



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I542590 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 07 月 21 日

(21)申請案號：103127120

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 06 月 25 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/5025 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/06/25 美國 61/075,594

2008/10/28 美國 61/109,162

2008/12/18 美國 61/138,866

2009/05/07 美國 61/176,413

(71)申請人：福倫製藥股份有限公司 (美國) FORUM PHARMACEUTICALS INC. (US)

美國

(72)發明人：瑞普卡 愛咪 RIPKA, AMY (US)；莎普羅 吉登 SHAPIRO, GIDEON (US)；雀斯

沃斯 理查 CHESWORTH, RICHARD (GB)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2007077490A2

WO 2007129183A2

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：5 項 圖式數：0 共 195 頁

(54)名稱

1, 2-雙取代雜環化合物

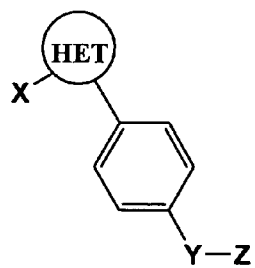
1,2-DISUBSTITUTED HETEROCYCLIC COMPOUNDS

(57)摘要

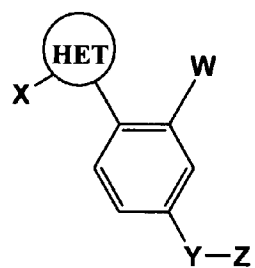
本發明闡述一種 1,2-雙取代雜環化合物，其係磷酸二酯酶 10 之抑制劑。本發明亦闡述該等化合物之方法、醫藥組合物、醫藥製劑及其於治療哺乳動物(包括人類)中樞神經系統(CNS)病症及可能影響 CNS 功能之其他病症上的醫藥用途。可治療病症尤其為神經性病症、神經變性病症及精神病，包括但不限於彼等與認知缺陷或精神分裂症狀相關者。

1,2-disubstituted heterocyclic compounds which are inhibitors of phosphodiesterase 10 are described. Also described are processes, pharmaceutical compositions, pharmaceutical preparations and pharmaceutical use of the compounds in the treatment of mammals, including human(s) for central nervous system (CNS) disorders and other disorders which may affect CNS function. Among the disorders which may be treated are neurological, neurodegenerative and psychiatric disorders including, but not limited to, those associated with cognitive deficits or schizophrenic symptoms.

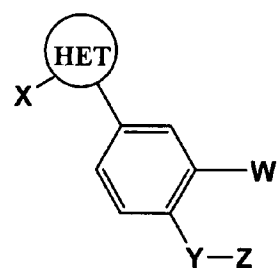
特徵化學式：



(I)



(II)



(III)

公告本

發明摘要

※ 申請案號：

103127120 (由98121521分割)

C07D 487/04 (2006.01)

※ 申請日：

98.6.15

※IPC 分類：

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

原申請案號：098121521

【發明名稱】

1,2-雙取代雜環化合物

1,2-DISUBSTITUTED HETEROCYCLIC COMPOUNDS

【中文】

本發明闡述一種1,2-雙取代雜環化合物，其係磷酸二酯酶10之抑制劑。本發明亦闡述該等化合物之方法、醫藥組合物、醫藥製劑及其於治療哺乳動物(包括人類)中樞神經系統(CNS)病症及可能影響CNS功能之其他病症上的醫藥用途。可治療病症尤其為神經性病症、神經變性病症及精神病，包括但不限於彼等與認知缺陷或精神分裂症狀相關者。

【英文】

1,2-disubstituted heterocyclic compounds which are inhibitors of phosphodiesterase 10 are described. Also described are processes, pharmaceutical compositions, pharmaceutical preparations and pharmaceutical use of the compounds in the treatment of mammals, including human(s) for central nervous system (CNS) disorders and other disorders which may affect CNS function. Among the disorders which may be treated are neurological, neurodegenerative and psychiatric disorders including, but not limited to, those associated with cognitive deficits or schizophrenic symptoms.

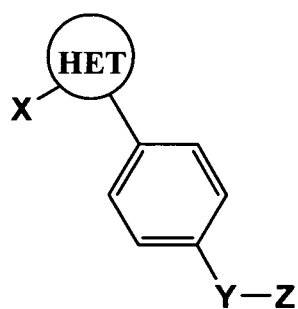
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

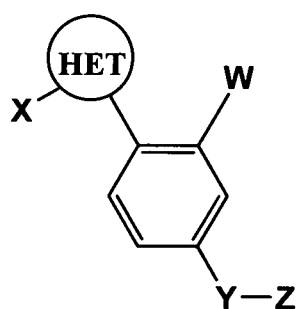
【本代表圖之符號簡單說明】：

無

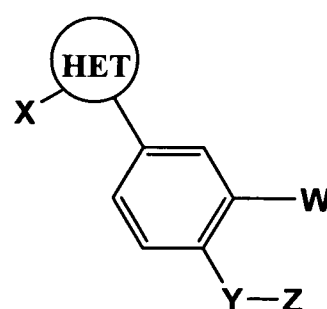
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



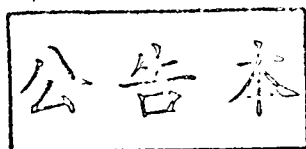
(I)



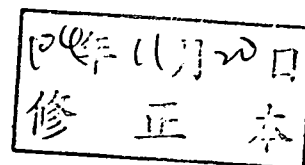
(II)



(III)



發明專利說明書



(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

1,2-雙取代雜環化合物

1,2-DISUBSTITUTED HETEROCYCLIC COMPOUNDS

【技術領域】

本發明係關於1,2-雙取代雜環化合物，其係磷酸二酯酶10之抑制劑。本發明另外係關於該等化合物之方法、醫藥組合物、醫藥製劑及其治療哺乳動物(包括人類)中樞神經系統(CNS)病症及可影響CNS功能之其他病症之醫藥用途。本發明亦係關於治療神經病症、神經變性病症及精神病症之方法，該等病症包括(但不限於)彼等包含認知缺陷或精神分裂症狀者。

【先前技術】

環狀磷酸二酯酶係胞內酶，其經由環狀核苷酸cAMP及cGMP之水解來調節該等在G蛋白偶聯受體信號級聯放大中用做第二信使之單磷酸核苷酸之量。在神經元中，PDE在下游cGMP及cAMP依賴性激酶之調節中亦發揮作用，在突出傳遞及體內穩態之調節中涉及該等磷酸化蛋白。迄今為止，已鑒定出由21個基因編碼之十一種不同PDE家族。PDE含有可變N末端調節結構域及高度保守之C末端催化結構域，且其受質特異性、表現及在細胞及組織區室(包括CNS)中之定位有所不同。

在1999年三個團體同時報導發現新PDE家族PDE10(Soderling等人，「Isolation and characterization of a dual-substrate phosphodiesterase gene family: PDE10A」，*Proc. Natl Sci.* 1999, 96, 7071-7076；Loughney等人，「Isolation and characterization of

PDE10A, a novel human 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase」, *Gene* 1999, 234, 109-117 ; Fujishige 等人, 「Cloning and characterization of a novel human phosphodiesterase that hydrolyzes both cAMP and cGMP (PDE10A)」, *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 18438-18445)。人類PDE10序列與大鼠及小鼠變體具有高度同源性，其總胺基酸一致性為95%，且在催化區域保留98%之一致性。

PDE10主要在腦中(尾狀核及豆狀核殼)表現且主要定位於紋狀體之中型多棘神經元中，其係基底神經節中主要輸入之一。人們根據此PDE10之定位推測，其可影響多巴胺能及麩胺酸能途徑，該兩個途徑在各種精神病症及神經變性病之病理中起作用。

PDE10水解cAMP ($K_m=0.05 \mu M$)及cGMP ($K_m=3 \mu M$)二者(Soderling等人, 「Isolation and Characterization of a dual-substrate phosphodiesterase gene family: PDE10.」, *Proc. Natl Sci. USA* 1999, 96(12), 7071-7076)。此外，PDE10針對cGMP之 V_{max} 比對cAMP大五倍，且根據該等活體外動力學數據推測，PDE10可在活體內用作cAMP抑制性cGMP磷酸二酯酶(Soderling及Beavo, 「Regulation of cAMP and cGMP signaling: New phosphodiesterases and new functions」, *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2000, 12, 174-179)。

PDE10亦係五種在N末端含有串聯GAF結構域之磷酸二酯酶成員之一。其區別在於以下事實：其他含GAF之PDE(PDE2、5、6及11)會結合cGMP，而近期數據指出PDE10之GAF結構域與cAMP緊密結合(Handa等人, 「Crystal structure of the GAF-B domain from human phosphodiesterase 10A complexed with its ligand, cAMP」, *J. Biol. Chem.* 2008年5月13日, ePub)。

已揭示PDE10抑制劑可用於治療各種神經病症及精神病症，包括帕金森病(Parkinson's disease)、精神分裂症、亨廷頓氏病

(Huntington's disease)、妄想症、藥物誘導精神病、強迫症及恐慌症(美國專利申請案第2003/0032579號)。大鼠研究(Kostowski等人,「Papaverine drug induced stereotypy and catalepsy and biogenic amines in the brain of the rat」, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1976, 5, 15-17)已顯示,罌粟鹼(係一種選擇性PDE10抑制劑)可降低阿撲嗎啡誘導之刻板症及大鼠腦多巴胺濃度且提高氟哌啶醇(haloperidol)誘導之癲癇症。此實驗支持PDE10抑制劑作為抗精神病藥物之用途,此乃因使用已知市售抗精神病藥物可觀察到類似趨勢。

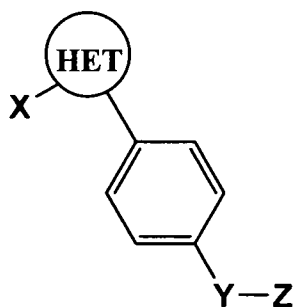
抗精神病藥物係當前治療精神分裂症之主要依靠。習用或傳統抗精神病藥物(代表為氟哌啶醇)係在二十世紀五十年代中期引入且在後半個世紀中具有已證實的治療精神分裂症之記錄。儘管該等藥物可有效抵抗精神分裂症之正性精神病症狀,但其幾乎無益於減輕與疾病有關之負性症狀或認知缺損。此外,諸如氟哌啶醇等藥物由於其特異性多巴胺D2受體交互作用而具有強烈副作用,例如錐體束外症狀(EPS)。使用延長傳統抗精神病藥物治療亦可出現甚至更嚴重之病況,其特徵在於稱為遲發性運動障礙之顯著、延長、異常運動動作。

在二十世紀九十年代人們研發出若干種針對精神分裂症之新藥物,稱作非典型抗精神病藥物,代表為利哌立酮(risperidone)及奧氮平(olanzapine)且更有效者為氯氮平(clozapine)。該等非典型抗精神病藥物之特徵一般在於可有效抵抗與精神分裂症有關之正性及負性症狀二者,但其對認知缺陷幾乎無效,因而持久性認知缺損仍係嚴重公眾健康問題(Davis, J.M等人,「Dose response and dose equivalence of antipsychotics」, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2004, 24 (2), 192-208; Friedman, J.H.等人,「Treatment of psychosis in Parkinson's disease: Safety considerations」, *Drug Safety*, 2003, 26 (9), 643-659)。此外,儘管非典型抗精神病藥劑可有效治療精神分裂症之正性症狀及

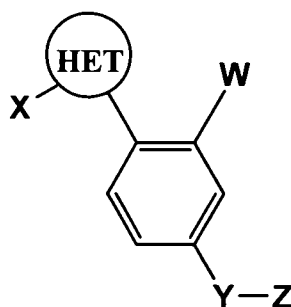
在一定程度上治療負性症狀，但其仍具有顯著副作用。舉例而言，氯氮平作為臨床上最有效之抗精神病藥物之一在約1.5%患者中展示粒細胞缺乏症，該等患者由於觀察到此副作用而喪生。其他非典型抗精神病藥物具有顯著副作用，包括代謝性副作用(2型糖尿病、顯著體重增長、及血脂異常)、性功能障礙、鎮靜狀態、及潛在心血管副作用，該等副作用損害該等藥物之臨床效力。在最近公開之NIH資助的CATIE大型研究(Lieberman等人，「The Clinical Antipsychotic Trials Of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome」，Schizophrenia Research, 2005, 80 (1), 9-43)中，74%患者在18個月內由於多種因素(包括耐受性較差或有效性不完全)而中斷使用其抗精神病藥物。因此，在臨床上對可能經由使用PDE10抑制劑而更有效且耐受性更強之抗精神病藥物仍有較大需求。

【發明內容】

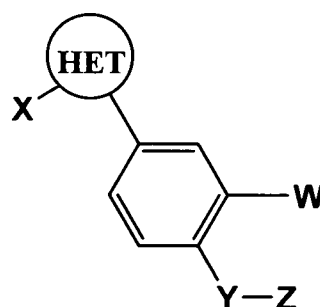
本文闡述式(I)、(II)或(III)之1,2-雙取代雜環化合物，其係至少一種磷酸二酯酶10(例如人類PDE-10A)之抑制劑：



(I)



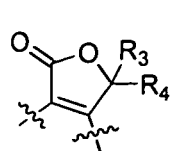
(II)



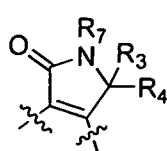
(III)

其中：

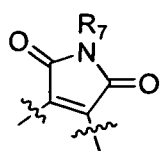
HET係選自下式A1-A26及A29-42之雜環



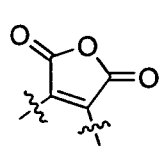
A1



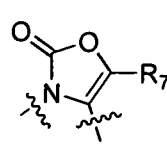
A2



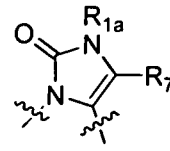
A3



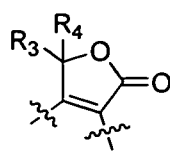
A4



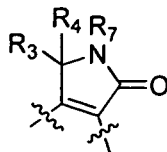
A5



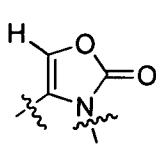
A6



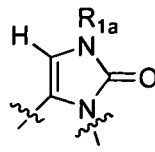
A7



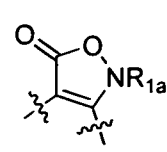
A8



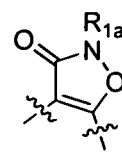
A9



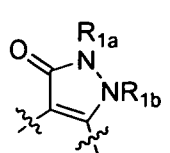
A10



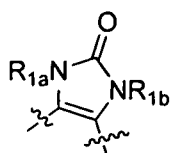
A11



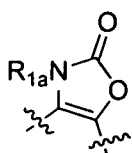
A12



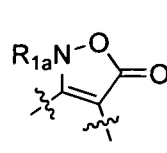
A13



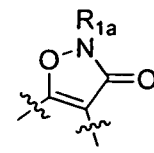
A14



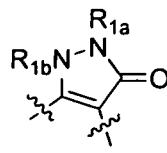
A15



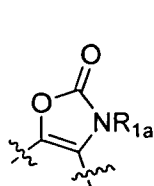
A16



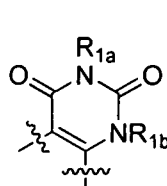
A17



A18



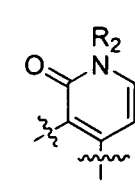
A19



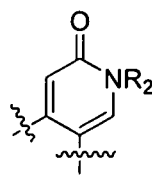
A20



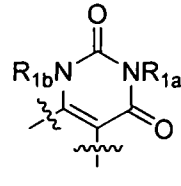
A21



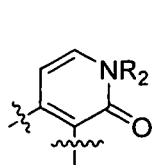
A22



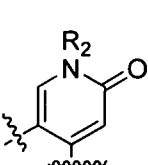
A23



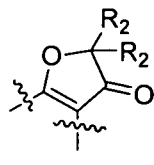
A24



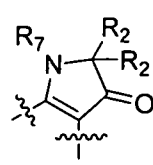
A25



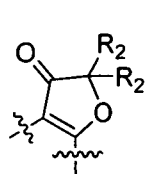
A26



A29



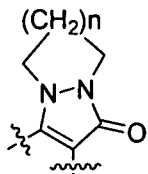
A30



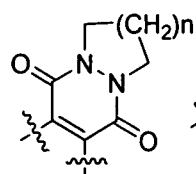
A31



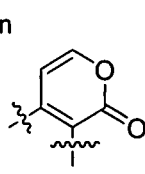
A32



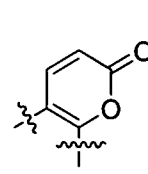
A33



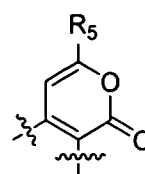
A34



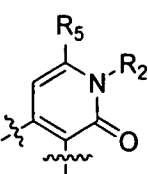
A35



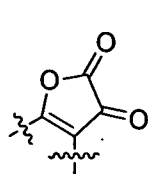
A36



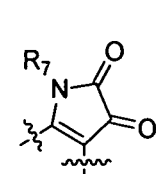
A37



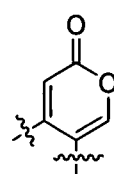
A38



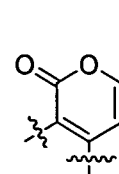
A39



A40



A41



A42

且最左側基團與X基團相連；

W選自鹵素、氰基、硝基、烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、羧基、醯胺基、烷基醯胺基、及二烷基醯胺基；

X選自C₃-C₈烷基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烷基烷基、視需要經取代之雜環烷基、視需要經取代之雜環烷基烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基烷基、視需要經取代之雜芳基及視需要經取代之雜芳基烷基；

Y係鍵或選自以下之二價連接基團：-CH₂-、-O-、-SO₂-、-CH₂O-、-OCH₂-及-CH₂CH₂-，其中Y基團之最右側基團與Z取代基相連；

Z係視需要經取代之雜芳基；

R_{1a}選自烷基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烷基烷基及視需要經取代之烷氧基烷基；

R_{1b}選自烷基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烷基烷基及視需要經取代之烷氧基烷基；

各R₂獨立地選自烷基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烷基烷基及視需要經取代之烷氧基烷基；或兩個R₂基團一起形成3-6員環烷基環；

R₃及R₄獨立地選自C₁-C₄烷基、CF₃、視需要經取代之環烷基；或R₃及R₄一起形成3-6員環烷基環；

R₅選自烷基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烷基烷基及視需要經取代之烷氧基烷基；

n獨立地選自1及2；

R₇選自氫、烷基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烷基烷基及視需要經取代之烷氧基烷基。

在一實施例中，烷基不論是獨立存在亦或作為另一基團(例如烷基胺基)之一部分存在皆為完全飽和。

在某些實施例中，取代基未發生進一步取代。在其他實施例中，取代基未發生進一步取代。

在各實施例中，定義為視需要經取代之任一基團可視需要獨立地發生單取代或多取代。

在各實施例中，定義為視需要經取代之基團未發生取代。

在一實施例中，選擇式(I)化合物。

在另一實施例中，選擇式(II)化合物。

在另一實施例中，選擇式(III)化合物。

在一實施例中，HET選自式A1、A2、A7、A8、A14、A15、A19、A25、A29、A30、A31、A32、A35、A37、A38、A39、A40。

在一實施例中，HET選自式A7、A8、A25、A29、A30、A31、A32、A35、A37及A38。

在另一實施例中，HET選自式A7、A8、A25、A29、A30、A35、A37及A38。

在另一實施例中，HET選自式A7、A8、A17、A18、A25、A29、A30及A34。

在另一實施例中，HET選自式A1、A2、A7、A8、A14、A15及A19。

在另一實施例中，HET選自式A5、A6、A9、A10、A20及A24。

在另一實施例中，HET選自式A1、A2、A7及A8。

在另一實施例中，HET選自式A22、A23、A25及A26。

在另一實施例中，HET選自式A29、A30、A31及A32。

在另一實施例中，HET選自式A7、A8、A29及A30。

在另一實施例中，HET選自式A25、A26、A35及A36。

在另一實施例中，HET選自式A25、A29、A35及A38。

在另一實施例中，HET選自式A7、A8、A29及A31。

在另一實施例中，HET選自式A29、A31、A37及A38。

在另一實施例中，HET選自式A25、A35、A37及A38。

在另一實施例中，HET選自式A25、A29、A30及A35。

在另一實施例中，HET選自式A7及A8。

在另一實施例中，HET選自式A25及A26。

在另一實施例中，HET選自式A29及A30。

在另一實施例中，HET選自式A35及A36。

在另一實施例中，HET選自式A29及A31。

在另一實施例中，HET選自式A31及A32。

在另一實施例中，HET選自式A37及A38。

在另一實施例中，HET為式A1。

在另一實施例中，HET為式A2。

在另一實施例中，HET為式A3。

在另一實施例中，HET為式A4。

在另一實施例中，HET為式A5。

在另一實施例中，HET為式A6。

在另一實施例中，HET為式A7。

在另一實施例中，HET為式A8。

在另一實施例中，HET為式A9。

在另一實施例中，HET為式A10。

在另一實施例中，HET為式A11。

在另一實施例中，HET為式A12。

在另一實施例中，HET為式A13。

在另一實施例中，HET為式A14。

在另一實施例中，HET為式A15。

在另一實施例中，HET為式A16。

在另一實施例中，HET為式A17。

在另一實施例中，HET為式A18。

在另一實施例中，HET為式A19。

在另一實施例中，HET為式A20。

在另一實施例中，HET為式A21。

在另一實施例中，HET為式A22。

在另一實施例中，HET為式A23。

在另一實施例中，HET為式A24。

在另一實施例中，HET為式A25。

在另一實施例中，HET為式A26。

在另一實施例中，HET為式A29。

在另一實施例中，HET為式A30。

在另一實施例中，HET為式A31。

在另一實施例中，HET為式A32。

在另一實施例中，HET為式A33。

在另一實施例中，HET為式A34。

在另一實施例中，HET為式A35。

在另一實施例中，HET為式A36。

在另一實施例中，HET為式A37。

在另一實施例中，HET為式A38。

在另一實施例中，HET為式A39。

在另一實施例中，HET為式A40。

在另一實施例中，HET為式A41。

在另一實施例中，HET為式A42。

在一實施例中，W選自硝基、羧基、醯胺基、烷基醯胺基、及二
烷基醯胺基。

在另一實施例中，W選自胺基、烷基胺基及二烷基胺基。

在另一實施例中，W選自鹵素、氰基及烷氧基。

在另一實施例中，W選自鹵素及氰基。

在另一實施例中，W係鹵素。

在另一實施例中，W係氰基。

在另一實施例中，W係烷氧基。

在一實施例中，X選自C₃-C₈烷基、環烷基及環烷基烷基。

在另一實施例中，X選自環烷基及環烷基烷基。實例包括(但不限於)環己基及環己基甲基。

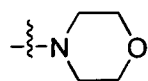
在另一實施例中，X係C₃-C₈烷基。實例包括(但不限於)異丙基、第三丁基及異戊基。

在另一實施例中，X為雜環烷基。

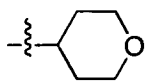
在另一實施例中，X係僅具有6個環原子之雜環烷基。實例包括(但不限於)嗎啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、N-Me-六氫吡嗪基及吡喃基。

在另一實施例中，X係僅具有5個環原子之雜環烷基。實例包括(但不限於)四氫呋喃及吡咯啶基。

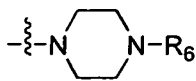
在另一實施例中，X係選自下文所繪示之式B1-B16之雜環烷基：



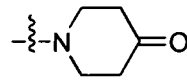
B1



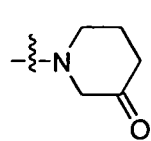
B2



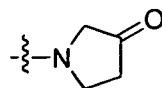
B3



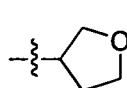
B4



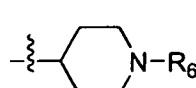
B5



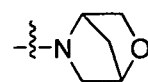
B6



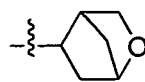
B7



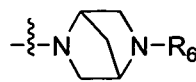
B8



B9



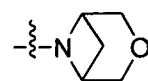
B10



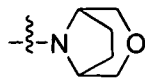
B11



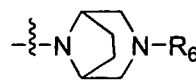
B12



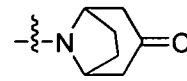
B13



B14



B15



B16

其中 R_6 選自氫及 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_4 - C_7 環烷基烷基，其皆可視需要經取代。

在另一實施例中，X選自嗎啉基、吡喃基及四氫呋喃基。

在另一實施例中，X選自嗎啉基(具有式B1)及4-吡喃基(具有式B2)。

在另一實施例中，X為雜芳基。

在另一實施例中，X選自：具有5個選自C、O、S及N之環原子之單環芳香族環，前提係環雜原子之總數小於或等於四且其中所有雜原子中至多一個為氧或硫；及具有6個選自C及N之原子之單環芳香族環，前提係不超過3個環原子為N，且其中該環可視需要且獨立地經至多兩個選自以下之基團取代： C_1 - C_4 烷基、環烷基、環烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基、 CF_3 、羧基、烷氧基烷基、 C_1 - C_4 環烷基烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硫代烷基、鹵素、氰基、及硝基。實例包括(但不限於)1H-吡咯基、呋喃

基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁唑基、噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、四唑基、1,2,3,4-噁三唑基、1,2,3,5-噁三唑基、1,2,3,4-噻三唑基、1,2,3,5-噻三唑基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、吡啶基、吡嗪基、噻嗪基及嘧啶基。

在另一實施例中，X係具有6個選自C及N之環原子之單環芳香族環，前提係不超過3個環原子為N，且其中該環可視需要且獨立地經至多兩個選自以下之基團取代：C₁-C₄烷基、環烷基、環烷氧基、C₁-C₄烷氧基、CF₃、羧基、烷氧基烷基、C₁-C₄環烷基烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硫代烷基、鹵素、氰基及硝基。實例包括(但不限於)1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、吡啶基、吡嗪基、噻嗪基及嘧啶基。

在另一實施例中，X係具有5個選自C、O、S及N之環原子之單環芳香族環，前提係環雜原子之總數小於或等於四且其中所有雜原子中至多一個為氧或硫，且其中該環可視需要且獨立地經至多兩個選自以下之基團取代：C₁-C₄烷基、環烷基、環烷氧基、C₁-C₄烷氧基、CF₃、羧基、烷氧基烷基、C₁-C₄環烷基烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硫代烷基、鹵素、氰基及硝基。實例包括(但不限於)1H-吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁唑基、噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、四唑基、1,2,3,4-噁三唑基、1,2,3,5-噁三唑基、1,2,3,4-噻三唑基、1,2,3,5-噻三唑基。

在另一實施例中，X選自2-吡啶基、3-吡啶基及4-吡啶基，其視需要經選自以下之一個基團取代：C₁-C₄烷基、環丙基、環丙氧基、環丙基甲基、C₁-C₄烷氧基、CF₃、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、硫代烷基、鹵素及氰基。

在另一實施例中，X係3-吡啶基，其視需要經選自以下之一個基團取代：C₁-C₄烷基、環丙基、環丙氧基、環丙基甲基、C₁-C₄烷氧基、CF₃、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、硫代烷基、鹵素及氰基。

在另一實施例中，X係4-吡啶基，其視需要經選自以下之一個基團取代：C₁-C₄烷基、環丙基、環丙氧基、環丙基甲基、C₁-C₄烷氧基、CF₃、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、硫代烷基、鹵素及氰基。

在另一實施例中，X選自3-吡啶基及4-吡啶基。

在另一實施例中，X係3-吡啶基。

在另一實施例中，X係2-甲氧基-5-吡啶基。

在另一實施例中，X係4-吡啶基。

在另一實施例中，X係2-甲氧基-4-吡啶基。

在另一實施例中，X係雜二環系。

在另一實施例中，X係雜二環系，其中一個環為芳香族環。

在另一實施例中，X係雜二環系，其中兩個環皆為芳香族環。

在另一實施例中，X係恰好含有9個環原子之雜二環系。

在另一實施例中，X係恰好含有10個環原子之雜二環系。

在另一實施例中，X選自苯并[d]噁唑基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[d]異噁唑基、1H-苯并[d]咪唑基、苯并[d]噻唑基、苯并[c]異噻唑基、苯并[d]異噻唑基、苯并[c]異噁唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基及咪唑并[1,5-a]吡啶基。

在另一實施例中，X選自苯并[c][1,2,5]噁二唑基及苯并[c][1,2,5]噻二唑基。

在另一實施例中，X選自苯并[d]噁唑基、1H-苯并[d]咪唑基及苯并[d]噻唑基。

在另一實施例中，X係苯并[d]噁唑基。

在另一實施例中，X係1H-苯并[d]咪唑基。

在另一實施例中，X係苯并[d]噻唑基。

在另一實施例中，X係苯并[c][1,2,5]噁二唑基。

在另一實施例中，X係苯并[c][1,2,5]噻二唑基。

在另一實施例中，X係苯并[d]異噁唑基。

在另一實施例中，X係苯并[d]異噻唑基。

在另一實施例中，X係苯并[c]異噻唑基。

在另一實施例中，X係苯并[c]異噁唑基。

在另一實施例中，X係咪唑并[1,2-*a*]吡啶基。

在另一實施例中，X係咪唑并[1,5-*a*]吡啶基。

在另一實施例中，X係芳基。

在另一實施例中，X選自苯基及吡啶基。

在另一實施例中，X係苯基。

在另一實施例中，X係視需要經一或多個選自以下之取代基取代之苯基：F、Cl、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、OCHF₂、CH₂CF₃及OMe。

在另一實施例中，X係受阻苯基。

在另一實施例中，X選自3,4-雙取代苯基、3-取代苯基及4-取代苯基。

在另一實施例中，X選自3,4-雙取代苯基及4-取代苯基。

在另一實施例中，X係3-氯-4-甲氧基苯基。

在另一實施例中，X係3-氰基-4-甲氧基苯基。

在另一實施例中，X係3-氯-4-二氟甲氧基苯基。

在另一實施例中，X係3-氰基-4-二氟甲氧基苯基。

在另一實施例中，X係4-取代苯基。

在另一實施例中，X係4-硝基苯基。

在另一實施例中，X係4-甲氧基苯基。

在另一實施例中，X係4-氯苯基。

在另一實施例中，X係4-氰基苯基。

在另一實施例中，X係4-三氟乙基苯基。

在另一實施例中，X係4-三氟甲氧基苯基。

在另一實施例中，X係3-取代苯基。

在另一實施例中，X係3-硝基苯基。

在另一實施例中，X係3-三氟甲氧基苯基。

在另一實施例中，X係3-甲氧基苯基。

在另一實施例中，X係3-氯苯基。

在另一實施例中，X係3-氰基苯基。

在另一實施例中，X係3-三氟乙基苯基。

在另一實施例中，X係3-三氟甲氧基苯基。

在一實施例中，Y係-CH₂O-或-OCH₂-，其中最右側基團與Z取代基相連。

在另一實施例中，Y係-CH₂CH₂-，其中最右側基團與Z取代基相連。

在另一實施例中，Y係-CH₂O-，其中最右側基團與Z取代基相連。

在另一實施例中，Y係-OCH₂-，其中最右側基團與Z取代基相連。

在一實施例中，Z選自僅具有6個環原子之雜芳基及雜二環系。

在另一實施例中，Z係雜二環系。

在另一實施例中，Z係雜二環系，其中一個環為芳香族環。

在另一實施例中，Z係雜二環系，其中兩個環皆為芳香族環。

在另一實施例中，Z係恰好含有9個環原子之雜二環系。

在另一實施例中，Z係恰好含有10個環原子之雜二環系。

在另一實施例中，Z選自苯并咪唑基、喹啉基、四氫喹啉基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基、四氫異喹啉基、5-甲基吡啶-2-基、3,5-二甲基吡啶-2-基、6-氟喹啉基及異喹啉基，其皆可視需要經至多3個獨立選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、環烷基、環烷氧基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、鹵素、烷基磺醯基及氰基及硝基。

在另一實施例中，Z選自苯并咪唑基、喹啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基及異喹啉基，其皆可視需要經至多3個獨立選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、環烷基、環烷氧基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、鹵素、烷基磺醯基、氰基及硝基。

在另一實施例中，Z選自喹啉基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基、5-甲基吡啶-2-基、3,5-二甲基吡啶-2-基及6-氟喹啉-2-基，其皆可視需要經至多3個獨立選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、環烷基、環烷氧基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、鹵素、烷基磺醯基及氰基及硝基。

在另一實施例中，Z選自經至多3個獨立選自以下之取代基取代之喹啉基及異喹啉基：烷基、烷氧基、環烷基、環烷氧基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、鹵素、烷基磺醯基及氰基及硝基。

在另一實施例中，Z選自2-喹啉基及2-苯并咪唑基，其經至多3個獨立選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、環烷基、環烷氧基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、鹵素、烷基磺醯基及氰基及硝基。

在另一實施例中，Z係2-喹啉基，其經至多3個獨立選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、環烷基、環烷氧基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、鹵素、烷基磺醯基及氰基及硝基。

在另一實施例中，Z係6-氟喹啉-2-基，其經至多3個獨立選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、環烷基、環烷氧基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、鹵素、烷基磺醯基及氰基及硝基。

在另一實施例中，Z係3,5-二甲基吡啶-2-基，其經至多2個獨立選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、環烷基、環烷氧基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、鹵素、烷基磺醯基及氰基及硝基。

在另一實施例中，Z係5-甲基吡啶-2-基，其經至多3個獨立選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、環烷基、環烷氧基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、鹵素、烷基磺醯基及氰基及硝基。

在另一實施例中，Z選自2-喹啉基及2-苯并咪唑基。

在另一實施例中，Z選自2-喹啉基及5-甲基吡啶-2-基。

在另一實施例中，Z選自2-喹啉基及3,5-二甲基吡啶-2-基。

在另一實施例中，Z選自2-喹啉基及6-氟喹啉-2-基。

在另一實施例中，Z係2-喹啉基。

在另一實施例中，Z係由6個選自C及N之環原子組成之雜芳基，前提係環氮之總數小於或等於2；該環視需要經至多2個獨立選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、環烷基、環烷氧基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、鹵素、烷基磺醯基及氰基及硝基。

在另一實施例中，Z係由6個選自C及N之環原子組成之雜芳基，前提係環氮之總數小於或等於2。

在另一實施例中，Z係視需要經至多2個獨立選自以下之取代基取代之吡啶基：烷基、烷氧基、環烷基、環烷氧基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、鹵素、烷基磺醯基及氰基及硝基。

在另一實施例中，Z係視需要經至多2個獨立選自以下之取代基取代之2-吡啶基：烷基、烷氧基、環烷基、環烷氧基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、鹵素、烷基磺醯基、氰基及硝基。

在另一實施例中，任一Z係可能未經取代之取代基。

在一實施例中， R_{1a} 選自環烷基及烷基。

在另一實施例中， R_{1a} 係環烷基。

在另一實施例中， R_{1a} 係烷基。

在另一實施例中， R_{1a} 係全飽和 C_1 - C_4 烷基。

在一實施例中， R_{1b} 選自環烷基及烷基。

在另一實施例中， R_{1b} 係環烷基。

在另一實施例中， R_{1b} 係烷基。

在另一實施例中， R_{1b} 係全飽和 C_1 - C_4 烷基。

在一實施例中，各 R_2 獨立地選自環烷基、烷基或兩個 R_2 基團一起形成3-6員環烷基環。

在另一實施例中，各 R_2 獨立地選自環烷基、烷基及烷氧基烷基。

在另一實施例中，各 R_2 獨立地選自環烷基及烷基。

在另一實施例中，各 R_2 獨立地選自環烷基。

在另一實施例中，各 R_2 獨立地選自烷基。

在另一實施例中，各 R_2 獨立地選自全飽和 C_1 - C_4 烷基。

在另一實施例中，兩個 R_2 基團一起形成3-6員環烷基環。

在另一實施例中，兩個 R_2 基團一起形成三員環。

在一實施例中， R_3 及 R_4 獨立地選自 C_1 - C_4 烷基或 R_3 及 R_4 一起形成 C_3 - C_6 環烷基環。

在另一實施例中， R_3 及 R_4 獨立地選自 C_1 - C_4 烷基及環烷基。

在另一實施例中， R_3 及 R_4 獨立地選自 C_1 - C_4 烷基及 CF_3 。

在另一實施例中， R_3 及 R_4 一起形成 C_3 - C_6 環烷基環。

在另一實施例中， R_3 及 R_4 一起形成 C_3 環烷基環。

在另一實施例中， R_3 及 R_4 係 C_1 - C_4 烷基。

在另一實施例中， R_3 及 R_4 係甲基。

在一實施例中， R_5 選自環烷基烷基及烷氧基烷基。

在另一實施例中， R_5 係環烷基。

在另一實施例中， R_5 係烷基。

在另一實施例中， R_5 選自環烷基及烷基。

在一實施例中， n 為1。

在另一實施例中， n 為2。

在一實施例中， R_7 選自氫、烷基、環烷基、環烷基烷基及烷氧基烷基。

在另一實施例中， R_7 選自烷基、環烷基、環烷基烷基及烷氧基烷基。

在另一實施例中， R_7 選自氫、烷基、環烷基及環烷基烷基。

在另一實施例中， R_7 選自烷基、環烷基及環烷基烷基。

在另一實施例中， R_7 選自環烷基及環烷基烷基。

在另一實施例中， R_7 選自烷基及環烷基。

在另一實施例中， R_7 係烷基。

在另一實施例中， R_7 係環烷基。

在另一實施例中， R_7 係環烷基烷基。

在另一實施例中， R_7 係氫。

本發明化合物可含有不對稱中心且以不同對映異構體或非對映異構體或該等異構體之組合形式存在。式(I)、(II)及(III)之所有對映異構體、非對映異構體形式皆包括於本文中。

本發明中之化合物可呈醫藥上可接受之鹽形式。片語「醫藥上可接受」係指自包括無機與有機鹼以及無機與有機酸在內之醫藥上可接受之無毒鹼或酸製備之鹽。得自無機鹼之鹽包括鋰、鈉、鉀、鎂、鈣及鋅。得自有機鹼之鹽包括氨、一級、二級及三級胺、及胺基酸。得自無機酸之鹽包括硫酸、鹽酸、磷酸、氫溴酸。得自有機酸之鹽包

括C₁₋₆烷基羧酸、二羧酸及三羧酸，例如乙酸、丙酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸、酒石酸、己二酸及檸檬酸；及烷基磺酸，例如甲烷磺酸；及芳基磺酸，例如對甲苯磺酸及苯磺酸。

本發明中之化合物可呈溶劑合物形式。當式(I)或(II)或(III)化合物與溶劑間具有能量有利之交互作用時、當其以溶劑分子納入晶格中之方式結晶時、或當其與溶劑分子在固態或液態下形成錯合物時，該等化合物呈溶劑合物形式。形成溶劑合物之溶劑之實例係水(水合物)、MeOH、EtOH、iPrOH、及丙酮。

本發明中之化合物可以稱作多晶型物之不同晶體形式存在。多晶型性係物質以兩種或更多種晶相存在之能力，該等晶相在晶格中具有不同分子排列及/或構象。

本發明中之化合物可以同位素標記之式(I)或(II)或(III)化合物形式存在，其中一或多個原子經具有相同原子序數但原子質量與自然界中可觀察到之主要原子質量不同之原子替代。同位素之實例包括(但不限於)氫同位素(氕、氘)、碳同位素(¹¹C、¹³C、¹⁴C)及氮同位素(¹³N、¹⁵N)。舉例而言，以諸如氘(²H)等較重同位素取代可提供某些因較強代謝穩定性所致之治療優勢，該較強代謝穩定性可能較佳且可在哺乳動物或人類中導致較長體內半衰期或劑量降低。

表示為式(I)或(II)或(III)之化合物之前藥亦包括於本發明範圍內。式(I)或(II)或(III)化合物之自身具有極小至可忽略的藥理活性之特定衍生物在投與至哺乳動物或人類時可轉化為具有期望生物活性之式(I)或(II)或(III)化合物。

本發明中之化合物及其醫藥上可接受之鹽、前藥以及該等化合物之代謝產物亦可用於治療某些進食障礙、肥胖症、強迫性賭博、性功能障礙、發作性睡病、睡眠障礙、糖尿病、代謝症候群、神經變性病及CNS病症/病況，以及用於戒煙治療。

在一實施例中，藉由本發明化合物治療之CNS病症及病況可包括亨廷頓氏病、精神分裂症及感情分裂性精神病、妄想症、藥物誘導精神病、恐慌症及強迫症、創傷後應激障礙、年齡相關認知減退、注意缺陷/多動症、雙相情感障礙、妄想狂型人格障礙、精神分裂型人格障礙、酒精、安非他命(amphetamine)、苯環利定(phencyclidine)、鴉片致幻劑誘導之精神病或其他藥物誘導精神病、運動障礙或舞蹈病樣病況(包括多巴胺激動劑、多巴胺能治療誘導之運動障礙)、與帕金森病相關之精神病、與其他神經變性病症(包括阿茲海默氏病(Alzheimer's disease))相關之精神病症狀、肌張力障礙病況(例如原發性肌張力障礙、藥物誘導肌張力障礙、扭轉性肌張力障礙)、及遲發性運動障礙、情感障礙(包括嚴重抑鬱發作、中風後抑鬱症、輕度抑鬱障礙、經前焦慮障礙)、癡呆(包括但不限於多發性梗塞性癡呆、AIDS相關癡呆、及神經變性癡呆)。

在另一實施例中，本發明化合物可用於治療進食障礙、肥胖症、強迫性賭博、性功能障礙、發作性睡病、睡眠障礙，以及用於戒煙治療。

在另一實施例中，本發明化合物可用於治療肥胖症、精神分裂症、感情分裂性精神病、亨廷頓氏病、肌張力障礙病況及遲發性運動障礙。

在另一實施例中，本發明化合物可用於治療精神分裂症、感情分裂性精神病、亨廷頓氏病及肥胖症。

在另一實施例中，本發明化合物可用於治療精神分裂症及感情分裂性精神病。

在另一實施例中，本發明化合物可用於治療亨廷頓氏病。

在另一實施例中，本發明化合物可用於治療肥胖症及代謝症候群。

本發明化合物亦可結合習用抗精神病藥物(包括但不限於氯氮平、奧氮平、利哌立酮、齊拉西酮(Ziprasidone)、氟哌啶醇、阿立哌唑(Aripiprazole)、舍吲哚(Sertindole)及喹硫平(Quetiapine))用於哺乳動物及人類中。式(I)或(II)或(III)化合物與治療劑量不足之上述習用抗精神病藥物之組合可提供某些治療優勢，包括改良副作用特徵及降低劑量需要。

【實施方式】

定義

烷基意欲表示線性或具支鏈飽和或不飽和脂肪族 C_1 - C_8 烴，其可視需要經至多3個氟原子取代。呈雙或三碳-碳鍵形式之不飽和可位於內部或末端，且在雙鍵情況下涵蓋順式及反式異構體。烷基之實例包括(但不限於)甲基、三氟甲基、乙基、三氟乙基、異丁基、新戊基、順式-及反式-2-丁烯基、異丁烯基、炔丙基。 C_1 - C_4 烷基係限制為總共具有至多4個碳原子之烷基亞類。

在揭示環或鏈中原子數之大小範圍的各種情況下，揭示所有亞類。因此， C_x - C_y 包括所有亞類，例如 C_1 - C_4 包括 C_1 - C_2 、 C_2 - C_4 、 C_1 - C_3 等。

醯基係烷基-C(O)-基團，其中烷基如上文所定義。醯基之實例包括乙醯基及丙醯基。

烷氧基係烷基-O-基團，其中烷基如上文所定義。 C_1 - C_4 烷氧基係烷基-O-亞類，其中烷基亞類限制為總共具有至多4個碳原子。烷氧基之實例包括甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、三氟乙氧基、及丙氧基。

烷氧基烷基係烷基-O- $(C_1$ - C_4 烷基)-基團，其中烷基如上文所定義。烷氧基烷基之實例包括甲氧基甲基及乙氧基甲基。

烷氧基烷氧基係烷氧基-烷基-O-基團，其中烷氧基及烷基如上文

所定義。烷氧基烷氧基之實例包括甲氧基甲氧基($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}-$)及甲氧基乙氧基($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$)基團。

烷硫基係烷基-S-基團，其中烷基如上文所定義。

烷基磺醯基係烷基- SO_2- ，其中烷基如上文所定義。

烷基胺基係烷基-NH-，其中烷基如上文所定義。

二烷基胺基係(烷基) $_2$ -N-，其中烷基如上文所定義。

醯胺基係 $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ 。

烷基醯胺基係烷基-NHC(O)-，其中烷基如上文所定義。

二烷基醯胺基係(烷基) $_2$ -NC(O)-，其中烷基如上文所定義。

芳香族基團係雜芳基或芳基，其中雜芳基及芳基如下文所定義。

芳基係苯基或萘基。芳基可視需要且獨立地經至多三個選自以下之基團取代：鹵素、 CF_3 、CN、 NO_2 、OH、烷基、環烷基、環烷基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、烷氧基烷氧基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜環烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_a)$ 、 $-\text{SR}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}_a$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}_b)$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}_b)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{COR}_a$ ，其中 R_a 及 R_b 獨立地選自烷基、烷氧基烷基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、及雜環烷基烷基，其各自視需要且獨立地經至多三個僅選自以下之基團取代：鹵素、Me、Et、 ^iPr 、 ^tBu 、未經取代環丙基、未經取代環丁基、CN、 NO_2 、 NH_2 、 CF_3 、NHMe、NMe $_2$ 、OMe、OCF $_3$ ，其各自經由碳-碳或碳-氮或碳-氧單鍵連接；或 R_a 及 R_b 與其所連接之原子一起形成5-6員環。

芳基烷基係芳基-烷基-基團，其中芳基及烷基如上文所定義。

芳氧基係芳基-O-基團，其中芳基如上文所定義。

芳基烷氧基係芳基-(C₁-C₄烷基)-O-基團，其中芳基如上文所定義。

羧基係CO₂H或CO₂R_c基團，其中R_c獨立地選自烷基、C₁-C₄烷基、環烷基、芳基烷基、環烷基烷基、CF₃、及烷氧基烷基，其中烷基如上文所定義。

環烷基係C₃-C₇環狀非芳香族烴，其可含有單一雙鍵且視需要獨立地經至多三個選自以下之基團取代：烷基、烷氧基、羥基及側氧基。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環戊烯基及環己醯基。

環烷氧基係環烷基-O-基團，其中環烷基如上文所定義。實例包括環丙氧基、環丁氧基及環戊氧基。C₃-C₆環烷氧基係環烷基-O-亞類，其中環烷基含有3-6個碳原子。

環烷基烷基係環烷基-(C₁-C₄烷基)-基團。實例包括環丙基甲基、環丙基乙基、環己基甲基及環己基乙基。

環烷基烷氧基係環烷基-(C₁-C₄烷基)-O-基團，其中環烷基及烷基如上文所定義。環烷基烷氧基之實例包括環丙基甲氧基、環戊基甲氧基及環己基甲氧基。

鹵素係F、Cl、Br或I。

雜芳基係四唑、1,2,3,4-噁三唑、1,2,3,5-噁三唑、單環或二環芳香族環系、或一個芳香族環具有5至10個獨立選自C、N、O及S之環原子之雜二環系，前提係在任一單環中非C環原子不超過3個。雜芳基之實例包括(但不限於)噻吩基、呋喃基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、吡唑基、咪唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、喹啉基、四

氫喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、吲唑基、苯并噻二唑基、苯并噁二唑基及苯并咪唑基。雜芳基可視需要且獨立地經至多3個獨立選自以下之取代基取代：鹵素、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 OH 、烷基、環烷基、環烷基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、烷氧基烷氧基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜環烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_a)$ 、 $-\text{SR}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}_a$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}_b)$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}_b)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{COR}_a$ ，其中 R_a 及 R_b 獨立地選自烷基、烷氧基烷基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、及雜環烷基烷基，其各自視需要且獨立地經至多三個僅選自以下之基團取代：鹵素、 Me 、 Et 、 ^iPr 、 ^tBu 、未經取代環丙基、未經取代環丁基、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 CF_3 、 NHMe 、 NMe_2 、 OMe 、 OCF_3 ，其各自經由碳-碳或碳-氮或碳-氧單鍵連接；或 R_a 及 R_b 與其所連接之原子一起形成5-6員環。

雜芳基烷基係雜芳基-(C_1 - C_4 烷基)-基團，其中雜芳基及烷基如上文所定義。雜芳基烷基之實例包括4-吡啶基甲基及4-吡啶基乙基。

雜芳氧基係雜芳基-O基團，其中雜芳基如上文所定義。

雜芳基烷氧基係雜芳基-(C_1 - C_4 烷基)-O-基團，其中雜芳基及烷氧基如上文所定義。雜芳基烷基之實例包括4-吡啶基甲氧基及4-吡啶基乙氧基。

雜二環系係具有8-10個獨立選自C、N、O及S之原子之環系，前提係在任一單環中非碳環原子不超過3個且前提係至少一個環為芳香族環；該二環可視需要且獨立地經至多3個獨立選自以下之取代基取

代：烷基、烷氧基、環烷基、C₃-C₆環烷氧基、環烷基烷基、鹵素、硝基、烷基磺醯基及氰基。8-10員雜二環系之實例包括(但不限於)1,5-萘啶基、1,2,3,4-四氫-1,5-萘啶基、1,6-萘啶基、1,2,3,4-四氫-1,6-萘啶基、1,7-萘啶基、1,2,3,4-四氫-1,7-萘啶基、1,8-萘啶基、1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶基、2,6-萘啶基、2,7-萘啶基、吡啶基、異喹啶基、四氫異喹啶基、吡嗪基、喹啶基、1,2,3,4-四氫喹啶基、喹啶基、四氫喹啶基、喹噁啶基、四氫喹噁啶基、苯并[d][1,2,3]三嗪基、苯并[e][1,2,4]三嗪基、吡啶并[2,3-*b*]吡嗪基、吡啶并[2,3-*c*]噻嗪基、吡啶并[2,3-*d*]嘧啶基、吡啶并[3,2-*b*]吡嗪基、吡啶并[3,2-*c*]噻嗪基、吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基、吡啶并[3,4-*b*]吡嗪基、吡啶并[3,4-*c*]噻嗪基、吡啶并[3,4-*d*]嘧啶基、吡啶并[4,3-*b*]吡嗪基、吡啶并[4,3-*c*]噻嗪基、吡啶并[4,3-*d*]嘧啶基、喹啶基、1H-苯并[d][1,2,3]三嗪基、1H-苯并[d]咪唑基、1H-吡啶基、1H-吡嗪基、2H-苯并[d][1,2,3]三嗪基、2H-吡啶并[3,4-*b*]吡啶基、2H-吡啶并[4,3-*b*]吡啶基、[1,2,3]三嗪并[1,5-*a*]吡啶基、[1,2,4]三嗪并[1,5-*a*]吡啶基、[1,2,4]三嗪并[4,3-*a*]吡啶基、苯并[*b*]噻吩基、苯并[*c*][1,2,5]噁二嗪基、苯并[*c*][1,2,5]噻二嗪基、苯并[*d*]異噻唑基、苯并[*d*]異噁唑基、苯并[*d*]噁唑基、苯并[*d*]噻唑基、苯并呋喃基、咪唑并[1,2-*a*]吡嗪基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶基、咪唑并[1,2-*a*]嘧啶基、咪唑并[1,2-*b*]噻嗪基、咪唑并[1,2-*c*]嘧啶基、咪唑并[1,5-*a*]吡嗪基、咪唑并[1,5-*a*]吡啶基、咪唑并[1,5-*a*]嘧啶基、咪唑并[1,5-*b*]噻嗪基、咪唑并[1,5-*c*]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[1,5-*a*]吡嗪基、吡啶并[1,5-*a*]吡啶基、吡啶并[1,5-*a*]嘧啶基、吡啶并[1,5-*b*]噻嗪基、吡啶并[1,5-*c*]嘧啶基、吡咯并[1,2-*a*]吡嗪基、吡咯并[1,2-*a*]嘧啶基、吡咯并[1,2-*b*]噻嗪基、吡咯并[1,2-*c*]嘧啶基、1H-咪唑并[4,5-*b*]吡啶基、1H-咪唑并[4,5-*c*]吡啶基、1H-吡啶并[3,4-*b*]吡啶基、1H-吡啶并[3,4-*c*]吡啶基、1H-吡啶并[4,3-*b*]吡啶基、1H-吡啶并[4,3-*c*]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶

基、1H-吡咯并[2,3-*c*]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-*b*]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-*c*]吡啶基、2H-吡嗪基、3H-咪唑并[4,5-*b*]吡啶基、3H-咪唑并[4,5-*c*]吡啶基、苯并[*c*]異噻唑基、苯并[*c*]異噁唑基、呋喃并[2,3-*b*]吡啶基、呋喃并[2,3-*c*]吡啶基、呋喃并[3,2-*b*]吡啶基、呋喃并[3,2-*c*]吡啶基、異噻唑并[4,5-*b*]吡啶基、異噻唑并[4,5-*c*]吡啶基、異噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、異噻唑并[5,4-*c*]吡啶基、異噁唑并[4,5-*b*]吡啶基、異噁唑并[4,5-*c*]吡啶基、異噁唑并[5,4-*b*]吡啶基、異噁唑并[5,4-*c*]吡啶基、噁唑并[4,5-*b*]吡啶基、噁唑并[4,5-*c*]吡啶基、噁唑并[5,4-*b*]吡啶基、噁唑并[5,4-*c*]吡啶基、噻唑并[4,5-*b*]吡啶基、噻唑并[4,5-*c*]吡啶基、噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、噻唑并[5,4-*c*]吡啶基、噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、噻吩并[2,3-*c*]吡啶基、噻吩并[3,2-*b*]吡啶基及噻吩并[3,2-*c*]吡啶基。

雜環烷基係包含5-10個選自C、N、O及S之環原子之非芳香族單環或二環飽和或部分不飽和環系，前提係在任一單環中非C環原子不超過2個。在雜環烷基含有一個氮原子之情況下，氮可經以下基團取代：烷基、醯基、-C(O)O-烷基、-C(O)NH(烷基)或-C(O)N(烷基)₂基團。雜環烷基可視需要且獨立地經羥基、烷基及烷氧基取代且可含有至多兩個側氧基。雜環烷基可經由碳或氮環原子連接至分子之其餘部分。雜環烷基之實例包括四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫-2H-吡喃、四氫-2H-噻喃基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、琥珀醯亞胺基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、N-甲基六氫吡嗪基、嗎啉基、嗎啉-3-酮、硫嗎啉基、硫嗎啉-3-酮、2,5-二氮雜二環[2.2.2]辛基、2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚基、八氫-1H-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪、3-硫雜-6-氮雜二環[3.1.1]庚烷及3-氧雜-6-氮雜二環[3.1.1]庚基。

雜環烷基烷基係雜環烷基-(C₁-C₄烷基)-基團，其中雜環烷基如上文所定義。

雜環烷氧基係雜環烷基-O-基團，其中雜環烷基如上文所定義。

雜環烷基烷氧基係雜環烷基-(C₁-C₄烷基)-O-基團，其中雜環烷基如上文所定義。

側氧基係-C(O)-基團。

苯基係可視需要獨立地經至多三個選自以下之基團取代之苯環：鹵素、CF₃、CN、NO₂、OH、烷基、環烷基、環烷基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、烷氧基烷氧基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜環烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、-OCH₂CH₂OCH₃、-OC(O)R_a、-OC(O)OR_a、-OC(O)NHR_a、-OC(O)N(R_a)、-SR_a、-S(O)R_a、-NH₂、-NHR_a、-N(R_a)(R_b)、-NHC(O)R_a、-N(R_a)C(O)R_b、-NHC(O)OR_a、-N(R_a)C(O)OR_b、-N(R_a)C(O)NH(R_b)、-N(R_a)C(O)NH(R_b)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHR_a、-C(O)N(R_a)(R_b)、-CO₂H、-CO₂R_a、-COR_a，其中R_a及R_b獨立地選自烷基、烷氧基烷基、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂OMe、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、及雜環烷基烷基，其各自視需要且獨立地經至多三個僅選自以下之基團取代：鹵素、Me、Et、ⁱPr、^tBu、未經取代環丙基、未經取代環丁基、CN、NO₂、NH₂、CF₃、NHMe、NMe₂、OMe、OCF₃，其各自經由碳-碳或碳-氮或碳-氧單鍵連接；或R_a及R_b與其所連接之原子一起形成5-6員環。

受阻苯基係可視需要獨立地經至多三個選自以下之基團取代之苯環：鹵素、CF₃、CN、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、烷氧基烷氧基、雜環烷基、雜環烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、-OCH₂CH₂OCH₃、-OC(O)R_a、-OC(O)OR_a、-OC(O)N(R_a)、-N(R_a)(R_b)、-NHC(O)R_a、-N(R_a)C(O)R_b、-NHC(O)OR_a、-N(R_a)C(O)OR_b、-C(O)N(R_a)(R_b)、-COR_a，其中R_a及R_b獨立地選自烷基、烷氧基烷基、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂OMe、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜

芳基烷基、雜環烷基、及雜環烷基烷基，其各自視需要且獨立地經至多三個僅選自以下之基團取代：鹵素、Me、Et、ⁱPr、^tBu、未經取代環丙基、未經取代環丁基、CN、NO₂、NH₂、CF₃、NHMe、NMe₂、OMe、OCF₃，其各自經由碳-碳或碳-氮或碳-氧單鍵連接；或R_a及R_b與其所連接之原子一起形成5-6員環。

以下實例及製備中所用之縮寫包括：

Ac	醯基(Me-C(O)-)
AcN	乙腈
BINAP	2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘基
Bn	苄基
Celite®	矽藻土
DBU	1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯
DCC	N,N', 二環己基碳二亞胺
DCM	二氯甲烷
DIEA	二-異丙基乙基胺
DIPEA	二-異丙基乙基胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DMF	二甲基甲醯胺
DMP	戴斯-馬丁過碘烷(Dess Martin Periodinane)
DMSO	二甲亞砜
Dppf	1,4-雙(二苯基膦基)二茂鐵
EDC	1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
Et ₃ N	三乙胺
g	克
h	小時
hr	小時

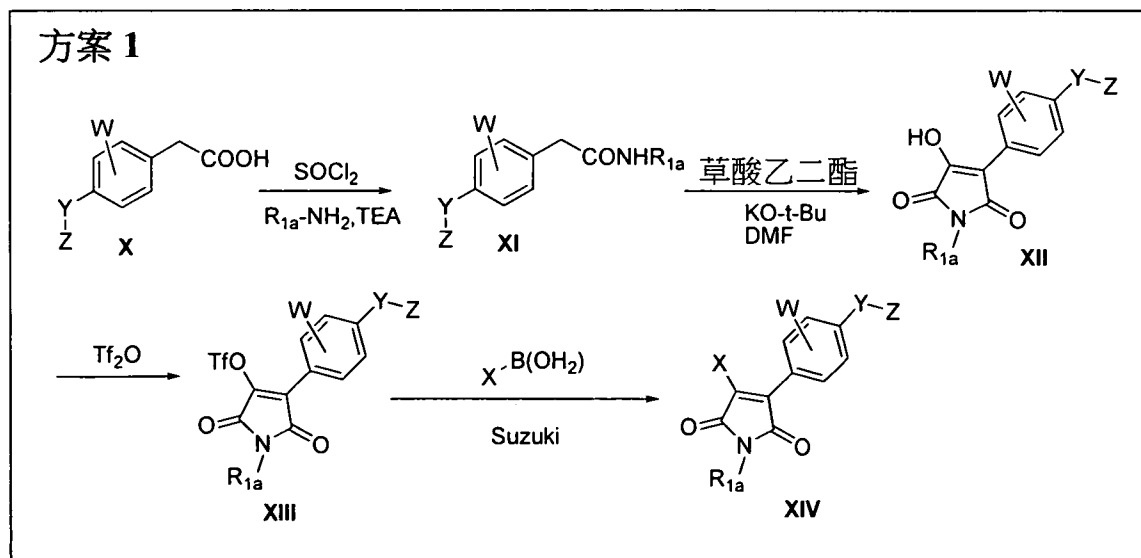
HATU	六氟磷酸2-(7-氮雜-1 <i>H</i> -苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基錄
HMDS	六甲基二矽基胺基化物
HOBt	1-羥基苯并三唑
HPLC	高壓液相層析
HRMS	高解析度質譜法
i.v.	靜脈內
KHMDS	六甲基二矽基胺基鉀
LDA	二異丙基醯胺鋰
m	多重
m-	間位
MEM	甲氧基乙氧基甲基
MeOH	甲基醇或甲醇
min	分鐘
mmol	毫莫耳
mmole	毫莫耳
Ms	甲磺酸鹽
MS	質譜法
MW	分子量
NBS	N-溴琥珀醯胺
NIS	N-碘琥珀醯胺
NMR	核磁共振
NMM	N-甲基嗎啉
NMP	<i>N</i> -甲基-2-吡咯啉酮
o	鄰位
o/n	過夜

p	對位
PCC	氯鉻酸吡啶鎘
PEPPSI	1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑亞基)(3-氯吡啶基)二氯化鈹(II)
PhNTf ₂	1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺醯基)甲烷磺醯胺
POPd	二氫二氯雙(二-第三丁基膦基-kp)鈹酸鹽(2-)
p.s.i.	磅/平方英吋
PPA	聚磷酸
PPAA	1-丙烷膦酸環酞
PTSA	對甲苯磺酸
PyBOP®	六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶并鎘
RT(或rt)	室溫(約20-25℃)
s	單重
sat.	飽和
t	三重
TBAF	四-丁基氟化銨
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析法
TMS	三甲基甲矽烷基
Tf	三氟甲磺酸鹽
Tof-MS	飛行時間質譜
Ts	甲苯磺酸鹽
v/v	體積/體積
wt/v	重量/體積

熟習有機合成領域技術者可使用既定有機合成程序藉由多步驟有機合成途徑自市售起始材料來製備式I之1,2-雙取代雜環化合物。非市售苯基乙酸可經由熟習有機合成領域技術者已知之方法自市售起始材料來製備。該等方法包括自相應芳基酸經由Wolff重排使用重氮甲烷來合成。

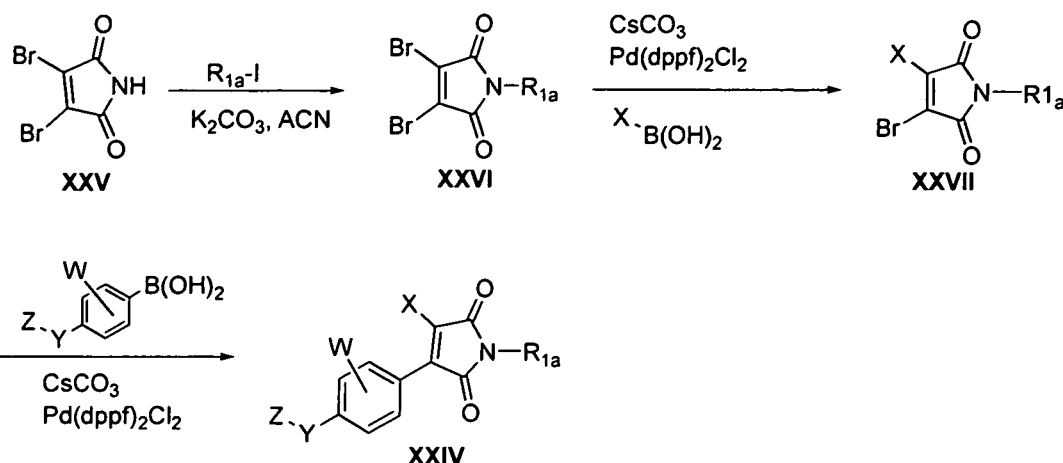
HET為A3、A5、A7、A8、A9、A14、A15、A16、A18、A19、A24、A29、A30、A31、A35及A39之本發明化合物可以一般方式如下文方案1-18中所繪示來製備。HET為A1、A2、A4、A6、A10、A11、A12、A13、A17、A20、A21、A22、A23、A25、A26、A32、A33、A34、A36、A37、A38、A40、A41及A42之本發明化合物可藉由熟習有機合成領域技術者已知之方法來製備。

式(I)、(II)或(III)之本發明化合物(其中如先前所述X=苯基、受阻苯基、芳基、雜芳基或雜二環且由此具有通式XIV)可以一般方式如方案1中所繪示來製備。



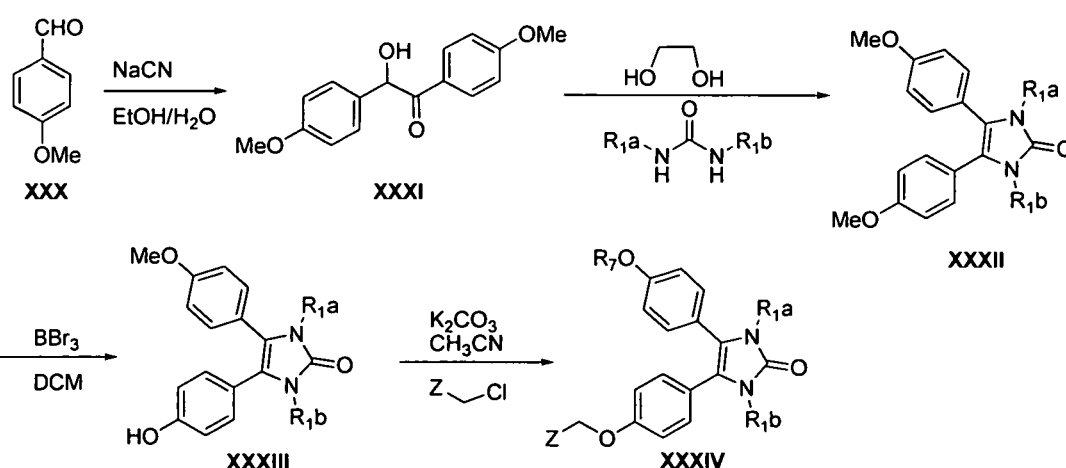
式(I)、(II)或(III)之本發明化合物(其中如先前所述X=雜環烷基且由此具有通式XXIV)可以一般方式如方案2中所繪示來製備。

方案 2



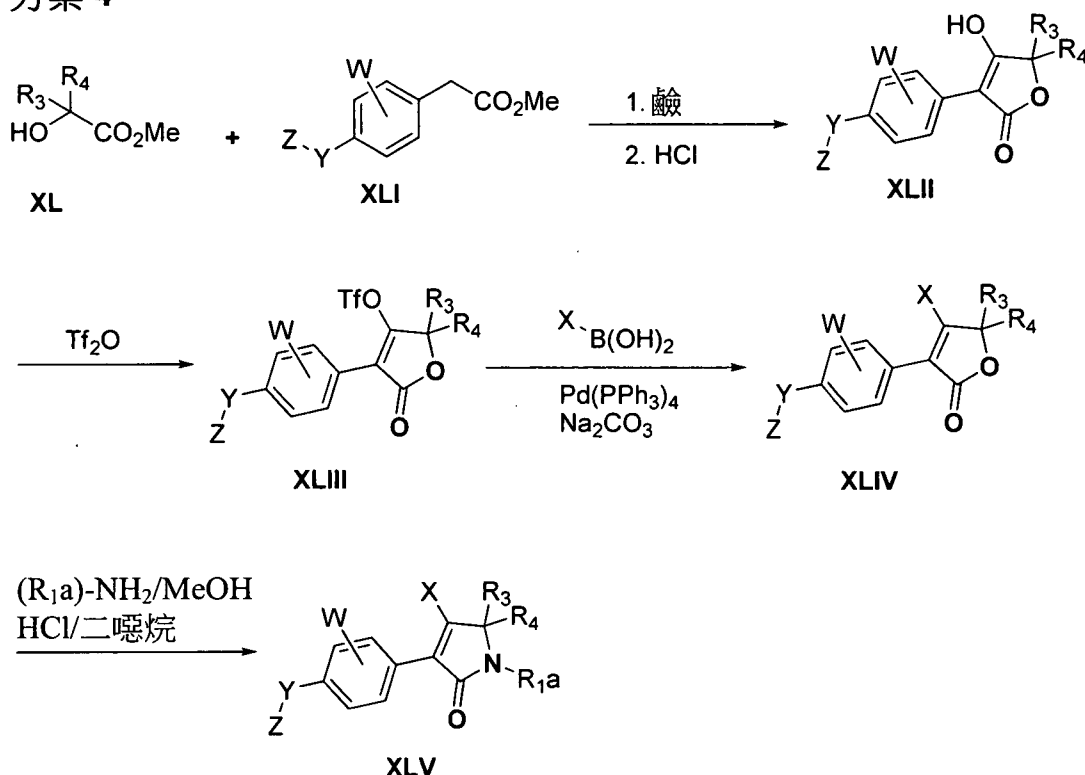
式(I)之本發明化合物(其中如先前所述X=苯基或受阻苯基且由此具有通式XXXIV)可以一般方式如方案3中所繪示來製備：

方案 3



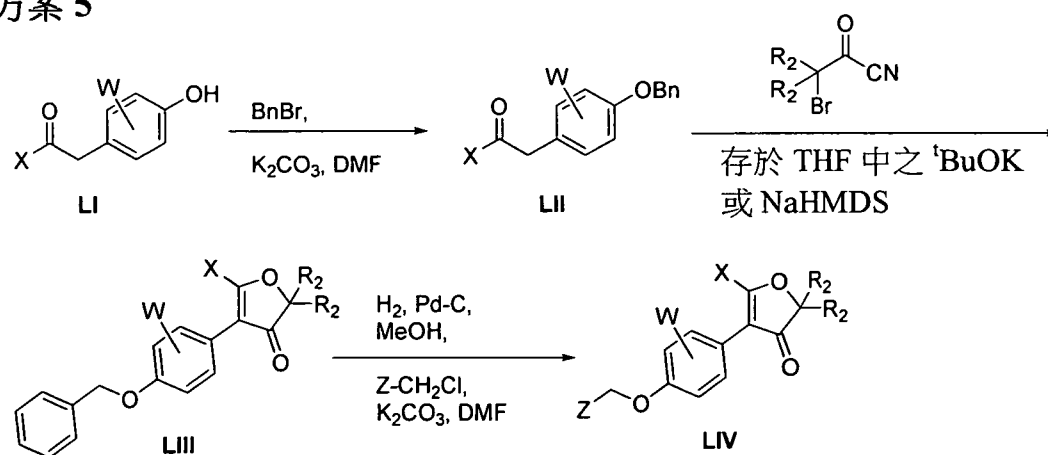
式(I)、(II)或(III)之本發明化合物(其中如先前所述X=苯基、受阻苯基或雜芳基且由此具有通式XLIV及XLV)可以一般方式如方案4中所繪示來製備：

方案 4



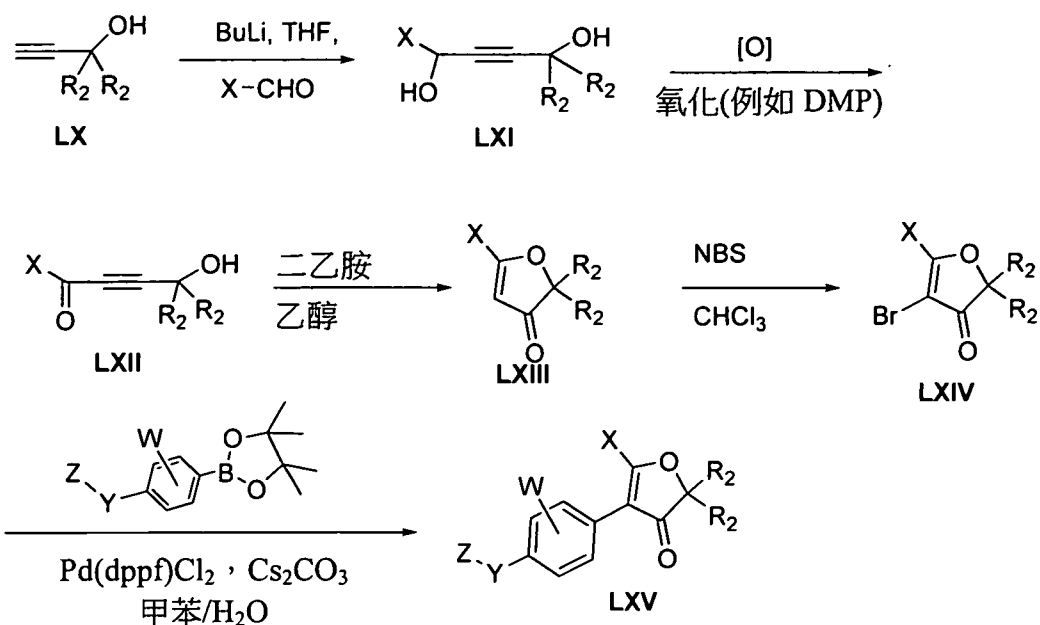
式(I)、(II)或(III)之本發明化合物(其中如先前所述X=苯基、受阻苯基、芳基或雜芳基且由此具有通式LIV)可以一般方式如方案5中所繪示來製備：

方案 5



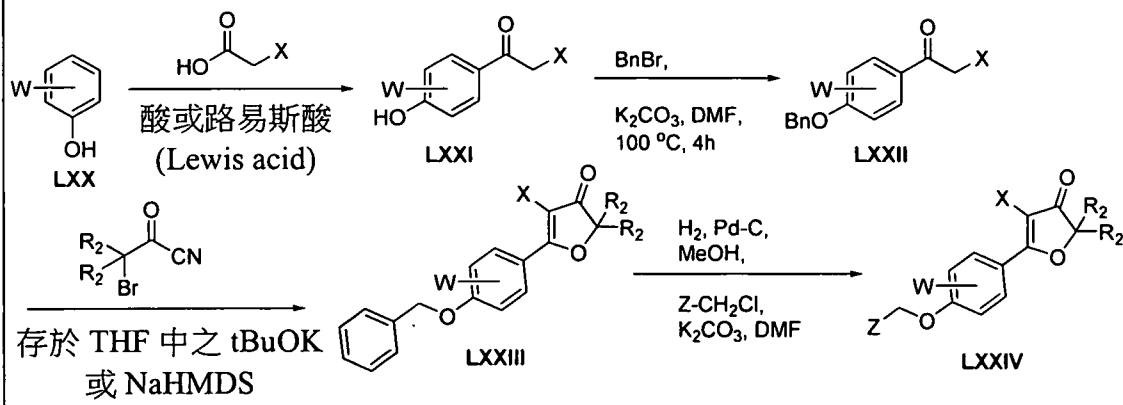
式I之本發明化合物(其中如先前所述X=苯基、受阻苯基、芳基、雜芳基、雜環烷基或雜二環且由此具有通式LXV)可以一般方式如方案6中所繪示來製備：

方案 6



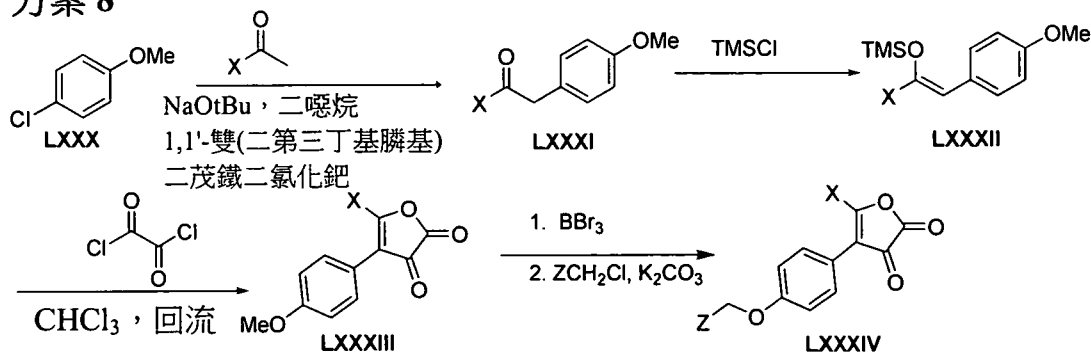
式(I)、(II)及(III)之本發明化合物(其中如先前所述X=苯基或雜芳基且由此具有通式LXXIV)可以一般方式如方案7中所繪示來製備：

方案 7



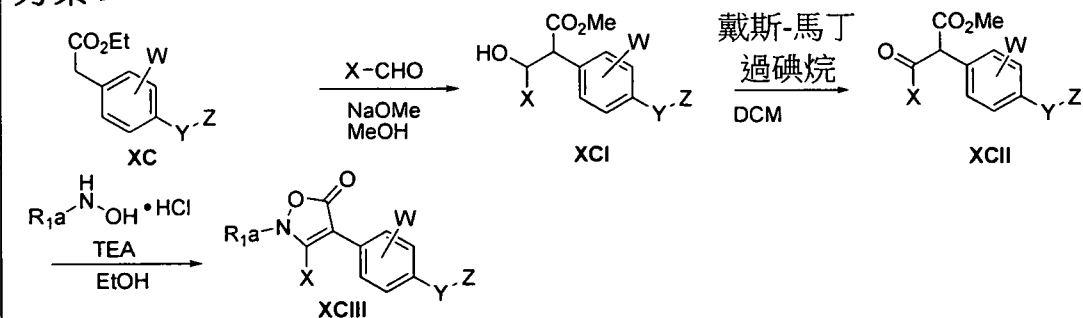
式(I)、(II)及(III)之本發明化合物(其中如先前所述X=芳基、苯基或雜芳基且由此具有通式LXXXIV)可以一般方式如方案8中所繪示來製備：

方案 8



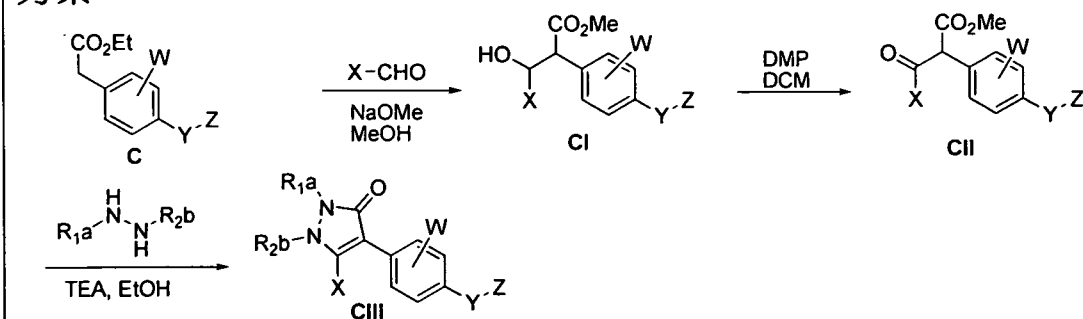
式(I)、(II)或(III)之本發明化合物(其中如先前所述X=芳基、雜芳基或雜環烷基且由此具有通式XCIII)可以一般方式如方案9中所繪示來製備：

方案 9



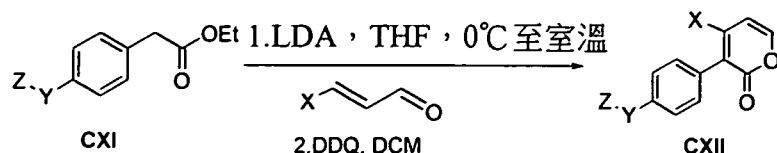
式(I)、(II)或(III)之本發明化合物(其中如先前所述X=苯基、雜芳基或雜環烷基且由此具有通式CIII)可以一般方式如方案10中所繪示來製備：

方案 10



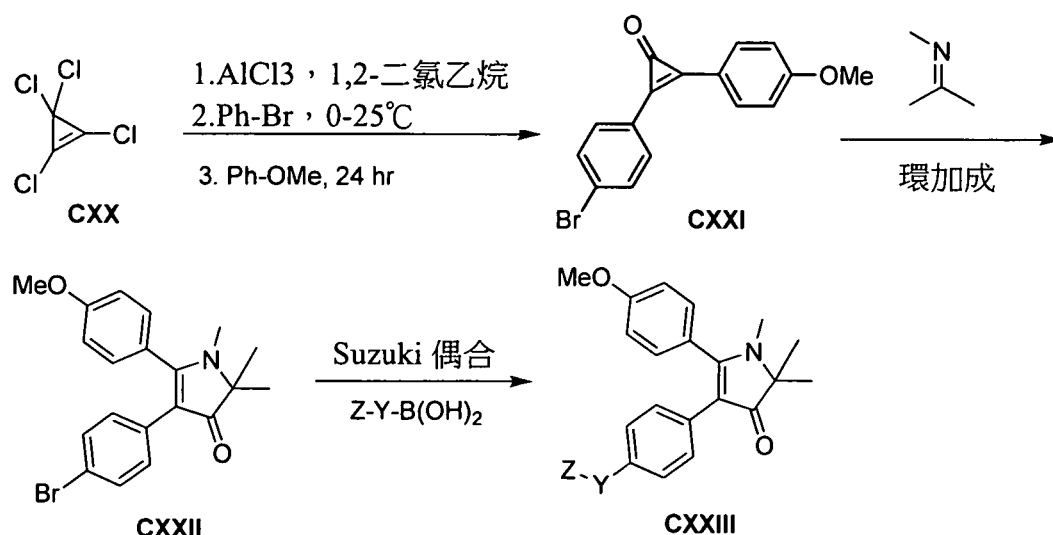
式(I)、(II)或(III)之本發明化合物(其中如先前所述X=苯基或雜芳基且由此具有通式CXII)可以一般方式如方案11中所繪示來製備：

方案 11



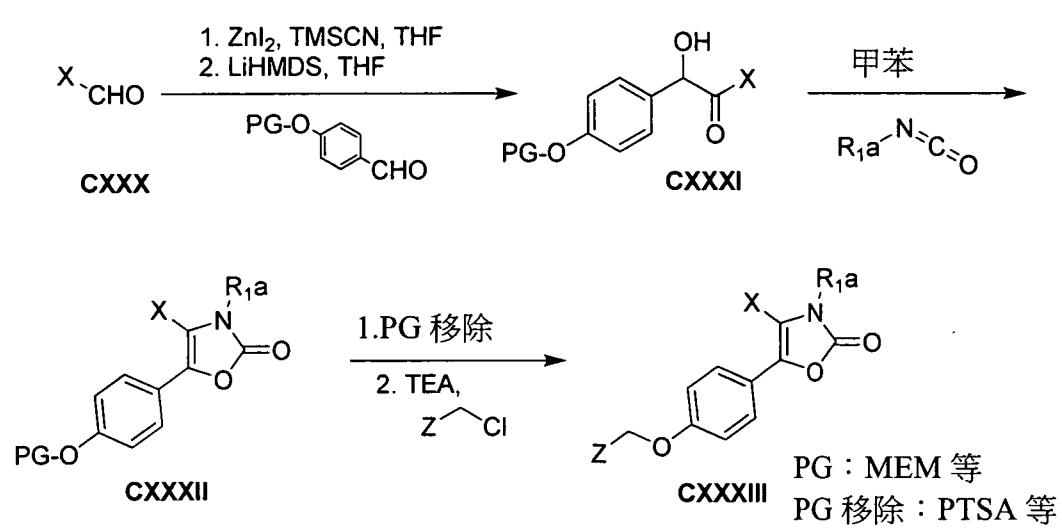
式(I)之本發明化合物(其中如先前所述X=芳基或苯基且由此具有通式CXXIII)可以一般方式如方案12中所繪示來製備。可藉由將OMe基團經由有機化學領域中之標準方法進一步修飾為其他官能團來合成式CXXIII之其他化合物。

方案 12



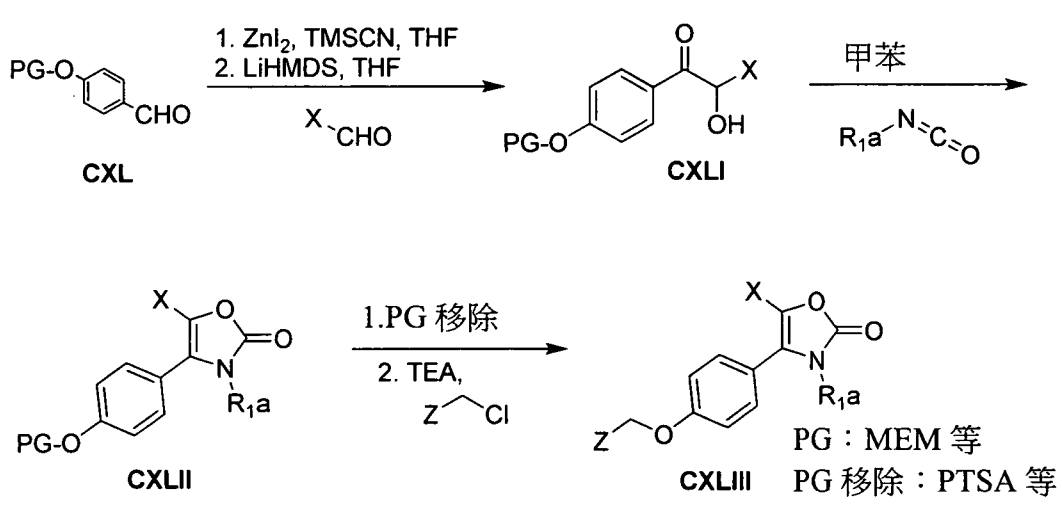
式(I)之本發明化合物(其中如先前所述X=芳基或雜芳基且由此具有通式CXXXIII)可以一般方式如方案13中所繪示來製備。

方案 13



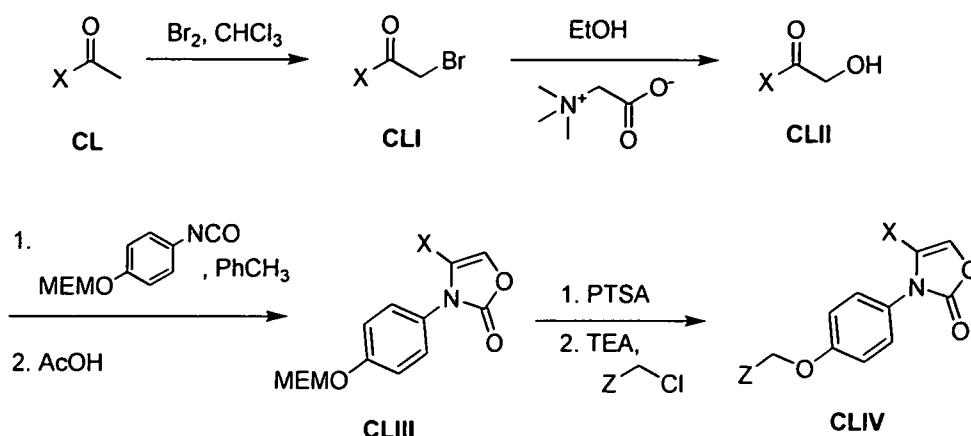
式(I)之本發明化合物(其中如先前所述X=芳基或雜芳基且由此具有通式CXLIII)可以一般方式如方案14中所繪示來製備。

方案 14



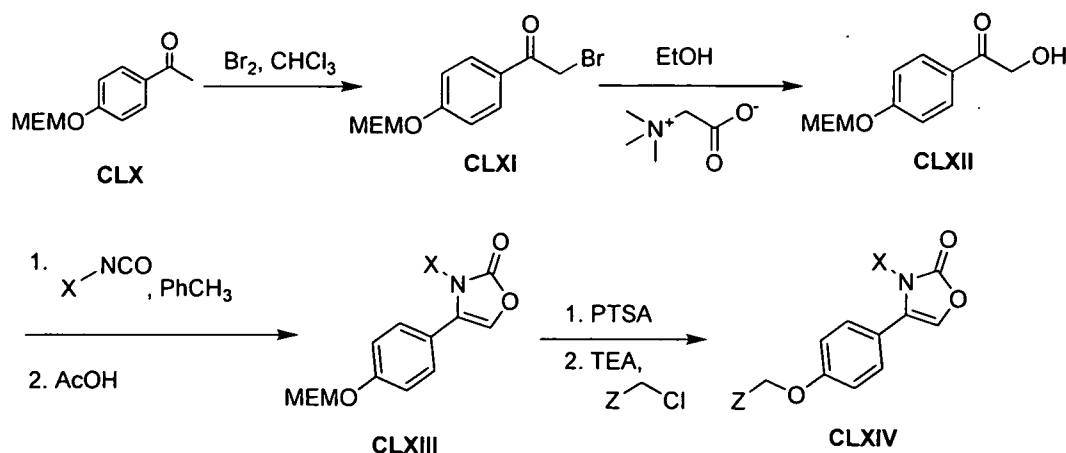
式(I)之本發明化合物(其中如先前所述X=芳基或雜芳基且由此具有通式CLIV)可以一般方式如方案15中所繪示來製備。

方案 15



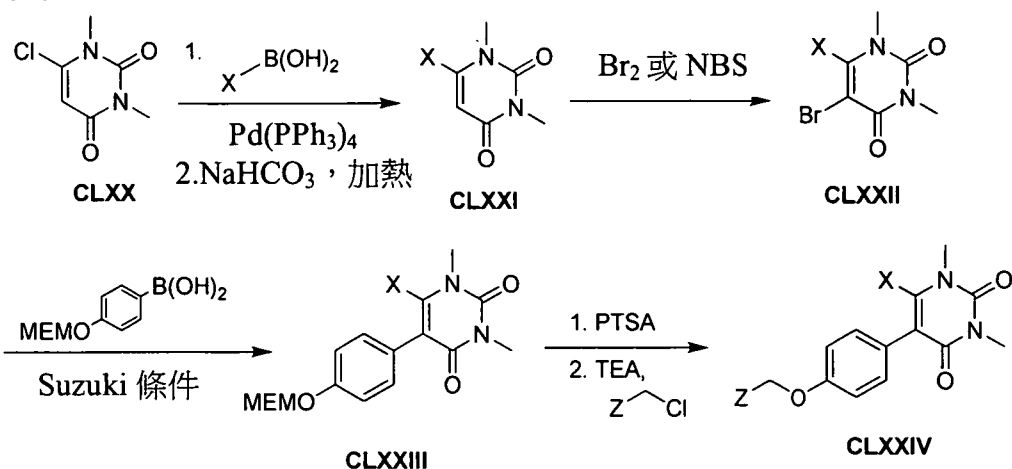
式(I)之本發明化合物(其中如先前所述X=芳基或雜芳基且R₇係氫且由此具有通式CLXIV)可以一般方式如方案16中所繪示來製備。

方案 16



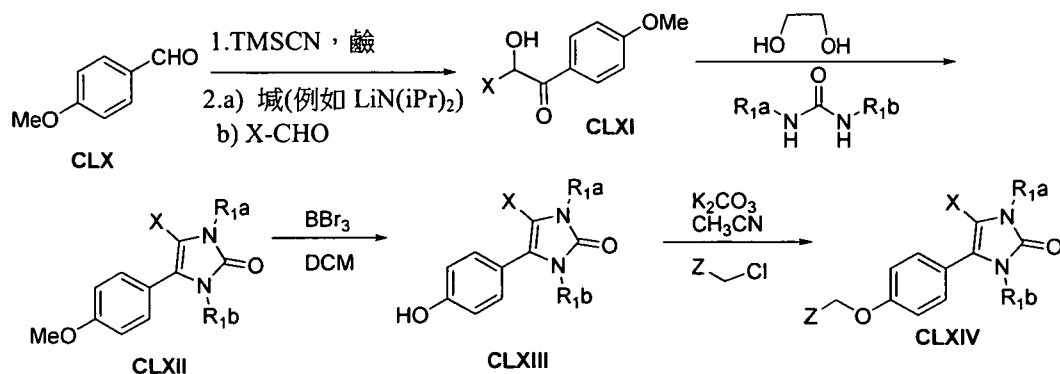
式(I)之本發明化合物(其中如先前所述X=芳基或雜芳基且由此具有通式CLXXIV)可以一般方式如方案17中所繪示來製備。

方案 17



式(I)之本發明化合物(其中如先前所述X=苯基或受阻苯基且由此具有通式XXXIV)可以一般方式如方案18中所繪示來製備：

方案 18

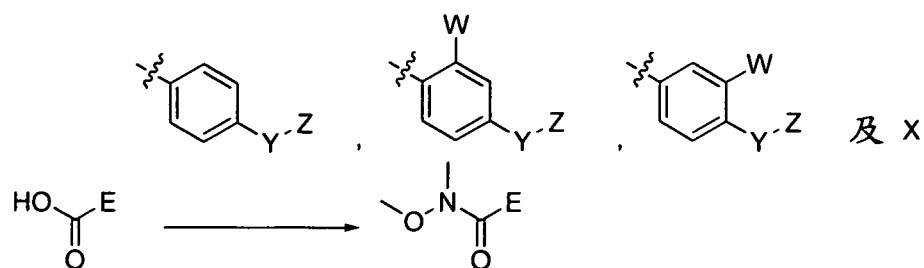


在上述過程中未涉及之反應性基團可在反應期間用標準保護基團加以保護並藉由熟習此項技術者已知之標準程序(T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 第三版, Wiley-Interscience)來去除保護基團。當前較佳保護基團包括用於羥基部分之甲基、苄基、MEM、乙酸根基及四氫吡喃基；及用於胺基部分之BOC、Cbz、三氟乙醯胺及苄基；用於羧酸部分之甲基、乙基、第三丁基及苄基酯。

實驗程序

自對應羧酸合成N-甲氧基-N-甲基甲醯胺為熟習此項技術者已

知。代表性程序闡述如下，其中選自



在RT及氮氣氛下向羧酸(1 eq, 3 mmol)存於DCM(50 mL)中之經攪拌溶液中添加HATU(1.5 eq, 4.5 mmol)、N-甲氧基甲胺(1.5 eq, 4.5 mmol)及TEA(3 eq, 9 mmol)。然後在RT下將反應混合物攪拌3 h。用水稀釋反應混合物且用DCM(3×50 mL)萃取水性層。用水(50 mL)、鹽水(20 mL)洗滌經合併有機萃取物，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在低壓下蒸發以提供相應N-甲氧基-N-甲基甲醯胺。

HPLC條件

條件-A：

管柱：Hypersil BDS C8 250×4.6 mm, 5 μm (SHCL06E001)

流動相：AcN(A)：存於水中之0.1% TFA(B).

流速：1.5 ml/min(梯度)

條件-B：

管柱：Zobrax SB-C18 250×4.6 mm, 5 μm

流動相：AcN(A)：存於水中之0.1% TFA(B).

流速：1.5 ml/min(梯度)

條件-C：

管柱：Targa C-18 250×4.6 mm, 5 μm

流動相：AcN(A)：存於水中之0.1% TFA(B).

流速：1.5 ml/min(梯度)

條件-D：

管柱：Targa C18 250×4.6 mm, 5 μm (SHCL-12)

流動相：AcN(A)：存於水中之5 M乙酸銨(B).

流速：1.0 ml/min(梯度)

條件-E：

管柱：Higgins-C18 250×4.6 mm，5 μm

流動相：AcN(A)：存於水中之0.1% TFA(B).

流速：1.5 ml/min(梯度)

條件-F：

管柱：Chiralpak AD

流動相：正己烷：乙醇(50:50)

流速：0.6 ml/min(梯度)

條件-G：

管柱：Venusil C8, 250×4.6 mm，5 μm.

流動相：AcN(A)：存於水中之0.1% TFA(B).

流速：1.5 ml/min(梯度)

條件-H：

管柱：Eclipse XDB-C18, 150×4.6 mm，5 μm.

流動相：存於水中之0.1% TFA(A): ACN (B)

流速：1.5 ml/min(梯度)

條件-I：

管柱：Acquity BEH-C18, (50×2.1 mm，1.7 μm.)

流動相：AcN(B)

流速：0.5 ml/min(梯度)

條件-J：

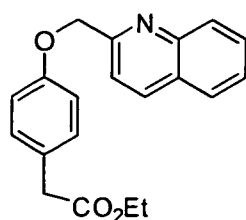
管柱：Zobrax C18, (150×4.6 mm，5 μm.)

流動相：AcN(A)：存於水中之0.1% TFA(B).

流速：1.0 ml/min(梯度)

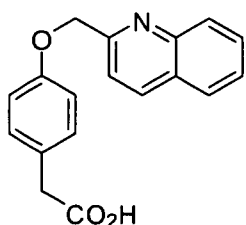
1-甲基-3-(吡啶-4-基)-4-(4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮之合成(實例11)

2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙酸乙酯



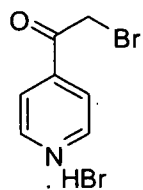
在RT下向2-(4-羥基苯基)乙酸乙酯(30 g, 0.16 mol)存於乙腈(300 mL)中之經攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (114.9 g, 0.83 mol)及2-(氯甲基)喹啉(42.7 g, 0.19 mol)。使反應混合物回流16 h。然後過濾反應混合物並用EtOAc(2×100 mL)對固體殘餘物實施萃取。用水洗滌經合併有機層，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮以提供呈固體形式之2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙酸乙酯(50 g, 93.4%)。

2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙酸



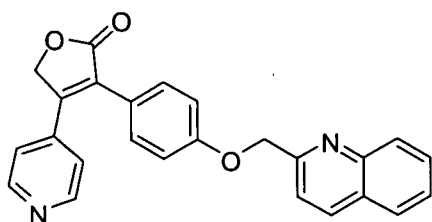
向2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙酸乙酯(8 g, 0.02 mol)存於MeOH: THF(300 mL; 1:1)中之溶液中添加 $LiOH \cdot H_2O$ (5.21 g, 0.124 mol)且在RT下將混合物攪拌1 h。然後在真空中濃縮反應混合物以獲得粗化合物。用HCl(1 N)酸化粗物質，過濾並在真空中乾燥以提供呈固體形式之2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙酸(7.0 g, 95%)。

2-溴-1-(吡啶-4-基)乙酮氫溴化物



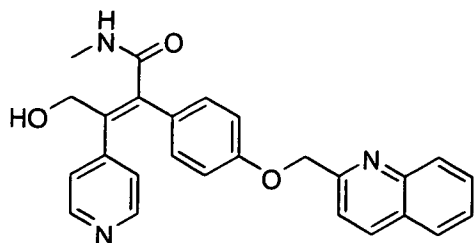
在0℃下向1-(吡啶-4-基)-乙酮(10 g, 0.08 mol)存於CCl₄ (150 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加Br₂(3.99 mL, 0.02 mol)且之後使混合物回流1 h。過濾反應混合物並在真空中乾燥以提供呈固體形式之2-溴-1-(吡啶-4-基)-乙酮氫溴化物(22 g, 94%)。

4-(吡啶-4-基)-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-2(5H)-酮



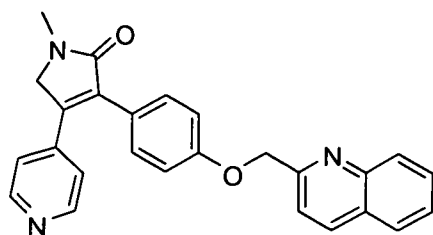
在RT及惰性氣氛下向2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙酸(3.0 g, 0.01 mol)存於乙腈(40 mL)中之溶液中添加TEA(1.3 mL, 0.01 mol)及2-溴-1-(吡啶-4-基)乙酮氫溴化物(2.86 g, 0.01 mol)。將反應混合物攪拌1 h, 之後在0℃下添加DBU(46.6 g, 0.03 mol)且在0℃下再繼續攪拌2 h。用HCl(1 N)使反應混合物驟冷, 用NaHCO₃溶液使水性層鹼化並用DCM(2×50 mL)萃取。用水洗滌經合併有機層, 經Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析(以存於己烷中之25% EtOAc洗脫)純化粗產物以提供呈固體形式之4-(吡啶-4-基)-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-2(5H)-酮(600 mg, 15%)。

(Z)-4-羥基-N-甲基-3-(吡啶-4-基)-2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)丁-2-烯醯胺



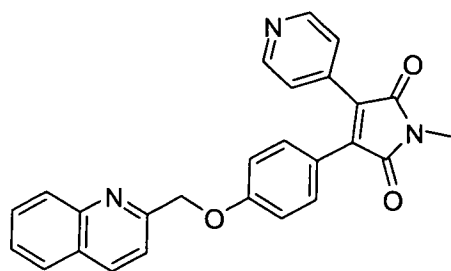
使4-(吡啶-4-基)-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-2(5H)-酮(1.0 g, 0.002 mol)及MeNH₂存於MeOH(25 mL)中之溶液回流1 h。在真空中濃縮反應混合物以提供呈固體形式之(Z)-4-羥基-N-甲基-3-(吡啶-4-基)-2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基)丁-2-烯醯胺(920 mg, 86%)。

1-甲基-4-(吡啶-4-基)-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2(5H)-酮



在0°C下向(Z)-4-羥基-N-甲基-3-(吡啶-4-基)-2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-丁-2-烯醯胺(430 mg, 1.01 mmol)存於醚：DCM(20 mL；1:1)中之溶液中逐滴添加PBr₃(0.114 mL, 1.21 mol)。在RT下將反應混合物攪拌2 h。然後用DCM稀釋反應混合物並用NaHCO₃溶液實施鹼化。分離有機層，用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈固體形式之1-甲基-4-(吡啶-4-基)-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2(5H)-酮(350 mg, 85%)。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.81 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 8.24-8.19 (m, 2H), 8.11-7.94 (m, 3H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.59 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.21 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.09 (s, 3H)。 MS: M⁺H: *m/z*=408.2。 HPLC: 89%, (條件-B)。

1-甲基-3-(吡啶-4-基)-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮 (實例11)

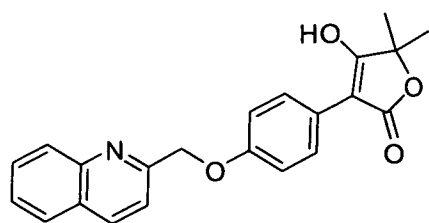


向1-甲基-4-(吡啶-4-基)-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2(5H)-酮(200 mg, 0.49 mmol)存於AcN(10 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加DBU(224.5 mg, 1.47 mmol)然後在連續氧流動下將反應混合物攪拌6 h。用1 N HCl使反應混合物驟冷且用EtOAc(2×20 mL)實施萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水Na₂SO₄乾燥，且在真空中濃縮以提供呈固體形式之1-甲基-3-(吡啶-4-基)-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮(100 mg, 48%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.18-8.09 (m, 1H), 8.0-7.95 (m, 3H), 7.65-7.59 (m, 3H), 7.48-7.39 (m, 1H), 7.28-7.18 (m, 4H), 7.1-7.09 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 2.86 (s, 3H) ;

MS: M⁺H: m/z=420.1。

4-(4-甲氧基苯基)-5,5-二甲基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-2(5H)-酮之合成(實例33)

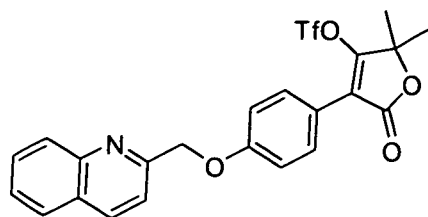
4-羥基-5,5-二甲基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-2(5H)-酮



在RT及惰性氣氛下向2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙酸乙酯(2.0 g, 0.006 mol)存於THF(10 mL)中之溶液中添加2-羥基-2-甲基丙酸甲酯(1.4 g, 0.012 mol)及*t*-BuOK(1 N, 50 mL)。然後在RT下將混合物攪拌16 h。用水稀釋反應混合物，用HCl(1 N)實施酸化，且用EtOAc(2×200 mL)實施萃取。用水洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥

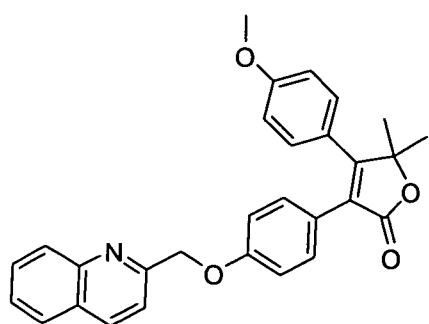
且在真空中濃縮以提供呈黃色固體形式之4-羥基-5,5-二甲基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-2(5H)-酮(1.0 g, 45%)。

三氟甲烷磺酸2,2-二甲基-5-側氧基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-2,5-二氫呋喃-3-基酯



在0℃及惰性氣氛下向4-羥基-5,5-二甲基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-2(5H)-酮(500 mg, 1.3 mmol)存於DCM(50 mL)中之溶液中添加TEA(410 mg, 4.1 mmol)及三氟甲磺酸酐(780 mg, 2.7 mmol)。然後在0℃下將混合物攪拌2 h。用水稀釋反應混合物並用DCM(2×100 mL)實施萃取。用水洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮以提供呈白色固體形式之三氟甲磺酸2,2-二甲基-5-側氧基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-2,5-二氫呋喃-3-基酯(250 mg, 37%)。

4-(4-甲氧基苯基)-5,5-二甲基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-2(5H)-酮(實例33)

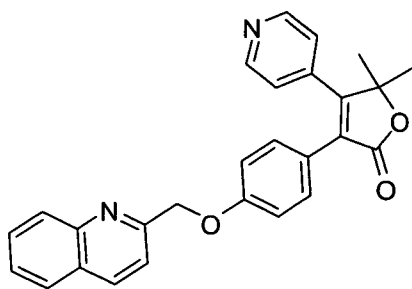


在RT及惰性氣氛下向三氟甲磺酸2,2-二甲基-5-側氧基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-2,5-二氫呋喃-3-基酯(250 mg, 0.5 mol)存於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加4-甲氧基苯基硼酸(92 mg, 0.6 mol)、Na₂CO₃(127 mg, 1.5 mol)及水(4 mL)。將混合物攪拌30 min之後添加

$\text{Pd(PPh}_3)_4$ (58 mg, 0.05 mol)且隨後使其回流16 h。用水稀釋反應混合物並用EtOAc(2×100 mL)實施萃取。用水及鹽水洗滌經合併有機層，且隨後經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮以提供呈黃色固體形式之4-(4-甲氧基苯基)-5,5-二甲基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-2(5H)-酮 (40 mg, 18%)。 ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): δ 8.43-8.41 (m, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.78 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.68-7.52 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 4H), 7.02-6.98 (m, 4H), 5.40 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.79 (s, 3H)。MS: M^+H : $m/z=452.2$; M^+Na : $m/z=474.3$ 。HPLC: 91%, (條件-B)。

5,5-二甲基-4-(吡啶-4-基)-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-2(5H)-酮之合成(實例23)

5,5-二甲基-4-(吡啶-4-基)-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-2(5H)-酮(實例23)



根據製備4-(4-甲氧基苯基)-5,5-二甲基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-2(5H)-酮之程序(實例33)使用吡啶-4-基硼酸來提供標題化合物。

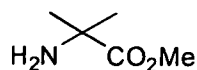
產率: 76%。 ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): δ 8.68 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 8.40 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.06-7.95 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.38 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.0-6.96 (m, 3H), 5.39 (s, 2H), 1.54 (s, 6H)。MS: M^+H : $m/z=423.1$ 。

HPLC: 99%, (條件-B)。

5,5-二甲基-4-(吡啶-4-基)-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-

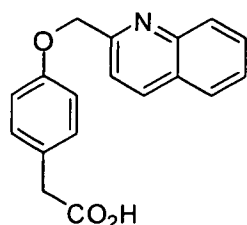
2(5H)-酮之合成(實例63)

2-胺基-2-甲基丙酸甲酯



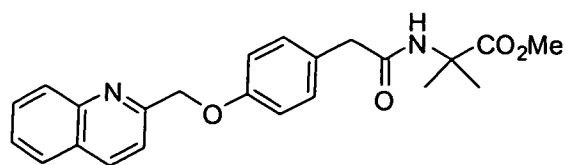
在0℃及惰性氣氛下向2-胺基-2-甲基丙酸(5.0 g)存於MeOH(15 mL)中之溶液中添加SOCl₂ (4 mL)。然後將混合物攪拌2 h。在真空中濃縮反應混合物並用醚洗滌以提供呈白色固體形式之2-胺基-2-甲基丙酸甲酯(4.8 g, 82.7%)。

2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙酸



向2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙酸乙酯(25 g, 0.07 mol)存於1:1(MeOH:THF)(400 mL)中之溶液中添加LiOH·H₂O (6.3 g, 0.38 mol)及水(50 mL)。然後在RT下將混合物攪拌1 h。然後在真空中濃縮反應混合物。然後用HCl水溶液(1 N)酸化殘餘物並用EtOAc(2×300 mL)實施萃取。用水洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮以提供呈固體形式之2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙酸(9.0 g, 40%)。

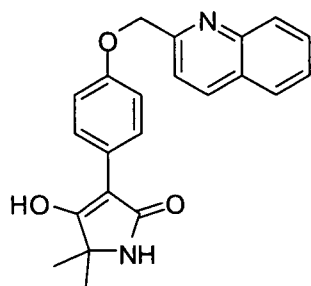
2-甲基-2-(2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙醯胺基)丙酸甲酯



在RT及惰性氣氛下向2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙酸(5.0 g, 0.017 mol)存於DCM(50 mL)中之溶液中添加DIPEA(6.6 g, 0.05 mol)、HOBT(3.4 g, 0.02 mol)及EDC (4.9 g, 0.02 mol)。在10分鐘後，將2-胺基-2-甲基丙酸酯(3.9 g, 0.02 mol)添加至反應混合物中並

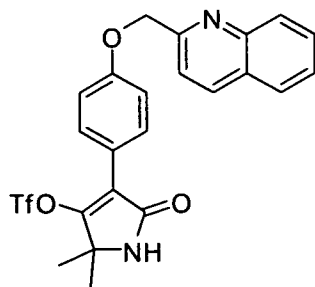
繼續攪拌4 h。用水稀釋反應混合物並用DCM(2×200 mL)實施萃取。用水及鹽水洗滌經合併有機層，之後經Na₂SO₄乾燥。在真空中蒸發有機溶劑從而提供呈白色固體形式之2-甲基-2-(2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙醯胺基)丙酸甲酯(5.0 g，74%)。

4-羥基-5,5-二甲基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2(5H)-酮



在0℃及惰性氣氛下向2-甲基-2-(2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙醯胺基)丙酸甲酯(5.0 g，0.01 mol)存於DMF(100 mL)中之溶液中添加NaH(913 mg，0.03 mmol)。然後將反應混合物攪拌2 h，用冰水稀釋之後用EtOAc(2×200 mL)實施萃取。用水及鹽水洗滌經合併有機層，且隨後經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮以提供呈白色固體形式之4-羥基-5,5-二甲基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2(5H)-酮(2.0 g，44%)。

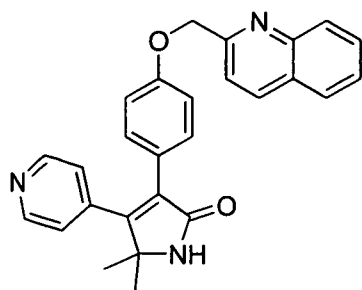
三氟甲烷磺酸2,2-二甲基-5-側氧基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基酯



在0℃及惰性氣氛下向4-羥基-5,5-二甲基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2(5H)-酮(500 mg，1.3 mmol)存於DCM(15 mL)中之溶液中添加TEA(422 mg，4.1 mmol)及三氟甲磺酸酐(785 mg，2.7

mol)。然後將混合物攪拌2 h，用水稀釋且用DCM(2×50 mL)實施萃取。用水洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥且之後在真空中濃縮以提供呈白色固體形式之三氟甲烷磺酸2,2-二甲基-5-側氧基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基酯(400 mg，58%)。

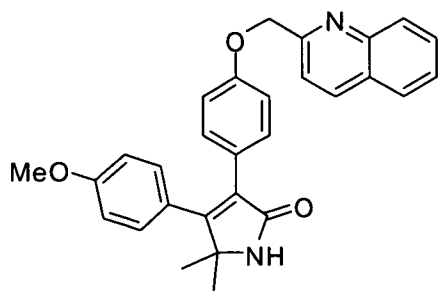
5,5-二甲基-4-(吡啶-4-基)-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2(5H)-酮(實例63)：



在RT及惰性氣氛下向三氟甲烷磺酸2,2-二甲基-5-側氧基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基酯(2.0 g，0.004 mol)存於1,4-二噁烷(50 mL)中之溶液中添加吡啶-4-基硼酸(598 mg，4.8 mol)、Na₂CO₃(1.0 g，0.012 mol)及水(20 mL)。將混合物攪拌30 min且隨後添加Pd(PPh₃)₄(468 mg，0.4 mol)。然後在80℃下將混合物加熱16 h，用水稀釋，且用EtOAc(2×200 mL)實施萃取。用水及鹽水洗滌經合併有機層，且隨後經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮以提供呈白色固體形式之5,5-二甲基-4-(吡啶-4-基)-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2(5H)-酮(250 mg，15%)。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ 8.74-8.68 (m, 1H), 8.66-8.56 (m, 2H), 8.06-7.94 (m, 2H), 7.78 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.66-7.56 (m, 3H), 7.30-7.18 (m, 4H), 6.98-6.88 (m, 3H), 5.36 (s, 2H), 1.36 (s, 6H)。MS: M⁺H: *m/z*=422.1；M⁺Na: *m/z*=444.1。HPLC：89%，(條件-I)。

4-(4-甲氧基苯基)-5,5-二甲基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2(5H)-酮之合成(實例823)：

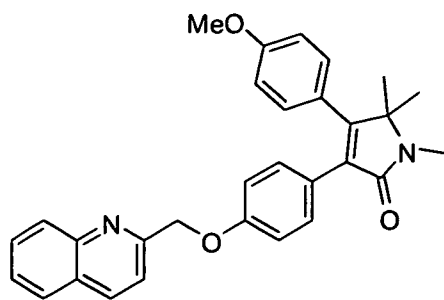
4-(4-甲氧基苯基)-5,5-二甲基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2(5H)-酮(實例823)



在RT及惰性氣氛下向三氟甲烷磺酸2,2-二甲基-5-側氧基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基酯(500 mg, 1.01 mmol)存於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液中添加4-甲氧基苯基硼酸(185 mg, 1.2 mmol)、 Na_2CO_3 (256 mg, 3.04 mmol)及水(4 mL)。將混合物攪拌30 min且隨後添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (117 mg, 0.1 mmol)。在80℃下繼續攪拌16 h。然後用水稀釋反應混合物並用EtOAc(2×200 mL)實施萃取。用水及鹽水洗滌經合併有機層，且隨後經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮以提供呈白色固體形式之4-(4-甲氧基苯基)-5,5-二甲基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2(5H)-酮(30 mg, 7%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.20-8.01 (m, 2H), 7.87-7.62 (m, 2H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 2H), 6.91-6.80 (m, 4H), 5.96 (bs, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.43 (s, 6H)。MS: M^+H : $m/z=451.2$ 且HPLC: 94%, (條件-I)。

4-(4-甲氧基苯基)-1,5,5-三甲基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2(5H)-酮之合成(實例73)：

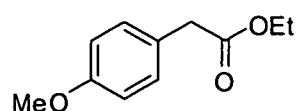
4-(4-甲氧基苯基)-1,5,5-三甲基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2(5H)-酮(實例73)



在0℃及惰性氣氛下向4-(4-甲氧基苯基)-5,5-二甲基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2(5H)-酮(150 mg, 0.35 mmol)存於DMF(10 mL)中之溶液中添加NaH(15 mg, 0.7 mmol)及CH₃I(100 mg, 0.7 mmol)。然後將混合物攪拌4 h, 用冷水稀釋並過濾。乾燥所得殘餘物以提供呈白色固體形式之4-(4-甲氧基苯基)-1,5,5-三甲基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2(5H)-酮(50 mg, 37%)。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ 8.04 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 2H), 6.99-6.84 (m, 4H), 5.36 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.24 (s, 6H)。MS: M⁺H: *m/z*=465.2; M⁺Na: *m/z*=487.2。HPLC: 92%, (條件-I)。

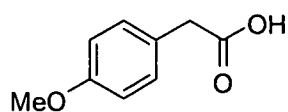
4-(4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基-5-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)咪喃-3(2H)-酮之合成(實例262)

2-(4-甲氧基苯基)乙酸乙酯



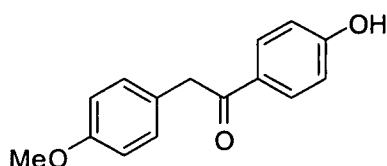
在惰性氣氛下向2-(4-羥基苯基)乙酸乙酯(10 g, 0.05 mol)存於乙腈(100 mL)中之經攪拌溶液中添加K₂CO₃(15.3 g, 0.11 mol)及硫酸二甲酯(8.4 g, 0.06 mol)。在80℃下將反應混合物攪拌2 h且隨後用EtOAc(2×300 mL)實施萃取, 用水洗滌經合併有機層, 經Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮以提供呈白色固體形式之2-(4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(8 g, 74%)。

2-(4-甲氧基苯基)乙酸



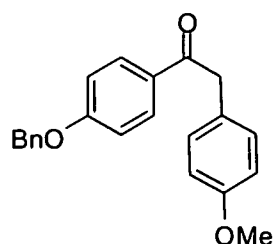
向2-(4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(12 g, 0.06 mol)存於MeOH(150 mL)中之溶液中逐滴添加NaOH(9.8 g, 0.24 mol)存於水(50 mL)中之溶液。然後在RT下將混合物攪拌1 h且在真空中濃縮，用HCl(1 N)酸化殘餘物且用EtOAc(2×400 mL)實施萃取。用水洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮以提供呈黃色油形式之2-(4-甲氧基苯基)乙酸(10 g, 67%)。

1-(4-羥基苯基)-2-(4-甲氧基苯基)乙酮



在惰性氣氛下向2-(4-甲氧基苯基)乙酸(10 g, 0.06 mol)存於PPA(20 mL)中之溶液中逐滴添加苯酚(5.6 g, 0.06 mol)。然後在80°C下將混合物攪拌1 h，用冷水驟冷且用EtOAc(2×300 mL)實施萃取。經Na₂SO₄乾燥經合併有機層且在真空中濃縮以獲得粗產物，經由矽膠管柱層析純化該粗產物以提供呈淡黃色固體形式之1-(4-羥基苯基)-2-(4-甲氧基苯基)-乙酮(3 g, 20%)。

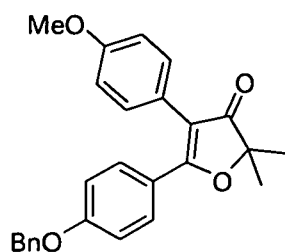
1-(4-(苯甲氧基)苯基)-2-(4-甲氧基苯基)乙酮



在惰性氣氛下向1-(4-羥基苯基)-2-(4-甲氧基苯基)乙酮(3.0 g,

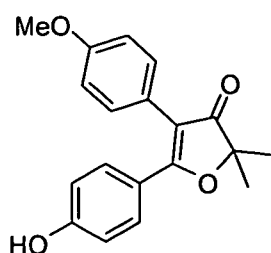
0.01 mol)存於乙腈(60 mL)中之0℃溶液中添加碳酸鉀(3.4 g, 0.02 mol)之後添加氯苯(1.8 mL, 0.014 mol)。使反應混合物升溫至80℃並攪拌2 h。用冷水使反應物驟冷，過濾且用DCM(2×100 mL)萃取濾液。經Na₂SO₄乾燥經合併有機層且在真空中濃縮以提供呈白色固體形式之1-(4-(苯甲氧基)苯基)-2-(4-甲氧基苯基)乙酮(1.0 g, 24%)。

5-(4-(苯甲氧基)苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮



在惰性氣氛下向1-(4-(苯甲氧基)苯基)-2-(4-甲氧基苯基)-乙酮(2 g, 6.02 mmol)存於THF(20 mL)中之預冷卻0℃溶液中添加*t*-BuOK(8 mL, 存於THF中之1.0 N溶液)。然後將混合物攪拌30分鐘。然後將2-溴-2-甲基丙醯基氰化物(2 g, 12 mmol)添加至反應混合物中且再繼續攪拌16 h。然後用冷水(10 mL)使反應混合物驟冷並用EtOAc(2×50 mL)實施萃取。用水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌經合併有機層，然後經Na₂SO₄乾燥，實施濃縮並經由矽膠管柱層析(存於己烷中之10-15%乙酸乙酯)進行純化以提供呈白色固體形式之5-(4-(苯甲氧基)苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮(100 mg)。

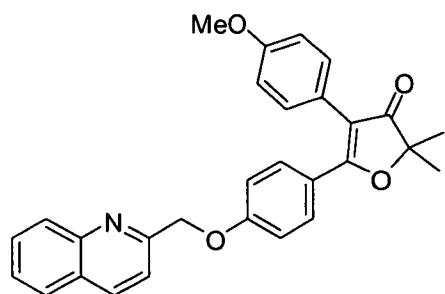
5-(4-羥基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮



在RT及惰性氣氛下向5-(4-(苯甲氧基)苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-

2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮(1.0 g, 3.0 mmol)存於甲醇(50 mL)中之經攪拌溶液中添加Pd(OH)₂(150 mg, 1.07 mmol)。在氫氣氛下將反應混合物攪拌1 h。經由Celite®墊過濾反應混合物並在真空中濃縮濾液以提供呈淡黃色固體形式之5-(4-羥基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮(600 mg, 64%)。

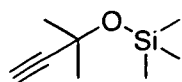
4-(4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基-5-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮(實例262)



向5-(4-羥基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮(600 mg, 1.93 mol)存於乙腈(50 mL)中之溶液中添加K₂CO₃(800 mg, 5.8 mol)。在惰性氣氛下逐滴添加2-氯甲基喹啉(500 mg, 2.32 mol)。在80°C下將反應混合物攪拌16 h，然後在水與EtOAc(200 mL)之間進行分配。分離有機層，用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且之後在真空中濃縮以獲得殘餘物。經由矽膠管柱層析純化殘餘物以提供呈白色固體形式之4-(4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基-5-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮(0.51 g, 58%)。 ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ 8.45 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.02-7.97 (m, 2H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 4H), 6.95 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.45 (s, 6H)。 MS: M⁺H: *m/z*=452.1。 HPLC: 97%, (條件-I)。

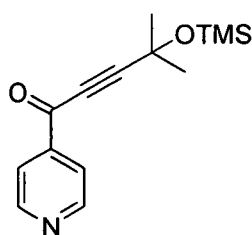
2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮之合成(實例125)：

三甲基(2-甲基丁-3-炔-2-氧基)矽烷



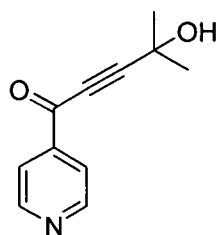
在RT下向2-甲基丁-3-炔-2-醇(20 g, 0.23 mol)存於HMDS(42.3 g, 0.261 mol)中之經攪拌溶液中添加LiClO₄ (38.03 g, 0.35 mol)。然後再將反應混合物攪拌30分鐘，用水(100 mL)稀釋且隨後用醚(3×200 mL)實施萃取。用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌經合併醚層，經Na₂SO₄乾燥並過濾。在80℃下蒸餾出醚以提供呈油形式之三甲基(2-甲基丁-3-炔-2-氧基)矽烷(25 g)。

4-甲基-1-(吡啶-4-基)-4-(三甲基甲矽烷氧基)戊-2-炔-1-酮



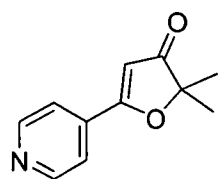
經10分鐘之時間段在惰性氣氛下向三甲基(2-甲基丁-3-炔-2-氧基)矽烷(5.0 g, 0.03 mol)存於無水THF(150 mL)中之預冷卻-78℃經攪拌溶液中逐滴添加*n*-BuLi(23.82 mL, 0.03 mol, 1.6 M存於己烷中)。在-78℃下將反應物攪拌30分鐘且隨後將*N*-甲氧基-*N*-甲基異煙醯胺(6.34 g, 0.03 mol)存於無水THF(30 mL)中之溶液添加至反應混合物中，且在-78℃下再繼續攪拌40 min。用飽和NH₄Cl溶液使反應混合物驟冷且用EtOAc(2×100 mL)實施萃取。用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾且最後在真空中濃縮以獲得殘餘物。經由矽膠管柱層析(用存於己烷中之5% EtOAc洗脫)純化殘餘物以提供呈油形式之4-甲基-1-(吡啶-4-基)-4-(三甲基甲矽烷氧基)戊-2-炔-1-酮(2.2 g, 27%)。

4-羥基-4-甲基-1-(吡啶-4-基)戊-2-炔-1-酮



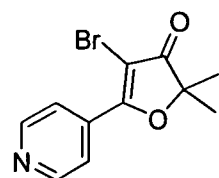
在RT下向4-甲基-1-(吡啶-4-基)-4-(三甲基甲矽烷氧基)戊-2-炔-1-酮(0.5 g, 1.915 mmol)存於DCM(10 mL)中之經攪拌溶液中添加PTSA(0.47 g, 2.49 mmol)且將反應混合物攪拌2 h。用DCM(50 mL)稀釋反應混合物。用飽和NaHCO₃溶液及水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾且隨後在真空中濃縮以提供呈油形式之4-羥基-4-甲基-1-(吡啶-4-基)戊-2-炔-1-酮(0.35 g, 96%)。

2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮



在RT下向4-羥基-4-甲基-1-(吡啶-4-基)戊-2-炔-1-酮(1.49 g, 0.007 mol)存於乙醇(15 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加存於EtOH(15 mL)中之二乙胺(0.511 g, 0.007 mol)。然後將混合物再攪拌40 min。蒸發EtOH並用EtOAc(100 mL)稀釋混合物。用水(50 mL)及鹽水(20 mL)洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以提供2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮(1.4 g)。

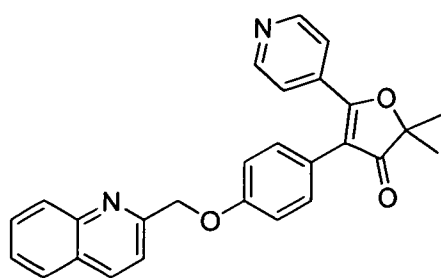
4-溴-2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮



在RT下向2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮(0.81 g, 4.28 mmol)存於CHCl₃(20 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加NBS(1.3 g, 7.28 mmol)。然後將反應混合物攪拌2 h並用DCM(100 mL)稀釋。用水(50

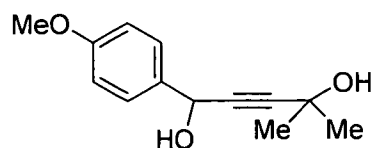
mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾之後在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈固體形式之4-溴-2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮(0.25 g, 21%)。

2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)-4-(4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮(實例125)

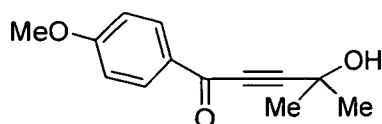


對4-溴-2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)-呋喃-3(2H)-酮(0.25 g, 0.93 mmol)、2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)甲基)喹啉(0.37 g, 1.026 mmol)、及 Cs_2CO_3 (1.52 g, 4.664 mmol)存於5:1甲苯/水(12 mL)中之混合物實施脫氣。然後在惰性氣氛下添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (152.2 mg, 0.18 mmol)且再次對混合物實施脫氣。使反應混合物回流3 h，經由Celite®墊過濾並用EtOAc(100 mL)稀釋濾液。用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌經合併有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈固體形式之2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)-4-(4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮(0.29 g, 74%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.78 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.56-8.50 (m, 2H), 8.15-8.05 (m, 2H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H); 7.18-7.09 (m, 2H), 7.02-6.96 (m, 3H), 5.40 (s, 2H), 1.50 (s, 6H)。MS: M^+H : $m/z=423.1$ 。LC MS: 98%，管柱：Eclipse XDB-C18, 150×4.6 mm, 5 μm 。流動相：存於水中之0.1% TFA(A)，AcN(B)，流速：1.5 ml/min(梯度)。

5-(4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-

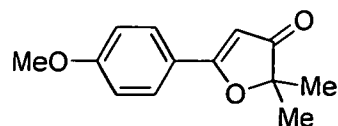
3(2H)-酮之合成(實例138)：**1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基戊-2-炔-1,4-二醇**

經10分鐘在惰性氣氛下向2-甲基丁-3-炔-2-醇(4.3 g, 0.04 mol)存於無水THF(150 mL)中之預冷卻-78℃經攪拌溶液中逐滴添加*n*-BuLi(39.9 mL, 0.03 mol, 1.6 M存於己烷中)。在-78℃下將混合物攪拌30 min, 然後將4-甲氧基-苯甲醛(5 g, 0.037 mol)存於無水THF(30 mL)中之溶液添加至反應混合物中, 且在-78℃下再繼續攪拌40 min。然後用飽和NH₄Cl溶液使反應混合物驟冷並用EtOAc(2×100 mL)實施萃取。用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌經合併有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在真空中濃縮以獲得粗物質。經由矽膠管柱層析(以存於己烷中之5% EtOAc洗脫)純化粗物質以提供呈油形式之1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基戊-2-炔-1,4-二醇(6.3 g, 78%)。

4-羥基-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基戊-2-炔-1-酮

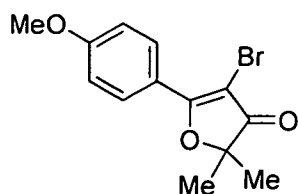
向1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基戊-2-炔-1,4-二醇(6.3 g, 0.029 mol)存於DCM(50 mL)中之室溫經攪拌溶液中添加戴斯-馬丁過碘烷(31.2 g, 0.07 mol)並將反應混合物攪拌3 h。然後用DCM(50 mL)稀釋反應混合物且用飽和NaHCO₃溶液及水洗滌經合併有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且隨後在真空中濃縮以提供呈油形式之4-羥基-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基戊-2-炔-1-酮(6 g, 96%)。

5-(4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮



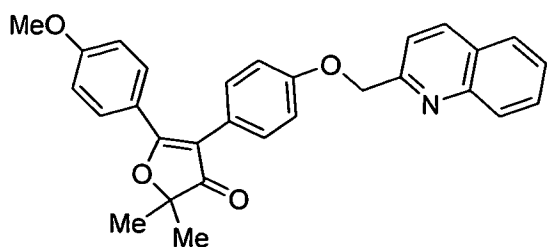
在RT下向4-羥基-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基戊-2-炔-1-酮(6 g, 0.027 mol)存於乙醇(100 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加存於EtOH(15 mL)中之二乙胺(2.86 g, 0.027 mol)且將反應混合物再攪拌4 h。然後移除EtOH並用EtOAc(100 mL)稀釋混合物。用水(50 mL)及鹽水(20 mL)洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以提供5-(4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮(5.5 g, 92%)。

4-溴-5-(4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮



在RT下向5-(4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮(5.5 g, 0.025 mol)存於CHCl₃ (100 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加NBS(6.733 g, 0.038 mol)且將反應混合物攪拌2 h。然後用DCM(100 mL)稀釋混合物，用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且隨後在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈固體形式之4-溴-5-(4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮(4.6 g, 65%)。

5-(4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮(實例138)

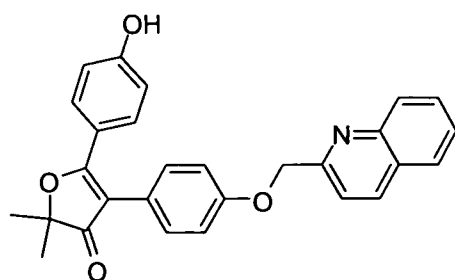


對4-溴-5-(4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮(2 g, 0.0067

mol)、2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)甲基)喹啉(2.43 g, 0.0067 mol)、及Cs₂CO₃(11 g, 0.034 mol)存於甲苯(25 mL)及水(8 mL)中之混合物實施脫氣。然後在惰性氣氛下添加Pd(dppf)Cl₂(1.1g, 0.0013 mol)且再次對混合物實施脫氣。使反應混合物回流3 h, 經由Celite®墊過濾。用EtOAc(100 mL)稀釋濾液, 用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈固體形式之5-(4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮(2.3 g, 74%)。 ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ 8.42 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.06-7.99 (m, 2H), 7.95 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.72 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.63 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.18 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.12 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.89 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.42 (s, 6H)。 MS: M⁺H: *m/z*= 452.1; M⁺Na: *m/z*=474.2。 HPLC: 96%, 管柱: Eclipse XDB-C18, 150×4.6 mm, 5 μM。流動相: 存於水中之0.1% TFA(A), AcN(B), 流速: 1.5 ml/min(梯度)

5-(4-羥基苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮之合成(實例813):

5-(4-羥基苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮(實例813)

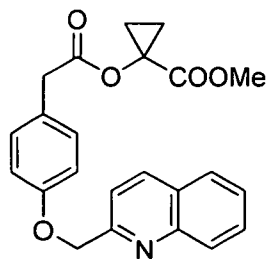


在氮氣氛下向5-(4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮(1.0 g, 2.61 mmol)存於THF(10 mL)中之經攪拌

0°C 溶液中添加HBr水溶液(908 mg, 5.2 mmol)。在RT下然後將反應混合物攪拌12 h, 用水稀釋且用己烷(2×50 mL)實施萃取。在真空中濃縮有機層以提供呈白色固體形式之5-(4-羥基苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮(100 mg)。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ 10.25 (s, 1H), 8.48 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.16-8.00 (m, 2H), 7.95 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.72 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.63 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.18 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.12 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.89 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 1.37 (s, 6H)。MS: M⁺H: *m/z*=438.2; 且LC MS: 88%, (條件-H)。

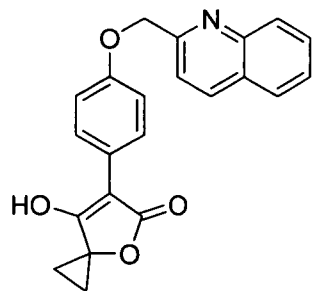
7-(吡啶-4-基)-6-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4-氧雜螺[2.4]庚-6-烯-5-酮之合成(實例26):

1-(2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙醯氧基)環丙烷甲酸甲酯



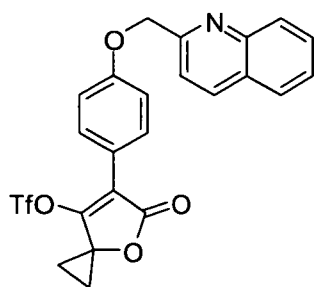
在氮氣氛及RT下向2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙醯氯(2.0 g, 6.557 mmol)存於DCM(50 mL)中之經攪拌溶液中添加DMAP(1.4 g, 13.114 mmol), 隨後添加1-羥基環丙烷甲酸甲酯(1.1 g, 9.836 mmol), 且將混合物攪拌14 h。在起始材料完全消耗後(藉由TLC來監測), 用水(10 mL)使反應混合物驟冷且用DCM(2×50 mL)萃取水性層。用飽和NaHCO₃溶液(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌經合併有機層, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾, 且在真空中濃縮以提供呈固體形式之粗1-(2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙醯氧基)環丙烷甲酸甲酯(2.0 g)。

7-羥基-6-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4-氧雜螺[2.4]庚-6-烯-5-酮



向1-(2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙醯氧基)環丙烷甲酸甲酯(2.0 g, 6.825 mmol)存於DMF(20 mL)中之0°C溶液中添加NaH(49 mg, 20.477 mmol), 且在RT下將混合物攪拌12 h。在起始材料完全消耗後(藉由TLC來監測), 用冰水(3 mL)使反應混合物驟冷且用EtOAc(2×50 mL)萃取水性層。用水(30 mL)及鹽水(20 mL)洗滌經合併有機層, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾, 且在真空中濃縮以提供呈淡黃色固體形式之粗7-羥基-6-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4-氧雜螺[2.4]庚-6-烯-5-酮(2.0 g, 83%)。

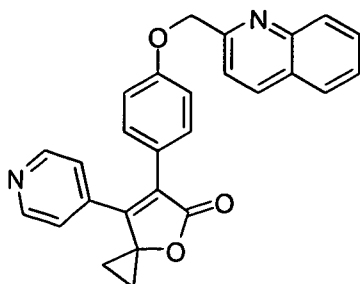
三氟甲烷磺酸5-側氧基-6-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4-氧雜螺[2.4]庚-6-烯-7-基酯



在惰性氣氛下向7-羥基-6-(4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基)-4-氧雜螺[2.4]庚-6-烯-5-酮(400 mg, 1.1 mmol)存於DCM(15 mL)中之0°C溶液中添加TEA(226 mg, 3.36 mmol)及三氟甲磺酸酐(631 mg, 2.2 mmol)且在0°C下將反應混合物攪拌2 h。隨後用水稀釋反應混合物並用DCM(2×50 mL)實施萃取。用水洗滌經合併有機層, 經Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮以提供呈灰色固體形式之三氟甲烷磺酸5-側氧基-6-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4-氧雜螺[2.4]庚-6-烯-7-基酯(400 mg,

73%)。

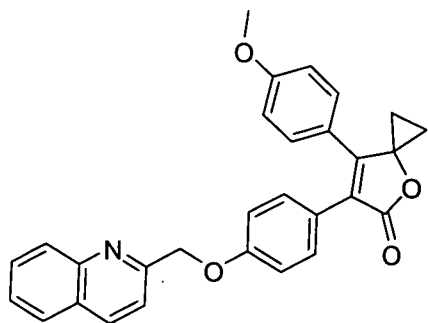
**7-(吡啶-4-基)-6-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4-氧雜螺[2.4]庚-6-烯-5-酮
(實例26)**



在RT及惰性氣氛下向三氟甲烷磺酸5-側氧基-6-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4-氧雜螺[2.4]庚-6-烯-7-基酯(200 mg, 0.4 mmol)存於1,4-二噁烷(10 mL)中之經攪拌溶液中添加吡啶-4-基硼酸(74 mg, 0.6 mmol)、 Na_2CO_3 (102 mg, 1.2 mmol)及水(4 mL)。將混合物攪拌30分鐘，然後添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (46 mg, 0.04 mmol)且使反應混合物回流16 h，用水稀釋並用EtOAc(2×40 mL)實施萃取。用水及鹽水洗滌經合併有機層，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮以提供呈白色固體形式之7-(吡啶-4-基)-6-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4-氧雜螺[2.4]庚-6-烯-5-酮(30 mg, 18%)。 ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): δ 8.64-8.61 (m, 2H), 8.40 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.02-7.99 (m, 2H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.67-7.51 (m, 3H), 7.38-7.24 (m, 5H), 5.36 (s, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.24-1.21 (m, 2H)。MS: M^+H : $m/z=421.2$; M^+Na : $m/z=443.2$ 。HPLC: 92%, (條件-I)。

7-(4-甲氧基苯基)-6-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4-氧雜螺[2.4]庚-6-烯-5-酮之合成(實例885)：

7-(4-甲氧基苯基)-6-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4-氧雜螺[2.4]庚-6-烯-5-酮(實例885)

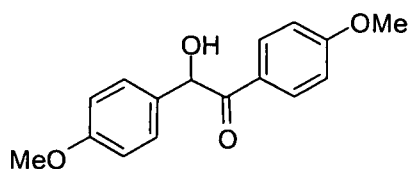


根據7-(吡啶-4-基)-6-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4-氧雜螺[2.4]庚-6-烯-5-酮之製備程序(實例26)使用4-甲氧基苯基硼酸來提供標題化合物。

產率：18%。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ 8.38 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.16-8.0 (m, 2H), 7.73 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.28 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.22 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.99-6.92 (m, 4H), 5.36 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.25-1.18 (m, 2H)。MS: M⁺H: *m/z*=450.2; M⁺Na: *m/z*=472.1。HPLC: 96%, (條件-I)。

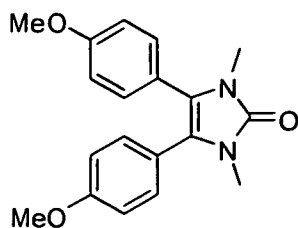
4-(4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-5-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮之合成(實例822):

2-羥基-1,2-雙(4-甲氧基苯基)乙酮



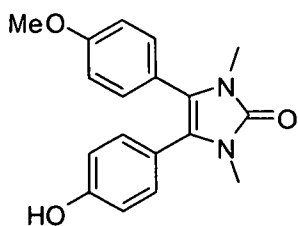
向4-甲氧基苯甲醛(2 g, 14.6 mmol)存於EtOH(50 mL)中之經攪拌溶液中添加NaCN(0.8 g, 16.3 mmol)存於水(5 mL)中之溶液, 且使反應混合物回流16 h。用水稀釋反應混合物且用EtOAc(2×50 mL)實施萃取。用水洗滌經合併有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且隨後在真空中濃縮以產生粗物質, 經由矽膠管柱層析(以存於己烷中之40% EtOAc洗脫)純化該粗物質以提供呈固體形式之2-羥基-1,2-雙(4-甲氧基苯基)乙酮(1.3 g, 65%)。

4,5-雙(4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-1H-咪唑-2(3H)-酮



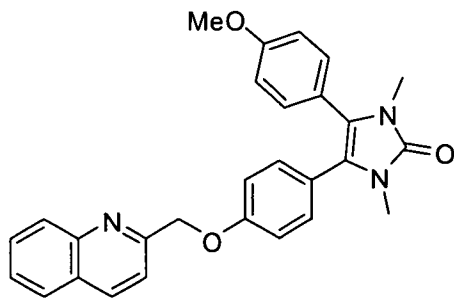
使2-羥基-1, 2-雙(4-甲氧基苯基)乙酮(1 g, 3.6 mmol)及1,3-二甲基脲(1.29 g, 14.7 mmol)存於乙二醇(10 mL)中之混合物在180°C下回流2 h。用水稀釋反應混合物且用EtOAc(2×50 mL)實施萃取。用水洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾且隨後在真空中濃縮。經由矽膠管柱層析(以存於己烷中之80% EtOAc洗脫)純化粗物質以提供呈固體形式之4,5-雙(4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-1H-咪唑-2(3H)-酮(0.8 g, 67%)。

4-(4-羥基苯基)-5-(4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-1H-咪唑-2(3H)-酮



向4,5-雙(4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-1H-咪唑-2(3H)-酮(0.6 g, 1.84 mmol)存於DCM(10 mL)中之經攪拌-40 °C溶液中逐滴添加BBr₃(0.7 mL, 7.38 mmol)，且隨後在RT下將反應混合物攪拌48 h，用6 N HCl使其驟冷並用水洗滌。然後經Na₂SO₄乾燥經合併有機層，過濾且隨後在真空中濃縮以提供呈固體形式之4-(4-羥基苯基)-5-(4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-1H-咪唑-2(3H)-酮(0.38 mg, 66%)。

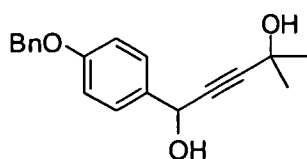
4-(4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-5-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮(實例822)



在RT下向4-(4-羥基苯基)-5-(4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-1H-咪唑-2(3H)-酮(0.35 g, 1.12 mmol)存於AcN(20 mL)中之經攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (0.46 g, 3.3 mmol)。將反應混合物加熱至80°C並保持30 min, 且隨後添加2-(氯甲基)喹啉鹽酸鹽(0.29 g, 1.35 mmol)並在80°C下將混合物再攪拌3 h。然後在真空中濃縮混合物並使殘餘物溶於EtOAc(30 mL)中。用水洗滌有機層, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 且隨後在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析(以80% EtOAc/20% 己烷洗脫)純化粗物質以提供呈固體形式之4-(4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-5-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮(0.2 g, 39%)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.21 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.64 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 4H), 6.93 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.19 (s, 6H)。MS: M^+H : $m/z=452.2$ 且HPLC: 97%, (條件-H)。

2,2-二甲基-4-(吡啶-4-基)-5-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮之合成(實例249)

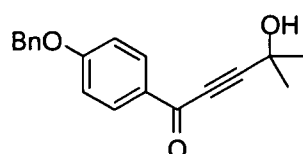
1-(4-(苯甲氧基)苯基)-4-甲基戊-2-炔-1,4-二醇



在惰性氣氛下向2-甲基丁-3-炔-2-醇(4.71 g, 0.05 mol)存於

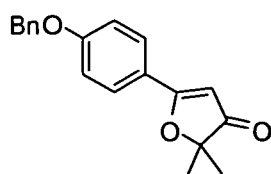
THF(250 mL)中之預冷卻 -78 °C 溶液中添加 *n*-BuLi(51.2 mL, 0.08 mol), 且將混合物攪拌 30 min。此後, 添加存於 THF 中之 4-(苯甲氧基)苯甲醛(8.0 g, 0.037 mol)且在 RT 下將混合物再攪拌 3 h, 用飽和 NH₄Cl 溶液使其驟冷並在真空中濃縮。用 HCl(1 N)酸化殘餘物並用 DCM(3×200 mL)實施萃取。用水洗滌經合併有機層, 經 Na₂SO₄ 乾燥且在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈固體形式之 1-(4-(苯甲氧基)苯基)-4-甲基戊-2-炔-1,4-二醇(6 g, 54%)。

1-(4-(苯甲氧基)苯基)-4-羥基-4-甲基戊-2-炔-1-酮



在 RT 下向 1-(4-(苯甲氧基)苯基)-4-甲基戊-2-炔-1,4-二醇(3.0 g, 0.01 mol)存於 DCM(30 mL)中之溶液中添加 Celite® (1.0 g), 之後添加 PCC(2.61 g, 0.01 mol)。將反應混合物攪拌 1 h, 經由 Celite® 墊過濾且在真空中濃縮濾液以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈固體形式之 1-(4-(苯甲氧基)苯基)-4-羥基-4-甲基戊-2-炔-1-酮(1.5 g, 51%)。

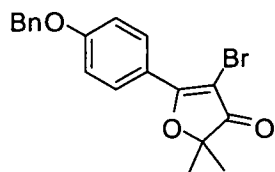
5-(4-(苯甲氧基)苯基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮



在惰性氣氛下向 1-(4-(苯甲氧基)苯基)-4-羥基-4-甲基戊-2-炔-1-酮(1.5 g, 0.005 mol)存於 EtOH(10 mL)中之 RT 溶液中添加 Et₂NH(0.86 mL)存於 EtOH(10 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌 1 hr 且隨後在真空

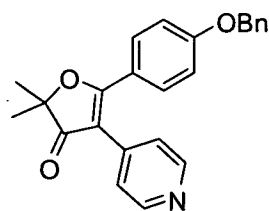
中濃縮以獲得粗產物。在水與DCM之間分配粗物質並分離有機層，用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且之後在真空中濃縮以提供呈固體形式之5-(4-(苯甲氧基)苯基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮(1.4 g, 98%)。

5-(4-(苯甲氧基)苯基)-4-溴-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮



向5-(4-(苯甲氧基)苯基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮(1.5 g, 0.005 mol)存於 CHCl_3 (50 mL)中之室溫溶液中逐份添加NBS(1.37 g, 0.007 mol)。在RT下將反應混合物攪拌2 h且隨後在真空中濃縮以獲得粗產物。在水與DCM之間分配殘餘物。分離有機層，用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且在真空中濃縮以提供呈固體形式之5-(4-(苯甲氧基)苯基)-4-溴-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮(2.0 g)。此物質不經進一步純化即用於下一步驟中。

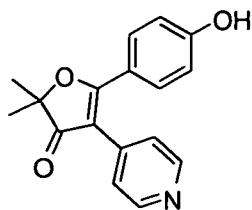
5-(4-(苯甲氧基)苯基)-2,2-二甲基-4-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮



在惰性氣氛下向5-(4-(苯甲氧基)苯基)-4-溴-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮(1.0 g, 2.67 mmol)存於甲苯(10 mL)中之溶液中添加吡啶-4-基硼酸(362 mg, 2.94 mmol)、 Cs_2CO_3 (4.3 g, 13.3 mmol)，之後添加水(5 mL)。將反應混合物攪拌15分鐘且隨後添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (430 mg, 0.0005 mmol)。使此混合物回流16 h且隨後經由Celite®墊過濾。用 EtOAc (2×40 mL)萃取濾液並用水洗滌經合併有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，且在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析(以存於己烷

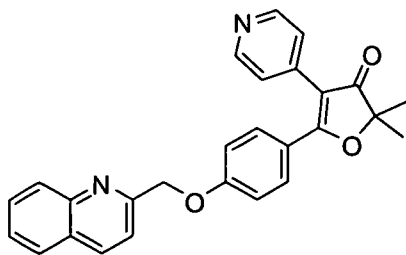
中之40% EtOAc洗脫)純化粗物質以提供5-(4-(苯甲氧基)苯基)-2,2-二甲基-4-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮(620 mg, 62%)。

5-(4-羥基苯基)-2,2-二甲基-4-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮



在RT及惰性氣氛下向5-(4-(苯甲氧基)苯基)-2,2-二甲基-4-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮(620 mg, 0.001 mmol)存於MeOH(15 mL)中之經攪拌溶液中添加Pd(OH)₂(120 mg, 0.85 mmol)。在氫氣氛下將反應混合物攪拌1 h。然後經由Celite®墊過濾反應混合物且在真空中濃縮濾液以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈固體形式之5-(4-羥基苯基)-2,2-二甲基-4-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮(280 mg, 60%)。

2,2-二甲基-4-(吡啶-4-基)-5-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮 (實例249)

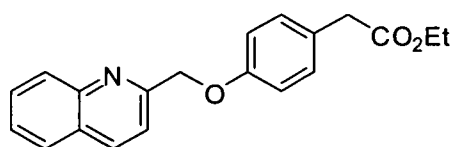


向5-(4-羥基苯基)-2,2-二甲基-4-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮(280 mg, 0.9 mol)存於DMF(5 mL)中之室溫溶液中添加K₂CO₃(413 mg, 2.98 mol)，且將反應混合物攪拌30 min。然後將2-氯甲基喹啉(235 mg, 1.09 mol)添加至反應物中並在85°C下繼續攪拌2 h。然後用冷水使反應混合物驟冷並用EtOAc(2×50 mL)實施萃取。用水洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱

層析純化粗物質以提供呈固體形式之2,2-二甲基-4-(吡啶-4-基)-5-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮(240 mg, 57%)。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ 8.58-8.54 (m, 2H), 8.42 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.80 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.19 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 1.50 (s, 6H)。MS: M⁺H: *m/z*=423.0。HPLC: 96%, (條件-I)。

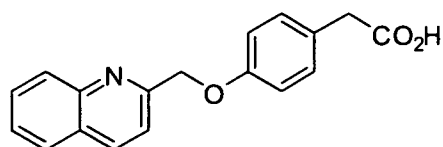
5-(4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮之合成(實例138):

2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙酸乙酯



在惰性氣氛下向2-(4-羥基苯基)乙酸乙酯(10 g, 0.05 mol)存於乙腈(150 mL)中之經攪拌溶液中添加K₂CO₃ (23 g, 0.16 mol)及2-(氯甲基)喹啉(14.2 g, 0.06 mol)。然後在80℃下將反應混合物加熱16 h, 用水(50 mL)稀釋並用EtOAc(3×100 mL)實施萃取。用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌經合併有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾, 且在真空中濃縮以提供呈油形式之2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙酸乙酯(19 g, 95%)。

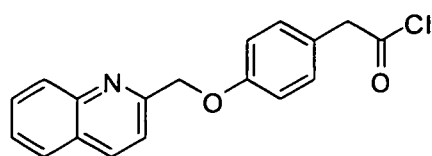
2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙酸



向2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙酸乙酯(20 g, 0.05 mol)存於MeOH(200 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加KOH (12.6 g, 0.22 mol)存

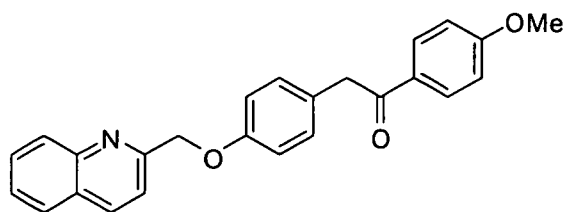
於水(50 mL)中之溶液且在RT下將反應混合物攪拌1 h。然後移除甲醇，且用EtOAc(2×100 mL)洗滌反應混合物並在0℃下用1 N HCl將其酸化至pH為約3。過濾沉澱固體且將其乾燥以提供呈白色固體形式之2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙酸(15 g，92%)。

2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙醯氯



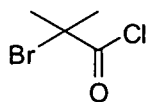
將酸2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙酸(2.0 g，6.8 mmol)存於SOCl₂(10 mL)中之混合物在RT及惰性氣氛下攪拌2 h。在真空中濃縮反應物以提供呈淡黃色固體形式之2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙醯氯(2.0 g，95%)。

1-(4-甲氧基苯基)-2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙酮



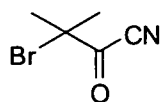
在RT及惰性氣氛下向PPA(2.0 g，20 mmol)之經攪拌溶液中添加2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙醯氯(2.0 g，5.0 mmol)及苯甲醚(1.0 g，10 mmol)。然後在80℃下將反應混合物加熱3 h，用冰水使其驟冷且另外攪拌10分鐘。過濾沉澱固體，然後在10% NaOH溶液中將固體攪拌1h，用DCM(2×50 mL)實施萃取。用水(2×10 mL)及鹽水洗滌經合併有機層，濃縮，且在真空下乾燥以提供呈固體形式之1-(4-甲氧基苯基)-2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙酮(1.85 g，90%)。

2-溴-2-甲基丙醯氯



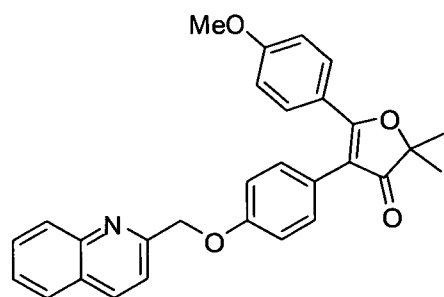
使2-溴-2-甲基丙酸(3.0 g, 17.9 mmol)存於SOCl₂(20 mL)中之經攪拌溶液回流3 h。在真空中濃縮反應物以提供呈無色油形式之2-溴-2-甲基丙醯氯(2.5 g, 76%)。

2-溴-2-甲基丙醯基氰化物



在RT及惰性氣氛下將2-溴-2-甲基丙醯氯(2.5 g, 13.5 mmol)存於三甲基矽烷甲腈(3.0 mL)中之經攪拌溶液攪拌3 h。在真空中濃縮反應混合物以提供呈黑色油形式之2-溴-2-甲基丙醯基氰化物(1.8 g, 76%)。

5-(4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮(實例138)



在惰性氣氛下向1-(4-甲氧基苯基)-2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙酮(100 mg, 0.26 mmol)存於THF(5 mL)中之室溫經攪拌溶液中添加*t*-BuOK(1.0 mL, 存於THF中之1.0 N溶液), 且將所得混合物攪拌30 min。然後將2-溴-2-甲基丙醯基氰化物(90 mg, 0.5 mmol)添加至反應混合物中並繼續再攪拌16 h。用冷水(10 mL)使反應混合物驟冷且用EtOAc(2×50 mL)實施萃取。用水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌經合併有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾, 濃縮並藉由管柱層析(存於己烷中之10-

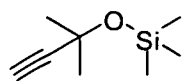
15%乙酸乙酯)純化以提供呈固體形式之5-(4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮(10 mg)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): δ 8.42 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.06-7.99 (m, 2H), 7.95 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.42 (s, 6H)。

MS: M^+H : $m/z=452.1$; M^+Na : $m/z=474.2$ 。HPLC: 96%, 管柱: Eclipse XDB-C18, 150×4.6 mm, 5 μm 。流動相: 存於水中之0.1% TFA(A), AcN(B), 流速: 1.5 ml/min(梯度)。

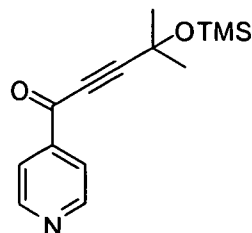
2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮之合成(實例125)

三甲基(2-甲基丁-3-炔-2-氧基)矽烷



向2-甲基丁-3-炔-2-醇(20 g, 0.23 mol)存於HMDS(42.3 g, 0.261 mol)中之室溫經攪拌溶液中添加 LiClO_4 (38.03 g, 0.35 mol), 且將混合物再攪拌30 min。然後用水(100 mL)稀釋反應混合物並用醚(3×200 mL)實施萃取。用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌經合併有機層, 經 Na_2SO_4 乾燥並過濾。在 80°C 下蒸餾出醚以提供呈油形式之三甲基(2-甲基丁-3-炔-2-氧基)矽烷(25 g)。

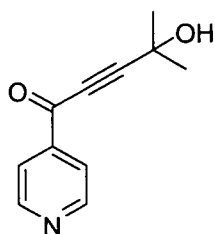
4-甲基-1-(吡啶-4-基)-4-(三甲基甲矽烷氧基)戊-2-炔-1-酮



經10分鐘在惰性氣氛下向三甲基(2-甲基丁-3-炔-2-氧基)矽烷(5.0

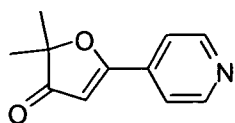
g, 0.03 mol)存於無水THF(150 mL)中之經攪拌-78°C溶液中逐滴添加 *n*-BuLi(23.82 mL, 0.03 mol, 1.6 M, 存於己烷中)。在-78°C下攪拌30 min後, 將 *N*-甲氧基-*N*-甲基異煙醯胺(6.34 g, 0.03 mol)存於無水THF(30 mL)中之溶液添加至反應混合物中, 且在-78°C下繼續再攪拌40 min。用飽和NH₄Cl溶液使反應混合物驟冷且用EtOAc(2×100 mL)實施萃取。用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌經合併有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析(以存於己烷中之5% EtOAc洗脫)純化粗物質以提供呈油形式之4-甲基-1-(吡啶-4-基)-4-(三甲基甲矽烷氧基)戊-2-炔-1-酮(2.2 g, 27%)。

4-羥基-4-甲基-1-(吡啶-4-基)戊-2-炔-1-酮



向4-甲基-1-(吡啶-4-基)-4-(三甲基甲矽烷氧基)戊-2-炔-1-酮(0.5 g, 1.915 mmol)存於DCM(10 mL)中之室溫經攪拌溶液中添加PTSA(0.47 g, 2.49 mmol)。將反應混合物攪拌2 h且隨後用DCM(50 mL)稀釋。用飽和NaHCO₃溶液及水洗滌經合併有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾, 且之後在真空中濃縮以提供呈油形式之4-羥基-4-甲基-1-(吡啶-4-基)戊-2-炔-1-酮(0.35 g, 97%)。

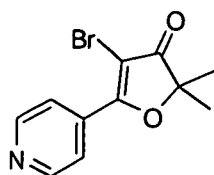
2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮



向4-羥基-4-甲基-1-(吡啶-4-基)戊-2-炔-1-酮(1.49 g, 0.007 mol)存於乙醇(15 mL)中之室溫經攪拌溶液中逐滴添加二乙胺(0.511 g, 0.007 mol)存於EtOH(15 mL)中之溶液, 且將反應混合物另外攪拌40 min。

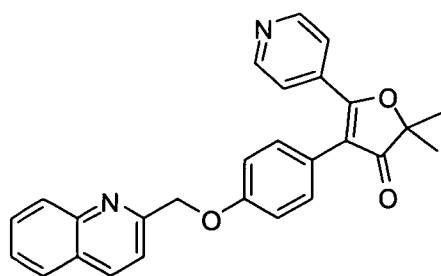
移除乙醇，且隨後用EtOAc(100 mL)稀釋混合物。用水(50 mL)及鹽水(20 mL)洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以提供2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮(1.4 g)。

4-溴-2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮



向2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮(0.81 g, 4.28 mmol)存於CHCl₃ (20 mL)中之室溫經攪拌溶液中逐份添加NBS(1.3 g, 7.28 mmol)。然後將反應混合物攪拌2 h並用DCM(100 mL)稀釋。用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且隨後在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈固體形式之4-溴-2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮(0.25 g, 22%)。

2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮 (實例125)

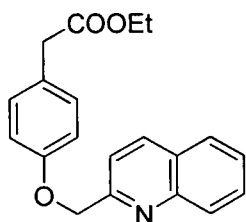


對4-溴-2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮(0.25 g, 0.93 mmol)、2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)甲基)喹啉(0.37 g, 1.026 mmol)、及Cs₂CO₃(1.52 g, 4.664 mmol)存於5:1甲苯/水(12 mL)中之混合物實施脫氣。然後，在惰性氣氛下添加Pd(dppf)Cl₂(152.2 mg, 0.18 mmol)且再次對溶液實施脫氣。然後使反應混合物回流3 h，經由Celite®墊過濾並用EtOAc(100 mL)稀釋濾液。

用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌經合併有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈固體形式之2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮(0.29 g, 74%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.78 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.56-8.50 (m, 2H), 8.15-8.05 (m, 2H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H); 7.18-7.09 (m, 2H), 7.02-6.96 (m, 3H), 5.40 (s, 2H), 1.50 (s, 6H)。 MS: M^+H : $m/z=423.1$ 。 LC-MS: 98%，管柱：Eclipse XDB-C18, 150×4.6 mm, 5 μm 。流動相：存於水中之0.1% TFA(A)，AcN(B)，流速：1.5 ml/min(梯度)。

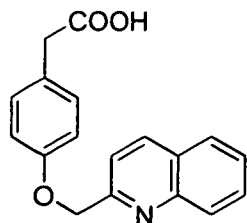
7-(吡啶-4-基)-6-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4-氧雜螺[2.4]庚-6-烯-5-酮之合成(實例26)

2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙酸乙酯



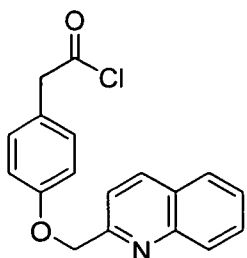
在RT下向2-(4-羥基苯基)乙酸乙酯(20 g, 111.10 mmol)存於AcN(200 mL)中之經攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (145.9 g, 333.30 mmol)及2-(氯甲基)喹啉(28.50 g, 133.32 mmol)。在90℃下將反應混合物加熱12 h且隨後冷卻至RT並實施過濾。於真空中濃縮濾液。然後用水(100 mL)稀釋殘餘物並用EtOAc(3×100 mL)實施萃取。用水、飽和 NH_4Cl 溶液洗滌經合併有機層，且隨後經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮以提供呈固體形式之2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙酸乙酯(38.0 g, 89%)。

2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙酸



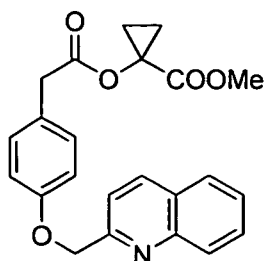
在室溫下向2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙酸乙酯(38.0 g, 106.741 mmol)存於乙醇(200 mL)及水(100 mL)中之經攪拌溶液中添加KOH(23.9 g, 426.964 mmol)。在RT下將混合物攪拌4 h且在起始材料完全消耗後(如藉由TLC所監測)，用水(50 mL)稀釋反應混合物且在0℃下使用1 N HCl來酸化。用EtOAc(2×150 mL)萃取水性層且用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌經合併有機萃取物，經無水Na₂SO₄乾燥，且在真空中蒸發以提供呈白色固體形式之2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙酸(30.0g, 95%)。

2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙醯氯



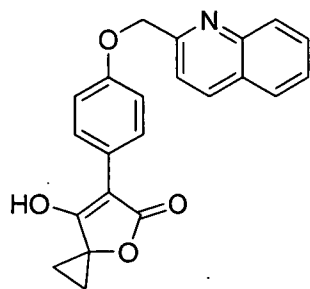
在0℃下向2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙酸(2.0 g, 6.825 mmol)存於CHCl₃(6 mL)中之經攪拌溶液中添加SOCl₂ (10 mL)且在RT下將反應混合物攪拌2 h。在真空中濃縮反應物且將殘餘物重溶解於醚(50 mL)中。在真空中再次濃縮混合物以提供呈淡黃色油形式之2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙醯氯(2.0 g, 95%)。

1-(2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙醯氧基)環丙烷甲酸甲酯



在氮氣氛及RT下向2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙醯氯(2.0 g, 6.557 mmol)存於DCM(50 mL)中之經攪拌溶液中添加DMAP(1.4 g, 13.11 mmol), 之後添加1-羥基環丙烷甲酸甲酯(1.1 g, 9.836 mmol)。將反應混合物攪拌14 h且在起始材料完全消耗後(藉由TLC來監測), 用水(10 mL)使反應混合物驟冷並用DCM(2×50 mL)萃取水性層。用飽和NaHCO₃溶液(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌經合併有機層, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾並在真空中濃縮以提供呈固體形式之粗1-(2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙醯氧基)環丙烷甲酸甲酯(2.0 g)。

7-羥基-6-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4-氧雜螺[2.4]庚-6-烯-5-酮

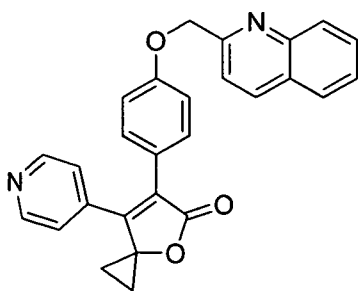


向1-(2-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)乙醯氧基)環丙烷甲酸甲酯(2.0 g, 6.825 mmol)存於DMF(20 mL)中之0°C溶液中添加NaH(49 mg, 20.477 mmol), 且在RT下將反應混合物攪拌12 h。在起始材料完全消耗後(藉由TLC來監測), 用冰水(3 mL)使反應混合物驟冷並用EtOAc(2×50 mL)萃取水性層。用水(30 mL)及鹽水(20 mL)來洗滌經合併有機層, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾並在真空中濃縮以提供呈淡黃色固體形式之粗7-羥基-6-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4-氧雜螺[2.4]庚-6-烯-5-酮(2.0 g, 83%)。

三氟甲烷磺酸5-側氧基-6-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4-氧雜螺[2.4]庚-6-烯-7-基酯



7-(吡啶-4-基)-6-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4-氧雜螺[2.4]庚-6-烯-5-酮
(實例26)

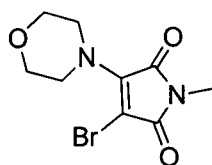


C184164BX20151120C.doc

烯-5-酮(30 mg, 18%)。 ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): δ 8.64-8.61 (m, 2H), 8.40 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.02-7.99 (m, 2H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.67-7.51 (m, 3H), 7.38-7.24 (m, 5H), 5.36 (s, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.24-1.21 (m, 2H)。 MS: M^+H : $m/z=421.2$; M^+Na : $m/z=443.2$ 。 HPLC: 92%, (條件-I)。

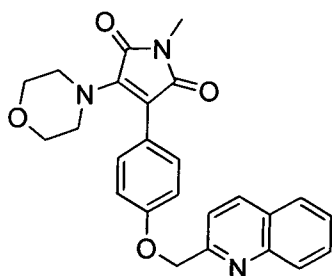
1-甲基-3-嗎啉基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮之合成(實例812):

3-溴-1-甲基-4-嗎啉基-1H-吡咯-2,5-二酮



在 N_2 氣氛下向2,3-二溴-N-甲基馬來醯亞胺(1 g, 0.004 mol)存於DMF(10 mL)中之室溫經攪拌溶液中添加 Cs_2CO_3 (1.34 g, 0.004 mol), 之後添加嗎啉(360 mg, 0.004 mol)。然後將反應混合物攪拌30分鐘, 用冰水驟冷, 且用EtOAc(2×50 mL)實施萃取。用水洗滌經合併有機層, 經無水 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並在真空中濃縮以提供呈固體形式之3-溴-1-甲基-4-嗎啉基-1H-吡咯-2,5-二酮(0.87 g, 85%)。

1-甲基-3-嗎啉基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮(實例812)

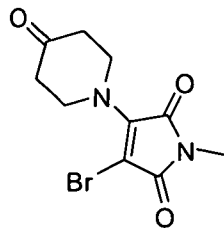


向3-溴-1-甲基-4-嗎啉基-1H-吡咯-2,5-二酮(100 mg, 0.36 mmol)存於DMF(40 mL)中之經攪拌溶液中添加 Cs_2CO_3 (415 mg, 1.27 mmol)、水(5 mL)、及 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (84 mg, 0.072 mmol)。然後添加2-((4-(4,4,5,5-

四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)甲基)喹啉(138 mg, 0.38 mmol)且在80°C下將反應混合物加熱3 h, 經由Celite®墊過濾且隨後在真空中濃縮濾液以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析(以存於己烷中之60% EtOAc洗脫)純化粗物質以提供1-甲基-3-嗎啉基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮(70 mg, 45%)。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ 8.42 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.1 (t, *J*=7.2 Hz, 2H) 7.78 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.64 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.12 (d, *J*= 7.4 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.62-3.58 (m, 4H), 3.45-3.39 (m, 4H), 2.96 (s, 3H); MS: M⁺H: *m/z*=430.2。HPLC: 96%, (條件-C)。

1-甲基-3-(4-側氧基六氫吡啶-1-基)-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮之合成(實例820)

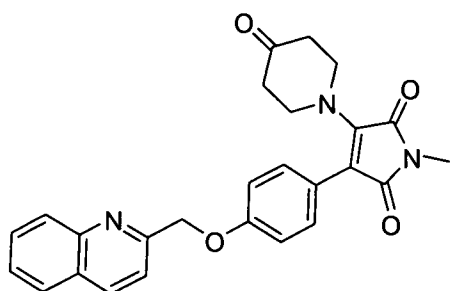
3-溴-1-甲基-4-(4-側氧基六氫吡啶-1-基)-1H-吡咯-2,5-二酮



在室溫下向3,4-二溴-1-甲基-1H-吡咯-2,5-二酮(100 mg, 0.373 mmol)存於AcN(20 mL)中之經攪拌溶液中添加六氫吡啶-4-酮鹽酸鹽(101 mg, 0.746 mmol), 隨後添加K₂CO₃(102 mg, 7.46 mol)。然後使反應混合物回流2 h, 用水稀釋, 用EtOAc(2×20 mL)實施萃取。用鹽水洗滌經合併有機層, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾並在真空中濃縮。經由矽膠管柱層析(以存於己烷中之30% EtOAc洗脫)純化粗物質以提供呈淡黃色固體形式之3-溴-1-甲基-4-(4-側氧基六氫吡啶-1-基)-1H-吡咯-2,5-二酮(100 mg, 99%)。

1-甲基-3-(4-側氧基六氫吡啶-1-基)-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-

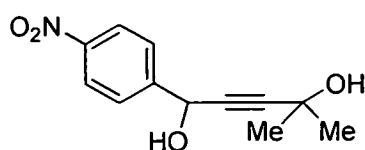
吡咯-2,5-二酮(實例820)



在N₂氣氛下向3-溴-1-甲基-4-(4-側氧基六氫吡啶-1-基)-1H-吡咯-2,5-二酮(100 mg, 0.34 mmol)存於1,4-二噁烷(10 mL)中之室溫經攪拌溶液中添加2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)甲基)喹啉(151 mg, 0.41 mol)。將反應混合物攪拌30分鐘且隨後同樣在N₂氣氛下添加Na₂CO₃(87 mg, 1.04 mmol)、水(4 mL)及Pd(PPh₃)₄(40 mg, 0.03 mmol)。然後使所得混合物回流16 h, 用水稀釋且用EtOAc(2×20 mL)實施萃取。用鹽水洗滌經合併有機層, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾並在真空中濃縮。經由矽膠管柱層析(以存於己烷中之60% EtOAc洗脫)純化粗物質以提供呈固體形式之1-甲基-3-(4-側氧基六氫吡啶-1-基)-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮(80 mg, 52%)。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ 8.45 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.12 (t, *J*=7.2 Hz, 2H) 7.79 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.64 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.12 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.62-3.58 (m, 4H), 2.96-2.85 (m, 4H), 2.56 (s, 4H)。MS: M⁺: *m/z*=441.6; M⁺H: *m/z*=442.7。HPLC: 97%, (條件-B)。

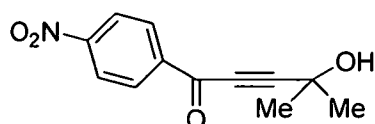
2,2-二甲基-5-(4-硝基苯基)-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮之合成(實例164):

4-甲基-1-(4-硝基苯基)戊-2-炔-1,4-二醇



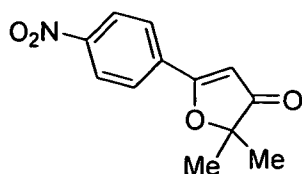
經 10 分鐘在惰性氣氛下向 2-甲基丁-3-炔-2-醇(6.1 mL, 63.5 mmol, 1.2 eq)存於無水 THF(250 mL)中之經攪拌-78°C 溶液中逐滴添加 *n*-BuLi(62 mL, 2.3 M, 存於己烷中, 142 mmol, 2.7 eq)。在-78°C 下攪拌 40 min 後, 將 4-硝基苯甲醛(8 g, 52.9 mmol, 1 eq)存於無水 THF(50 mL)中之溶液添加至反應混合物中, 且在-78°C 下繼續再攪拌 1h。然後用飽和 NH₄Cl 溶液使反應混合物驟冷並用 EtOAc(2×200 mL)實施萃取。用水(200 mL)及鹽水(100 mL)洗滌經合併有機層, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾, 且在真空中濃縮。藉由管柱層析(存於己烷中之 30% 乙酸乙酯)純化所得殘餘物以提供呈黃色固體形式之 4-甲基-1-(4-硝基苯基)戊-2-炔-1,4-二醇(8 g, 65%)。

4-羥基-4-甲基-1-(4-硝基苯基)戊-2-炔-1-酮



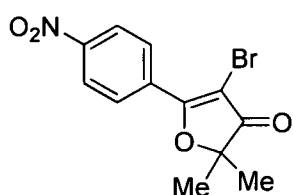
向 4-甲基-1-(4-硝基苯基)戊-2-炔-1,4-二醇(2g, 8.51 mmol, 1eq)存於無水 DCM(100 mL)中之室溫溶液中添加 NaHCO₃(680 mg, 8.51 mmol, 1 eq), 之後添加戴斯-馬丁過碘烷(9.2 g, 21.27 mmol, 2.5 eq)。在 RT 下將反應混合物攪拌 16 h。在反應完成後(如藉由 TLC 所監測), 用飽和亞硫酸氫鈉溶液使反應混合物驟冷並用 DCM(2×100 mL)實施萃取。用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌經合併有機層, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾, 且在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析(以存於己烷中之 20% EtOAc 洗脫)純化粗物質以提供呈油形式之 4-羥基-4-甲基-1-(4-硝基苯基)戊-2-炔-1-酮(1.7 g, 86%)。

2,2-二甲基-5-(4-硝基苯基)呋喃-3(2H)-酮



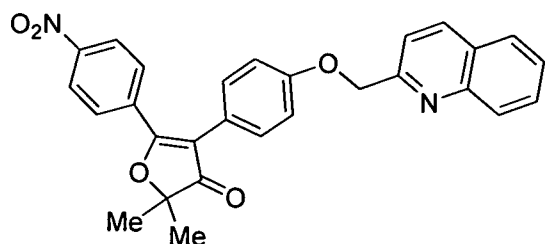
在RT下向4-羥基-4-甲基-1-(4-硝基苯基)戊-2-炔-1-酮(1.74 g, 7.46 mmol, 1eq)存於乙醇(30 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加二乙胺(778 mg, 7.46 mmol, 1 eq)存於EtOH(5 mL)中之溶液。然後將反應混合物另外攪拌90 min。移除乙醇，且隨後用EtOAc(100 mL)稀釋混合物。用水(50 mL)及鹽水(20 mL)洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且在真空中濃縮以提供2,2-二甲基-5-(4-硝基苯基)呋喃-3(2H)-酮(1.6 g, 92%)，其可不經進一步純化即用於下一步驟中。

4-溴-2,2-二甲基-5-(4-硝基苯基)呋喃-3(2H)-酮



向粗2,2-二甲基-5-(4-硝基苯基)呋喃-3(2H)-酮(170 mg, 0.73 mmol, 1 eq)存於CHCl₃(10 mL)中之0°C經攪拌溶液中添加NBS(259 mg, 1.45 mmol, 2 eq)，且隨後在RT下將反應混合物攪拌2h。移除氯仿且之後經由矽膠管柱層析(以存於己烷中之10% EtOAc洗脫)純化粗物質以提供呈黃色固體形式之4-溴-2,2-二甲基-5-(4-硝基苯基)呋喃-3(2H)-酮(100 mg, 44%)。

2,2-二甲基-5-(4-硝基苯基)-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮(實例164)

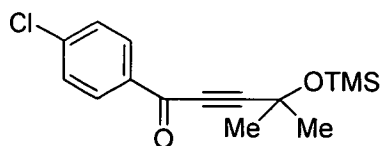


對4-溴-2,2-二甲基-5-(4-硝基苯基)呋喃-3(2H)-酮(100 mg, 0.32 mmol, 1 eq)、2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)甲基)喹啉(115 mg, 0.32 mmol, 1 eq)、及Cs₂CO₃(521 mg, 1.6 mmol, 5

eq)存於甲苯(7 mL)及水(2.5 mL)中之溶液實施脫氣。然後在惰性氣氛下添加Pd (dppf)Cl₂(52 mg, 0.06 mmol, 0.2 eq)且再次對溶液實施脫氣。然後使反應混合物回流3 h, 經由Celite®墊過濾, 並用EtOAc(30 mL)稀釋濾液。用水(20 mL)及鹽水(10 mL)洗滌經合併有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾, 且在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析(存於己烷中之10%乙酸乙酯)純化粗物質以提供呈固體形式之2,2-二甲基-5-(4-硝基苯基)-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮(80 mg, 54%)。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8.42 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 8.00 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.82-7.76 (m, 3H), 7.68 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.61 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 1.48 (s, 6H)。MS: [M+H]: *m/z*=467.1。HPLC: 89%, 管柱: Acquity BEH-C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μm。流動相: 存於水中之0.025% TFA(A), AcN(B), 流速: 0.5 ml/min(梯度)。

5-(4-氯苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮之合成(實例147):

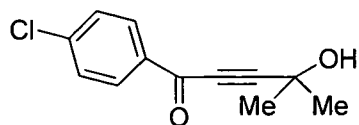
1-(4-氯苯基)-4-甲基-4-(三甲基甲矽烷氧基)戊-2-炔-1-酮



經10分鐘在惰性氣氛下向三甲基(2-甲基丁-3-炔-2-氧基)矽烷(11.79 g, 75.15 mmol)存於無水THF(100 mL)中之-78°C經攪拌溶液中逐滴添加*n*-BuLi(14.08 mL, 22.54 mmol, 1.6 M, 存於己烷中)。在-78°C下攪拌30 min後, 將4-氯-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺(5.0 g, 25.0 mmol)存於無水THF(10 mL)中之溶液添加至反應混合物中且在-78°C下繼續再攪拌1 h。用飽和NH₄Cl溶液使反應混合物驟冷且用EtOAc(2×100 mL)實施萃取。用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌經合併

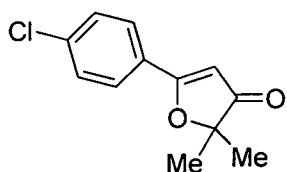
有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析(以存於己烷中之5-7% EtOAc洗脫)純化粗物質以提供呈淡綠色油形式之1-(4-氯苯基)-4-甲基-4-(三甲基甲矽烷氧基)戊-2-炔-1-酮(3.8 g, 57%)。

1-(4-氯苯基)-4-羥基-4-甲基戊-2-炔-1-酮



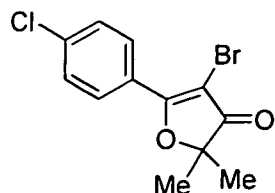
在RT下向1-(4-氯苯基)-4-甲基-4-(三甲基甲矽烷氧基)戊-2-炔-1-酮(3.7 g, 12.50 mmol)存於DCM(20 mL)中之經攪拌溶液中添加PTSA(2.87 g, 15.01 mmol)。將反應混合物攪拌1 h且用水(10 mL)稀釋。用飽和 NaHCO_3 溶液及水洗滌經合併有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且隨後在真空中濃縮以提供呈淡紅色油形式之1-(4-氯苯基)-4-羥基-4-甲基戊-2-炔-1-酮(2.40 g)。

5-(4-氯苯基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮



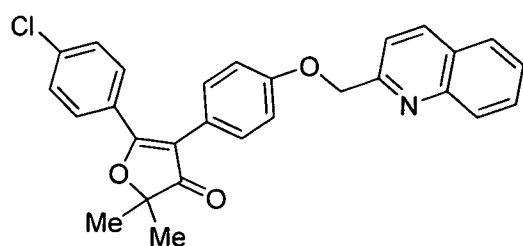
在RT下向1-(4-氯苯基)-4-羥基-4-甲基戊-2-炔-1-酮(2.4 g, 10.70 mmol)存於乙醇(20 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加二乙胺(1.34 mL, 12.90 mmol)存於EtOH(5 mL)中之溶液。然後將反應混合物另外攪拌30 min。然後移除乙醇並用EtOAc(50 mL)稀釋混合物。然後用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌經合併有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空中濃縮以提供呈淡綠色黏性油形式之5-(4-氯苯基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮(2.1 g)。

4-溴-5-(4-氯苯基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮



在RT下向粗5-(4-氯苯基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮(2.1 g, 13.0 mmol)存於CHCl₃(15 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加NBS(3.93 g, 22.10 mmol)。將反應混合物攪拌1 h且隨後用DCM(100 mL)稀釋。用水(50 mL)及鹽水(30 mL)洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且隨後在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈灰白色固體形式之4-溴-5-(4-氯苯基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮(2.0 g, 經三個步驟之產率為51%)。

5-(4-氯苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮 (實例147)

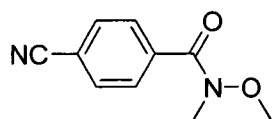


對4-溴-5-(4-氯苯基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮(1.0 g, 3.30 mmol)、2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)甲基)喹啉(1.30 g, 3.60 mmol)、及Cs₂CO₃(5.37 g, 16.50 mmol)存於甲苯(10 mL)及水(5 mL)中之溶液實施脫氣。然後，在惰性氣氛下添加Pd(dppf)Cl₂(0.54 g, 0.601 mmol)且再次對溶液實施脫氣。然後使反應混合物回流2 h，經由Celite®墊過濾，且用EtOAc(40 mL)稀釋濾液。用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈淡黃色固體形式之5-(4-氯苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮(520 mg, 35%)。 ¹H NMR (500 MHz, d₆-

DMSO): δ 8.44 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.02 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.81 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 1.44 (s, 6H)。MS: $[M+Na]$: $m/z=478.1$, $[M+H]$: $m/z=456.1$ 。HPLC: 97%, 管柱: Acquity BEH-C-18, 50 $\times$ 2.1 mm, 1.7 μ m。流動相: 存於水中之0.025% TFA(A), AcN(B), 流速: 0.5 ml/min(梯度)。

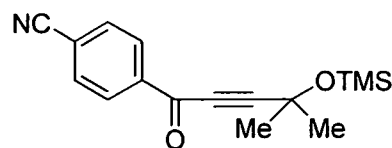
4-(5,5-二甲基-4-側氧基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4,5-二氫呋喃-2-基)苄腈之合成(實例141):

4-氰基-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺



在RT及氮氣氛下向4-氰基苯甲酸(5.0 g, 34.0 mmol)存於DCM(75 mL)中之經攪拌溶液中添加HATU(19.40 g, 51.0 mmol)、N-甲氧基、N-甲胺(4.90 g, 51.0 mmol)及TEA(14.30 mL, 102.0 mmol)。然後在RT下將反應混合物攪拌3 h, 用水稀釋且用DCM(3 $\times$ 100 mL)萃取水性層。用水(60 mL)及鹽水(30 mL)洗滌經合併有機萃取物, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾並在低壓下蒸發以提供呈黃色油形式之4-氰基-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺(6.2 g, 96%)。

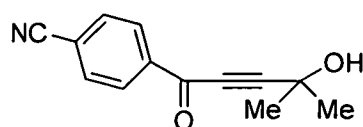
4-(4-甲基-4-(三甲基甲矽烷氧基)戊-2-炔醯基)苄腈



經10分鐘在惰性氣氛下向三甲基(2-甲基丁-3-炔-2-氧基)矽烷(3.3 g, 20.00 mmol)存於無水THF(45 mL)中之-78 $^{\circ}$ C經攪拌溶液中逐滴添加*n*-BuLi(4.1 mL, 9.00 mmol, 1.6 M, 存於己烷中)。在-78 $^{\circ}$ C下將反

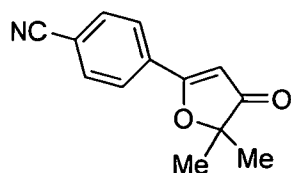
應混合物攪拌 30 min，且隨後將 4-氰基-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺 (2.0 g, 10.00 mmol) 存於無水 THF (15 mL) 中之溶液添加至反應混合物中並在 -78°C 下繼續再攪拌 1 h。用飽和 NH₄Cl 溶液使反應混合物驟冷且用 EtOAc (2×100 mL) 實施萃取。用水 (50 mL) 及鹽水 (50 mL) 洗滌經合併有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析 (以存於己烷中之 15% EtOAc 洗脫) 純化粗物質以提供呈黃色油形式之 4-(4-甲基-4-(三甲基甲矽烷氧基)戊-2-炔醯基)苄腈 (3.8 g, 68%)。

4-(4-羥基-4-甲基戊-2-炔醯基)苄腈



在 RT 下向 4-(4-甲基-4-(三甲基甲矽烷氧基)戊-2-炔醯基)苄腈 (1.7 g, 5.00 mmol) 存於 DCM (15 mL) 中之經攪拌溶液中添加 PTSA (1.70 g, 8.90 mmol)，且將反應混合物攪拌 30 min。用水 (10 mL) 稀釋反應混合物且用 DCM (2×50 mL) 實施萃取。用飽和 NaHCO₃ 溶液及水洗滌經合併有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且隨後在真空中濃縮以提供呈黃色油形式之 4-(4-羥基-4-甲基戊-2-炔醯基)苄腈 (1.20 g)。

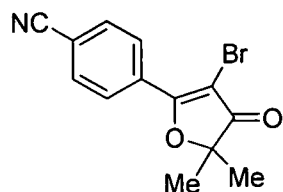
4-(5,5-二甲基-4-側氧基-4,5-二氫呋喃-2-基)苄腈



在 RT 下向粗 4-(4-羥基-4-甲基戊-2-炔醯基)苄腈 (1.2 g, 5.60 mmol) 存於乙醇 (12 mL) 中之經攪拌溶液中逐滴添加二乙胺 (0.58 mL, 5.60 mmol) 存於 EtOH (5 mL) 中之溶液。然後將反應混合物另外攪拌 1 h。移除乙醇且之後用 EtOAc (50 mL) 稀釋混合物。用水 (10 mL)、鹽水 (10 mL) 洗滌經合併有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且在真空中濃

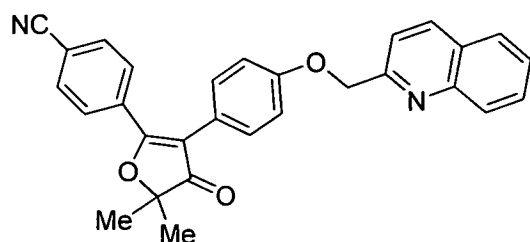
縮以提供呈淡綠色半固體形式之粗4-(5,5-二甲基-4-側氧基-4,5-二氫呋喃-2-基)苄腈(1.2 g)，其可不經進一步純化即用於下一步驟中。

4-(3-溴-5,5-二甲基-4-側氧基-4,5-二氫呋喃-2-基)苄腈



在RT下向4-(5,5-二甲基-4-側氧基-4,5-二氫呋喃-2-基)苄腈(1.2 g, 5.60 mmol)存於CHCl₃(12 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加NBS(1.1 g, 6.00 mmol)。然後將反應混合物攪拌3 h並用DCM(100 mL)稀釋。用水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且隨後在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈灰白色固體形式之4-(3-溴-5,5-二甲基-4-側氧基-4,5-二氫呋喃-2-基)苄腈(0.50 g, 31%)。

4-(5,5-二甲基-4-側氧基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4,5-二氫呋喃-2-基)苄腈(實例141)

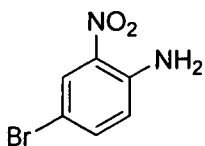


對4-(3-溴-5,5-二甲基-4-側氧基-4,5-二氫呋喃-2-基)苄腈(0.3 g, 1.03 mmol)、2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)甲基)喹啉(0.374 g, 1.03 mmol)、及Cs₂CO₃(1.70 g, 5.14 mmol)存於甲苯(7 mL)及水(2.5 mL)中之溶液實施脫氣。然後，在惰性氣氛下添加Pd(dppf)Cl₂ (0.17 g, 0.20 mmol)且再次對溶液實施脫氣。然後使反應物回流2 h。然後經由Celite®墊過濾反應混合物並用EtOAc(40 mL)稀釋濾液。用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾

燥，過濾，且在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈淡黃色固體形式之4-(5,5-二甲基-4-側氧基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4,5-二氫呋喃-2-基)苄腈(280 mg, 61%)。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8.42 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.01 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.90 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.78 (t, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.72-7.67 (m, 3H), 7.62 (t, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 1.46 (s, 6H)。MS: [M+H]⁺: *m/z*=447.5。HPLC: 98%，管柱: Acquity BEH-C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μm。流動相: 存於水中之0.025% TFA(A), AcN(B), 流速: 0.5 ml/min(梯度)。

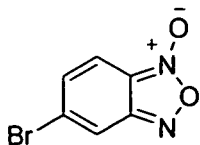
5-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮之合成(實例166):

4-溴-2-硝基苯胺



在0℃及N₂氣氛下向2-硝基苯胺(10.0 g, 72.462 mmol)存於AcOH (50 mL)中之經攪拌溶液中添加NBS(12.0 g, 72.463 mmol)。在40℃下將反應混合物攪拌30 min。在起始材料完全消耗後(藉由TLC來監測)，用水稀釋反應混合物且形成白色沉澱。在過濾後，自正己烷使粗固體重結晶以提供呈褐色固體形式之4-溴-2-硝基苯胺(12 g, 76%)。

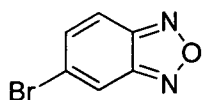
5-溴苯并[c][1,2,5]噁二唑1-氧化物



向4-溴-2-硝基苯胺(8.0 g, 37.037 mmol)存於EtOH(80 mL)中之室溫經攪拌溶液中添加KOH(6.20 g, 111.111 mmol)且在60℃下將反應混

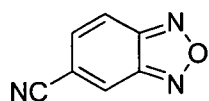
合物攪拌2 h。然後使反應物冷卻至0°C並添加NaOCl(80 mL)。然後在RT下將反應混合物再攪拌2 h。在起始材料耗光後(藉由TLC來監測)，過濾反應混合物，用水洗滌，且在真空中乾燥以提供呈淡黃色固體形式之5-溴苯并[c][1,2,5]噁二唑1-氧化物(7.0 g，88%)。

5-溴苯并[c][1,2,5]噁二唑



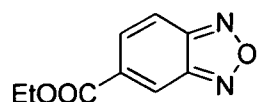
在RT及惰性氣氛下向5-溴苯并[c][1,2,5]噁二唑1-氧化物(6.0 g，28.436 mmol)存於乙醇(60 mL)中之經攪拌溶液中添加亞磷酸三乙酯(6.2 mL，34.123 mmol)。然後在60°C下將反應混合物加熱1 h，使其冷卻至RT，用己烷(100 mL)稀釋且攪拌10 min。過濾出沉澱固體且在真空中濃縮濾液以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈淡黃色固體形式之5-溴苯并[c][1,2,5]噁二唑(4.0 g，71%)。

苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-甲腈



在RT及惰性氣氛下向5-溴苯并[c][1,2,5]噁二唑(2.0 g，10.050 mmol)存於DMF(50 mL)中之經攪拌溶液中添加CuCN(1.79 g，230.10 mmol)。然後在140°C下將反應混合物加熱24 h，使其冷卻至RT，用水(10 mL)稀釋且攪拌10 min。過濾出沉澱固體且在真空中濃縮濾液以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈黃色固體形式之苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-甲腈(0.7 g，48%)。

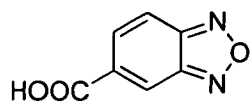
苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-甲酸乙酯



向苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-甲腈(700 mg，1.33 mmol)存於EtOH(100

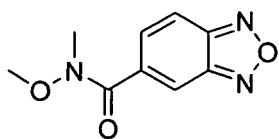
mL)中之溶液中添加 H_2SO_4 (20 mL)且使反應混合物回流14 h。在真空中濃縮反應物且用水(50 mL)稀釋殘餘物，並用DCM(2×100 mL)實施萃取。經硫酸鎂乾燥經合併有機層，過濾，且之後在真空中濃縮以提供呈黃色黏性固體形式之苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-甲酸乙酯(0.7 g，75%)。

苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-甲酸



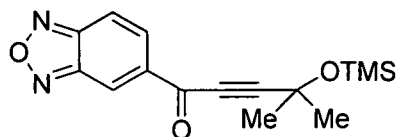
向苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-甲酸乙酯(0.7 g，3.626 mmol)存於MeOH(30 mL)中之室溫經攪拌溶液中添加10% NaOH溶液(6 mL)，且在40°C下將反應混合物攪拌3 h。然後用2 N HCl將反應混合物酸化至pH為約2且用DCM(3×150 mL)萃取水性層。用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌經合併有機萃取物，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在低壓下蒸發以提供呈固體形式之苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-甲酸(0.49 g，82%)。

N-甲氧基-N-甲基苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-甲醯胺



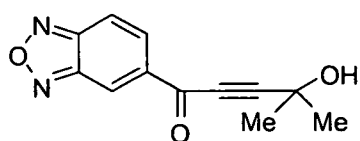
在RT及氮氣氛下向苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-甲酸(0.49 g，2.987 mmol)存於DCM(50 mL)中之經攪拌溶液中添加HATU(1.7 g，4.481 mmol)、N-甲氧基、N-甲胺(0.44 g，4.481 mmol)及TEA(914 mg，8.963 mmol)。然後在RT下將反應混合物攪拌3 h，用水稀釋且用DCM(3×50 mL)萃取水性層。用水(50 mL)及鹽水(20 mL)洗滌經合併有機萃取物，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在低壓下蒸發以提供呈黃色油形式之N-甲氧基-N-甲基苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-甲醯胺(0.49 g，79%)。

1-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基)-4-甲基-4-(三甲基甲矽烷氧基)戊-2-炔-1-酮



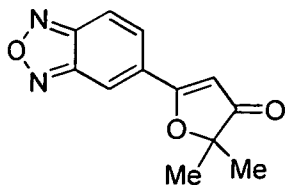
經 10 分鐘在惰性氣氛下向三甲基(2-甲基丁-3-炔-2-氧基)矽烷(0.49 g, 2.367 mmol)存於無水 THF(20 mL)中之 -78°C 經攪拌溶液中逐滴添加 *n*-BuLi(3.70 mL, 5.917 mmol, 1.6 M, 存於己烷中)。在 -78°C 下將反應混合物攪拌 30 min, 且隨後將 N-甲氧基-N-甲基苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-甲醯胺(0.557 g, 3.550 mmol)存於無水 THF(10 mL)中之溶液添加至反應混合物中, 且在 -78°C 下繼續再攪拌 3 h。用飽和 NH_4Cl 溶液使反應混合物驟冷且用 EtOAc(2×20 mL)實施萃取。用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌經合併有機層, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析(以存於己烷中之 5% EtOAc 洗脫)純化粗物質以提供呈無色油形式之 1-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基)-4-甲基-4-(三甲基甲矽烷氧基)戊-2-炔-1-酮(0.45 g, 63%)。

1-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基)-4-羥基-4-甲基戊-2-炔-1-酮



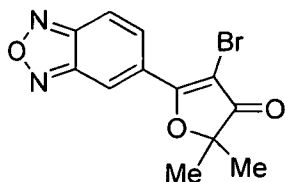
在 RT 下向 1-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基)-4-甲基-4-(三甲基甲矽烷氧基)戊-2-炔-1-酮(0.45 g, 1.490 mmol)存於 DCM(15 mL)中之經攪拌溶液中添加 p-TSA(0.341 g, 1.790 mmol)且將反應混合物攪拌 3 h。然後用水(5 mL)稀釋反應混合物並分離各層。用飽和 NaHCO_3 溶液及水洗滌經合併有機層, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 且之後在真空中濃縮以提供呈油形式之 1-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基)-4-羥基-4-甲基戊-2-炔-1-酮(0.3 g, 87%)。

5-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮



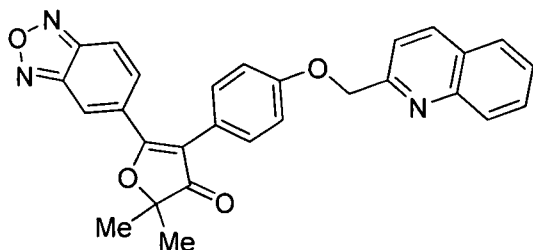
在RT下向1-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基)-4-羥基-4-甲基戊-2-炔-1-酮(0.3 g, 1.304 mmol)存於乙醇(15 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加二乙胺(0.095 g, 1.304 mmol)存於EtOH(5 mL)中之溶液。然後將反應混合物攪拌2h。然後移除乙醇，且用EtOAc(10 mL)稀釋混合物。用水(5 mL)及鹽水(10 mL)洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且在真空中濃縮以提供呈黑色油形式之5-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮(0.25 g, 83%)。

5-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基)-4-溴-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮



在RT下向5-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮(0.25 g, 1.086 mmol)存於CHCl₃(15 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加NBS(0.29 g, 1.630 mmol)。然後將反應混合物攪拌3 h並用DCM(10 mL)稀釋。然後用水(5 mL)及鹽水(10 mL)洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且隨後在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈黃色固體形式之5-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基)-4-溴-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮(0.2 g, 60%)。

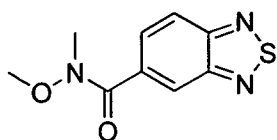
5-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮(實例166)



對5-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基)-4-溴-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮 (0.2 g, 0.645 mmol)、2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)甲基)喹啉(0.256 g, 0.709 mmol)、及Cs₂CO₃(1.0 g, 3.220 mmol)存於甲苯(10 mL)及水(5 mL)中之溶液實施脫氣。然後，在惰性氣氛下添加Pd(dppf)Cl₂(0.105 g, 0.129 mmol)且再次對溶液實施脫氣。然後使反應混合物回流12 h，經由Celite®墊過濾並用EtOAc(20 mL)稀釋濾液。用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈黃色固體形式之5-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮(170 mg, 57%)。 ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ 8.44 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.07-8.00 (m, 3H), 7.81 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.64 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.12 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)。 MS: [M+H]: *m/z*=464.2。 HPLC: 93%，管柱：Acquity BEH-C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μm。流動相：存於水中之0.025% TFA(A)，AcN(B)，流速：0.5 ml/min(梯度)。

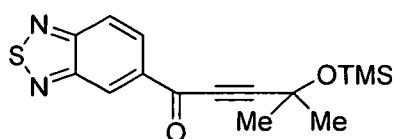
5-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮之合成(實例167)：

N-甲氧基-N-甲苯[c][1,2,5]噁二唑-5-甲醯胺



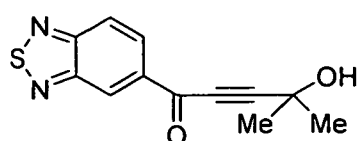
在RT及氮氣氛下向苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-甲酸(1.0 g, 5.556 mmol)存於DCM(20 mL)中之經攪拌溶液中添加HATU(3.1 g, 8.334 mmol)、N-甲氧基甲胺(0.58 g, 8.334 mmol)及TEA(1.7 g, 16.666 mmol)。在RT下將反應混合物攪拌3 h, 用水稀釋且用DCM(3×50 mL)萃取水性層。用水(50 mL)及鹽水(20 mL)洗滌經合併有機萃取物, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾, 且在低壓下蒸發以提供呈淡黃色固體形式之N-甲氧基-N-甲苯[c][1,2,5]噻二唑-5-甲醯胺(1.14 g, 95%)。

1-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基)-4-甲基-4-(三甲基甲矽烷氧基)戊-2-炔-1-酮



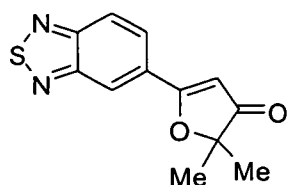
經10分鐘在惰性氣氛下向三甲基(2-甲基丁-3-炔-2-氧基)矽烷(0.557 g, 3.636 mmol)存於無水THF(50 mL)中之-78℃經攪拌溶液中逐滴添加*n*-BuLi(5.0 mL, 4.484 mmol, 1.6 M, 存於己烷中)。在-78℃下將反應混合物攪拌30 min, 且隨後將N-甲氧基-N-甲苯[c][1,2,5]噻二唑-5-甲醯胺(1.0 g, 2.242 mmol)存於無水THF(10 mL)中之溶液添加至反應混合物中且在-78℃下繼續再攪拌3 h。用飽和NH₄Cl溶液使反應混合物驟冷且用EtOAc(2×40 mL)實施萃取。用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌經合併有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾, 且在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析(以存於己烷中之5% EtOAc洗脫)純化粗物質以提供呈黃色油形式之1-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基)-4-甲基-4-(三甲基甲矽烷氧基)戊-2-炔-1-酮(1.0 g, 76%)。

1-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基)-4-羥基-4-甲基戊-2-炔-1-酮



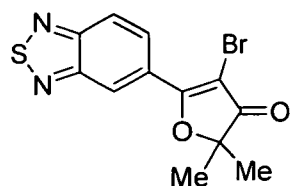
在RT下向1-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基)-4-甲基-4-(三甲基甲矽烷氧基)戊-2-炔-1-酮(0.80 g, 2.515 mmol)存於DCM(15 mL)中之經攪拌溶液中添加p-TSA(0.574 g, 3.018 mmol)。將反應混合物攪拌2 h並用水(5 mL)稀釋。用飽和NaHCO₃溶液及水洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且之後在真空中濃縮以提供呈無色油形式之1-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基)-4-羥基-4-甲基戊-2-炔-1-酮(0.6 g, 100%)。

5-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮



在RT下向1-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基)-4-羥基-4-甲基戊-2-炔-1-酮(0.6 g, 2.597 mmol)存於乙醇(10 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加二乙胺(0.189 g, 2.597 mmol)存於EtOH(5 mL)中之溶液。然後將反應混合物另外攪拌3 h。然後移除乙醇，且用EtOAc(10 mL)進一步稀釋混合物。用水(5 mL)及鹽水(10 mL)洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且在真空中濃縮以提供呈淡黃色固體形式之5-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮(0.5 g, 83%)。

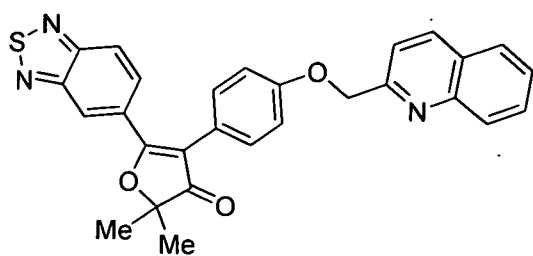
5-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基)-4-溴-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮



在RT下向5-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮(0.5 g, 2.164 mmol)存於CHCl₃(15 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加NBS(0.462 g, 2.590 mmol)。然後將反應混合物攪拌2 h並用DCM(10 mL)稀釋。用水(5 mL)及鹽水(10 mL)洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾

燥，過濾，且隨後在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈黃色油形式之5-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基)-4-溴-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮(0.45 g, 69%)。

5-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮(實例167)

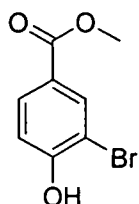


對5-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基)-4-溴-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮(0.45 g, 1.465 mmol)、2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)甲基)喹啉(0.634 g, 1.759 mmol)、及Cs₂CO₃(2.3 g, 7.329 mmol)存於甲苯(10 mL)及水(5 mL)中之溶液實施脫氣。然後，在惰性氣氛下添加Pd(dppf)Cl₂(0.24 g, 0.293 mmol)且再次對溶液實施脫氣。然後使反應物回流12 h，經由Celite®墊過濾且用EtOAc(20 mL)稀釋濾液。用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈黃色固體形式之5-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮(65 mg)。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ 8.44 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.12 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.02 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.79 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.63 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.12 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)。MS: [M+Na]: *m/z*=502.2, [M+H]: *m/z*=480.1。HPLC: 98%，管柱: Acquity BEH-C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μm。流動相: 存於水中之0.025% TFA(A), AcN(B), 流速: 0.5

ml/min(梯度)。

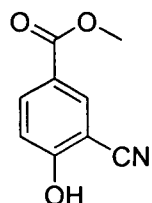
5-(5,5-二甲基-4-側氧基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4,5-二氫呋喃-2-基)-2-甲氧基苄腈之合成(實例137)：

3-溴-4-羥基苯甲酸甲酯



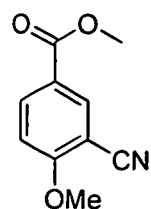
向4-羥基苯甲酸甲酯(10.0 g, 84.935 mmol)存於CCl₄(30 mL)中之經攪拌溶液中添加AcOH(20 mL, 2體積)。然後在0℃下緩慢添加Br₂(1.80 mL, 71.428 mmol)。在添加完成後,使反應混合物升溫至RT並攪拌8 h。用水(50 mL)使反應混合物驟冷,用飽和NaHCO₃溶液中中和並用EtOAc(2×150 mL)實施萃取。用水(2×50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌經合併有機層,經無水Na₂SO₄乾燥,過濾,且在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析(以5% EtOAc-95%己烷洗脫)純化粗物質以提供呈褐色固體形式之3-溴-4-羥基苯甲酸甲酯(10.0 g, 66%)。

3-氰基-4-羥基苯甲酸甲酯



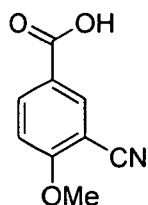
在RT及惰性氣氛下向3-溴-4-羥基苯甲酸甲酯(2.50 g, 10.775 mmol)存於NMP(7.5 mL)中之經攪拌溶液中添加CuCN(1.05 g, 11.853 mmol)。然後在200℃下將反應混合物加熱4 h,使其冷卻至RT,用水(10 mL)稀釋且將其攪拌10 min。過濾出沉澱固體且在真空中濃縮濾液以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈黃色固體形式之3-氰基-4-羥基苯甲酸甲酯(1.50 g, 78%)。

3-氰基-4-甲氧基苯甲酸甲酯



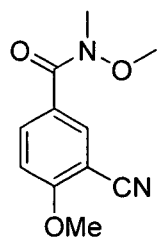
在 0℃ 及 N₂ 氣氛下向 3-氰基-4-羥基苯甲酸甲酯 (2.0 g, 11.20 mmol) 存於 DMF (20 mL) 中之經攪拌溶液中添加 CH₃I (2.40 g, 16.01 mmol) 及 K₂CO₃ (2.30 g, 16.01 mmol)。在 80℃ 下將反應混合物攪拌 2 h。在起始材料完全消耗後(藉由 TLC 來監測)，用水稀釋反應混合物且用 EtOAc (2×100 mL) 實施萃取。用水 (2×50 mL)、鹽水洗滌經合併有機層，且經無水 Na₂SO₄ 乾燥。在過濾並在真空中蒸發後，藉由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈淡黃色固體形式之 3-氰基-4-甲氧基苯甲酸甲酯 (1.1 g, 52%)。

3-氰基-4-甲氧基苯甲酸



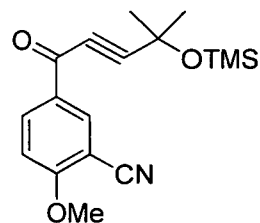
在 RT 下向 3-氰基-4-甲氧基苯甲酸甲酯 (1.1 g, 5.70 mmol) 存於 THF (70 mL)、MeOH (70 mL) 與水 (5 mL) 之混合物中之經攪拌溶液中添加 LiOH (0.97 g, 23.01 mmol)，且隨後在 RT 下將反應混合物攪拌 1 h。用 2 N HCl 將反應混合物酸化至 pH 為約 2 且用 DCM (3×100 mL) 萃取水性層。用水 (50 mL) 及鹽水 (50 mL) 洗滌經合併有機萃取物，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在低壓下蒸發以提供呈固體形式之 3-氰基-4-甲氧基苯甲酸 (1.0 g, 100%)。

3-氰基-N,4-二甲氧基-N-甲基苯甲醯胺



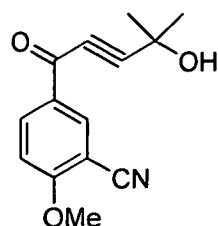
在RT及氮氣氛下向3-氰基-4-甲氧基苯甲酸(1.0 g, 5.60 mmol)存於DCM(30 mL)中之經攪拌溶液中添加HATU(3.20 g, 8.01 mmol)、N-甲氧基，N-甲胺(0.82 g, 8.01 mmol)及TEA(2.3 mL, 17.01 mmol)。然後在RT下將反應混合物攪拌2 h，用水稀釋且用DCM(3×50 mL)萃取水性層。用水(50 mL)及鹽水(20 mL)洗滌經合併有機萃取物，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，且在低壓下蒸發以提供呈白色固體形式之3-氰基-N,4-二甲氧基-N-甲基苯甲醯胺(1.3 g, 100%)。

2-甲氧基-5-(4-甲基-4-(三甲基甲矽烷氧基)戊-2-炔基)苺腈



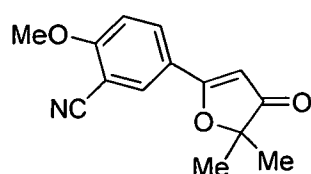
經10分鐘在惰性氣氛下向三甲基(2-甲基丁-3-炔-2-氧基)矽烷(1.9 g, 12.501 mmol)存於無水THF(25 mL)中之-78℃經攪拌溶液中逐滴添加*n*-BuLi(2.80 mL, 4.50 mmol, 1.6 M, 存於己烷中)。在-78℃下將反應物攪拌30 min，且隨後將3-氰基-N,4-二甲氧基-N-甲基苯甲醯胺(1.10 g, 5.01 mmol)存於無水THF(10 mL)中之溶液添加至反應混合物中並在-78℃下繼續再攪拌3 h。用飽和NH₄Cl溶液使反應混合物驟冷且用EtOAc(2×50 mL)實施萃取。用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析(以存於己烷中之5% EtOAc洗脫)純化粗物質以提供呈淡黃色油形式之2-甲氧基-5-(4-甲基-4-(三甲基甲矽烷氧基)戊-2-炔基)苺腈(0.8 g, 56%)。

5-(4-羥基-4-甲基戊-2-炔醯基)-2-甲氧基苳腈



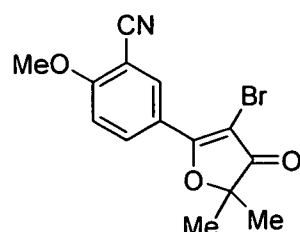
在RT下向2-甲氧基-5-(4-甲基-4-(三甲基甲矽烷氧基)戊-2-炔醯基)苳腈(1.2 g, 3.01 mmol)存於DCM(20 mL)中之經攪拌溶液中添加PTSA(1.08 g, 5.60 mmol)。將反應混合物攪拌30分鐘並用水(5 mL)稀釋。然後用飽和NaHCO₃溶液及水洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且之後在真空中濃縮以提供呈半固體形式之5-(4-羥基-4-甲基戊-2-炔醯基)-2-甲氧基苳腈(0.9 g, 97%)。

5-(5,5-二甲基-4-側氧基-4,5-二氫呋喃-2-基)-2-甲氧基苳腈



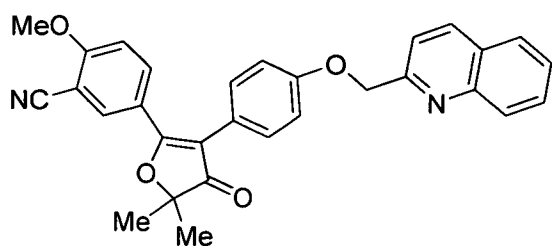
在RT下向5-(4-羥基-4-甲基戊-2-炔醯基)-2-甲氧基苳腈(0.9 g, 3.70 mmol)存於乙醇(10 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加二乙胺(0.38 mL, 3.70 mmol)存於EtOH(2.0 mL)中之溶液，且將反應混合物另外攪拌1 h。然後移除乙醇，且用EtOAc(40 mL)稀釋混合物。用水(5 mL)及鹽水(10 mL)洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且在真空中濃縮以提供呈黃色半固體形式之5-(5,5-二甲基-4-側氧基-4,5-二氫呋喃-2-基)-2-甲氧基苳腈(0.9 g, 100%)。

5-(3-溴-5,5-二甲基-4-側氧基-4,5-二氫呋喃-2-基)-2-甲氧基苳腈



在RT下向5-(5,5-二甲基-4-側氧基-4,5-二氫呋喃-2-基)-2-甲氧基苄腈(0.9 g, 3.70 mmol)存於CHCl₃(10 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加NBS(1.1 g, 6.29 mmol)。然後將反應混合物攪拌1 h並用DCM(50 mL)稀釋。用水(20 mL)及鹽水(15 mL)洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且隨後在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈黃色固體形式之5-(3-溴-5,5-二甲基-4-側氧基-4,5-二氫呋喃-2-基)-2-甲氧基苄腈(0.5 g, 42%)。

5-(5,5-二甲基-4-側氧基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4,5-二氫呋喃-2-基)-2-甲氧基苄腈(實例137)

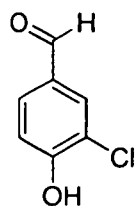


對5-(3-溴-5,5-二甲基-4-側氧基-4,5-二氫呋喃-2-基)-2-甲氧基苄腈(0.15 g, 0.465 mmol)、2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)甲基)喹啉(0.17 g, 0.465 mmol)、及Cs₂CO₃(0.75 g, 2.32 mmol)存於甲苯(6 mL)及水(3 mL)中之溶液實施脫氣。然後，在惰性氣氛下添加Pd(dppf)Cl₂(0.76 g, 0.090 mmol)且再次對溶液實施脫氣。然後將反應物回流2 h，經由Celite®墊過濾並用EtOAc(40 mL)稀釋濾液。用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈淡黃色固體形式之5-(5,5-二甲基-4-側氧基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4,5-二氫呋喃-2-基)-2-甲氧基苄腈(125 mg, 58%)。 ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ 8.43 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.02 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.70 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.62 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.12 (d,

$J=7.5$ Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.46 (s, 6H)。MS: $[M+Na]$: $m/z=499.3$, $[M+H]$: $m/z=477.2$ 。HPLC: 98%, 管柱: Acquity BEH-C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μ m。流動相: 存於水中之0.025% TFA(A), AcN(B), 流速: 0.5 ml/min(梯度)。

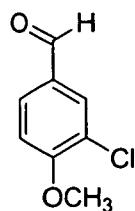
5-(3-氯-4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)咪喃-3(2H)-酮之合成(實例135):

3-氯-4-羥基苯甲醛



在0°C下向4-羥基苯甲醛(5.0 g, 40.0 mmol)存於DCM(50 mL)中之經攪拌溶液中緩慢添加SOCl₂(3.30 mL, 40.0 mmol)。在添加完成後，使反應混合物升溫至RT並攪拌14 h。然後用水(50 mL)使反應混合物驟冷，用飽和NaHCO₃溶液中中和並用EtOAc(2×100 mL)實施萃取。用水及鹽水洗滌經合併有機層，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，且在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈褐色固體形式之3-氯-4-羥基苯甲醛(5.0 g, 77%)。

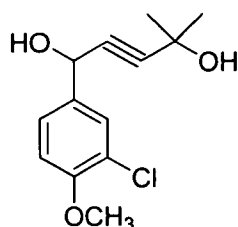
3-氯-4-甲氧基苯甲醛



向3-氯-4-羥基苯甲醛(2.9 g, 18.412 mmol)存於DMF(30 mL)中之經攪拌溶液中添加K₂CO₃(7.6 g, 55.238 mmol)。然後在RT及惰性氣氛下緩慢添加CH₃I(7.80 g, 55.238 mmol)。在添加完成後，使反應混合物升溫至80°C並攪拌1 h。用水(20 mL)使反應混合物驟冷且用

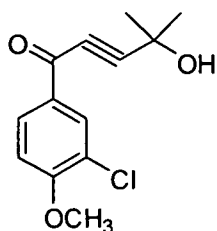
EtOAc(2×50 mL)實施萃取。用水及鹽水洗滌經合併有機層，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈黃色固體形式之3-氯-4-甲氧基苯甲醛(2.78 g，93%)。

1-(3-氯-4-甲氧基苯基)-4-甲基戊-2-炔-1,4-二醇



經5分鐘在惰性氣氛下向2-甲基丁-3-炔-2-醇(0.89 g，10.710 mmol)存於無水THF(50 mL)中之-78℃經攪拌溶液中逐滴添加*n*-BuLi(16.0 mL，27.001 mmol，1.6 M，存於己烷中)。在-78℃下將反應混合物攪拌30 min，然後添加3-氯-4-甲氧基苯甲醛(1.8 g，10.710 mmol)存於無水THF(10 mL)中之溶液並在RT下繼續再攪拌3 h。然後用飽和NH₄Cl溶液使反應混合物驟冷且用EtOAc(2×50 mL)實施萃取。用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析(以存於己烷中之2-4% EtOAc洗脫)純化粗物質以提供呈黃色糖漿劑形式之1-(3-氯-4-甲氧基苯基)-4-甲基戊-2-炔-1,4-二醇(0.69 g，26%)。

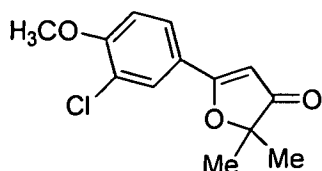
1-(3-氯-4-甲氧基苯基)-4-羥基-4-甲基戊-2-炔-1-酮



在RT下向1-(3-氯-4-甲氧基苯基)-4-甲基戊-2-炔-1,4-二醇(0.69 g，2.716 mmol)存於DCM(20 mL)中之經攪拌溶液中添加DMP(2.36 g，5.430 mmol)。將反應混合物攪拌1 h並用水(10 mL)稀釋。用飽和

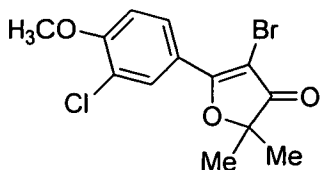
NaHCO₃溶液及水洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且之後在真空中濃縮以提供呈褐色油形式之1-(3-氯-4-甲氧基苯基)-4-羥基-4-甲基戊-2-炔-1-酮(0.45 g, 65%)。

5-(3-氯-4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮



在RT下向1-(3-氯-4-甲氧基苯基)-4-羥基-4-甲基戊-2-炔-1-酮(0.7 g, 2.75 mmol)存於乙醇(5 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加二乙胺(0.20 g, 2.75 mmol)存於EtOH(7 mL)中之溶液。然後將反應混合物另外攪拌30 min。移除乙醇，並用EtOAc(10 mL)稀釋反應混合物。用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且在真空中濃縮以提供呈半固體形式之5-(3-氯-4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮(0.7 g, 100%)。

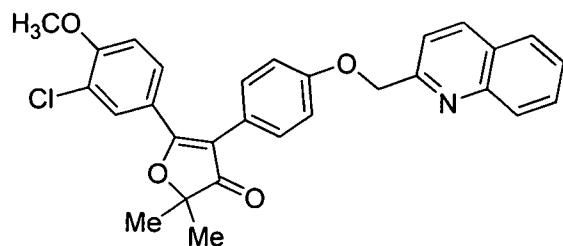
4-溴-5-(3-氯-4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮



在RT下向5-(3-氯-4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮(0.7 g, 2.77 mmol)存於CHCl₃(10 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加NBS(0.84 g, 4.72 mmol)。然後將反應混合物攪拌1 h並用DCM(20 mL)稀釋。用水(5 mL)及鹽水(10 mL)洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且隨後在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈濃糖漿劑形式之4-溴-5-(3-氯-4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮(340 mg, 37%)。

5-(3-氯-4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-

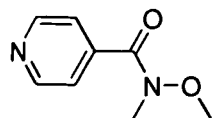
3(2H)-酮(實例135)



對4-溴-5-(3-氯-4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基呋喃-3(2H)-酮0.34 g, 1.021 mmol)、2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)甲基)喹啉(0.37 g, 1.021 mmol)、及Cs₂CO₃(1.67 g, 5.130 mmol)存於甲苯(6 mL)及水(3 mL)中之溶液實施脫氣。然後, 添加Pd(dppf)Cl₂(0.167 g, 0.204 mmol)在惰性氣氛下且再次對溶液實施脫氣。然後使反應混合物回流1 h, 經由Celite®墊過濾並用EtOAc(20 mL)稀釋濾液。用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌經合併有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾, 且在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈固體形式之5-(3-氯-4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮(122 mg, 23%)。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ 8.42 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.02 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.79 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.51 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 3H), 7.12 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.46 (s, 6H)。MS: [M+Na]: *m/z*=508.2, [M+H]: *m/z*=486.2。HPLC: 96%, 管柱: Acquity BEH-C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μm。流動相: 存於水中之0.025% TFA(A), AcN(B), 流速: 0.5 ml/min(梯度)。

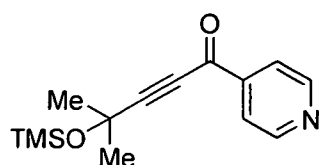
實例810: 4-(4-((6-氟喹啉-2-基)甲氧基)苯基)-2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮之合成

N-甲氧基-N-甲基異煙醯胺



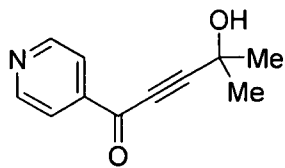
在RT及氮氣氛下向異煙酸(20.0 g, 162 mmol)存於DCM(400 mL)中之經攪拌溶液中添加HATU(92.6 g, 243 mmol)、N-甲氧基甲胺(17.24 g, 178 mmol)及TEA(68.7 mL, 487 mmol)。然後在RT下將反應混合物攪拌12 h。用水稀釋反應混合物且用DCM(3×500 mL)萃取水性層。用水(150 mL)、鹽水(150 mL)洗滌經合併有機萃取物，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析(以存於己烷中之30-40% EtOAc洗脫)純化粗物質以提供呈油形式之N-甲氧基-N-甲基異煙醯胺(15.0 g, 55%)。

4-甲基-1-(吡啶-4-基)-4-(三甲基甲矽烷氧基)戊-2-炔-1-酮



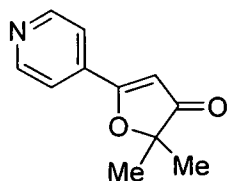
在-78℃及惰性氣氛下經10 min之時間段向三甲基(2-甲基丁-3-炔-2-氧基)矽烷(4.22 g, 25.4 mmol)存於無水THF(100 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加*n*-BuLi(17.9 mL, 28.7 mmol, 1.6 M, 存於己烷中)。在-78℃下攪拌30 min後，將N-甲氧基-N-甲基異煙醯胺(5.0 g, 31.8 mmol)存於無水THF(15 mL)中之溶液添加至反應混合物中並在-78℃下繼續再攪拌2 h。用飽和NH₄Cl溶液使反應混合物驟冷且用EtOAc(2×100 mL)實施萃取。用水(80 mL)、鹽水(50 mL)洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析(以存於己烷中之2-3% EtOAc洗脫)純化粗物質以提供呈油形式之4-甲基-1-(吡啶-4-基)-4-(三甲基甲矽烷氧基)戊-2-炔-1-酮(4.8 g, 57%)。

4-羥基-4-甲基-1-(吡啶-4-基)戊-2-炔-1-酮



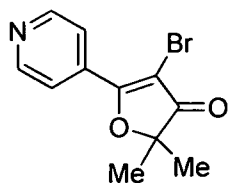
在RT下向4-甲基-1-(吡啶-4-基)-4-(三甲基甲矽烷氧基)戊-2-炔-1-酮(3.0 g, 11.0 mmol)存於DCM(60 mL)中之經攪拌溶液中添加PTSA(2.62 g, 13.0 mmol), 且將反應混合物攪拌1 h。用水(10 mL)稀釋反應混合物, 並用飽和NaHCO₃溶液、水洗滌有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且隨後在真空中濃縮以提供呈油形式之4-羥基-4-甲基-1-(吡啶-4-基)戊-2-炔-1-酮(1.5 g, 69%)。

2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮



在RT下向4-羥基-4-甲基-1-(吡啶-4-基)戊-2-炔-1-酮(1.8 g, 9.50 mmol)存於乙醇(18 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加存於EtOH(1 mL)中之二乙胺(1.04 g, 14.0 mmol)並將反應混合物另外攪拌1 h。濃縮反應混合物, 用EtOAc(20 mL)稀釋, 用水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並在真空中濃縮以提供呈油形式之粗2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮(1.3 g)。

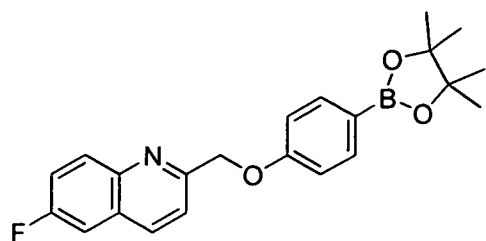
4-溴-2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮



在RT下向2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮(1.3 g, 6.80 mmol)存於CHCl₃ (13 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加NBS(2.08 g, 11.6 mmol)並將反應混合物攪拌3 h。用DCM(30 mL)稀釋反應混合物, 用水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且隨後在

真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈油形式之4-溴-2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮(1.2 g)。

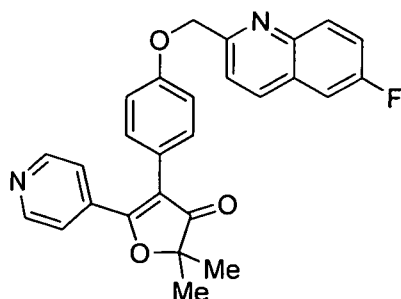
6-氟-2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)甲基)喹啉



6-氟-2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)甲基)喹啉可以與2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)甲基)喹啉類似之方式來製備，其中使用2-(氯甲基)-6-氟喹啉來代替2-(氯甲基)喹啉。

實例810

4-(4-((6-氟喹啉-2-基)甲氧基)苯基)-2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮

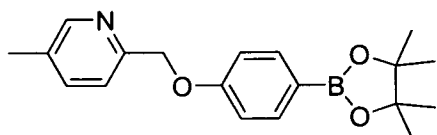


對4-溴-2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮(0.085 g, 0.32 mmol)、6-氟-2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)甲基)喹啉(0.12 g, 0.32 mmol)、及Cs₂CO₃ (0.52 g, 1.58 mmol)存於甲苯(5 mL)及水(2 mL)中之混合物實施脫氣，在惰性氣氛下添加Pd(dppf)Cl₂(0.052 g, 0.06 mmol)並再次實施脫氣。然後使反應物回流2 h。經由Celite®墊過濾反應混合物，用EtOAc(30 mL)稀釋濾液，用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮

以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈淡黃色固體形式之4-(4-((6-氟喹啉-2-基)甲氧基)苯基)-2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮(35 mg, 25%)。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ 8.71 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 8.42 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.1 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.70-7.61 (m, 3H), 7.44 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.18 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.11 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 1.44 (s, 6H)。MS: [M+H]: *m/z*=441.1。HPLC: 90.1% (RT-2.39 min), 管柱: Acquity BEH-C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μm。流動相: 存於水中之0.025% TFA(A), ACN (B), 流速: 0.5 ml/min(梯度)。

實例808, 2,2-二甲基-4-(4-((5-甲基吡啶-2-基)甲氧基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮之合成

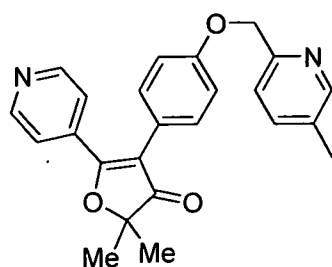
5-甲基-2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)甲基)吡啶



5-甲基-2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)甲基)吡啶可以與2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)甲基)喹啉類似之方式來製備, 其中使用2-(氯甲基)-5-甲基吡啶代替2-(氯甲基)喹啉。

實例808

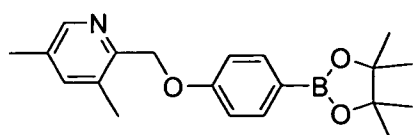
2,2-二甲基-4-(4-((5-甲基吡啶-2-基)甲氧基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮



對4-溴-2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮(0.11 g, 0.34 mmol)、5-甲基-2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)甲基)吡啶(0.1 g, 0.37 mmol)、及Cs₂CO₃ (0.55 g, 1.86 mmol)存於甲苯(7 mL)及水(3 mL)中之混合物實施脫氣，在惰性氣氛下添加Pd(dppf)Cl₂(0.058 g, 0.07 mmol)且再次對混合物實施脫氣。然後使反應物回流2 h並經由Celite®墊過濾。用EtOAc(50 mL)稀釋濾液，用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈固體形式之2,2-二甲基-4-(4-((5-甲基吡啶-2-基)甲氧基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮(70 mg, 48%)。 ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ 8.72 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 8.42 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.63 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.18 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.11 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.54 (s, 6H)。 MS: [M+H]⁺: *m/z*=387.0。 HPLC: 91.4% (RT-1.73 min), 管柱: Acquity BEH-C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μm。 流動相: 存於水中之0.025% TFA(A), ACN (B), 流速: 0.5 ml/min(梯度)。

實例809，4-(4-((3,5-二甲基吡啶-2-基)甲氧基)苯基)-2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮之合成

3,5-二甲基-2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)甲基)吡啶

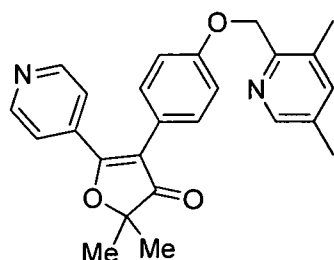


3,5-二甲基-2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)甲基)吡啶可以與2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)甲基)喹啉類似之方式來製備，其中使用2-(氯甲基)-3,5-二甲基吡啶代替

2-(氯甲基)喹啉。

實例809

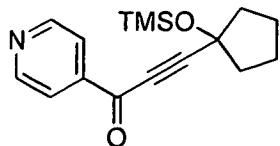
4-(4-((3,5-二甲基吡啶-2-基)甲氧基)苯基)-2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮



對 4-溴-2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮 (0.28 g, 1.04 mmol)、3,5-二甲基-2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)甲基)吡啶 (0.32 g, 0.94 mmol)、及 Cs_2CO_3 (1.3 g, 4.0 mmol) 存於甲苯 (10 mL) 及水 (3 mL) 中之混合物實施脫氣，在惰性能氣氛下添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.14 g, 0.16 mmol) 且再次實施脫氣。然後使反應物回流 2 h 並經由 Celite® 墊過濾。用 EtOAc (50 mL) 稀釋濾液，用水 (20 mL)、鹽水 (20 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈油形式之 4-(4-((3,5-二甲基吡啶-2-基)甲氧基)苯基)-2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮 (90 mg, 24%)。 ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): δ 8.72 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 8.24 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.6$ Hz, 3H), 7.23 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.52 (s, 6H)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=401.1$ 。HPLC: 95.2% (RT-1.78 min)，管柱：Acquity BEH-C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μm 。流動相：存於水中之 0.025% TFA(A), ACN (B)，流速：0.5 ml/min(梯度)。

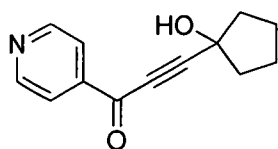
實例824，2-(吡啶-4-基)-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1-氧雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮之合成

1-(吡啶-4-基)-3-(1-(三甲基甲矽烷氧基)環戊基)丙-2-炔-1-酮



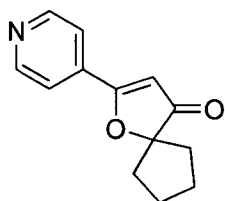
在 -78°C 及惰性氣氛下經10 min之時間段向(1-乙炔基環戊氧基)三甲基矽烷(2.0 g, 11.0 mmol)存於無水THF(50 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加 $n\text{-BuLi}$ (20.0 mL, 20.0 mmol, 1.6 M, 存於己烷中)。在 -78°C 下攪拌30 min後，將化合物N-甲氧基-N-甲基異煙醯胺(2.1 g, 13.2 mmol)存於無水THF(10 mL)中之溶液添加至反應混合物中並在 -78°C 下繼續再攪拌2 h。用飽和 NH_4Cl 溶液使反應混合物驟冷且用 EtOAc (2×60 mL)實施萃取。用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌經合併有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析(以存於己烷中之5% EtOAc 洗脫)純化粗物質以提供呈油形式之1-(吡啶-4-基)-3-(1-(三甲基甲矽烷氧基)環戊基)丙-2-炔-1-酮(1.0 g, 32%)。

3-(1-羥基環戊基)-1-(吡啶-4-基)丙-2-炔-1-酮



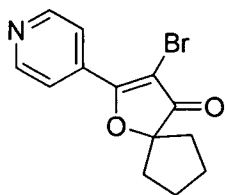
在RT下向1-(吡啶-4-基)-3-(1-(三甲基甲矽烷氧基)環戊基)丙-2-炔-1-酮(1.1 g, 3.8 mmol)存於DCM(15 mL)中之經攪拌溶液中添加PTSA(0.87 g, 4.6 mmol)且將反應混合物攪拌1 h。用水(2 mL)稀釋反應混合物，用飽和 NaHCO_3 溶液、水洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且隨後在真空中濃縮以提供呈油形式之3-(1-羥基環戊基)-1-(吡啶-4-基)丙-2-炔-1-酮(0.42 g, 51%)。

2-(吡啶-4-基)-1-氧雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮



在RT下向3-(1-羥基環戊基)-1-(吡啶-4-基)丙-2-炔-1-酮(0.42 g, 1.95 mmol)存於乙醇(10 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加存於EtOH(1 mL)中之二乙胺(0.21 g, 2.9 mmol)且將反應混合物另外攪拌1 h。然後移除EtOH，用EtOAc(20 mL)稀釋，用水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以提供呈油形式之2-(吡啶-4-基)-1-氧雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮(0.4 g)。

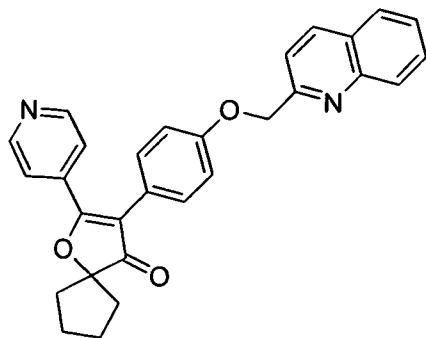
3-溴-2-(吡啶-4-基)-1-氧雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮



在RT下向2-(吡啶-4-基)-1-氧雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮(0.18 g, 0.84 mmol)存於CHCl₃(10 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加NBS(0.22 g, 1.25 mmol)且將反應混合物攪拌1 h。用DCM(30 mL)稀釋反應混合物，用水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且隨後在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈油形式之3-溴-2-(吡啶-4-基)-1-氧雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮(0.18 g, 40%)。

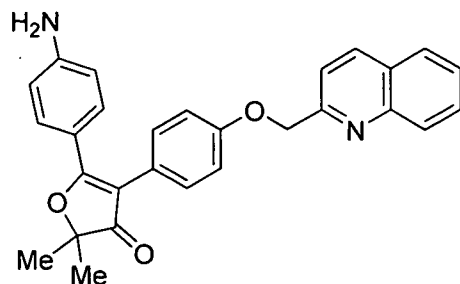
實例824

2-(吡啶-4-基)-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1-氧雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮



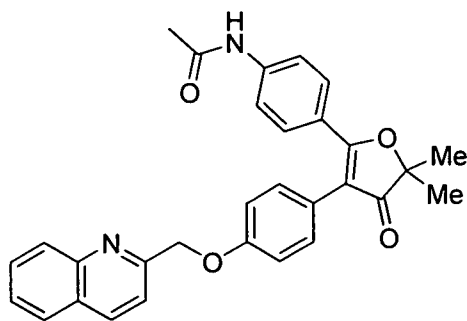
對3-溴-2-(吡啶-4-基)-1-氧雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮(0.2 g, 0.68 mmol)、2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)甲基)喹啉(0.25 g, 0.82 mmol)、及 Cs_2CO_3 (1.25 g, 6.68 mmol)存於甲苯(10 mL)及水(2 mL)中之混合物實施脫氣，在惰氣氣氛下添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.05 g, 0.014 mmol)且再次實施脫氣。然後使反應物回流3 h且經由Celite®墊過濾，用EtOAc(50 mL)稀釋濾液，用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈固體形式之2-(吡啶-4-基)-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1-氧雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮(20 mg, 5%)。 ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): δ 8.68 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.44 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.02 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.80 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 2.08-1.82 (m, 8H)。MS: $[\text{M}+\text{H}]$: $m/z=449.2$ 。HPLC: 96.9% (RT-2.24 min)，管柱: Acquity BEH-C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μm 。流動相: 存於水中之0.025% TFA(A), ACN (B)，流速: 0.5 ml/min(梯度)。

實例894，5-(4-胺基苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮之合成



在RT及N₂氣氛下向2,2-二甲基-5-(4-硝基苯基)-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮(0.6 g, 1.28 mmol)存於乙醇(10 mL)中之經攪拌溶液中添加AcOH (1.28 mL)。在RT下攪拌10 min後，將反應混合物加熱至70℃且在N₂氣氛下添加Fe (0.524 g, 9.04 mmol)及FeCl₃(0.062 g, 0.38 mmol)。在70℃下將反應混合物攪拌2 h。在起始材料完全消耗後(藉由TLC來監測)，使反應混合物冷卻至RT，且在真空中蒸發揮發性物質以獲得粗產物。在EtOAc(25 mL)中萃取粗產物，用水(2×10 mL)鹽水洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。在過濾及蒸發後，藉由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈黃色固體形式之5-(4-胺基苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮(400 mg, 71%)。

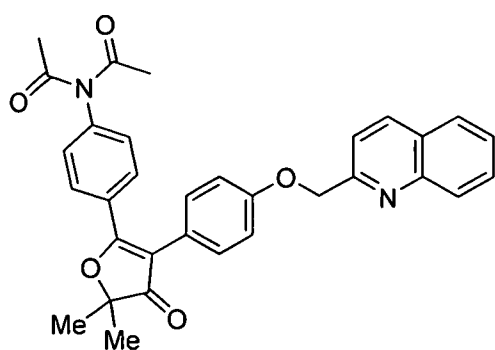
實例817，N-(4-(5,5-二甲基-4-側氧基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4,5-二氫呋喃-2-基)苯基)乙醯胺之合成



在0℃及N₂氣氛下向5-(4-胺基苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮(0.07 g, 0.16 mmol)存於DCM(5 mL)中之經攪拌溶液中添加Ac₂O(0.018 mL, 0.19 mmol)及TEA(0.04 mL, 0.32 mmol)。在RT下將反應混合物攪拌14 h。用水稀釋反應混合物且用

DCM(2×15 mL)實施萃取。用水(2×5 mL)、鹽水洗滌經合併有機層且經無水Na₂SO₄乾燥。在過濾及蒸發後，藉由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈灰白色固體形式之N-(4-(5,5-二甲基-4-側氧基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4,5-二氫呋喃-2-基)苯基)乙醯胺(20 mg, 26%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.74 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.56 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.22 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.08 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.58 (s, 6H)。MS: [M+Na]: *m/z*=501.3, [M+H]: *m/z*=479.3。HPLC: 95.9% (RT-2.32 min), 管柱: Acquity BEH-C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μm。流動相: 存於水中之0.025% TFA(A), ACN (B), 流速: 0.5 ml/min(梯度)。

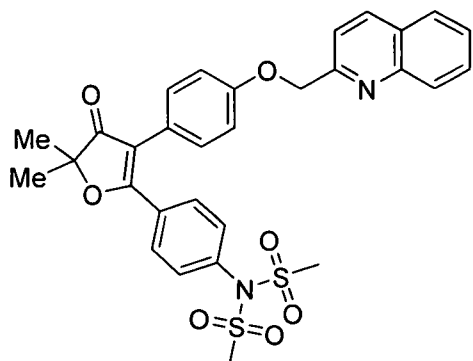
亦分離出實例819，呈灰白色固體形式之N-乙醯基-N-(4-(5,5-二甲基-4-側氧基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4,5-二氫呋喃-2-基)苯基)乙醯胺(30 mg, 18.0%)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.78-7.68 (m, 5H), 7.64 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.12 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.06 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.44 (s, 6H)。MS: [M+Na]: *m/z*=543.2, [M+H]: *m/z*=521.3。HPLC: 92.7 % (RT-2.53 min), 管柱: Acquity BEH-C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μm。流動相: 存於水中之0.025% TFA(A), ACN (B), 流速:

0.5 ml/min(梯度)。

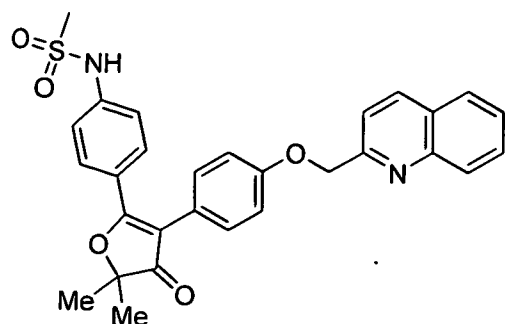
實例 817，N-(4-(5,5-二甲基-4-側氧基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4,5-二氫呋喃-2-基)苯基)-N-(甲基磺醯基)甲烷磺醯胺之合成



在0℃及N₂氣氛下向5-(4-胺基苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮(60 mg, 0.13 mmol)存於DCM(5 mL)中之經攪拌溶液中添加甲烷磺醯氯(0.012 g, 0.15 mmol)及TEA(0.04 mL, 0.27 mmol)。在RT下將反應混合物攪拌10 min。用水稀釋反應混合物且用DCM(2×10 mL)實施萃取。用水(2×5 mL)、鹽水洗滌經合併有機層，且經無水Na₂SO₄乾燥。在過濾及蒸發後，藉由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈白色固體形式之N-(4-(5,5-二甲基-4-側氧基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4,5-二氫呋喃-2-基)苯基)-N-(甲基磺醯基)甲烷磺醯胺(25 mg, 30%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.74 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.12 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.08 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 3.42 (s, 6H), 1.58 (s, 6H)。MS: [M+Na]: *m/z*=615.1, [M+H]: *m/z*=593.1。HPLC: 98.9% (RT-2.52 min)，管柱: Acquity BEH-C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μm。流動相: 存於水中之0.025% TFA(A), ACN (B)，流速: 0.5 ml/min(梯度)。

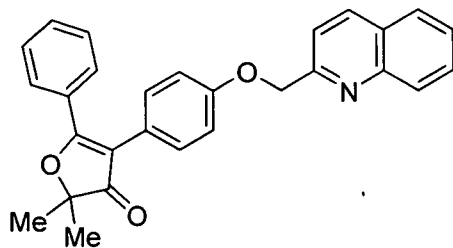
實例 815，N-(4-(5,5-二甲基-4-側氧基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-

4,5-二氫呋喃-2-基)苯基)甲烷磺醯胺之合成



在0℃及N₂氣氛下向N-(4-(5,5-二甲基-4-側氧基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4,5-二氫呋喃-2-基)苯基)-N-(甲基磺醯基)甲烷磺醯胺(40 mg, 0.06 mmol)存於THF: H₂O(6 mL)中之經攪拌溶液中添加2 N NaOH(1.0 mL)。在0℃下將反應混合物攪拌10 min。在起始材料完全消耗後(藉由TLC來監測)，用水稀釋反應混合物且用EtOAc(2×15 mL)實施萃取。用水(2×5 mL)、鹽水洗滌經合併有機層，且經無水Na₂SO₄乾燥。在過濾及蒸發後，藉由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈淡黃色固體形式之N-(4-(5,5-二甲基-4-側氧基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4,5-二氫呋喃-2-基)苯基)甲烷磺醯胺(20 mg, 26%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.45 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.12 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.78 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.64 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.18 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.10 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 6.98 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.44 (s, 6H)。MS: [M+Na]: *m/z*=537.3, [M+H]: *m/z*=515.2。HPLC: 95.7% (RT-2.37 min)，管柱: Acquity BEH-C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μm。流動相: 存於水中之0.025% TFA(A), ACN (B)，流速: 0.5 ml/min(梯度)。

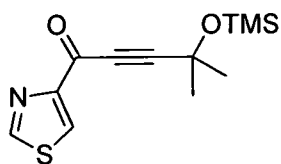
實例 811，2,2-二甲基-5-苯基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮之合成



在0℃及N₂氣氛下向5-(4-胺基苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮(80 mg, 0.18 mmol)存於ACN: H₂O(6 mL, 1:1)中之經攪拌溶液中添加濃HCl(0.2 mL)。在0℃下將反應混合物攪拌10 min。在攪拌5 min之後添加NaNO₂之水溶液並在0℃下攪拌40 min。在70℃下將反應混合物攪拌2小時。在起始材料完全消耗後(藉由TLC來監測), 用水稀釋反應物質且用EtOAc(2×25 mL)實施萃取。用水(2×5 mL)、鹽水洗滌經合併有機層且經無水Na₂SO₄乾燥。在過濾及蒸發後, 藉由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈灰白色固體形式之2,2-二甲基-5-苯基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮(18 mg, 23%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.45 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.75-7.62 (m, 3H), 7.52 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.21 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.03 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 1.51 (s, 6H)。 MS: [M+Na]: *m/z*=444.1, [M+H]: *m/z*=422.1。 HPLC: 98.72% (RT-2.83 min), 管柱: Acquity BEH-C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μm。流動相: 存於水中之0.025% TFA(A), ACN (B), 流速: 0.5 ml/min(梯度)。

實例174, 2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-5-(噻唑-4-基)呋喃-3(2H)-酮之合成

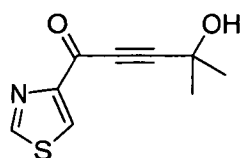
4-甲基-1-(噻唑-4-基)-4-(三甲基甲矽烷氧基)戊-2-炔-1-酮



在-78℃及惰性氣氛下經5 min之時間段向三甲基(2-甲基丁-3-炔-

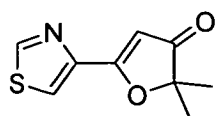
2-氧基)矽烷(0.56 g, 3.57 mmol)存於無水THF(10 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加*n*-BuLi(1.3 mL, 2.1 mmol, 1.6 M, 存於己烷中)。在-78℃下攪拌30 min後，將N-甲氧基-N-甲基噻唑-4-甲醯胺(0.25 g, 1.78 mmol)存於無水THF(5 mL)中之溶液添加至反應混合物中，且在-78℃下繼續再攪拌1 h。用飽和NH₄Cl溶液使反應混合物驟冷且用EtOAc(2×30 mL)實施萃取。用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌經合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析(以存於己烷中之2-4% EtOAc洗脫)純化粗物質以提供呈油形式之4-甲基-1-(噻唑-4-基)-4-(三甲基甲矽烷氧基)戊-2-炔-1-酮(0.15 g, 31.44%)。

4-羥基-4-甲基-1-(噻唑-4-基)戊-2-炔-1-酮



在RT下向4-甲基-1-(噻唑-4-基)-4-(三甲基甲矽烷氧基)戊-2-炔-1-酮(0.15 g, 0.56 mmol)存於DCM(3 mL)中之經攪拌溶液中添加PTSA(0.16 g, 0.84 mmol)且將反應混合物攪拌1 h。用水(10 mL)稀釋反應混合物，用飽和NaHCO₃溶液、水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾且隨後在真空中濃縮以提供呈油形式之4-羥基-4-甲基-1-(噻唑-4-基)戊-2-炔-1-酮(0.12 g, 粗產物)。

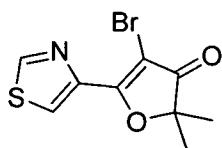
2,2-二甲基-5-(噻唑-4-基)呋喃-3(2H)-酮



在RT下向4-羥基-4-甲基-1-(噻唑-4-基)戊-2-炔-1-酮(0.1 g, 0.53 mmol)存於乙醇(1 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加存於EtOH(0.5 mL)中之二乙胺(0.057 mL, 0.59 mmol)，且將反應混合物另外攪拌45

min。然後移除EtOH，用EtOAc(10 mL)稀釋，用水(5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以提供呈油形式之2,2-二甲基-5-(噻唑-4-基)呋喃-3(2H)-酮(0.1 g)。

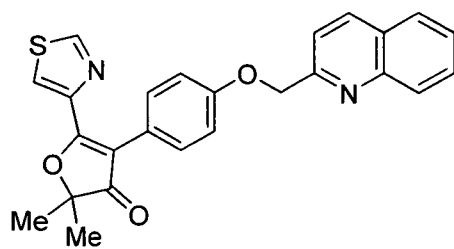
4-溴-2,2-二甲基-5-(噻唑-4-基)呋喃-3(2H)-酮



在RT下向2,2-二甲基-5-(噻唑-4-基)呋喃-3(2H)-酮(90 mg, 0.46 mmol)存於CHCl₃ (1.8 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加NBS(0.12 g, 0.69 mmol)，且將反應混合物攪拌1 h。用DCM(10 mL)稀釋反應混合物，用水(5 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且隨後在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈灰白色固體形式之4-溴-2,2-二甲基-5-(噻唑-4-基)呋喃-3(2H)-酮(40 mg, 71%)。

實例174

2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-5-(噻唑-4-基)呋喃-3(2H)-酮



對4-溴-2,2-二甲基-5-(噻唑-4-基)呋喃-3(2H)-酮(0.1 g, 0.37 mmol)、2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)甲基)喹啉(0.164 g, 0.454 mmol)、及Cs₂CO₃(0.673 g, 2.06 mmol)存於甲苯(1 mL)及水(1 mL)中之混合物實施脫氣，且在惰性氣氛下添加Pd(dppf)Cl₂(0.067 g, 0.082 mmol)並再一次實施脫氣。然後使反應物回流2 h且經由Celite®墊過濾，用EtOAc(10 mL)稀釋濾液，用水(5

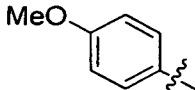
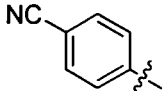
mL)、鹽水(5 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以獲得粗產物。經由矽膠管柱層析純化粗物質以提供呈固體形式之2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-5-(噻唑-4-基)呋喃-3(2H)-酮(30 mg，18%)。 ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ 9.17 (s, 1H), 8.43 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.80 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.62 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.08 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 1.42 (s, 6H)。 MS: [M+H]: *m/z*=429.1。 HPLC：97.9% (RT-2.36 min)，管柱：Acquity BEH-C-18, 50×2.1 mm，1.7 μm。流動相：存於水中之0.025% TFA(A), ACN (B)，流速：0.5 ml/min(梯度)。

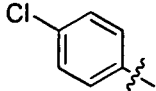
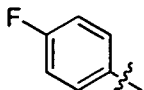
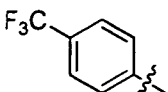
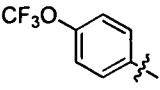
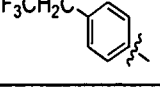
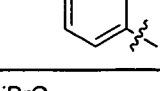
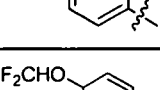
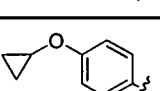
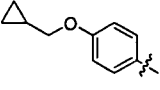
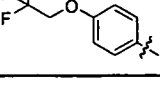
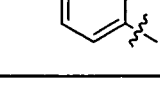
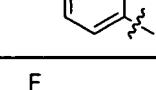
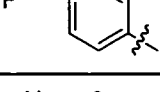
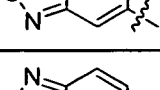
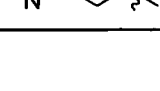
表格

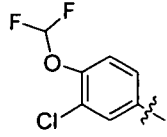
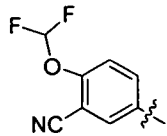
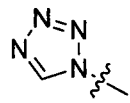
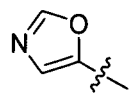
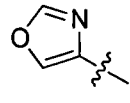
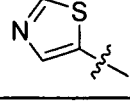
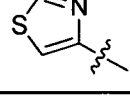
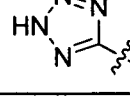
在以下各表中，若具體實例在「R_{1a}及R_{1b}」欄中含有單一值，則R_{1a}與R_{1b}(若存在)二者皆取此值。若此欄含有由逗號隔開之多個值，則R_{1a}取第一值而R_{1b}取第二值。在以下各表中，若具體實例含有R₂之多個實例，則其將由逗號在表中隔開(例如Me, Me或Et, Me)。若R₂欄含有值「--基團--」(例如「--環丙基--」)，則兩個R₂值一起構成螺環。

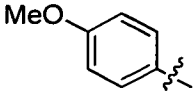
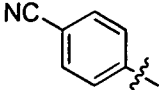
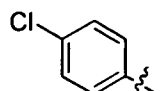
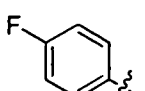
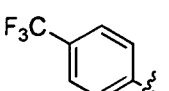
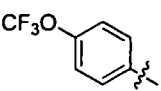
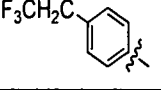
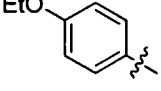
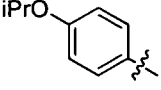
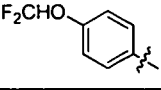
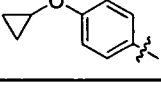
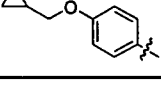
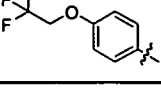
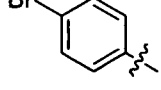
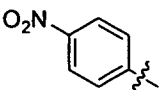
在另一態樣中，本發明化合物體現為下表中所列基於式(I)之獨特實例：

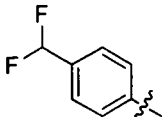
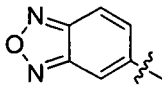
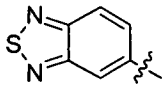
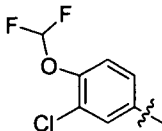
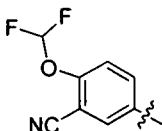
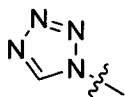
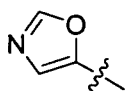
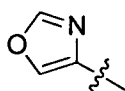
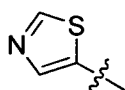
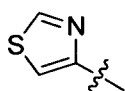
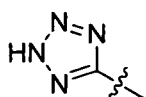
實例 PCT 編號	HET	X	Y	Z	R _{1a} , R _{1b}	R ₂	R ₃	R ₄	R ₇
1	A1	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
2	A1	4-吡啶基	CH ₂ O	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
3	A3	4-吡啶基	OCH ₂	2-苯并咪唑	---	---	---	---	Me
4	A3	4-吡啶基	OCH ₂	2-四氫異喹 啉	---	---	---	---	Me
5	A3	4-吡啶基	OCH ₂	2-吡啶基	---	---	---	---	Me

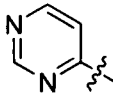
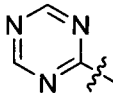
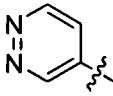
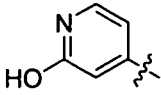
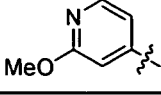
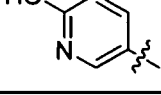
6	A3	4-吡啶基	OCH ₂	2-苯并噁唑	---	---	---	---	Me
7	A3	4-吡啶基	OCH ₂	2-苯并噻唑	---	---	---	---	Me
8	A3	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	Me
9	A3	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	Me
10	A3	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	Me
11	A3	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	Me
12	A3	4-吡啶基	CH ₂ O	2-喹啉	---	---	---	---	Me
13	A4	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
15	A4	4-吡啶基	CH ₂ O	2-喹啉	---	---	---	---	---
17	A5	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
18	A5	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	Me
19	A5	4-吡啶基	CH ₂ O	2-喹啉	---	---	---	---	H
20	A5	4-吡啶基	CH ₂ O	2-喹啉	---	---	---	---	Me
21	A6	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	Me,---	---	---	---	H
22	A6	4-吡啶基	CH ₂ O	2-喹啉	Me,---	---	---	---	H
23	A7	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
24	A7	4-吡啶基	CH ₂ O	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
25	A7	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Et	Et	---
26	A7	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	環丙基		
27	A7	3-F,4-OMe苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
28	A7	3-Cl,4-OMe苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
29	A7	3-CN,4-OMe苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
30	A7	3-OMe,4-F苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
31	A7	3-OMe,4-Cl苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
32	A7	3-OMe,4-CN苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
33	A7		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
34	A7		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---

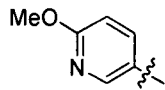
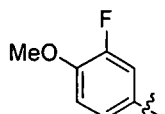
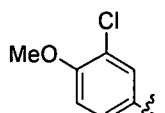
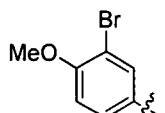
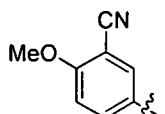
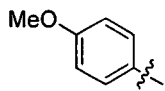
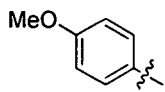
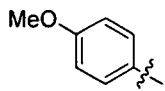
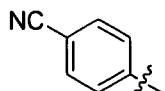
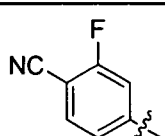
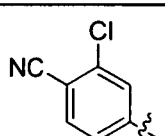
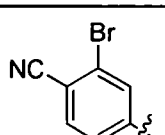
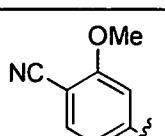
35	A7		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
36	A7		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
37	A7		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
38	A7		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
39	A7		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
40	A7		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
41	A7		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
42	A7		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
43	A7		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
44	A7		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
45	A7		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
46	A7		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
47	A7		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
48	A7		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
49	A7		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
50	A7		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---

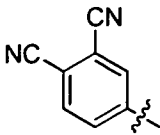
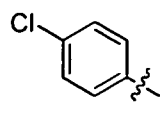
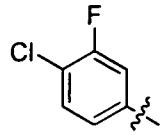
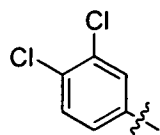
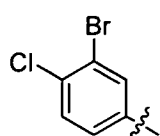
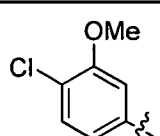
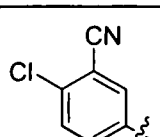
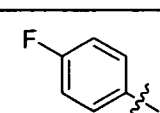
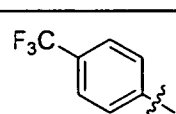
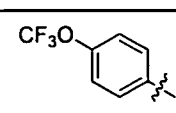
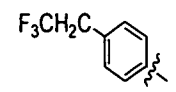
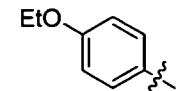
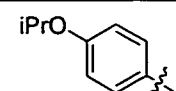
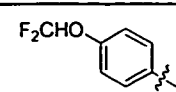
51	A7		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
52	A7		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
53	A7		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
54	A7		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
55	A7		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
56	A7		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
57	A7		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
58	A7		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	---
59	A8	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	環丙基	H	
60	A8	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	環丙基
61	A8	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Et	Et	環丙基
62	A8	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	環丙基	環丙基	
63	A8	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	H
64	A8	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
65	A8	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Et	Et	Me
66	A8	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	環丙基	Me	
67	A8	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Et
68	A8	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Et	Et	Et
69	A8	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	環丙基	Et	
70	A8	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	-CH ₂ CF ₃
71	A8	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Et	Et	-CH ₂ CF ₃
72	A8	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	環丙基	-CH ₂ CF ₃	

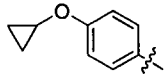
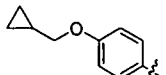
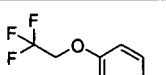
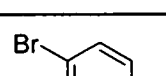
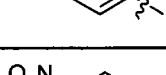
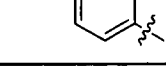
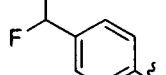
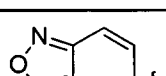
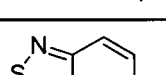
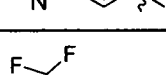
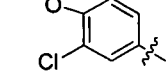
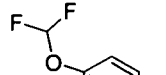
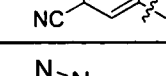
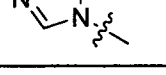
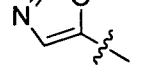
73	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
74	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
75	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
76	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
77	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
78	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
79	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
80	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
81	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
82	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
83	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
84	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
85	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
86	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
87	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me

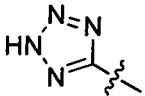
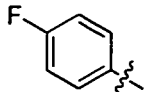
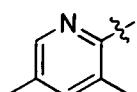
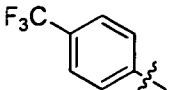
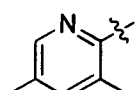
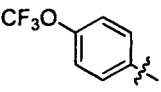
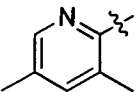
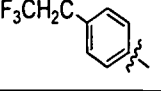
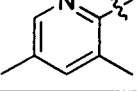
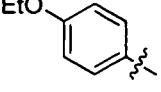
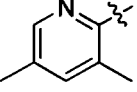
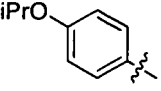
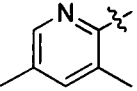
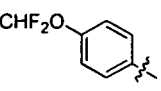
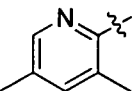
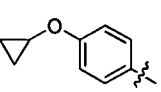
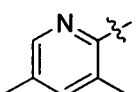
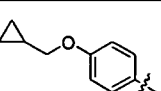
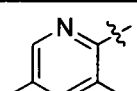
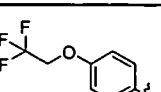
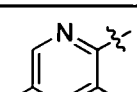
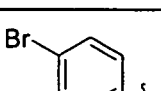
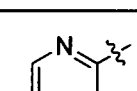
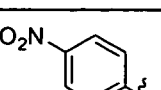
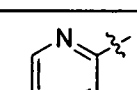
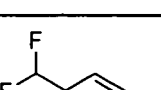
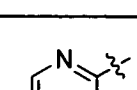
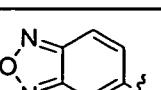
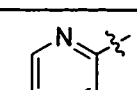
88	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
89	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
90	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
91	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
92	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
93	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
94	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
95	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
96	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
97	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
98	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
99	A9	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
100	A9	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
101	A9	4-吡啶基	CH ₂ O	2-喹啉	---	---	---	---	---
102	A9	4-吡啶基	CH ₂ O	2-喹啉	---	---	---	---	---
103	A10	4-吡啶基	OCH ₂	2-苯并咪唑	Me,---	---	---	---	---
104	A10	4-吡啶基	OCH ₂	2-四氫異喹啉	Me,---	---	---	---	---
105	A10	4-吡啶基	OCH ₂	2-吡啶基	Me,---	---	---	---	---
106	A10	4-吡啶基	OCH ₂	2-苯并噁唑	Me,---	---	---	---	---

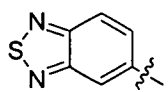
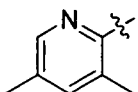
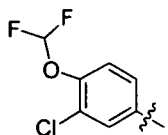
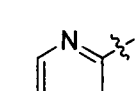
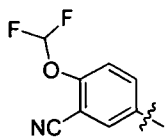
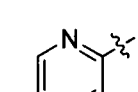
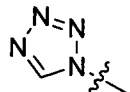
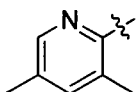
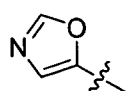
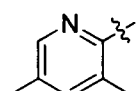
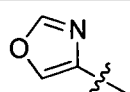
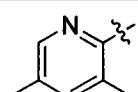
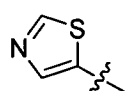
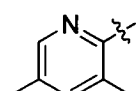
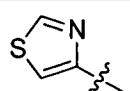
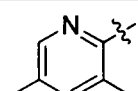
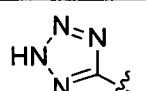
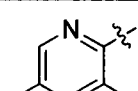
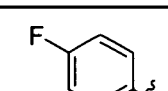
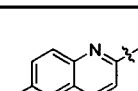
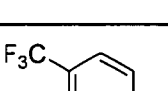
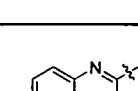
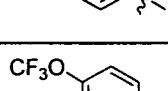
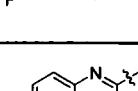
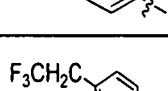
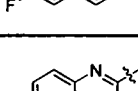
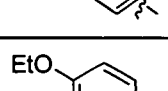
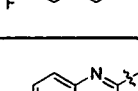
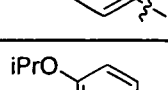
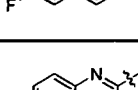
107	A10	4-吡啶基	OCH ₂	2-苯并噻唑	Me,---	---	---	---	---
108	A10	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹喔啉	Me,---	---	---	---	---
109	A10	4-吡啶基	OCH ₂	2-噻啉	Me,---	---	---	---	---
110	A10	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹唑啉	Me,---	---	---	---	---
111	A10	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	Me,---	---	---	---	---
113	A11	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	Me,---	---	---	---	---
114	A11	4-吡啶基	CH ₂ O	2-喹啉	Me,---	---	---	---	---
115	A12	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	Me,---	---	---	---	---
116	A12	4-吡啶基	CH ₂ O	2-喹啉	Me,---	---	---	---	---
117	A13	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	Me, Me	---	---	---	---
118	A13	4-吡啶基	CH ₂ O	2-喹啉	Me, Me	---	---	---	---
119	A14	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	Me, Me	---	---	---	---
120	A14	4-吡啶基	CH ₂ O	2-喹啉	Me, Me	---	---	---	---
121	A15	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	Me,---	---	---	---	---
122	A15	4-吡啶基	CH ₂ O	2-喹啉	Me,---	---	---	---	---
123	A25	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
124	A25	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	CH ₂ CF ₃	---	---	---
125	A29	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
126	A29	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	--環丙基--	---	---	---
127	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
128	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
129	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
130	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
131	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
132	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---

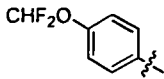
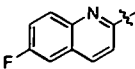
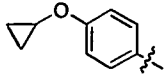
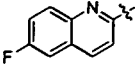
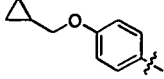
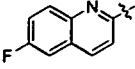
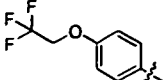
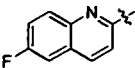
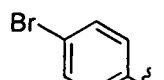
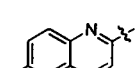
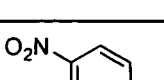
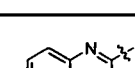
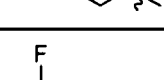
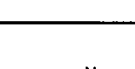
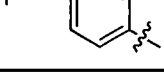
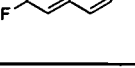
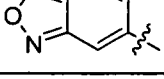
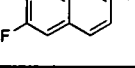
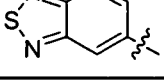
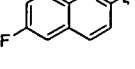
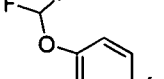
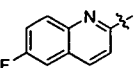
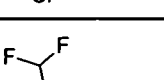
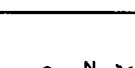
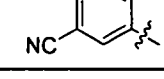
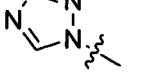
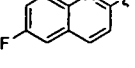
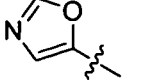
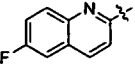
133	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
134	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
135	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
136	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
137	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
138	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
139	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Et	---	---	---
140	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Et, Me	---	---	---
141	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
142	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
143	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
144	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
145	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---

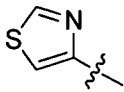
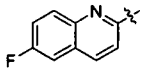
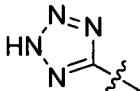
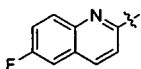
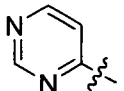
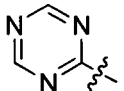
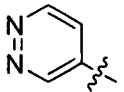
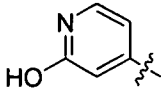
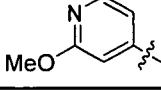
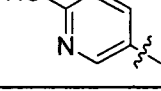
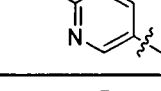
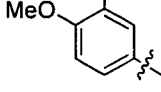
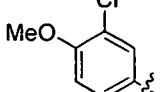
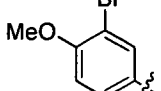
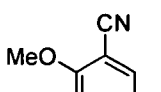
146	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
147	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
148	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
149	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
150	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
151	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
152	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
153	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
154	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
155	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
156	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
157	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
158	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
159	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---

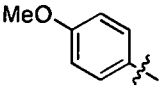
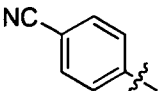
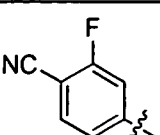
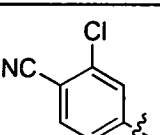
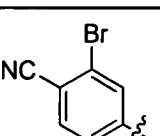
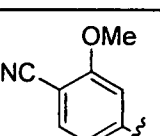
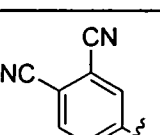
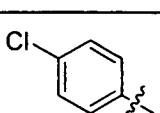
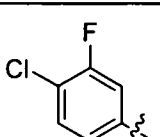
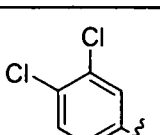
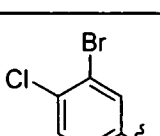
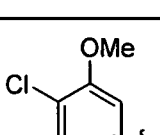
160	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
161	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
162	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
163	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
164	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
165	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
166	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
167	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
168	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
169	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
170	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
171	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
172	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
173	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
174	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---

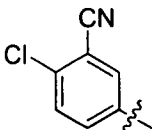
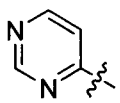
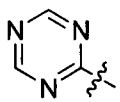
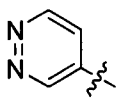
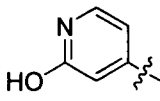
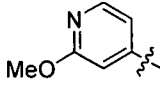
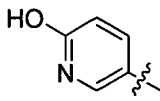
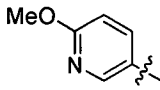
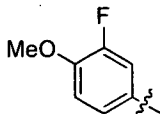
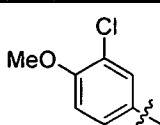
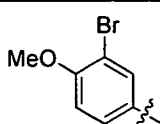
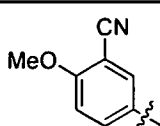
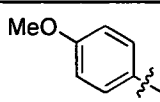
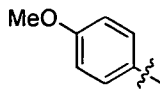
175	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
176	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
177	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
178	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
179	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
180	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
181	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
182	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
183	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
184	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
185	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
186	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
187	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
188	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
189	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---

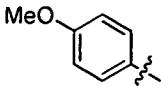
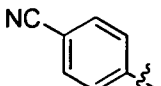
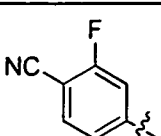
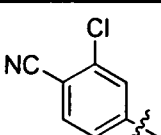
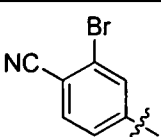
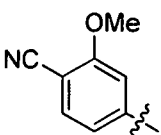
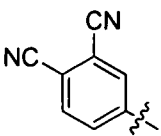
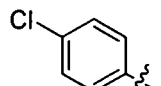
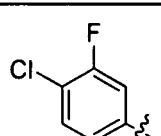
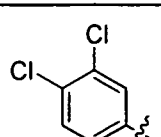
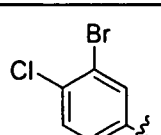
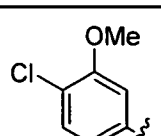
190	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
191	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
192	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
193	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
194	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
195	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
196	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
197	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
198	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
199	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
200	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
201	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
202	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
203	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
204	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---

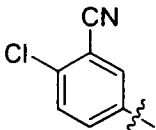
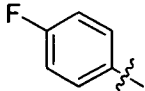
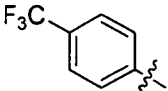
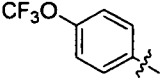
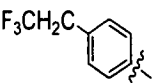
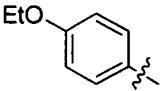
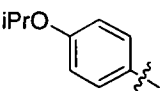
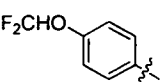
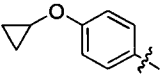
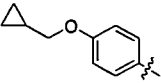
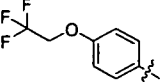
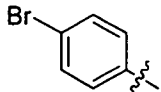
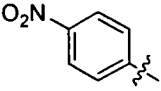
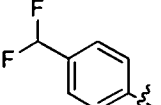
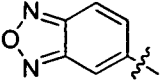
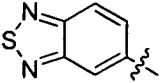
205	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
206	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
207	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
208	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
209	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
210	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
211	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
212	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
213	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
214	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
215	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
216	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
217	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
218	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
219	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---

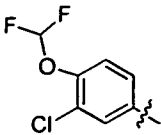
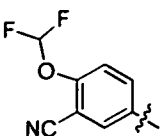
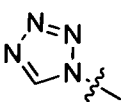
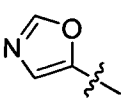
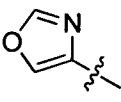
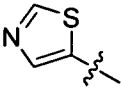
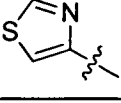
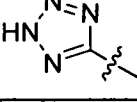
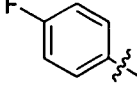
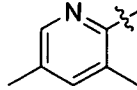
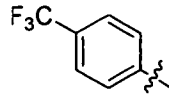
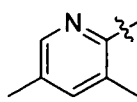
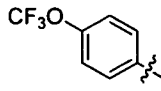
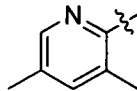
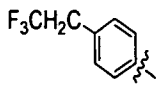
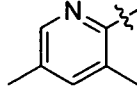
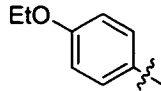
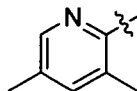
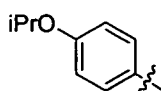
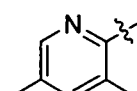
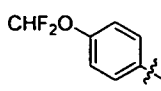
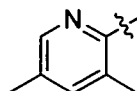
220	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
221	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
222	A30	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	H
223	A30	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	--環丙基--	---	---	H
224	A30	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me			Me
225	A30		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
226	A30		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
227	A30		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
228	A30		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
229	A30		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
230	A30		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
231	A30		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
232	A30		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
233	A30		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
234	A30		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
235	A30		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me

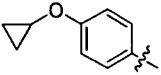
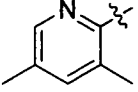
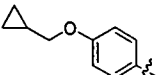
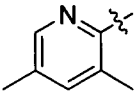
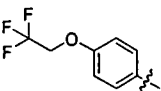
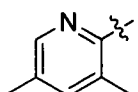
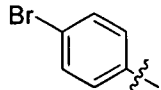
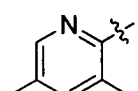
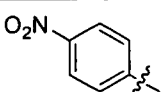
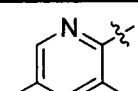
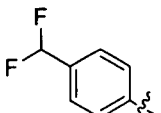
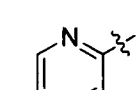
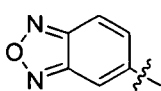
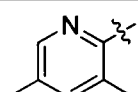
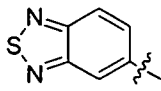
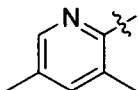
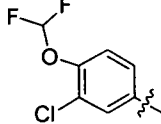
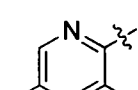
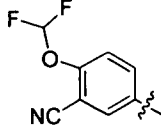
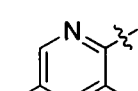
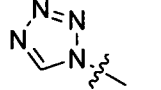
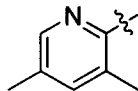
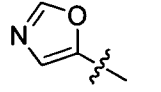
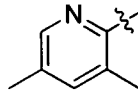
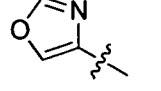
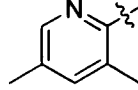
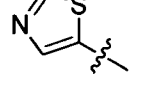
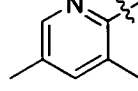
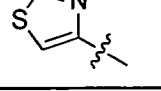
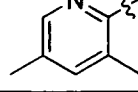
236	A30		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
237	A30		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
238	A30		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
239	A30		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
240	A30		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
241	A30		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
242	A30		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
243	A30		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
244	A30		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
245	A30		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
246	A30		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
247	A30		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me

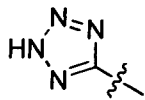
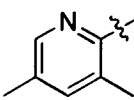
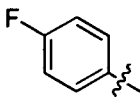
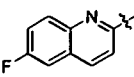
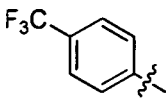
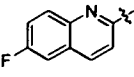
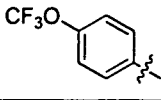
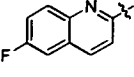
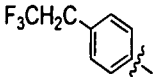
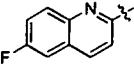
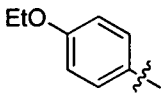
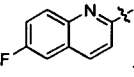
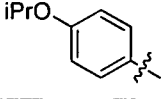
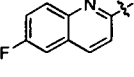
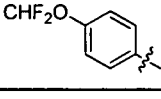
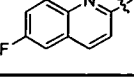
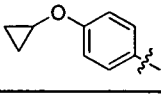
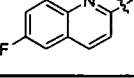
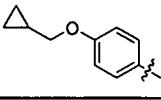
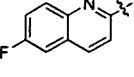
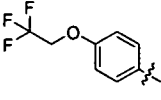
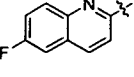
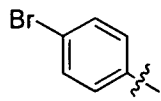
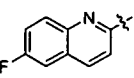
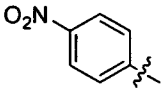
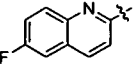
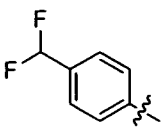
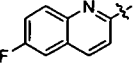
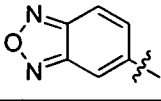
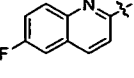
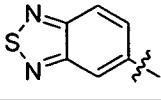
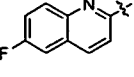
248	A30		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
249	A31	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
250	A31	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	--環丙基--	---	---	---
251	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
252	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
253	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
254	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
255	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
256	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
257	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
258	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
259	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
260	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
261	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
262	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
263	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Et	---	---	---

264	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Et, Me	---	---	---
265	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
266	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
267	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
268	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
269	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
270	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
271	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
272	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
273	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
274	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
275	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---

276	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
277	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
278	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
279	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
280	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
281	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
282	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
283	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
284	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
285	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
286	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
287	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
288	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
289	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
290	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
291	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---

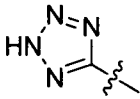
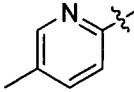
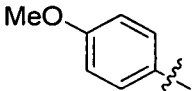
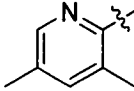
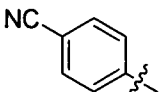
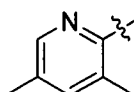
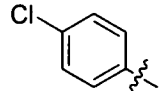
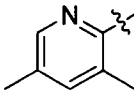
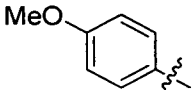
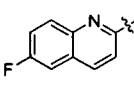
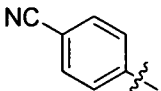
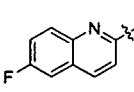
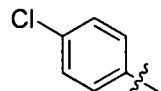
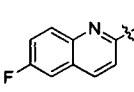
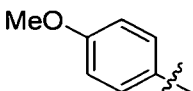
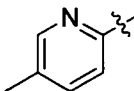
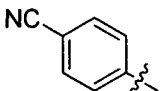
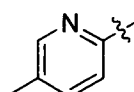
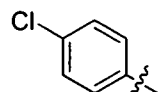
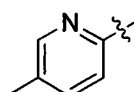
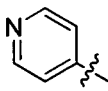
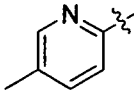
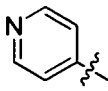
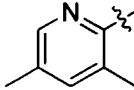
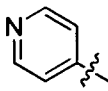
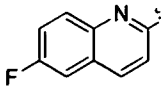
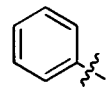
292	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
293	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
294	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
295	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
296	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
297	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
298	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
299	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
300	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
301	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
302	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
303	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
304	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
305	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
306	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---

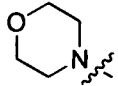
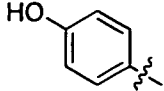
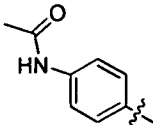
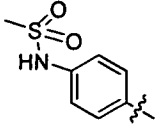
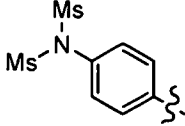
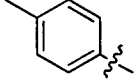
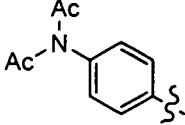
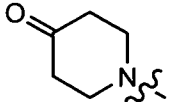
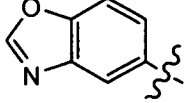
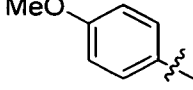
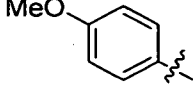
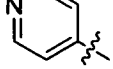
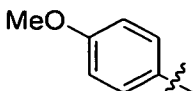
307	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
308	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
309	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
310	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
311	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
312	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
313	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
314	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
315	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
316	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
317	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
318	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
319	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
320	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
321	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---

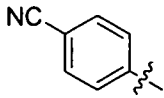
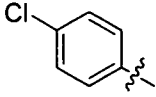
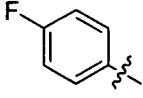
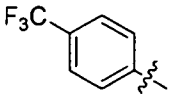
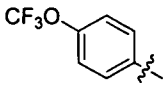
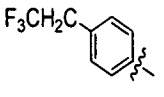
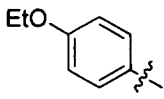
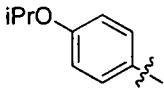
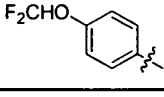
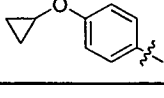
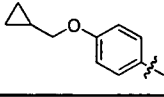
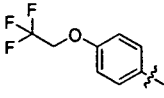
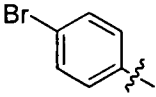
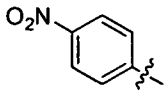
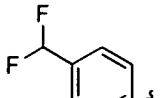
322	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
323	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
324	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
325	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
326	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
327	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
328	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
329	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
330	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
331	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
332	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
333	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
334	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
335	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
336	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
337	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---

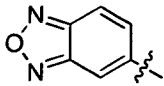
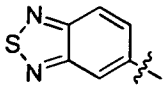
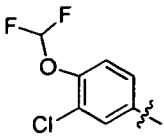
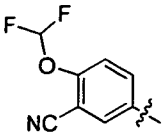
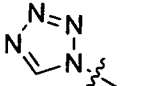
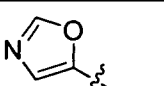
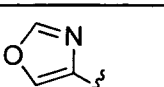
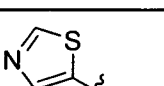
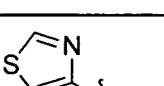
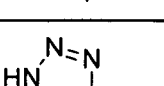
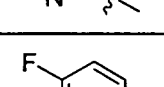
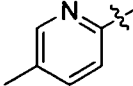
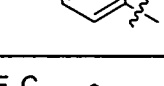
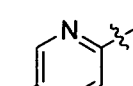
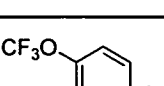
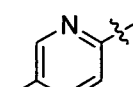
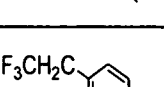
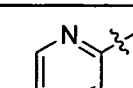
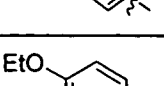
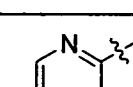
338	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
339	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
340	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
341	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
342	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
343	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
344	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
345	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
776	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
777	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
778	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
779	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
780	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
781	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
782	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---

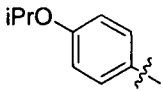
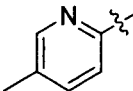
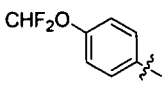
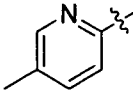
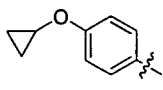
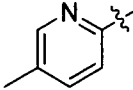
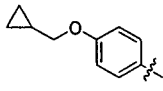
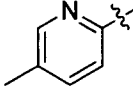
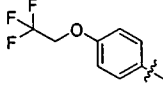
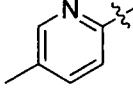
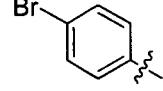
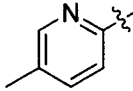
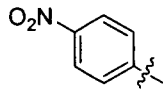
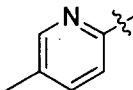
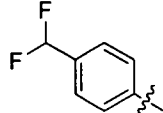
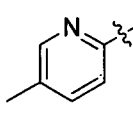
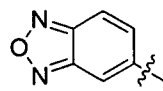
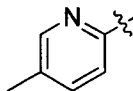
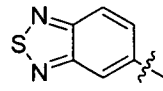
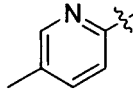
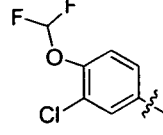
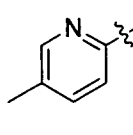
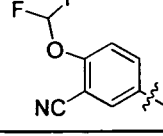
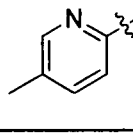
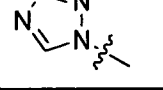
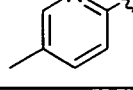
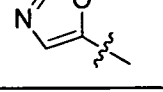
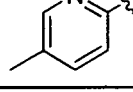
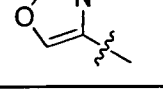
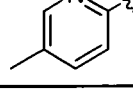
783	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
784	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
785	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
786	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
787	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
788	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
789	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
790	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
791	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
792	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
793	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
794	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
795	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
796	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
797	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---

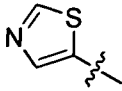
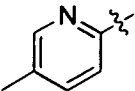
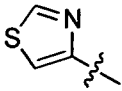
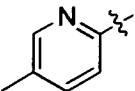
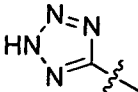
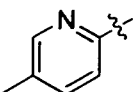
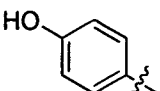
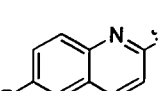
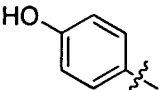
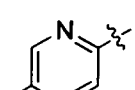
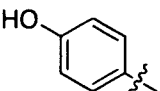
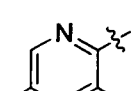
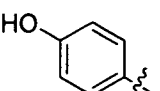
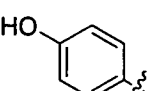
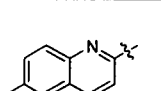
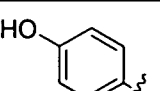
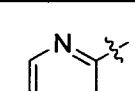
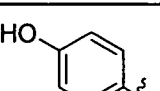
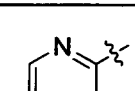
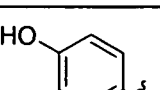
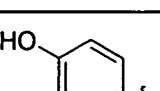
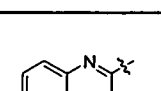
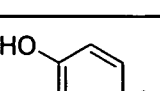
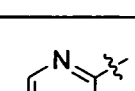
798	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
799	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
800	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
801	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
802	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
803	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
804	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
805	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
806	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
807	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
808	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
809	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
810	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
811	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---

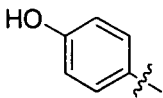
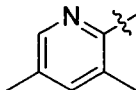
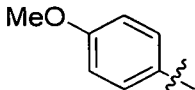
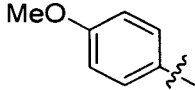
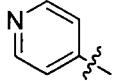
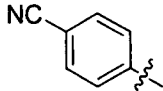
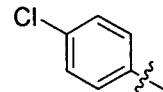
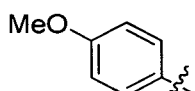
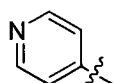
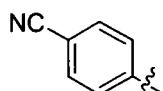
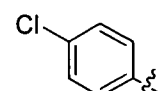
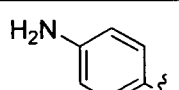
812	A3		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	Me
813	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
814	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
815	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
817	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
818	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
819	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
820	A3		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	Me
821	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
822	A14		OCH ₂	2-喹啉	Me, Me	---	---	---	---
823	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	H
824	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	--環戊基--	---	---	---
825	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	H

826	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	H
827	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	H
828	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	H
829	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	H
830	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	H
831	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	H
832	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	H
833	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	H
834	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	H
835	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	H
836	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	H
837	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	H
838	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	H
839	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	H
840	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	H

841	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	H
842	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	H
843	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	H
844	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	H
845	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	H
846	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	H
847	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	H
848	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	H
849	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	H
850	A8		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	H
851	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
852	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
853	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
854	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
855	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---

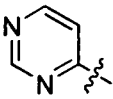
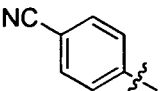
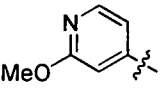
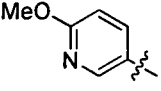
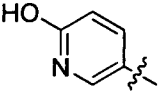
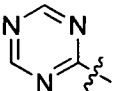
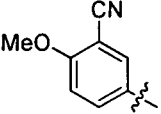
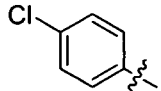
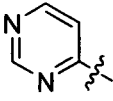
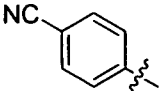
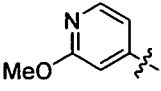
856	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
857	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
858	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
859	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
860	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
861	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
862	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
863	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
864	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
865	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
866	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
867	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
868	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
869	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
870	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---

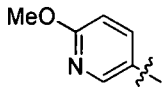
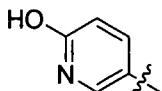
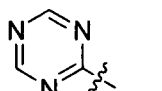
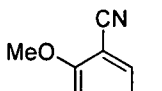
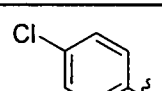
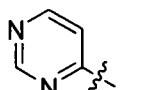
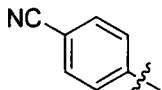
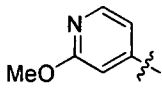
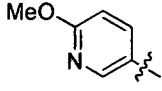
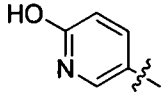
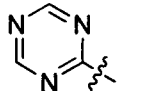
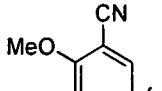
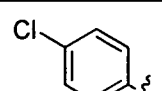
871	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
872	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
873	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
874	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
875	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
876	A29		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
877	A30		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
878	A30		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
879	A30		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
880	A30		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
881	A31		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
882	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
883	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---

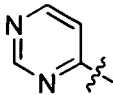
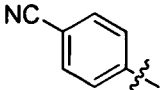
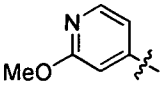
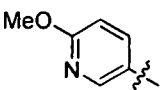
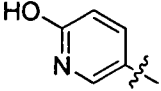
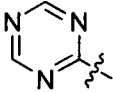
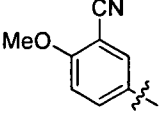
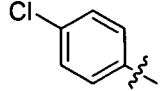
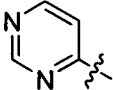
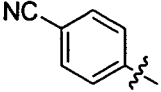
884	A31		OCH ₂		---	Me, Me	---	---	---
885	A7		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	環丙基	---
886	A39		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
887	A39		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
888	A39		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
889	A39		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
890	A40		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	Me
891	A40		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	Me
892	A40		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	Me
893	A40		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	Me
894	A29		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	

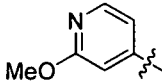
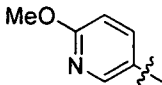
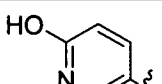
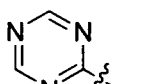
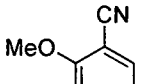
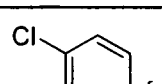
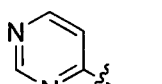
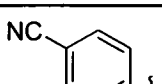
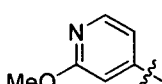
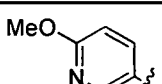
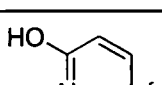
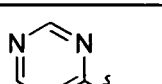
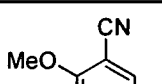
在另一態樣中，本發明化合物體現為下表中所列基於式(II)之獨特實例：

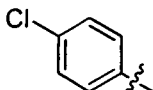
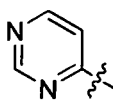
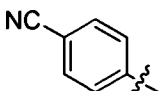
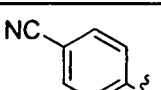
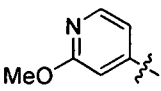
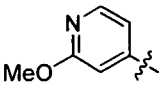
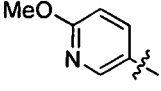
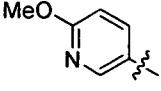
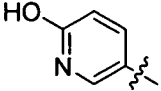
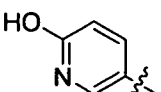
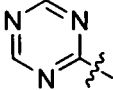
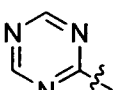
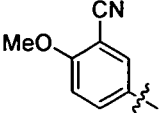
實例 PCT 編號	HET	W	X	Y	Z	R _{1a} ,R _{1b}	R ₂	R ₃	R ₄	R ₇
346	A2	Cl	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me

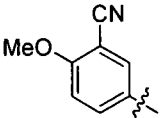
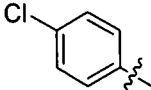
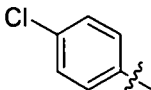
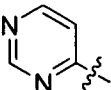
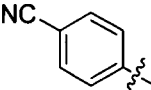
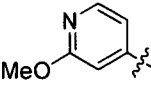
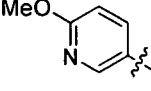
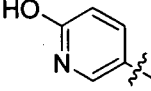
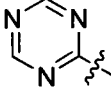
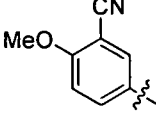
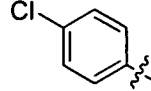
347	A2	Cl	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
348	A2	Cl	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
349	A2	Cl	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
350	A2	Cl	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
351	A2	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
352	A2	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
353	A2	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
354	A2	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
355	A2	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
356	A2	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
357	A2	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
358	A2	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
359	A5	Cl	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
360	A5	Cl	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
361	A5	Cl	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
362	A5	Cl	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
363	A5	Cl	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
364	A5	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
365	A5	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
366	A5	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H

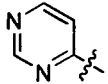
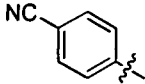
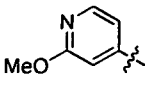
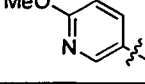
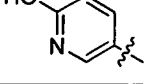
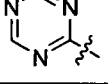
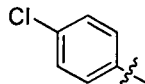
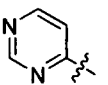
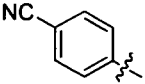
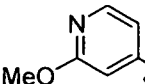
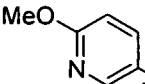
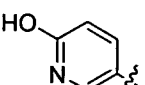
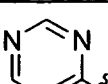
367	A5	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
368	A5	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
369	A5	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
370	A5	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
371	A5	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
372	A22	Cl	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	
373	A22	Cl	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	
374	A22	Cl	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	
375	A22	Cl	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	
376	A22	Cl	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	
377	A22	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	
378	A22	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	
379	A22	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	
380	A22	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	
381	A22	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	
382	A22	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	
383	A22	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	
384	A22	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	

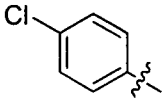
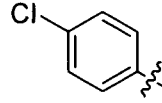
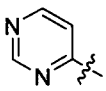
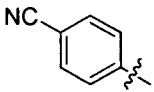
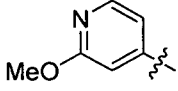
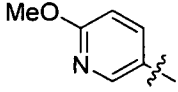
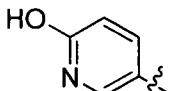
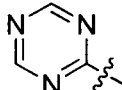
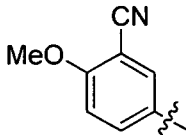
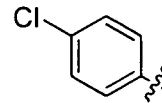
385	A23	Cl	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
386	A23	Cl	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
387	A23	Cl	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
388	A23	Cl	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
389	A23	Cl	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
390	A23	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
391	A23	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
392	A23	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
393	A23	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
394	A23	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
395	A23	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
396	A23	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
397	A23	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
398	A26	Cl	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
399	A26	Cl	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
400	A26	Cl	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
401	A26	Cl	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
402	A26	Cl	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
403	A26	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
404	A26	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---

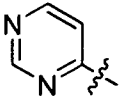
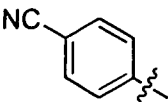
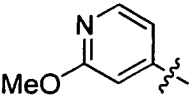
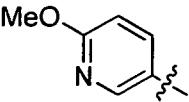
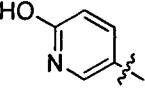
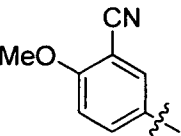
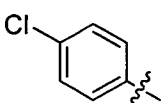
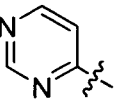
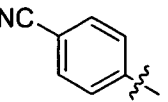
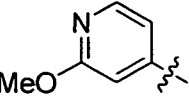
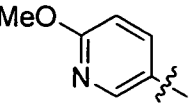
405	A26	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
406	A26	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
407	A26	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
408	A26	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
409	A26	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
410	A26	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
411	A31	Cl	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---
412	A31	Cl	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---
413	A31	Cl	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---
414	A31	Cl	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---
415	A31	Cl	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---
416	A31	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---
417	A31	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---
418	A31	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---
419	A31	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---
420	A31	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---
421	A31	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---
422	A31	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---

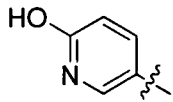
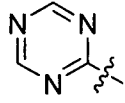
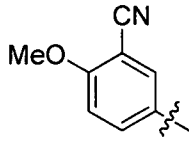
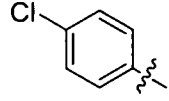
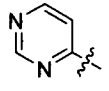
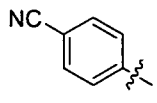
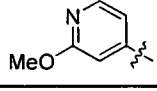
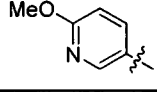
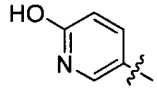
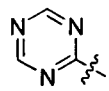
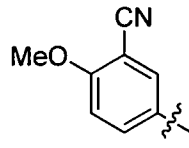
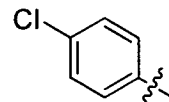
423	A31	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	
424	A32	Cl	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
425	A32	Cl	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
426	A32	Cl	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
427	A32	Cl	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
428	A32	Cl	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
429	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
430	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	H
431	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
432	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	H
433	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
434	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	H
435	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
436	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	H
437	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
438	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	H
439	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
440	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	H

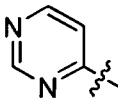
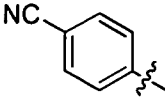
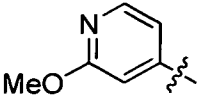
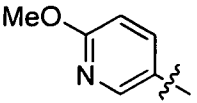
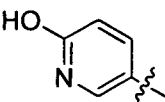
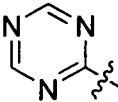
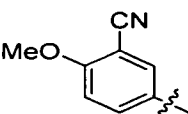
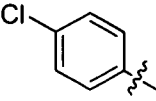
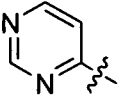
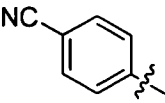
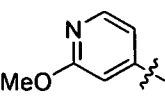
441	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
442	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	H
443	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
444	A35	Cl	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
445	A35	Cl	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
446	A35	Cl	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
447	A35	Cl	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
448	A35	Cl	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
449	A35	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
450	A35	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
451	A35	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
452	A35	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
453	A35	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
454	A35	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
455	A35	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
456	A35	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
457	A2	CN	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
458	A2	CN	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
459	A2	CN	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
460	A2	CN	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me

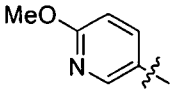
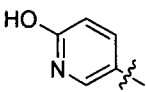
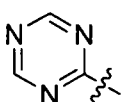
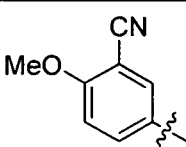
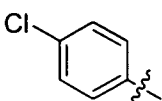
461	A2	CN	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
462	A2	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
463	A2	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
464	A2	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
465	A2	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
466	A2	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
467	A2	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
468	A2	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
469	A2	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
470	A5	CN	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
471	A5	CN	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
472	A5	CN	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
473	A5	CN	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
474	A5	CN	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
475	A5	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
476	A5	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
477	A5	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
478	A5	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
479	A5	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
480	A5	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H

481	A5	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
482	A5	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
483	A22	CN	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
484	A22	CN	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
485	A22	CN	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
486	A22	CN	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
487	A22	CN	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
488	A22	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
489	A22	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
490	A22	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
491	A22	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
492	A22	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
493	A22	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
494	A22	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
495	A22	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
496	A23	CN	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
497	A23	CN	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
498	A23	CN	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
499	A23	CN	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
500	A23	CN	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---

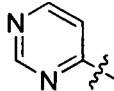
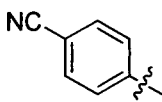
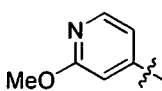
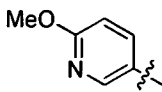
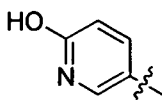
501	A23	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
502	A23	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
503	A23	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
504	A23	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
505	A23	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
506	A23	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
507	A23	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
508	A23	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
509	A26	CN	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
510	A26	CN	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
511	A26	CN	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
512	A26	CN	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
513	A26	CN	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
514	A26	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
515	A26	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
516	A26	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
517	A26	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---

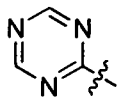
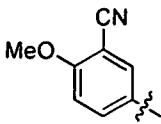
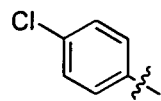
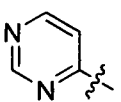
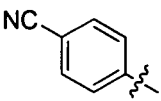
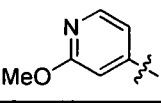
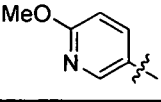
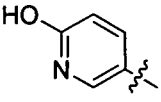
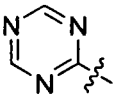
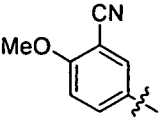
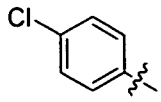
518	A26	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
519	A26	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
520	A26	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
521	A26	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
522	A31	CN	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
523	A31	CN	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
524	A31	CN	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
525	A31	CN	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
526	A31	CN	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
527	A31	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
528	A31	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
529	A31	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
530	A31	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
531	A31	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
532	A31	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
533	A31	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
534	A31	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
535	A32	CN	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
536	A32	CN	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me

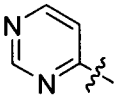
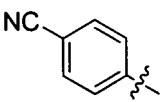
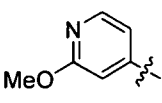
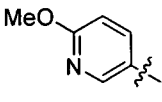
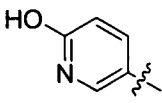
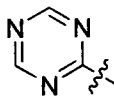
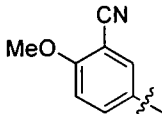
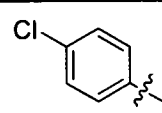
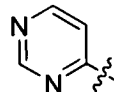
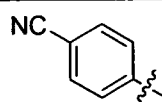
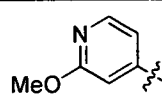
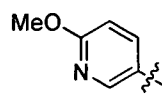
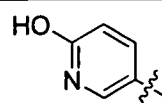
537	A32	CN	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
538	A32	CN	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
539	A32	CN	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
540	A32	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
541	A32	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
542	A32	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
543	A32	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
544	A32	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
545	A32	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
546	A32	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
547	A32	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
548	A35	CN	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
549	A35	CN	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
550	A35	CN	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
551	A35	CN	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
552	A35	CN	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
553	A35	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
554	A35	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
555	A35	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---

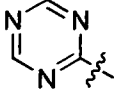
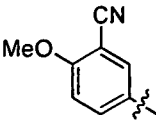
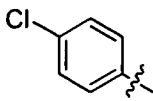
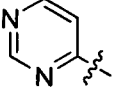
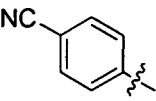
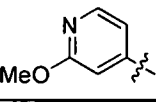
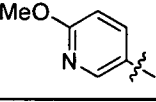
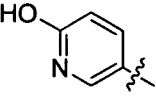
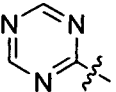
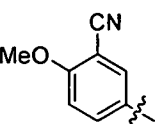
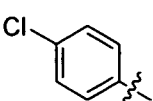
556	A35	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
557	A35	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
558	A35	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
559	A35	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
560	A35	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---

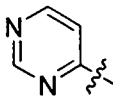
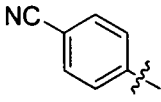
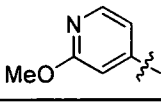
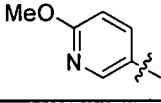
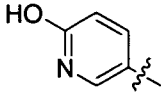
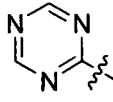
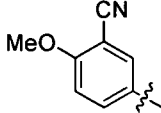
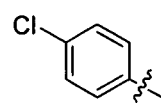
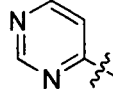
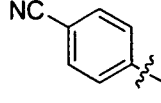
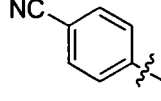
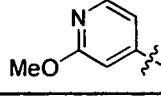
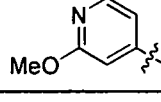
在另一態樣中，本發明化合物體現為下表中所列基於式(III)之獨特實例：

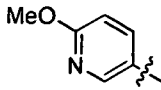
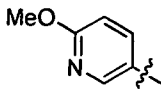
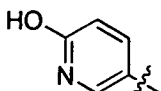
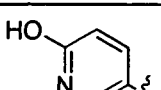
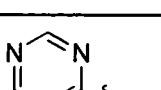
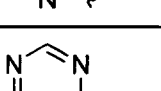
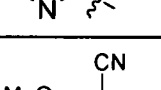
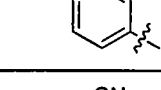
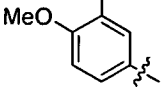
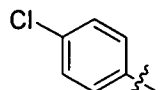
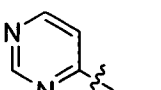
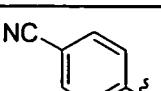
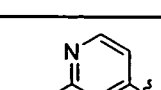
實例 PCT編號	HET	W	X	Y	Z	R _{1a} ,R _{1b}	R ₂	R ₃	R ₄	R ₇
561	A2	Cl	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
562	A2	Cl	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
563	A2	Cl	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
564	A2	Cl	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
565	A2	Cl	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
566	A2	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
567	A2	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
568	A2	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
569	A2	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
570	A2	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me

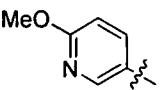
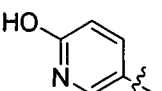
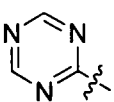
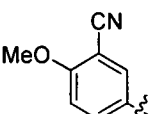
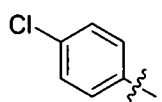
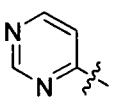
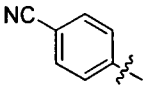
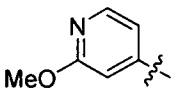
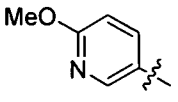
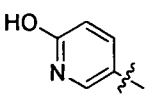
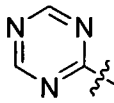
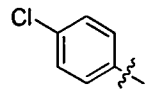
571	A2	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
572	A2	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
573	A2	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
574	A5	Cl	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
575	A5	Cl	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
576	A5	Cl	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
577	A5	Cl	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
578	A5	Cl	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
579	A5	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
580	A5	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
581	A5	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
582	A5	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
583	A5	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
584	A5	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
585	A5	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
586	A5	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
587	A22	Cl	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	
588	A22	Cl	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	
589	A22	Cl	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	
590	A22	Cl	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	

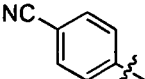
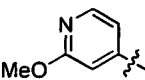
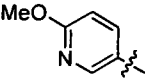
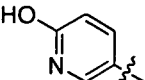
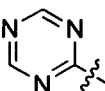
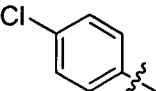
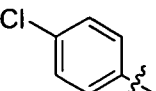
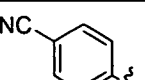
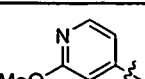
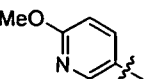
591	A22	Cl	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
592	A22	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
593	A22	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
594	A22	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
595	A22	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
596	A22	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
597	A22	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
598	A22	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
599	A22	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
600	A23	Cl	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
601	A23	Cl	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
602	A23	Cl	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
603	A23	Cl	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
604	A23	Cl	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
605	A23	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
606	A23	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
607	A23	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
608	A23	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
609	A23	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---

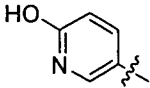
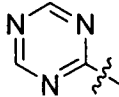
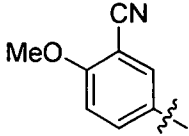
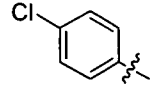
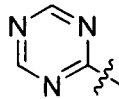
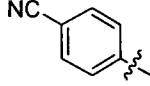
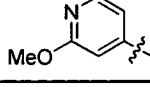
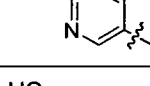
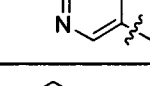
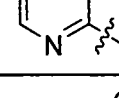
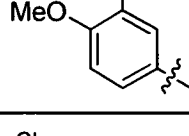
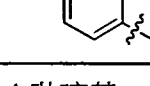
610	A23	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
611	A23	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
612	A23	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
613	A26	Cl	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
614	A26	Cl	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
615	A26	Cl	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
616	A26	Cl	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
617	A26	Cl	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
618	A26	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
619	A26	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
620	A26	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
621	A26	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
622	A26	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
623	A26	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
624	A26	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
625	A26	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---
626	A31	Cl	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---
627	A31	Cl	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---
628	A31	Cl	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---
629	A31	Cl	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---

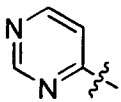
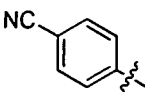
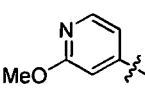
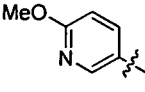
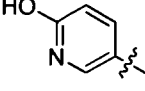
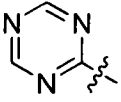
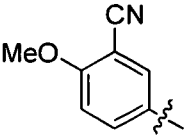
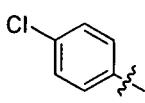
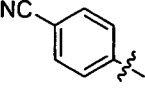
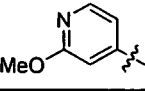
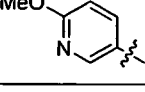
630	A31	Cl	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---
631	A31	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---
632	A31	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---
633	A31	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---
634	A31	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---
635	A31	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---
636	A31	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---
637	A31	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---
638	A31	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---
639	A32	Cl	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	Me
640	A32	Cl	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	Me
641	A32	Cl	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	Me
642	A32	Cl	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	Me
643	A32	Cl	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	Me
644	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	Me
645	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	H
646	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	Me
647	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	H
648	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	Me

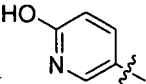
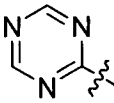
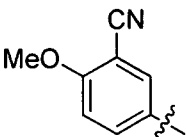
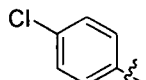
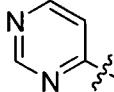
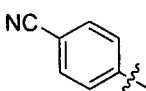
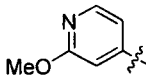
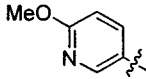
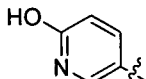
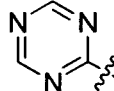
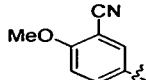
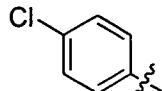
649	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	H
650	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
651	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	H
652	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
653	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	H
654	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
655	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	H
656	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
657	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	H
658	A32	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
659	A35	Cl	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
660	A35	Cl	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
661	A35	Cl	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
662	A35	Cl	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
663	A35	Cl	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
664	A35	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
665	A35	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
666	A35	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---

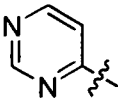
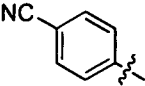
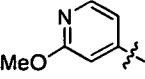
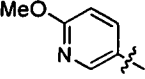
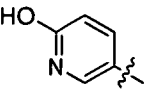
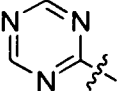
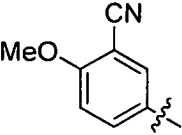
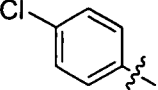
667	A35	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
668	A35	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
669	A35	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
670	A35	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
671	A35	Cl		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
672	A2	CN	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
673	A2	CN	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
674	A2	CN	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
675	A2	CN	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
676	A2	CN	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
677	A2	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
678	A2	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
679	A2	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
680	A2	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
681	A2	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
682	A2	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
683	A2	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
684	A2	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	Me	Me	Me
685	A5	CN	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
686	A5	CN	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H

687	A5	CN	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
688	A5	CN	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
689	A5	CN	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
690	A5	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
691	A5	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
692	A5	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
693	A5	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
694	A5	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
695	A5	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
696	A5	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
697	A5	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	H
698	A22	CN	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
699	A22	CN	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
700	A22	CN	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
701	A22	CN	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
702	A22	CN	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
703	A22	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
704	A22	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
705	A22	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
706	A22	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---

707	A22	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
708	A22	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
709	A22	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
710	A22	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
711	A23	CN	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
712	A23	CN	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
713	A23	CN	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
714	A23	CN	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
715	A23	CN	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
716	A23	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
717	A23	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
718	A23	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
719	A23	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
720	A23	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
721	A23	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
722	A23	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
723	A23	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
724	A26	CN	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
725	A26	CN	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---

726	A26	CN	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
727	A26	CN	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
728	A26	CN	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
729	A26	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
730	A26	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
731	A26	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
732	A26	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
733	A26	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
734	A26	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
735	A26	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
736	A26	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me	---	---	---
737	A31	CN	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
738	A31	CN	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
739	A31	CN	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
740	A31	CN	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
741	A31	CN	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
742	A31	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
743	A31	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
744	A31	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
745	A31	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---

746	A31	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
747	A31	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
748	A31	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
749	A31	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	---
750	A32	CN	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
751	A32	CN	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
752	A32	CN	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
753	A32	CN	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
754	A32	CN	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
755	A32	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
756	A32	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
757	A32	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
758	A32	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
759	A32	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
760	A32	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
761	A32	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
762	A32	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	Me, Me	---	---	Me
763	A35	CN	4-吡啶基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
764	A35	CN	4-OMe-苯基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---

765	A35	CN	4-吡唑基	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
766	A35	CN	3-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
767	A35	CN	4-(1-甲基-1H-吡唑基)	OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
768	A35	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
769	A35	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
770	A35	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
771	A35	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
772	A35	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
773	A35	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
774	A35	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---
775	A35	CN		OCH ₂	2-喹啉	---	---	---	---	---

劑量及投藥法

本發明包括治療患有神經病症之個體之醫藥組合物，其包含治療有效量之式(I)、(II)及(III)化合物、其衍生物或醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑。

醫藥組合物可呈多種劑型投與，包括(但不限於)固體劑型或液體劑型、口服劑型、非經腸劑型、鼻內劑型、栓劑、菱形錠劑、片劑、頰內錠、受控釋放劑型、脈衝釋放劑型、速釋劑型、靜脈內溶液、懸浮液或其組合。劑型可為受控釋放之口服劑型。口服劑型可為錠劑或膜衣錠劑。化合物可經由(例如)經口或非經腸途徑來投與，包括靜脈內、肌內、腹膜腔內、皮下、經真皮、氣道(氣溶膠)、直腸、陰道及

局部(包括頰內及舌下)投與。在一項實施例中，化合物或包含該等化合物之醫藥組合物係藉由經分流器連續注射而遞送至期望位點，例如腦中。

在另一實施例中，可以非經腸方式(例如靜脈內(IV)投與)來投與化合物。投與之調配物通常可包含式(I)、(II)及(III)化合物溶於醫藥上可接受之載劑中之溶液。可採用之可接受媒劑及溶劑包括水、林格氏(Ringer's)溶液、等滲氯化鈉。此外，通常可採用無菌固定油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可使用任一無刺激性之固定油，包括合成之單-或二甘油酯。此外，諸如油酸等脂肪酸亦可用於製備注射劑。該等溶液係無菌且一般不含不期望物質。該等調配物可藉由習用熟知滅菌技術加以滅菌。該等調配物可含有接近生理條件所需之醫藥上可接受之輔助物質，例如pH調節劑及緩衝劑、毒性調節劑，例如乙酸鈉、氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣、乳酸鈉及諸如此類。式(I)、(II)及(III)化合物在該等調配物中之濃度可發生較大變化，且主要可基於流體體積、黏度、體重及諸如此類根據所選擇具體投與模式及患者需要來選擇。對於IV投與，調配物可為無菌可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。此懸浮液可根據已知方法使用彼等適宜分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為存於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如存於1,3-丁二醇中之溶液。

在一實施例中，式(I)、(II)及(III)化合物可藉由引入個體之中樞神經系統中(例如患者腦脊液中)來投與。投與調配物一般可包含式(I)、(II)及(III)化合物溶於醫藥上可接受之載劑中之溶液。在某些態樣中，以鞘內方式引入式(I)、(II)及(III)化合物，例如引入大腦室、腰部區域或小腦延髓池中。在另一態樣中，以眼內方式引入式(I)、(II)及(III)化合物，由此使其接觸視網膜神經節細胞。

S

可容易地將醫藥上可接受之調配物懸浮於水性媒劑中，且經由習用皮下針頭或使用輸注幫浦來引入。在引入前，較佳可使用 γ 輻射或電子束滅菌來對調配物實施滅菌。

在一實施例中，以鞘內方式將包含式(I)、(II)及(III)化合物之醫藥組合物投與個體。本文所用術語「鞘內投與」意欲包括藉由包括以下在內之技術將包含式(I)、(II)及(III)化合物之醫藥組合物直接遞送至個體腦脊液中：經由鑽孔或池穿刺或腰椎穿刺或諸如此類實施側腦室注射(闡述於以下文獻中：Lazorthes等人，*Advances in Drug Delivery Systems and Applications in Neurosurgery*, 143-192；及Omayya等人，*Cancer Drug Delivery*, 1:169-179，其內容係以引用方式併入本文中)。術語「腰部區域」意欲包括介於第三與第四腰(腰部)椎之間之區域。術語「小腦延髓池」意欲包括頭後之顱骨終點亦即脊髓起點區域。術語「大腦室」意欲包括腦中與脊髓中央管相連之腔。可藉由直接注射包含式(I)、(II)及(III)化合物之醫藥組合物或藉由使用輸注幫浦來達成將式(I)、(II)及(III)化合物投與至上述任一位點之目的。對於注射，可在液體溶液中、較佳在生理上相容之緩衝液(例如漢克氏(Hank's)溶液或林格氏溶液)中調配醫藥組合物。此外，可以固體形式調配醫藥組合物且在即將使用前使其再溶解或懸浮。亦可包括凍乾形式。注射可呈(例如)醫藥組合物之快速濃注或連續輸注形式(例如使用輸注幫浦)。

在一實施例中，藉由側腦室注射將包含式(I)、(II)及(III)化合物之醫藥組合物投與至個體腦中。注射可經由(例如)在個體顱骨上製造之鑽孔來實施。在另一實施例中，經由以外科手術方式插入之分流器將囊封治療藥劑投與至個體大腦室中。舉例而言，可將藥劑注射至較大的側腦室中，但亦可注射至較小的第三及第四腦室中。

在另一實施例中，藉由注射至個體小腦延髓池或腰部區域中來

投與醫藥組合物。

對於經口投與，一般可以以下適合於患者攝取之形式來提供化合物：錠劑、丸劑、糖衣丸、菱形錠劑或膠囊之單位劑型；粉劑或顆粒劑；或水性溶液、懸浮液、液體、凝膠、糖漿劑、漿液等。經口應用之錠劑可包括混合有醫藥上可接受之賦形劑之活性成份，該等賦形劑例如惰性稀釋劑、崩解劑、黏合劑、潤滑劑、甜味劑、矯味劑、著色劑及保存劑。適宜惰性稀釋劑包括碳酸鈉及碳酸鈣、磷酸鈉及磷酸鈣、及乳糖，同時玉米澱粉及藻酸係適宜崩解劑。黏合劑可包括澱粉及明膠，同時潤滑劑(若存在)一般可為硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石粉。若需要，錠劑可塗佈有諸如甘油單硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯等材料以延遲在胃腸道中之吸收。

經口應用之醫藥製劑可藉由以下方式來獲得：將式(I)、(II)及(III)化合物與固體賦形劑組合，視需要研磨所得混合物，並在添加其他適宜化合物後加工顆粒混合物(若需要)以獲得錠劑或糖衣丸核心。除先前所述之彼等固體賦形劑外，適宜固體賦形劑係碳水化合物或蛋白質填充劑，其包括(但不限於)糖類，包括乳糖、蔗糖、甘露醇、或山梨醇；來自玉米、小麥、水稻、馬鈴薯、或其他植物之澱粉；纖維素，例如甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素或羧甲基纖維素鈉；及樹膠，包括阿拉伯膠及黃耆膠；以及蛋白質，例如明膠及膠原。若需要，可添加崩解劑或增溶劑，例如交聯聚乙烯吡咯啉酮、瓊脂、藻酸或其鹽，例如藻酸鈉。

經口應用之膠囊包括硬明膠膠囊，其中活性成份與固體稀釋劑混合；及軟明膠膠囊，其中活性成份與水或油混合，例如花生油、液體石蠟或橄欖油。所提供糖衣丸核心具有適宜包衣。為達成此目的，可使用經濃縮糖溶液，其可視需要含有阿拉伯樹膠、滑石粉、聚乙烯吡咯啉酮、卡波普(carbopol)凝膠、聚乙二醇、及/或二氧化鈦、漆溶

液、及適宜有機溶劑或溶劑混合物。可向錠劑或糖衣藥丸包衣中添加染料或顏料用以鑑別或表徵活性化合物藥劑之不同組合。

對於經黏膜(例如口腔、直腸、鼻、眼等)投與，可在調配物中使用適用於欲滲透障壁之穿透劑。該等滲透劑在業內眾所周知。

直腸投與調配物可以具有包含(例如)可可脂或水楊酸酯之適宜基質之栓劑存在。適於陰道投與之調配物可以以下形式存在：陰道栓、棉塞、乳霜劑、凝膠、糊劑、發泡體或噴霧調配物，其除活性成份外尚含有該等業內已知之適宜載劑。對於肌內、腹膜腔內、皮下及靜脈內應用，所提供化合物一般可呈無菌水性溶液或懸浮液形式，其經緩衝具有適宜pH及等滲性。適宜水性媒劑包括林格氏溶液及等滲氯化鈉。水性懸浮液可包括懸浮劑(例如纖維素衍生物、藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮及黃耆樹膠)及潤濕劑(例如卵磷脂)。水性懸浮液之適宜保存劑包括對羥基苯甲酸乙酯及對羥基苯甲酸正丙酯。

經直腸投與藥物之栓劑可藉由將藥物與適宜無刺激賦形劑混合來製備，該賦形劑在常溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因而在直腸中融化從而釋放藥物。該等材料係可可脂及聚乙二醇。

化合物可藉由局部途徑以經真皮方式來遞送，可將其調配為敷藥棒、溶液、懸浮液、乳液、凝膠、乳霜、軟膏劑、糊劑、膠凍劑、塗劑、粉劑、或氣溶膠。

化合物亦可以水性或脂質體調配物形式存在。水性懸浮液可含有式(I)、(II)及(III)化合物與適於製造水性懸浮液之賦形劑之混合物。該等賦形劑包括懸浮劑，例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮、黃耆樹膠及金合歡樹膠；及分散劑或潤濕劑，例如天然存在之磷脂(例如卵磷脂)、伸烷基氧化物與脂肪酸之縮合產物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、環氧乙烷與長鏈脂肪族醇之縮合產物(例如十七伸乙氧基鯨蠟醇)、環氧乙烷與衍生

自脂肪酸及己糖醇之偏酯之縮合產物(例如聚氧乙烯山梨醇單油酸酯)、或環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇酐之偏酯之縮合產物(例如聚氧乙烯去水山梨糖醇單油酸酯)。水性懸浮液亦可含有一或多種諸如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯等保存劑、一或多種著色劑、一或多種矯味劑、及一或多種諸如蔗糖、阿司帕坦(aspartame)或糖精等甜味劑。可調整調配物之滲透性。

油懸浮液可藉由使式(I)、(II)及(III)化合物懸浮於以下物質中來調配：植物油，例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油；或礦物油，例如液體石蠟；或該等物質之混合物。油懸浮液可含有增稠劑，例如蜂蠟、硬石蠟或十六烷醇。可添加甜味劑以提供適口口服製劑，例如甘油、山梨醇或蔗糖。該等調配物可藉由添加諸如抗壞血酸等抗氧化劑來保存。可注射油媒劑之實例可參見 Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:93-102, 1997。醫藥調配物亦可呈水包油乳液形式。油性相可為上述植物油或礦物油或該等油之混合物。適宜乳化劑包括天然存在之樹膠(例如金合歡樹膠及黃耆樹膠)、天然存在之磷脂(例如大豆卵磷脂)、衍生自脂肪酸及己糖醇酐之酯或偏酯(例如去水山梨糖醇單油酸酯)、及該等偏酯與環氧乙烷之縮合產物(例如聚氧乙烯去水山梨糖醇單油酸酯)。乳液亦可含有甜味劑及矯味劑，如同在糖漿劑及酏劑之調配物中一樣。該等調配物亦可含有緩和劑、保存劑或著色劑。

除上述調配物外，亦可將化合物調配為儲積製劑。該等長效調配物可藉由植入或經皮遞送(例如以皮下或肌內方式)、肌內注射或透皮貼劑來投與。因此，舉例而言，化合物可用適宜聚合或疏水材料(例如作為可接受油中之乳液)或離子交換樹脂來調配，或作為微溶性衍生物，例如微溶性鹽。

醫藥組合物亦可包含適宜固相或凝膠相載劑或賦形劑。該等載劑或賦形劑之實例包括(但不限於)碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖、澱粉、s

纖維素衍生物、明膠、及聚合物(例如聚乙二醇)。

當藉由吸入投與時，化合物可使用適宜推進劑(例如，二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適宜氣體)方便地以氣溶膠噴霧劑呈遞形式自加壓封裝或噴霧器遞送。在加壓氣溶膠情況下，劑量單位可藉由提供閥門來遞送經計量之量來決定。用於吸入器或吹入器中之(例如)明膠之膠囊及藥筒可調配為含有化合物與適宜粉末基質(例如乳糖或澱粉)之粉末混合物。

一般而言，適宜劑量可在0.01-100 mg/公斤接受者體重/天範圍內，較佳在0.1-10 mg/公斤體重/天範圍內。較佳每天呈遞一次期望劑量，但可以在全日內以適宜間隔投與之兩次、三次、四次、五次、六次或更多次亞劑量來投用。

化合物可作為唯一活性藥劑來投與，或與其他可有益於治療神經病症之已知治療藥物組合投與。在任一情況下，投藥醫師皆可根據對所治療病症之一或多種症狀(例如藉由標準臨床量表或評價量測之運動或認知功能)之觀察藉由調整藥物投與之量及時間來提供預防性或治療性治療方法。關於調配及投與技術之細節詳述於科學及專利文獻中，例如參見Remington's Pharmaceutical Sciences之最新版本，Maack Publishing公司，Easton Pa。在可接受載劑中調配醫藥組合物後，可將其置於適宜容器中並加以標記以治療所指示病況。對於式(I)、(II)及(III)化合物之投與，該等標記可包括(例如)關於投與數量、頻度及方法之說明。

生物學實例

活體內方法

個體：在所有分析中使用雄性C57BL/6J小鼠(Charles River；20-25 g)，但前脈衝抑制(PPI)除外，其使用雄性DBA/2N小鼠(Charles River, 20-25g)。在所有研究中，以五隻/籠在12 h光/暗循環中飼養動

物，其中食物及水可隨意獲得。

條件回避反應：在市售回避箱(Kinder Scientific, Poway CA)中實施測試。將該等箱子分至兩個由拱門間隔之隔室中。隔室之每一側具有經裝備以施用足底電擊之電子格柵底板及頂燈。訓練由光(條件刺激)及隨後之電擊(非條件刺激)之反覆成對實施組成。在每次試驗中，光呈現5秒，隨後施加0.5 mA電擊，若小鼠穿梭至另一室則電擊終止，或在10秒後電擊終止。將試驗間隔設定為20秒。每個訓練及測試期由四分鐘之習慣化階段及隨後之30次試驗組成。用電腦記錄回避(小鼠在光呈現期間穿梭至另一側)、逃逸(小鼠在電擊呈現期間穿梭至另一側)及失敗(在整個試驗期間小鼠未穿梭)之次數。動物必須在兩個連續測試期中達到至少80%回避之標準才能包括在研究中。

PPI：將小鼠單獨置入測試室中(StartleMonitor, Kinder Scientific, Poway CA)。在背景噪聲程度於整個測試期中保持設定為65分貝(dB)之測試室中給予動物五分鐘之順應階段。在順應後，呈現四個120 dB脈衝持續40毫秒之連續試驗，然而在數據分析中不包括該等試驗。然後以隨機順序對小鼠實施五種不同類型之試驗：單獨施加脈衝(120 dB持續40毫秒)、無刺激、及三種不同前脈衝+脈衝試驗，其中前脈衝設定為持續20毫秒之67、69或74 dB，且在100毫秒後施加持續40毫秒之120 dB脈衝。每只動物在每個條件下接受12次試驗，總計60次試驗，平均試驗間隔為15秒。根據下式計算PPI百分比： $(1 - (\text{針對前脈衝+脈衝之恐慌反應}) / \text{針對單獨施加脈衝之恐慌反應}) \times 100$ 。

MK-801-誘導之多動症：在對測試室順應30 min後，將小鼠單獨置於測試籠中進行30 min之習慣化階段。在習慣測試籠後，經60 min記錄基線活動。然後短暫移出小鼠並投與測試化合物，且立即將其放回測試籠中。在測試時間前5 min，再次將小鼠短暫移出測試籠並投與MK-801(0.3 mg/kg，腹膜腔內投與，存於0.9%鹽水中)，且隨後立₅

即將其放回測試籠並經1小時記錄活動程度。根據以公分計之移動距離來量測活動程度(Ethovision跟蹤軟體, Noldus公司, Wageningen, Netherlands)。

癲癇症：將小鼠頭部向上置於設定為60度角之金屬絲網篩上，並記錄移動或改變姿勢之潛伏期。在每個時間點對動物實施三次試驗，每次試驗之間有30秒之中斷。

數據分析：使用單向或雙向ANOVA來評估各治療之間之總差異，且使用Tukey's事後比較測試或司徒登氏t測試(Student's t-test)來評估各治療組之間單向ANOVA之差異，且使用Bonferroni測試來評估雙向ANOVA。將統計顯著性之標準設定為 $p \leq 0.05$ 。

活體外方法

hPDE10A1酶活性：將50 μl 連續稀釋之人類PDE10A1酶樣品與50 μl [^3H]-cAMP一起培養20分鐘(在37°C下)。在Greiner 96深孔1 ml模座中實施反應。在20 mM Tris HCl pH7.4中稀釋酶，且在10 mM MgCl_2 、40 mM Tris.HCl pH 7.4中稀釋[^3H]-cAMP。藉由使PDE酶變性(在70°C下)來終止反應，此後藉由添加25 μl 蛇毒核苷酸酶並培養10分鐘(在37°C下)使[^3H]-5'-AMP轉化為[^3H]-腺苷。藉由添加200 μl Dowex樹脂自所填充cAMP或AMP中分離天然腺苷。將樣品振盪20分鐘，然後以2,500 r.p.m離心3分鐘。移出50 μl 上清液且將其添加至存於白色板(Greiner 96孔Optiplate)中之200 μl MicroScint-20中並振盪30分鐘，之後在Perkin Elmer TopCount閃爍計數器上進行讀取。

hPDE10A1酶抑制：為檢驗抑制特徵，將11 μl 連續稀釋之抑制劑添加至50 μl [^3H]-cAMP及50 μl 經稀釋人類PDE10A1中，且根據酶活性分析來實施分析。使用Prism軟體(GraphPad公司)來分析數據。本發明之代表性化合物展示於下表中。具有「A」值之化合物之 IC_{50} 值小於或等於50 nM。具有「B」值之化合物之 IC_{50} 值大於50 nM：

實例	名稱	hPDE10A1 IC ₅₀ 區帶
11	1-甲基-3-(吡啶-4-基)-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮	B
23	5,5-二甲基-4-(吡啶-4-基)-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-2(5H)-酮	A
26	7-(吡啶-4-基)-6-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4-氧雜螺[2.4]庚-6-烯-5-酮	B
33	4-(4-甲氧基苯基)-5,5-二甲基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-2(5H)-酮	A
73	4-(4-甲氧基苯基)-1,5,5-三甲基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2(5H)-酮	B
125	2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮	A
126	7-(4-甲氧基苯基)-6-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4-氧雜螺[2.4]庚-6-烯-5-酮	A
127	2,2-二甲基-5-(嘧啶-4-基)-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮	B
130	5-(2-羥基吡啶-4-基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮	A
131	5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮	A
132	5-(6-羥基吡啶-3-基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮	A
133	5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮	A
134	5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮	A
135	5-(3-氯-4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮	A
137	5-(5,5-二甲基-4-側氧基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4,5-二氫呋喃-2-基)-2-甲氧基苄腈	A
138	5-(4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮	A

141	4-(5,5-二甲基-4-側氧基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4,5-二氫呋喃-2-基)苄腈	A
147	5-(4-氯苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮	A
153	5-(4-氟苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮	A
154	2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)呋喃-3(2H)-酮	A
155	2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮	A
156	2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-5-(4-(2,2,2-三氟乙基)苯基)呋喃-3(2H)-酮	A
157	5-(4-乙氧基苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮	A
158	5-(4-異丙氧基苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮	B
159	5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮	A
161	5-(4-(環丙基甲氧基)苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮	B
162	2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-5-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮	A
166	5-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮	A
167	5-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮	A
169	2-(二氟甲氧基)-5-(5,5-二甲基-4-側氧基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4,5-二氫呋喃-2-基)苄腈	A
174	2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-5-(噻唑-4-基)呋喃-3(2H)-酮	A
164	2,2-二甲基-5-(4-硝基苯基)-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮	A
170	5-(4-(1H-四唑-1-基)苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮	A
249	2,2-二甲基-4-(吡啶-4-基)-5-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮	A

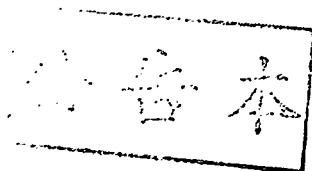
262	4-(4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基-5-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮	A
808	2,2-二甲基-4-(4-((5-甲基吡啶-2-基)甲氧基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮	A
809	4-(4-((3,5-二甲基吡啶-2-基)甲氧基)苯基)-2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮	A
810	4-(4-((6-氟喹啉-2-基)甲氧基)苯基)-2,2-二甲基-5-(吡啶-4-基)呋喃-3(2H)-酮	A
811	2,2-二甲基-5-苯基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮	A
812	1-甲基-3-嗎啉基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮	B
813	5-(4-羥基苯基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮	A
814	N-(4-(5,5-二甲基-4-側氧基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4,5-二氫呋喃-2-基)苯基)乙醯胺	A
815	N-(4-(5,5-二甲基-4-側氧基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4,5-二氫呋喃-2-基)苯基)甲烷磺醯胺	A
63	5,5-二甲基-4-(吡啶-4-基)-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2(5H)-酮	A
817	N-(4-(5,5-二甲基-4-側氧基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4,5-二氫呋喃-2-基)苯基)-N-(甲磺醯基)甲烷磺醯胺	A
818	2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-5-對甲苯基呋喃-3(2H)-酮	A
819	N-乙醯基-N-(4-(5,5-二甲基-4-側氧基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-4,5-二氫呋喃-2-基)苯基)乙醯胺	A
820	1-甲基-3-(4-側氧基六氫吡啶-1-基)-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮	B
821	5-(苯并[d]噁唑-5-基)-2,2-二甲基-4-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)呋喃-3(2H)-酮	A
822	4-(4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-5-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮	B
823	4-(4-甲氧基苯基)-5,5-二甲基-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡咯-2(5H)-酮	A
824	2-(吡啶-4-基)-3-(4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基)-1-氧雜螺[4.4]壬-2-烯-4-酮	A

【圖式簡單說明】

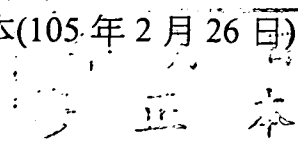
無

【符號說明】

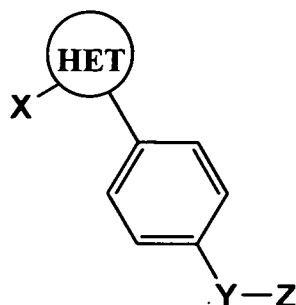
無



申請專利範圍



1. 一種式(I)化合物，

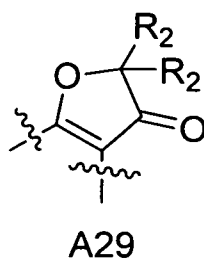


(I)

或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

HET係式A29之雜環



A29

且最左側基團連接至X基團；

X係吡啶基；

Y係-OCH₂-，其中Y基團之最右側基團與Z取代基相連；

Z係咪唑并[1,2-b]嗒嗪基；

每一R₂為甲基。

2. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之載劑或賦形劑。
3. 一種如請求項2之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以治療CNS病症之藥劑。

4. 一種如請求項2之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以治療進食障礙、肥胖症、強迫性賭博、性功能障礙、發作性睡病、睡眠障礙、糖尿病、代謝症候群或用於戒煙治療之藥劑。
5. 一種如請求項2之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以治療精神分裂症、感情分裂性精神病、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、肌張力障礙病況及遲發性運動障礙之藥劑。