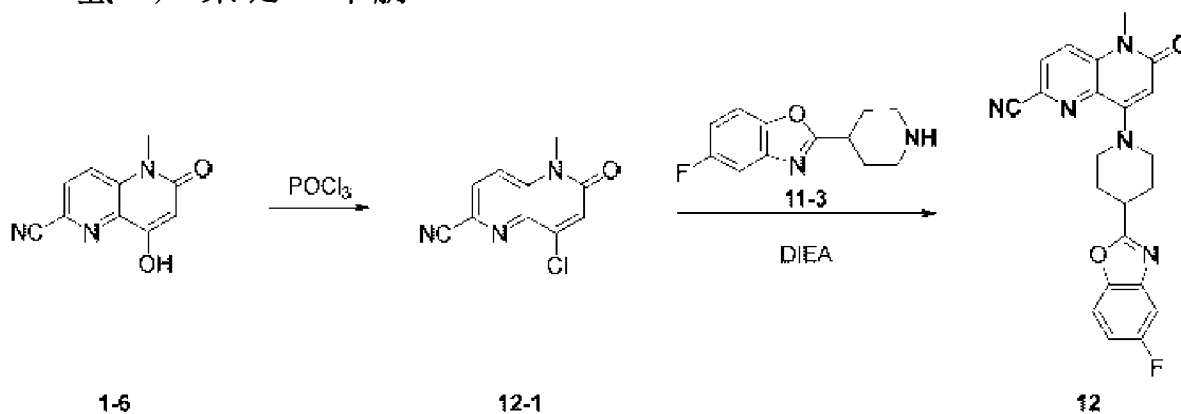


【0197】向11-2 (9.0 g, 39.25 mmol)於多磷酸(100 mL)中之混合物中添加11-1 (4.99 g, 39.25 mmol)。將混合物在200°C下攪拌4 h。將混合物冷卻至室溫並使用冰水(200 mL)淬滅。使用NaOH水溶液(50% w/w)鹼化混合物並形成沈澱物。藉由過濾收集沈澱物且使用水沖洗濾餅，在減壓下乾燥以得到11-3。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 221.0$ 。

【0198】將10-3 (50 mg, 0.22 mmol)、11-3 (57.7 mg, 0.26 mmol)及DIEA (0.18 mL, 1.09 mmol)於異丙醇(3 mL)中之混合物在90°C下攪拌

36 h。在真空中濃縮混合物且藉由製備型HPLC分離純化所得殘餘物以得到實例11。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 413.1$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.06 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.36 - 3.28 (m, 1H), 3.12 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.26 - 2.20 (m, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 2H)。

實例12：8-(4-(5-氟苯并[d]噁唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-5-甲基-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-2-甲腈



【0199】 將1-6 (900 mg, 4.47 mmol)於 $POCl_3$ (10 mL)中之混合物在 $85^\circ C$ 下攪拌2 h。在減壓下濃縮反應混合物。使用 $NaHCO_3$ 溶液(50 mL)將殘餘物淬滅並使用DCM (3×100 mL)萃取。藉由 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮以得到12-1。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 220.1$ 。

【0200】 向12-1 (100 mg, 0.45 mmol)於DMSO (10 mL)中之混合物中添加11-3 (239 mg, 0.90 mmol)及DIEA (0.75 mL, 4.51 mmol)。將反應混合物在 $130^\circ C$ 下攪拌16 h。將混合物冷卻至室溫並傾倒至水(100 mL)中。使用DCM (3×50 mL)萃取所得混合物。藉由 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。向所得殘餘物中添加MeOH (5 mL)及

濾，並在減壓下濃縮以得到13-2，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

【0202】 向13-2 (3.3 g, 21.5 mmol)於THF (50 mL)中之懸浮液中添加DMAP (1.31 g, 10.75 mmol)、吡啶(6.84 mL, 86 mmol)及TFAA (5.50 mL, 43 mmol)。將混合物在25°C下攪拌2 h。過濾反應混合物且在減壓中蒸發濾液。將所得殘餘物溶於DCM (80 mL)中且使用水(80 mL)洗滌混合物。藉由Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，並在減壓下濃縮以提供13-3，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。

【0203】 向13-3 (2.5 g, 10.0 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液中添加MeI (2.63 g, 18.5 mmol)及K₂CO₃ (4.15 g, 30.1 mmol)。在20°C下攪拌16 h之後，使用水(50 mL)將反應混合物淬滅並使用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮以提供13-4。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 168.2。

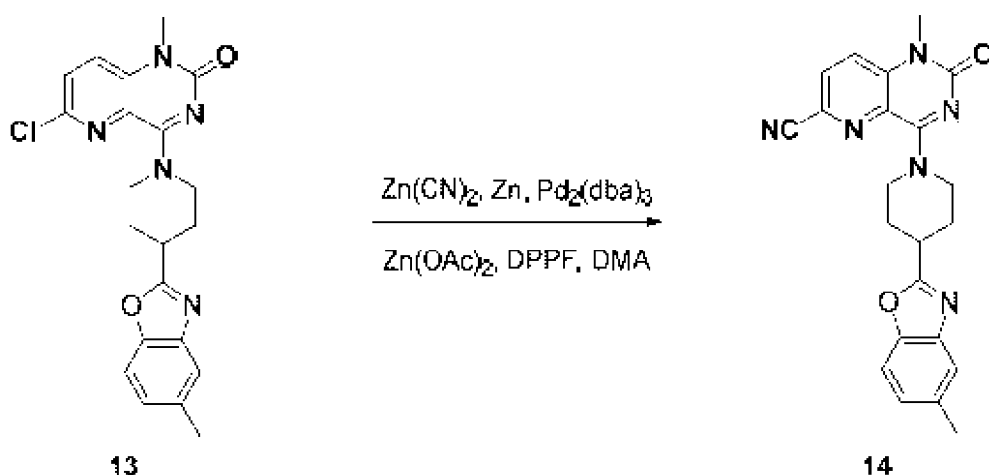
【0204】 向13-4 (1.4 g, 8.35 mmol)於DMSO (20 mL)及H₂O (5.0 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (2.31 g, 16.71 mmol)及H₂O₂ (1.89 g, 16.71 mmol)。在20°C下攪拌16 h之後，使用水(40 mL)稀釋反應混合物並形成沈澱物。過濾混合物且在減壓下乾燥濾餅以得到13-5。

【0205】 在0°C及N₂下，向13-5 (580 mg, 3.13 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加NaH (375 mg, 9.37 mmol, 60%於礦物油中)。在室溫下攪拌1 h之後，將CDI (760.04 mg, 4.687 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液添加至上述溶液中。將反應混合物升溫至70°C並再攪拌2 h。在冷卻至室溫之後，形成沈澱物且過濾混合物。使用水洗滌濾餅並在減壓下乾燥以提供13-6，藉由LCMS進行檢查：MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 212.0。

【0206】在室溫下，向13-6 (200 mg, 0.95 mmol)於無水甲苯(8 mL)中之懸浮液中添加POCl₃ (0.44 mL, 4.73 mmol)及DIEA (0.78 mL, 4.73 mmol)。將反應混合物在110°C及N₂下加熱2 h。在減壓下濃縮反應混合物以得到13-7，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。

【0207】向13-7 (100 mg, 0.44 mmol)於CH₃CN (5 mL)中之混合物中添加1-10 (188 mg, 0.87 mmol)及DIEA (0.72 mL, 4.35 mmol)。將混合物在90°C下攪拌2 h。在減壓下濃縮混合物。藉由製備型HPLC分離純化所得殘餘物以得到實例13。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 410.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.70 - 3.25 (m, 8H), 2.41 (s, 3H), 2.28-2.18 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 2H)。

實例14：1-甲基-4-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈



【0208】向化合物13 (50 mg, 0.12 mmol)於DMA (2 mL)中之混合物中添加Zn (8.0 mg, 0.12 mmol)、Zn(OAc)₂ (2.7 mg, 0.012 mmol)、Zn(CN)₂ (28.7 mg, 0.24 mmol)、DPPF (13.8 mg, 0.024 mmol)及

倒至水(100 mL)中並使用DCM (3 × 100 mL)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速管柱層析純化所得殘餘物以得到15-2。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 272.9。

【0210】向15-2 (11.0 g, 40.26 mmol)於DMF (150 mL)中之混合物中添加Cs₂CO₃ (26.23 g, 80.52 mmol)及MeI (8.57 g, 60.39 mmol)。將混合物在25°C及N₂下攪拌18 h。將混合物傾倒至水(100 mL)中並使用DCM (3 × 100 mL)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速管柱層析純化所得殘餘物以得到15-3。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 287.1。

【0211】向15-3 (3.2 g, 10.59 mmol)於二噁烷(150 mL)中之混合物中添加B₂(pin)₂ (4.03 g, 15.88 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (1.55 g, 2.12 mmol)、KOAc (3.12 g, 31.77 mmol)。將混合物在100°C及N₂下攪拌3 h。將混合物傾倒至水(100 mL)中並使用DCM (3 × 50 mL)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮以得到15-4。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 252.5。

【0212】向15-4 (3.0 g, 11.31 mmol)於CH₃CN (300 mL)中之混合物中添加CO(NH₂)₂·H₂O₂ (2.13 g, 22.62 mmol)。將混合物在25°C及N₂下攪拌18 h。在減壓下濃縮混合物。藉由急速管柱層析純化所得殘餘物以得到15-5。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 225.0。

【0213】向15-5 (830 mg, 3.30 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加1-溴-2-甲氧基乙烷(1.37 g, 9.89 mmol)及K₂CO₃ (2.73 g, 19.78 mmol)。將混合物在60°C及N₂下攪拌18 h。將混合物傾倒至水(30 mL)中並使用DCM (3 × 30 mL)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，

並在減壓下濃縮。藉由急速管柱層析純化所得殘餘物以得到15-6。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 283.0$ 。

【0214】 向15-6 (500 mg, 1.77 mmol)於DCE (50 mL)中之溶液中添加 $\text{CO}(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$ (1.58 g, 16.83 mmol)及TFAA (3.53 g, 16.8 mmol)。將混合物在70°C及 N_2 下攪拌2 h。使用飽和 NaHCO_3 溶液將混合物調節至 $\text{pH}=8.0$ 。使用DCM (3 × 50 mL)萃取所得混合物。藉由 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮以得到15-7。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 299.0$ 。

【0215】 向15-7 (370 mg, 1.18 mmol)於 CH_3CN (50 mL)中之溶液中添加 POCl_3 (1.10 mL, 11.79 mmol)。將混合物在70°C及 N_2 下攪拌2 h。在減壓下濃縮混合物。使用飽和 NaHCO_3 溶液將殘餘物調節至 $\text{pH}=8.0$ ，使用DCM (3 × 50 mL)萃取所得混合物。藉由 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速管柱層析純化所得殘餘物以得到15-8。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 316.9$ 。

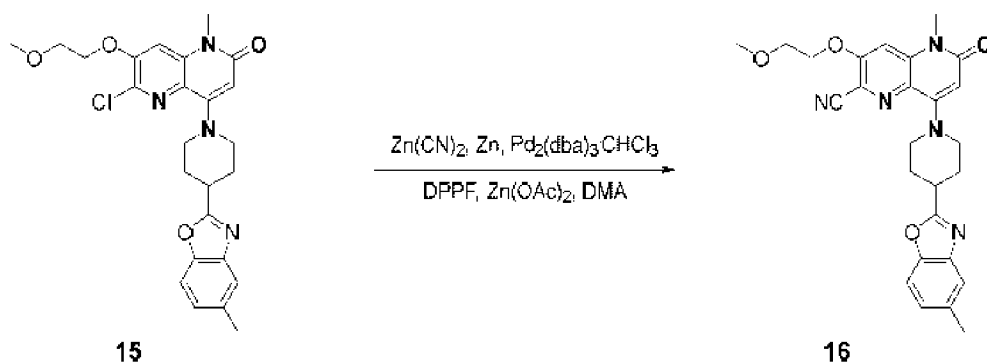
在-78°C及 N_2 下，向15-8 (300 mg, 0.88 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加 KHMDs (1.32 mL)。將混合物在-78°C及 N_2 下攪拌1 h。將混合物在25°C及 N_2 下攪拌3 h。將混合物調節至 $\text{pH}=5.0$ 且在減壓下濃縮所得混合物。藉由急速管柱層析純化所得殘餘物以得到15-9。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 284.9$ 。

【0216】 將15-9 (180 mg, 0.60 mmol)於 POCl_3 (5 mL)中之混合物在80°C及 N_2 下攪拌2 h。在減壓下濃縮混合物。使用飽和 NaHCO_3 溶液將殘餘物調節至 $\text{pH}=8.0$ 。使用DCM (3 × 50 mL)萃取所得混合物。藉由 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮以得到15-10。LCMS:

MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 302.9$ 。

【0217】向15-10 (170 mg, 0.54 mmol)於異丙醇(3 mL)中之溶液中添加1-10 (129 mg, 0.60 mmol)及DIEA (0.90 mL, 5.44 mmol)。將混合物在100°C及N₂下攪拌30 h。將混合物傾倒至水(100 mL)中並使用DCM (3 × 50 mL)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC分離純化所得殘餘物以得到實例15。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 483.1$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 2H), 3.80 - 3.74 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.10 (t, 2H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 2.09 - 1.95 (m, 2H)。

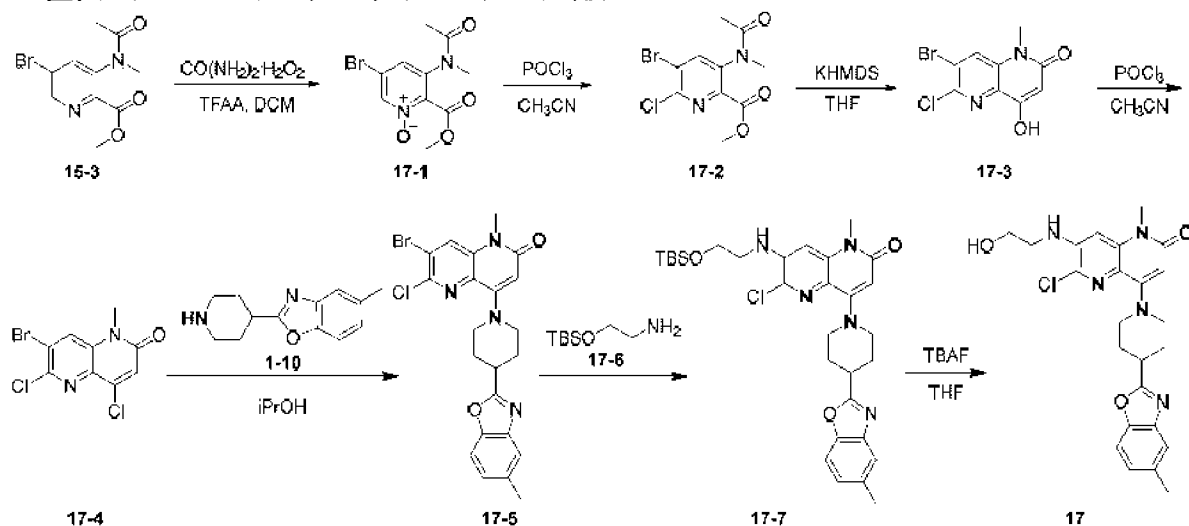
實例16：3-(2-甲氧基乙氧基)-5-甲基-8-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-2-甲腈



【0218】向化合物15 (30 mg, 0.062 mmol)於DMA (1 mL)中之混合物中添加Zn(CN)₂ (36.5 mg, 0.31 mmol)、Zn (4.1 mg, 0.062 mmol)、Zn(OAc)₂ (11.4 mg, 0.062 mmol)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (32.2 mg, 0.031 mmol)及DPPF (17.5 mg, 0.031 mmol)。將混合物在160°C及微波下於密封管中攪拌2 h。將混合物傾倒至水(10 mL)中並使用DCM (3 × 10 mL)萃

取。藉由 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC分離純化所得殘餘物以得到實例16。LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 474.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.54 - 4.48 (m, 2H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.80 - 3.75 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.31 - 3.27 (m, 1H), 3.14 (t, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 2H)。

實例17：6-氯-7-((2-羥乙基)胺基)-1-甲基-4-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



【0219】 在 0°C 下，向15-3 (2.0 g, 6.97 mmol)於DCM (20 mL)中之混合物中添加TFAA (2.19 g, 10.45 mmol)及過氧化氫脲(0.98 g, 10.45 mmol)。將混合物升溫至室溫並攪拌18 h。將混合物傾倒至飽和 NaHCO_3 溶液(150 mL)中並使用DCM (150 mL \times 3)萃取。藉由 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾，並在真空中濃縮以得到17-1。LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 303.1$ 。

向17-1 (1.10 g, 3.63 mmol)於THF (10 mL)中之混合物中添加 POCl_3 (1 mL, 10.76 mmol)。將混合物在 80°C 下攪拌18 h。使用DCM (30 mL)稀

釋混合物並傾倒至飽和NaHCO₃溶液(100 mL)中。使用DCM (100 mL × 3)萃取混合物。藉由Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，並在真空中濃縮以得到17-2。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 321.1。

【0220】在-78°C及N₂下，向17-2 (1.00 g, 3.11 mmol)於THF (20 mL)中之混合物中添加KHMDs (3.73 mL, 1 M於THF中)。將混合物在-78°C下攪拌2 h，然後升溫至室溫並在N₂下再攪拌2 h。將混合物傾倒至水(100 mL)中並使用HCl (1 M, aq)酸化至pH為約4。使用EtOAc (100 mL × 3)萃取混合物。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在真空中濃縮以得到17-3。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 288.8。

【0221】向17-3 (400 mg, 1.38 mmol)於CH₃CN (5 mL)中之混合物中添加POCl₃ (1 mL, 10.76 mmol)。將混合物在60°C及N₂下攪拌18 h。使用DCM (30 mL)稀釋混合物並傾倒至飽和NaHCO₃溶液(100 mL)中。使用DCM (100 mL × 3)萃取混合物。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在真空中濃縮以得到17-4。LCMS: MS m/z (ESI) [M+MeCN+H]⁺ = 347.8。

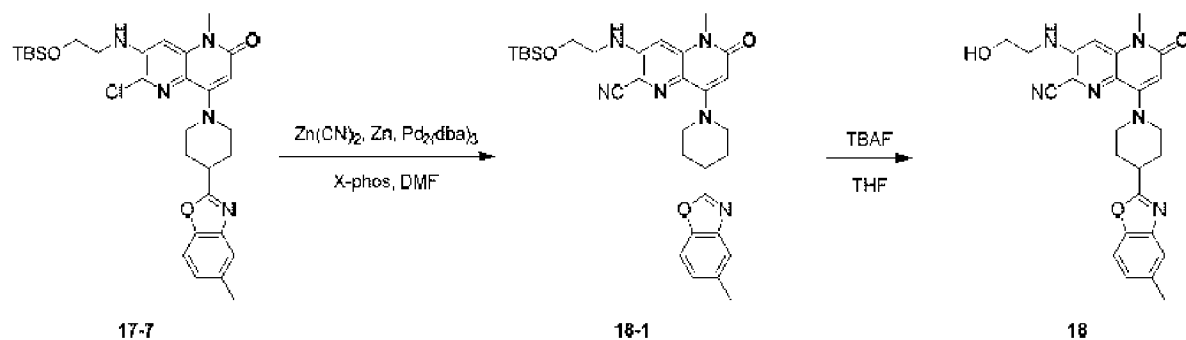
【0222】將17-4 (200 mg, 0.65 mmol)、1-10 (182.6 mg, 0.84 mmol)及DIEA (0.54 mL, 3.25 mmol)於異丙醇(5 mL)中之混合物在90°C下攪拌18 h。在真空中濃縮混合物。藉由管柱層析在矽膠上來純化殘餘物以得到17-5。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 486.9。

【0223】將17-5 (180 mg, 0.37 mmol)、17-6 (64.7 mg, 0.37 mmol)、Pd₂(dba)₃ (16.9 mg, 0.018 mmol)、Xantphos (21.4 mg, 0.037 mmol)及Cs₂CO₃ (360.7 mg, 1.11 mmol)於二噁烷(3 mL)中之混合物在N₂及80°C下攪拌18 h。經由矽藻土墊過濾混合物且在真空中濃縮濾液。藉由

製備型TLC純化所得殘餘物以得到17-7。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 582.4$ 。

【0224】向17-7 (60 mg, 0.10 mmol)於THF (3 mL)中之混合物中添加TBAF溶液(0.21 mL, 1 M於THF中)。將混合物在室溫下攪拌4 h。使用EtOAc (20 mL)稀釋混合物並使用H₂O (3 × 20 mL)洗滌。藉由Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC分離純化所得殘餘物以得到實例17。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 468.2$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.24 - 7.10 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.05 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.99 - 4.83 (m, 1H), 4.14 - 3.96 (m, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 3.14 - 3.09 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 2.07 - 1.94 (m, 2H)。

實例18：3-((2-羥乙基)胺基)-5-甲基-8-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-2-甲腈

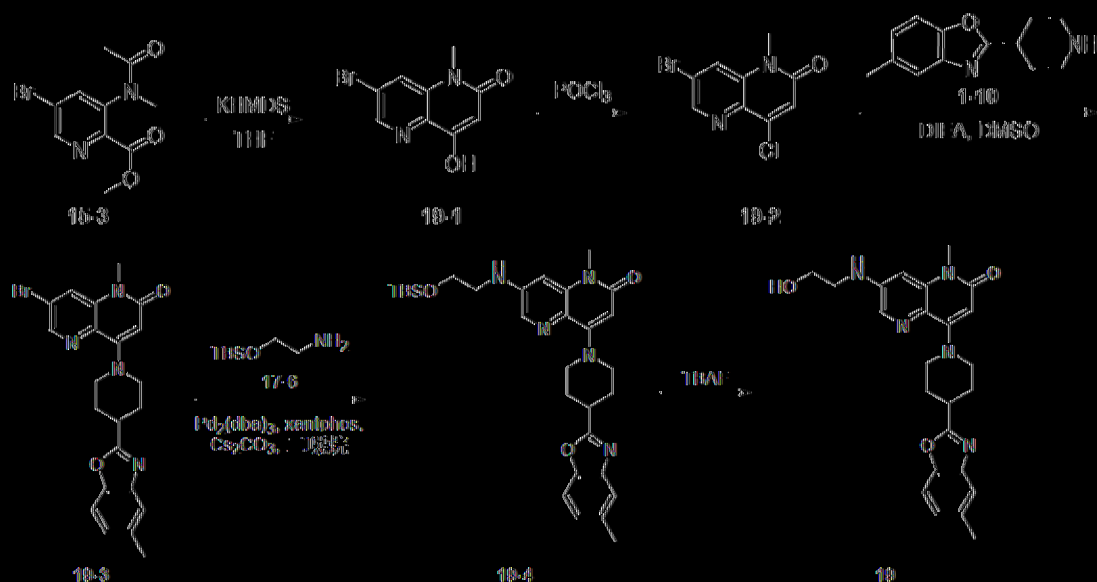


【0225】向17-7 (100 mg, 0.17 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物中添加X-phos (16.4 mg, 0.034 mmol)、Zn(CN)₂ (40.3 mg, 0.34 mmol)、Zn (11 mg, 0.17 mmol)及Pd₂(dba)₃ (15.7 mg, 0.017 mmol)。將反應混合物在120°C及微波下攪拌1 h。使用EtOAc (15 mL)稀釋混合物並使用H₂O (15 mL)洗滌。藉由Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管

柱層析在矽膠上來純化所得殘餘物以得到18-1。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+$: 573.3。

[0226] 向18-1 (100 mg, 0.17 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加TBAH (0.83 mL, 1.0 M於THF中)。將混合物在25°C及N₂下攪拌18 h。將混合物傾倒至水(100 mL)中並使用DCM (3 × 50 mL)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC分離純化所得殘餘物以得到實例18。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+$: 459.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (d, J : 8.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (d, J : 8.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.60 (t, J : 5.6 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.90 (t, J : 5.5 Hz, 1H), 4.03 (d, J : 12.6 Hz, 2H), 3.64 (q, J : 5.6 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.40 (q, J : 5.6 Hz, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 3.10 (t, J : 11.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.00 (m, 2H)。

實例19：7-((2-羥乙基)胺基)-1-甲基-4-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)六氫吡嗪-1-基)-1,5-苯吡-2(1H)-酮



[0227] 在-78°C下，向15-3 (2.0 g, 6.97 mmol)於THF (20 mL)中之混合物中添加K₂CO₃ (8.36 mL, 1 M於THF中)。將反應混合物在室溫

下攪拌3 h。使用飽和NH₄Cl溶液(30 mL)將反應混合物淬滅並使用EtOAc (40 mL)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，並在真空中濃縮以得到19-1。LCMS: MS m/z (ESI) [M+MeCN+H]⁺ = 295.9。

【0228】將19-1 (1.2 g, 4.71 mmol)於POCl₃ (15 mL)中之混合物在85°C及N₂下攪拌2 h。在真空中濃縮混合物。使用飽和NaHCO₃水溶液(30mL)將殘餘物調節至pH=8-9並使用DCM (30 mL)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，並在真空中濃縮以得到19-2。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 273.0。

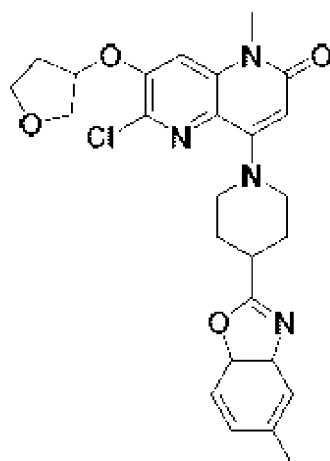
【0229】向19-2 (500 mg, 1.83 mmol)及1-10 (474.5 mg, 2.19 mmol)於DMSO (10 mL)中之混合物中添加DIEA (1.81 mL, 10.97 mmol)。將反應混合物在130°C下攪拌2 h。使用EtOAc (30 mL)稀釋反應混合物並使用鹽水(20 mL)洗滌。藉由Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，並在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物以得到19-3。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 453.2。

【0230】向19-3 (240 mg, 0.53 mmol)、17-6 (185.7 mg, 1.06 mmol)及Cs₂CO₃ (517.5 mg, 1.59 mmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物中添加xantphos (61.3 mg, 0.11 mmol)及Pd₂(dba)₃ (97.0 mg, 0.11 mmol)。將反應液在100°C下攪拌16 h。使用EtOAc (30 mL)稀釋反應混合物並使用鹽水(20 mL)洗滌。藉由Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，並在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物以得到19-4。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 548.4。

【0231】向19-4 (50 mg, 0.091 mmol)於THF (3 mL)中之混合物中添加TBAF (0.18 mL, 1 M於THF中)。將混合物在室溫下攪拌2 h。使用

EtOAc (20 mL)稀釋混合物並使用水(3 × 20 mL)洗滌。藉由Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，並在真空中濃縮。藉由製備型HPLC分離純化所得殘餘物以得到實例19。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 434.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.59 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.80 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.30 - 3.24 (m, 3H), 3.11 - 2.98 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 2.09 - 1.89 (m, 2H)。

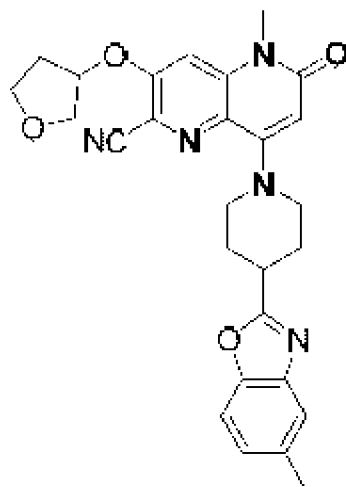
實例20：6-氯-1-甲基-4-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-7-((四氫呋喃-3-基)氧基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



20

【0232】實例20之製備可參照與實例15類似之程序，其中中間體1-溴-2-甲氧基乙烷由3-溴四氫呋喃代替。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 495.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.48 - 5.42 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.98 - 3.76 (m, 5H), 3.56 (s, 3H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 2.12 - 1.95 (m, 3H)。

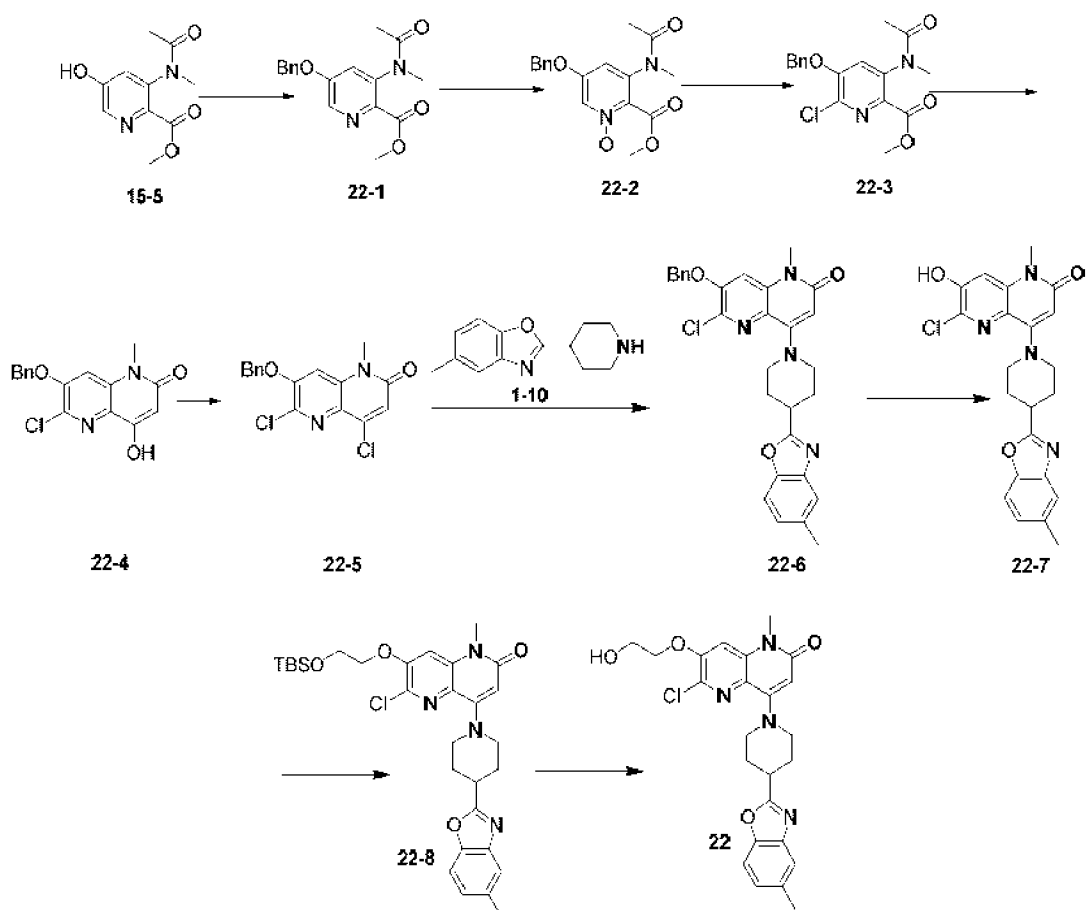
實例21：5-甲基-8-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-6-側
 氧基-3-((四氫呋喃-3-基)氧基)-5,6-二氫-1,5-萘啶-2-甲腈



21

【0233】實例21之製備可參照與實例16類似之程序，其中反應物(實例15)由實例20代替。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 486.3$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.58 - 5.50 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.99 - 3.88 (m, 3H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 3H)。

實例22：6-氯-7-(2-羥基乙氧基)-1-甲基-4-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



【0234】向15-5 (7.0 g, 29.34 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液中添加苄基溴(15.06 g, 88.04 mmol)、 K_2CO_3 (40.56 g, 293.46 mmol)。將混合物在60°C及 N_2 下攪拌3 h。將混合物傾倒至水(80 mL)中並使用DCM (3 × 50 mL)萃取。藉由 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物以得到22-1 (9.0 g, 97.6%)。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 315.2$ 。

【0235】向22-1 (9 g, 27.200 mmol)於DCE (200 mL)中之溶液中添加過氧化氫脲(17.91 g, 190.4 mmol)、TFAA (39.99 g, 190.4 mmol)。將混合物在70°C及 N_2 下攪拌2 h。在冷卻至室溫之後，使用飽和 $NaHCO_3$ (aq)將混合物調節至pH = 8.0並使用DCM (3 × 100 mL)萃取。藉由 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘

餘物以得到22-2 (8.0 g, 84.6%)。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 331.1。

【0236】向22-2 (8.0 g, 23.01 mmol)於CH₃CN (100 mL)中之溶液中添加POCl₃ (10.69 mL, 115.03 mmol)。將混合物在60°C及N₂下攪拌3 h。在減壓下濃縮混合物，使用飽和NaHCO₃ (aq)調節至pH = 8.0 並使用DCM (3 × 50 mL)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮以得到22-3 (7.0 g, 78.5%)。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 349.0。

【0237】在80°C下，向22-3 (1.1 g, 3.00 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加KHMDs (0.72 g, 3.60 mmol)。將反應混合物在80°C及N₂下攪拌10 min。使用1N HCl將混合物調節至pH = 6.0並在減壓下濃縮以得到22-4 (950 mg, 95.1%)。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 317.0。

【0238】將22-4 (950 mg, 2.85 mmol)於POCl₃ (10 mL)中之混合物在85°C下攪拌3 h。將混合物傾倒至冰-水(100 mL)中並使用飽和NaHCO₃溶液調節至pH = 8.0。使用DCM (50 mL × 3)萃取所得混合物。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮以得到22-5 (600 mg, 59.7%)。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 334.8。

【0239】向22-5 (600 mg, 1.70 mmol)於*i*-PrOH (10 mL)中之溶液中添加1-10 (735.6 mg, 3.40 mmol)及DIPEA (2.81 mL, 17.01 mmol)。將混合物在110°C及N₂下攪拌32 h。將混合物傾倒至水(100 mL)中並使用DCM (3 × 50 mL)萃取。藉由Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物以得到22-6 (440 mg, 47.7%)。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 515.0。

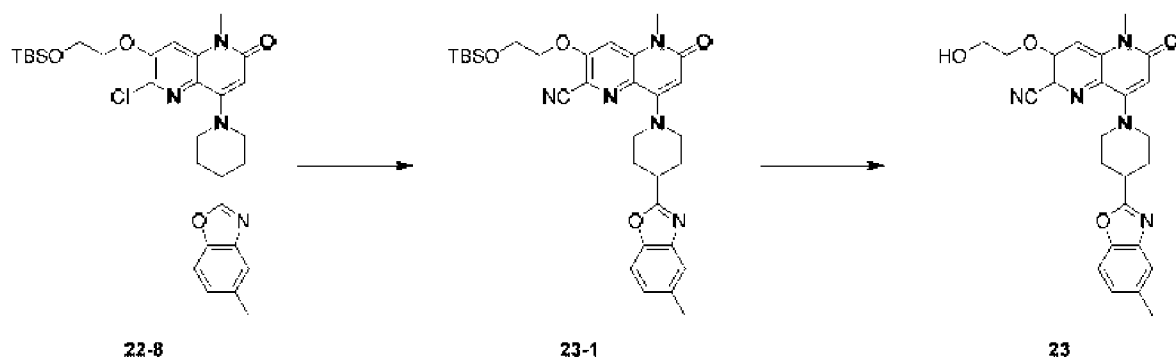
【0240】在-78°C下，向22-6 (550 mg, 1.03 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加 BBr_3 (5.13 mL, 5.13 mmol)。在室溫及 N_2 下攪拌18 h之後，藉由MeOH (10 mL)將混合物淬滅並使用 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.5 mL)調節至pH = 8~9。在減壓下濃縮所得混合物以得到粗製物，藉由矽膠管柱層析純化以得到化合物22-7 (300 mg, 66.8%)。LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 425.0$ 。

【0241】向22-7 (100 mg, 0.24 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物中添加(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(169 mg, 0.72 mmol)及 Cs_2CO_3 (383 mg, 1.18 mmol)。在100°C下攪拌3 h之後，使用水(20 mL)將混合物淬滅並使用EtOAc (2 × 15 mL)萃取。使用鹽水(3 × 30 mL)洗滌合併之有機層，藉由 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析在矽膠上來純化所得殘餘物以得到化合物22-8 (50 mg, 36.4%)。LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 583.2$ 。

【0242】向22-8 (40 mg, 0.069 mmol)於THF (0.5 mL)中之混合物中添加TBAF (0.34 mL, 0.34 mmol)。在室溫及 N_2 下攪拌1 h之後，使用EtOAc (15 mL)稀釋混合物並使用水(3 × 20 mL)洗滌。藉由 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化所得殘餘物以得到實例22 (2.37 mg)。LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 469.1$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.65 - 7.40 (m, 3H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.19 - 3.02 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.09 - 1.97 (m, 2H)。

實例23：3-(2-羥基乙氧基)-5-甲基-8-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)六

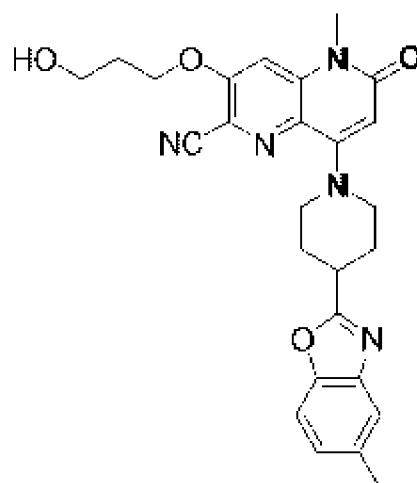
氫吡啶-1-基)-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-2-甲腈



【0243】向化合物22-8 (50 mg, 0.086 mmol)於DMA (1 mL)中之混合物中添加 $Zn(CN)_2$ (50.5 mg, 0.43 mmol)、Zn (5.61 mg, 0.086 mmol)、雙(乙酸)鋅(15.7 mg, 0.086 mmol)、dppf (23.8 mg, 0.043 mmol)及 $Pd(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (34.8 mg, 0.043 mmol)。將混合物在 $160^\circ C$ 及微波條件下攪拌1.5 h。使用乙酸乙酯(20 mL)稀釋混合物並經由矽藻土墊過濾。使用鹽水(3×20 mL)洗滌濾液，藉由 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析在矽膠上來純化所得殘餘物以得到化合物23-1。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 574.0$ 。

【0244】向23-1 (100 mg, 0.17 mmol)於THF (4 mL)中之混合物中添加TBAF (0.35 mL, 0.35 mmol)。在室溫下攪拌1 h之後，使用EtOAc (15 mL)稀釋混合物並使用水(3×20 mL)洗滌。藉由 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化所得殘餘物以得到實例23 (10.6 mg)。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 460.0$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.06 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.40 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 2.09 - 1.94 (m, 2H)。

實例24：3-(3-羥基丙氧基)-5-甲基-8-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-2-甲腈



24

【0245】 實例24之製備可參照與實例23類似之程序，其中反應物1-(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷由(3-溴丙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷代替。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 474.1$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.67 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.04 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.14 (t, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 4H)。

實例25：5-甲基-8-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-6-側氧基-3-((四氫-2H-吡喃-4-基)氧基)-5,6-二氫-1,5-萘啶-2-甲腈

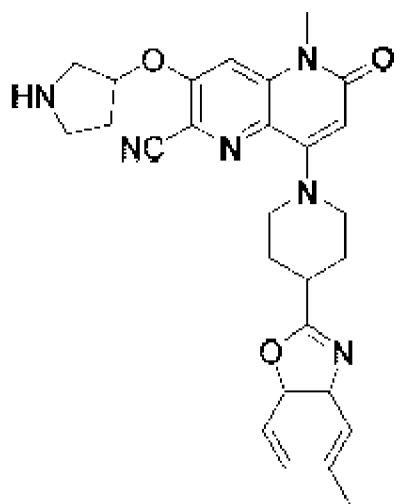
加(2-溴乙基)胺基甲酸第三丁基酯(245 mg, 1.09 mmol)及 Cs_2CO_3 (428 mg, 1.31 mmol)。在 100°C 及 N_2 下攪拌2 h之後，使用EtOAc (20 mL)稀釋混合物並使用 H_2O (3×20 mL)洗滌。藉由 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物以得到26-1 (80 mg, 62.4%)。LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 568.2$ 。

【0248】向26-2 (70 mg, 0.12 mmol)於DMA (2 mL)中之混合物中添加 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (68.7 mg, 0.59 mmol)、Zn (1.53 mg, 0.023 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (24.23 mg, 0.023 mmol)、 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (4.30 mg, 0.023 mmol)及DPPF (13.22 mg, 0.023 mmol)。在 120°C 及 N_2 下攪拌1 h之後，使用EtOAc (20 mL)稀釋混合物並使用 H_2O (3×20 mL)洗滌。藉由 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物以得到26-2 (30 mg, 41.3%)。LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 559.3$ 。

【0249】向26-2 (30 mg, 0.051 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (116 mg)。在 25°C 下攪拌18 h之後，使用飽和 NaHCO_3 溶液將混合物調節至 $\text{pH} = 8.0$ 並使用DCM (3×15 mL)萃取。藉由 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化所得殘餘物以得到實例26 (7.7 mg)。LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 459.2$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 2H), 4.08 - 3.99 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.27 - 3.21 (m, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 3H), 3.06 - 2.98 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.24 - 2.17 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H)。

實例27：5-甲基-8-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-6-側

氧基-3-(吡咯啉-3-基氧基)-5,6-二氫-1,5-萘啶-2-甲腈

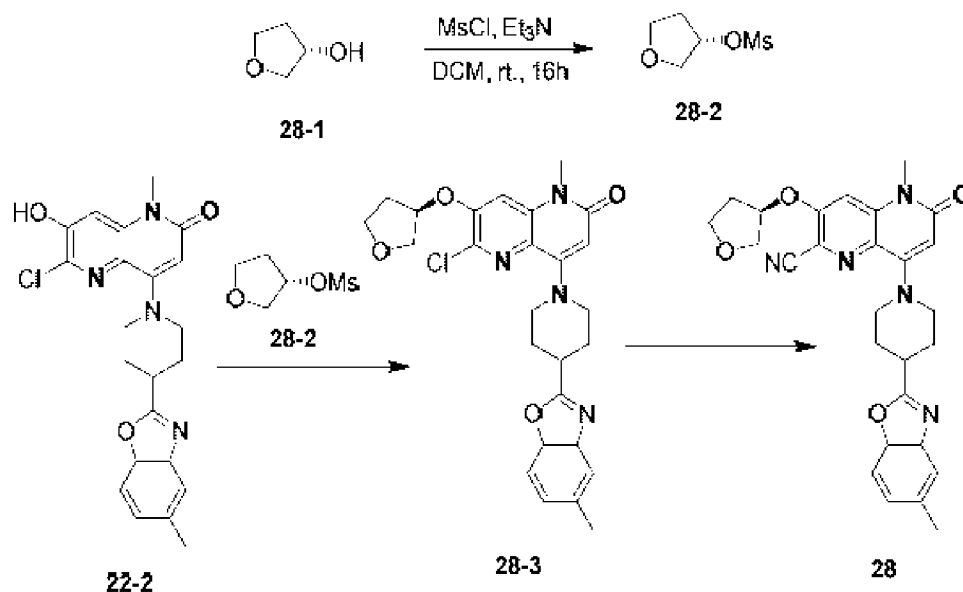


27

【0250】實例27之製備可參照與實例26類似之程序，其中反應物(2-溴乙基)胺基甲酸第三丁基酯由3-溴吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯代替。

LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 485.2$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.04 - 5.91 (m, 1H), 5.52 - 5.34 (m, 1H), 4.02 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 3.34 - 3.22 (m, 2H), 3.19 - 3.04 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 3H), 2.14 - 1.92 (m, 3H)。

實例28：*(R)*-5-甲基-8-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-6-側氧基-3-((四氫呋喃-3-基)氧基)-5,6-二氫-1,5-萘啶-2-甲腈



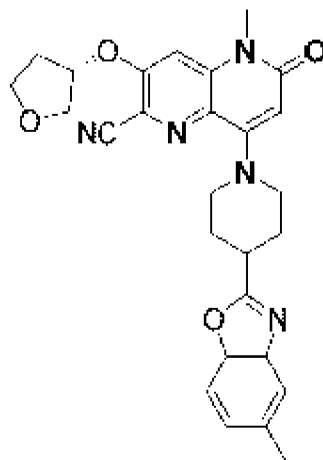
【0251】在 N_2 下，向28-1 (500 mg, 5.68 mmol)於無水DCM (15 mL)中之溶液中添加 Et_3N (1.72 g, 2.37 mL, 17.0 mmol)及 MsCl (975 mg, 8.51 mmol)。在室溫下攪拌16 h之後，向混合物中添加DCM (20 mL)並使用水(20 mL \times 2)及鹽水(15 mL)洗滌。藉由 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾，並在減壓下濃縮以提供化合物28-2 (900 mg)，其未經進一步純化即用於下一步驟。

【0252】向22-2 (100 mg, 0.24 mmol)及28-2 (117 mg, 0.71 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加 Cs_2CO_3 (460 mg, 1.41 mmol)。在 100°C 下攪拌3 h之後，使用 EtOAc (20 mL)稀釋反應混合物，使用水(20 mL \times 3)及鹽水(20 mL)洗滌。藉由 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析使用矽膠洗脫來純化所得殘餘物以得到化合物28-3 (65 mg, 55.8%)。LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 495.3$ 。

【0253】將28-3 (70 mg, 0.14 mmol)、 Zn (9.25 mg, 0.14 mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (16.6 mg, 0.14 mmol)、 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (25.9 mg, 0.14 mmol)、 dppf (77.9 mg, 0.14 mmol)及 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (146.2 mg, 0.14 mmol)於DMA (2 mL)中之混合物在 150°C 及微波條件下攪拌1h。使用水(10 mL)將混合物淬

滅並使用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。使用水(15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌合併之有機層。藉由Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化所得殘餘物以得到實例28 (26.5 mg, 38.6%)。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 486.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.57 - 5.48 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.97-3.96 (m, 2H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 2H), 2.42 (s, 3 H), 2.37-2.33 (m, 1H), 2.22-2.20 (m, 2 H), 2.12-2.00 (m, 3H)。

實例29：(S)-5-甲基-8-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-6-側氧基-3-((四氫呋喃-3-基)氧基)-5,6-二氫-1,5-萘啶-2-甲腈

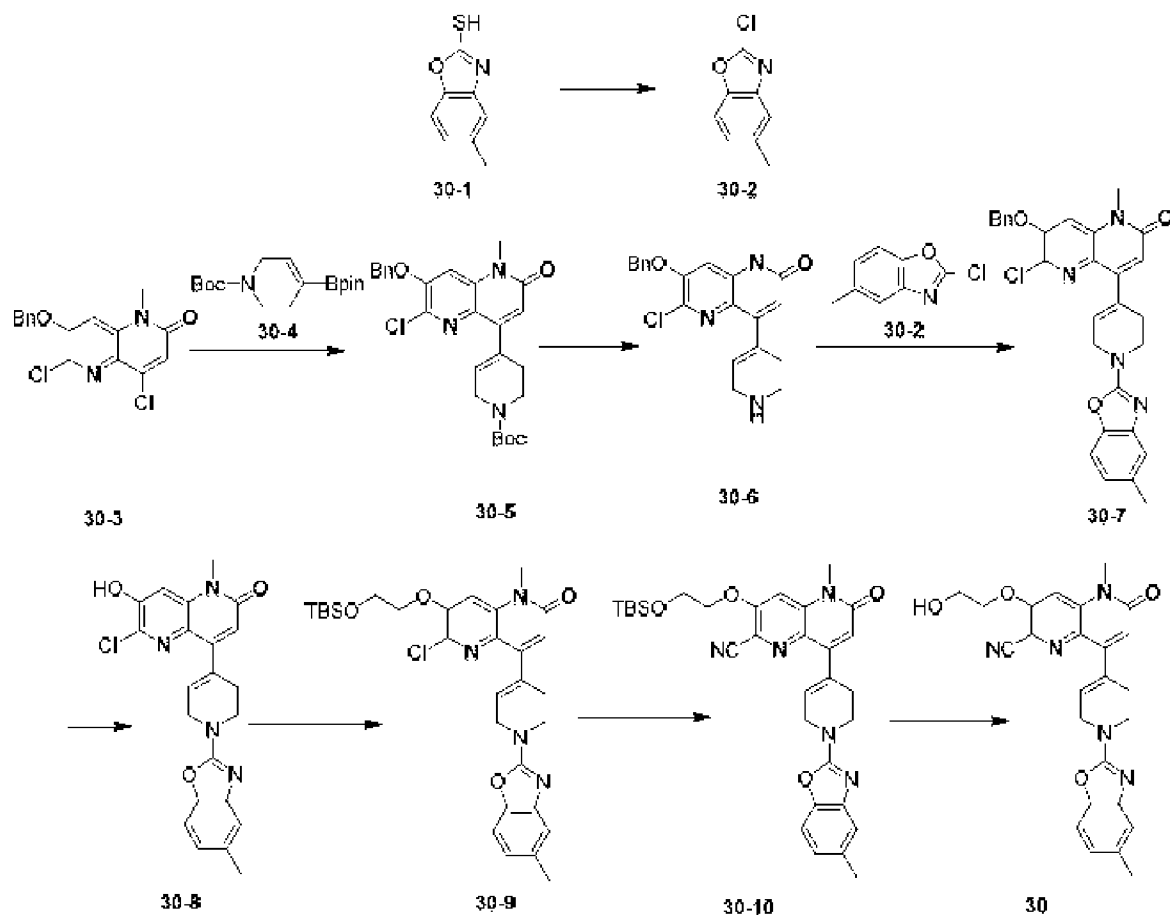


29

【0254】實例29之製備可參照與實例28類似之程序，其中反應物(S)-四氫呋喃-3-醇由(R)-四氫呋喃-3-醇代替。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 486.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.59 - 5.49 (m, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 3H), 3.85 - 3.75

(m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.33 - 3.25 (m, 1H), 3.20 - 3.09 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.40 - 2.27 (m, 1H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 2.13 - 1.95 (m, 3H)。

實例30：3-(2-羥基乙氧基)-5-甲基-8-(1-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-6-側氧基-5,6-二氫-1,5-萘啶-2-甲腈



【0255】中間體30-3之製備可參照與中間體15-10類似之程序，其中反應物1-溴-2-甲氧基乙烷由苄基溴代替。

【0256】在0°C下，向30-1 (2.0 g, 12.1 mmol)於SOCl₂ (12 mL, 165.4 mmol)中之溶液中逐滴添加DMF (0.9 mL, 12.1 mmol)。在室溫下攪拌0.5 h之後，在減壓下濃縮混合物。使用DCM (30 mL)溶解殘餘物並使用飽和Na₂CO₃中和至pH = 7。使用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌有機層，藉由Na₂SO₄乾燥，並濃縮以得到粗產物，藉由管柱層析在矽膠上來

純化以得到30-2 (1.2 g, 59.2%)。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 168.0$ 。

【0257】將30-3 (500 mg, 1.49 mmol)、30-4 (369 mg, 1.19 mmol)、 K_2CO_3 (618 mg, 4.48 mmol)及 $Pd(dppf)Cl_2$ (54.6 mg, 0.075 mmol)於二噁烷(8 mL)及 H_2O (0.8 mL)中之混合物在 $80^\circ C$ 及 N_2 下攪拌2h。向反應混合物中添加 H_2O (10 mL)並使用EtOAc (10 mL \times 3)萃取。藉由鹽水(30 mL \times 2)洗滌合併之有機層，藉由 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由C18反相管柱層析純化所得殘餘物以得到化合物30-5 (200 mg, 27.8%)。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 482.2$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 - 7.26 (m, 5H), 7.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.07 - 4.01 (m, 2H), 3.58 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.62 - 2.50 (m, 2H), 1.48 - 1.37 (s, 9H)。

【0258】向30-5 (170 mg, 0.35 mmol)於DCM (2.5 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mg)。在室溫下攪拌1 h之後，在減壓下濃縮混合物以得到化合物30-6 (170 mg)，其未經進一步純化即用於下一步驟。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 382.0$ 。

【0259】向30-6 (170 mg, 0.31 mmol)及30-2 (105 mg, 0.63 mmol)於DMF (3 mL)中之混合物中添加DIEA (0.52 mL, 3.12 mmol)。在 $70^\circ C$ 下攪拌2 h之後，向混合物中添加水(10 mL)並使用EtOAc (10 mL \times 3)萃取。藉由水(10 mL \times 2)及鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，藉由 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析在矽膠上來純化所得殘餘物以得到化合物30-7 (120 mg, 75.1%)。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 513.3$ 。

【0260】在0°C下，向30-7 (195 mg, 0.38 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中逐滴添加 BBr_3 (1.0 mL, 1M於DCM中)。在室溫下攪拌1h之後，使用DCM (20 mL)稀釋混合物並使用MeOH (1 mL)在-78°C下逐滴淬滅。使用水(2 × 10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌混合物，藉由 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下蒸發。藉由管柱層析在矽膠上來純化所得殘餘物以得到30-8 (120 mg, 74.7%)。LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 423.0$ 。

【0261】向30-8 (100 mg, 0.24 mmol)於DMF (8 mL)中之溶液中添加 Cs_2CO_3 (462 mg, 1.42 mmol)及(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷 (170 mg, 0.71 mmol)。在100°C下攪拌3 h之後，使用EtOAc (20 mL)稀釋反應混合物，使用水(10 mL × 3)及鹽水(10 mL)洗滌，藉由 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析在矽膠上來純化所得殘餘物以得到化合物30-9 (55 mg, 40.0%)。LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 581.3$ 。

【0262】將30-9 (50 mg, 0.086 mmol)、Zn (6 mg, 0.092 mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (20 mg, 0.171 mmol)、 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (15 mg, 0.082 mmol)、dppf (40 mg, 0.087 mmol)及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 mg, 0.027 mmol)於DMA (1 mL)中之混合物在150°C及微波條件下於密封管中攪拌1 h。使用EtOAc (15 mL)稀釋混合物，使用水(10 mL × 2)及鹽水(10 mL)洗滌，藉由 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到粗產物30-10，其未經進一步純化即用於下一步驟。LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 515.4$ 。

【0263】向30-10 (50 mg, 0.052 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加TBAF (0.15 mL, 1 M於THF中)。在室溫下攪拌1 h之後，使用EtOAc (15 mL)稀釋混合物，且然後使用 H_2O (10 × 2)及鹽水(10 mL)洗滌，藉由 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化所得殘餘物

以得到實例30 (6.9 mg)。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 458.1$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.63 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.12 - 5.00 (m, 1H), 4.42 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 4.34 - 4.23 (m, 2H), 3.91 - 3.76 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.76 - 2.65 (m, 2H), 2.34 (s, 3H)。

實例A：DGKA抑制ADP-Glo分析

【0264】使用ADP-Glo分析實施DGKA抑制反應。以50 mM HEPES、100 mM NaCl、10 mM MgCl_2 、1mM CaCl_2 、0.005% TritonX-100及1mM DTT作為工作溶液(pH=7.5)來實施反應。藉由Echo將每一測試化合物之30 nL DMSO溶液(每一化合物之最高濃度為0.4 μM 且使用10點、4倍稀釋系列)轉移至384孔板中，且將2 \times 最終反應濃度下之5 μL DGKA (SignalChem, D21-10BG)酶工作溶液添加至每一孔中。在25 $^\circ\text{C}$ 下培育15分鐘之後，添加5 μL 含有40 μM ATP (Promega, V915B)及200 μM DLG (SignalChem, D430-59)之受質工作溶液以引發反應。在25 $^\circ\text{C}$ 下進行酶促反應60 min之後，添加ADP Glo分析試劑(Promega, V9102)且使用EnVision遵循使用說明書來記錄發光。自發光藉由無酶對照反應為100%抑制且僅DMSO之反應為0%抑制來計算抑制百分比。經由抑制率之回歸分析來計算 IC_{50} 值。

【0265】實例A之數據展示於表3中。

表3

實例	DGKA IC ₅₀ (nM)
1	1.99
2	0.47
3	2.35
4	4.43
5	103
6	1.23
7	15.97
8	7.74
9	2.04
10	0.36
11	0.66
12	1.35
13	4.11
14	143.0
15	0.19
16	0.35
17	0.12
18	0.10
19	2.36
20	0.13
21	0.23
22	0.15
23	0.27
24	0.31
25	5.29
26	3.34
27	13.6
28	0.14
29	0.70
30	0.65

實例B：IL-2釋放檢測分析

【0266】根據T細胞分離套組(Stemcell, 17951)自PBMC來分離人類泛T細胞。以 3×10^6 個細胞/孔/3ml之密度將懸浮於含有10% FBS、1%PS及55 μ M β -Mer之RPMI 1640培養基中之T細胞接種至6孔板中，在37°C及

5% CO₂下回收過夜。將所收穫之過夜回收之T細胞懸浮於含有10% FBS、1% PS及55 μM β-Mer之新鮮RPMI1640培養基中，以1*10⁵/孔/200μl細胞接種至經抗CD₃預塗覆之96孔板中。將化合物之稀釋液添加至細胞中並在37°C及5% CO₂下培育24小時。藉由ELISA套組(R&D, DY202)檢測細胞上清液中之IL-2。以非線性回歸方程式擬合化合物EC₅₀： $Y = \text{最小值} + (\text{最大值} - \text{最小值}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{希爾斜率} (\text{HillSlope})))}$ ，X = 化合物濃度，Y = 活化%。最大值及最小值：與Y具有相同單位之峰值。LogEC₅₀：與X相同之log單位。活化倍數：最大活化/DMSO對照。100nM下之活化%：在100nM濃度下非線性回歸方程式曲線之活化/DMSO對照*100%。

【0267】實例B之數據展示於表4中。

表4：

實例	EC ₅₀ (nM)	活化倍數	100 nM下之活化%
1	452	17.7	416
2	326	5.3	234
3	174	7.8	370
4	200	3.5	211
9	476	7.7	206
10	1246	7.3	143
11	832	6.1	169
12	262	8.5	340
15	963	6.5	214
16	346	6.29	253
17	1204	8.2	159
18	123	6.9	355
21	132	10.1	520
23	294	24.5	931
24	512	25.6	679
29	446	8.5	292
30	682	11.0	244

實例C：藥物動力學特徵評估

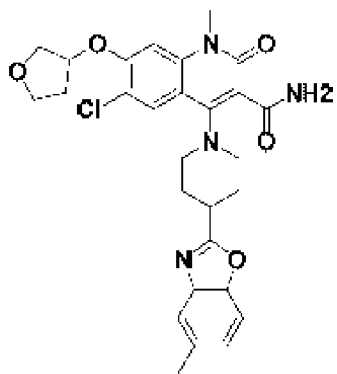
【0268】物種及品系：SPF之CD-1小鼠。來源：Sino-British SIPPR/BK Lab Animal Ltd, Shanghai。向3隻小鼠經靜脈內投與既定化合物(調配物：5% DMSO + 10% Solutol + 85%鹽水)或以胃管灌食形式經口投與既定化合物(調配物：5% DMSO + 10% Solutol + 85%鹽水)。在靜脈內投與之後於時間點0.083 h、0.25 h、0.5 h、1 h、2 h、4 h、8 h及24 h下或在口服胃管灌食投與之後於時間點0.25 h、0.5 h、1 h、2 h、4 h、6h、8 h及24 h下經由頭靜脈以30 μ L/時間點來獲取血樣。將血樣置於含有K2-EDTA之管中並儲存於冰上直至離心。在收集之後1h內於2-8°C下以6800 g將血樣離心6分鐘並冷凍儲存於大約-80°C下。使用含有10 ng/mL維拉帕米(Verapamil) (IS)之200 μ L MeOH對10 μ L血漿試樣之等分試樣實施蛋白質沈澱。將混合物渦旋1 min並以18000g離心7 min。將180 μ L上清液轉移至96孔板中。注入6 μ L上清液之等分試樣以藉由LC-MS/MS-04 (API4000)儀器進行LC-MS/MS分析。使用品質對照試樣證實分析結果之分析內變化。>66.7%之品質對照試樣之準確度應介於已知值的80 - 120%之間。使用非分室分析模組以經FDA認證之藥物動力學程式Phoenix WinNonlin 7.0 (Pharsight, USA)來計算標準參數組，包含曲線下面積(AUC(0-t)及AUC(0- ∞))、消除半衰期(T_{1/2})、最大血漿濃度(C_{max})。

【0269】實例C之數據展示於表5中：

表5：以5 mg/kg經口投與之後之小鼠PK特徵

實例	T _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng*h/mL)	AUC _{0-∞} (ng*h/mL)
1	1.46	1885	5975	6148
12	3.56	1096	5464	5942
23	3.51	1823	11970	12108
28	2.67	677	3413	3463
Ex570	1.66	749	2395	2500

【0270】與現有化合物 (WO2021105117 中之實例 570

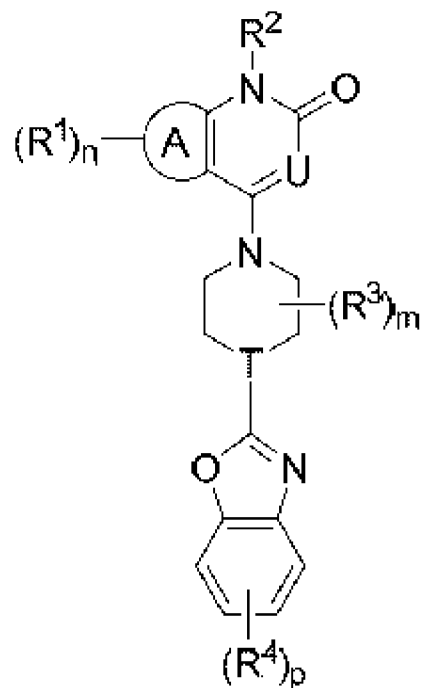


)相比，本文所揭示化合物之小鼠PK數據顯示大大改良之PK性質，尤其係AUC_{0~t}及AUC_{0~∞}。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，



式(I)，

其中：

環A係苯基或6員雜芳基；

各R¹獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆經基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

n為0-4；

R^2 係氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、環烷基或雜環烷基；

U係N或 CR^U ；

R^U 係氫、鹵素、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

各 R^3 獨立地係鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個 R^3 一起形成側氧基(oxo)；

或毗鄰碳上之兩個 R^3 一起形成伸烯基；

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

m為0-8；

T係N或 CR^T ；

R^T 係氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基或 C_1 - C_6 雜烷基；

各 R^4 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R 取代；

p 為0-4；

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

或兩個 R^a 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 R 取代之雜環烷基；

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

或兩個R^b與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；

R^c及R^d各自獨立地係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)，其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

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

各R獨立地係鹵素、-CN、-OH、-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHCH₃、-S(=O)₂N(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基或C₃-C₆環烷基；

或同一原子上之兩個R形成側氧基。

【請求項2】

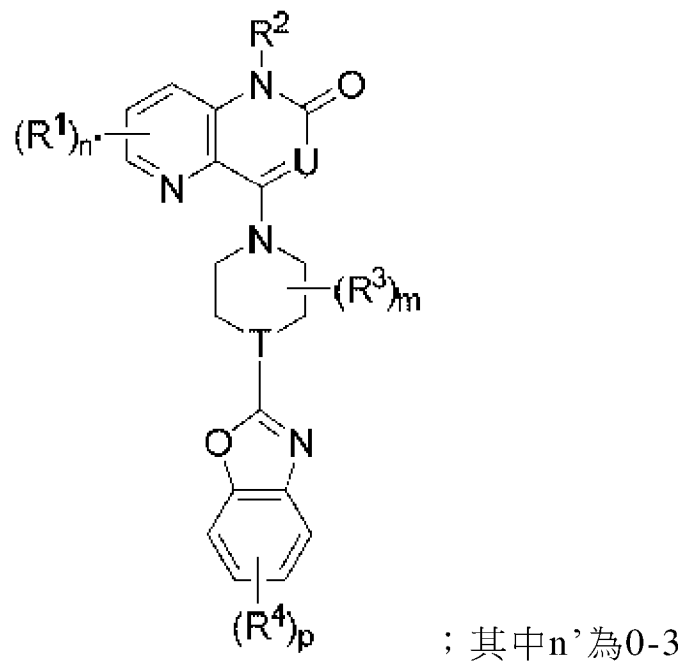
如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環A係6員雜芳基。

【請求項3】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環A係吡啶基。

【請求項4】

如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有式(Ib)：

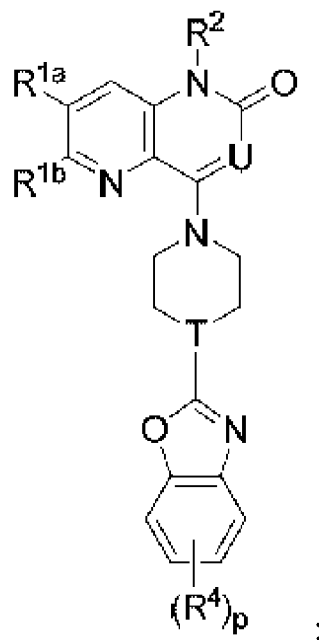


式(Ib)。

【請求項5】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有式

(If)：



式(If)

其中各R^{1a}及R^{1b}獨立地選自R¹。

【請求項6】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中n為0-2。

【請求項7】

如請求項4之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中n'為2。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中各R¹獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中各R¹獨立地係-CN或-OR^a。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R²係氫或C₁-C₆烷基。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中U係CR^U。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^U係氫、鹵素、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆胺基烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^U 係氫。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中各 R^3 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基或雜環烷基。

【請求項15】

如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中相同或不同碳上之兩個 R^3 一起形成環烷基或雜環烷基，各自視情況經一或多個 R 取代。

【請求項16】

如請求項1至4或6至15中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 m 為2。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 T 係 CR^T 。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^T 係氫或 C_1-C_6 烷基。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中各 R^4 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷

$(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

n為0-4；

R^2 係氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基或雜環烷基；

U係N或 CR^U ；

R^U 係氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

環B係雙環；

各 R^3 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R取代；

或同一原子上之兩個 R^3 一起形成側氧基；

m 為0-8；

各 R^4 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R 取代；

p 為0-4；

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

或兩個 R^a 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 R 取代之雜環烷基；

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

或兩個 R^b 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 R 取代之雜環烷基；

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

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

各 R 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基或 C_3 - C_6 環烷基；

或同一原子上之兩個 R 形成側氧基。

【請求項23】

如請求項22之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中各 R^1 獨立地係鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 C_1 - C_6 胺基烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、環烷基或雜環烷基。

【請求項24】

如請求項22或23之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係氫或 C_1 -

C₆烷基。

【請求項25】

如請求項22至24中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^U係氫、-CN或-C(=O)NR^cR^d。

【請求項26】

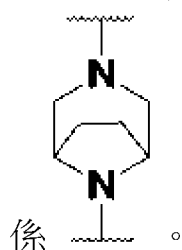
如請求項22至25中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環B係包括1至3個選自由N及O組成之群之雜原子之雙環6至10員雜環烷基。

【請求項27】

如請求項22至26中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環B係3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷或2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷。

【請求項28】

如請求項22至27中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環B



【請求項29】

如請求項22至28中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中各R⁴獨立地係氫、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。

【請求項30】

如請求項1或22之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自表1或表2中所示之化合物。

【請求項31】

一種醫藥組合物，其包括如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥

上可接受之鹽及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項32】

一種抑制有需要之個體中至少一種選自二醯基甘油激酶 α (DGK α)及二醯基甘油激酶 ζ (DGK ζ)之二醯基甘油激酶之活性的方法，該方法包括向該個體投與如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項33】

一種抑制有需要之個體中二醯基甘油激酶 α (DGK α)之活性之方法，該方法包括向該個體投與如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項34】

一種調節有需要之個體中至少一種選自二醯基甘油激酶 α (DGK α)及二醯基甘油激酶 ζ (DGK ζ)之二醯基甘油激酶之活性的方法，該方法包括向該個體投與如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項35】

一種調節有需要之個體中二醯基甘油激酶 α (DGK α)之活性之方法，該方法包括向該個體投與如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項36】

一種治療有需要之個體中與異常二醯基甘油激酶信號傳導有關之疾病之方法，該方法包括向該個體投與如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項37】

如請求項35之方法，其中該二醯基甘油激酶係二醯基甘油激酶 α 。

【請求項38】

如請求項35或36之方法，其中該疾病係癌症或病毒感染。

【請求項39】

如請求項31至38中任一項之方法，其中該方法進一步包括投與其他治療劑。

【請求項40】

如請求項39之方法，其中該其他治療劑係抗癌劑或抗病毒劑。